

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

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

**БГМУ в авангарде медицинской науки и практики**

**Сборник научных трудов**

**Выпуск 6**

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

Минск  
2016

УДК 61:001] (091)  
ББК 5+72  
Б 11

Б 11 **БГМУ** в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский, О.К. Доронина. — Минск: ГУ РНМБ, 2016. — Вып. 6. — 292 с. — 121 табл., 92 ил.

ISSN 2519-2124

В сборнике представлены научные статьи, посвященные 95-летию Белорусского государственного медицинского университета, Дню белорусской науки. Рассмотрены результаты исследований, проведенные на современном этапе развития медицинской науки в области практического здравоохранения по решению проблем внутренних болезней, кардиологии, акушерства и гинекологии, гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, стоматологии, травматологии и ортопедии, медицинского и фармацевтического образования, военной медицины и др.

Издание рассчитано на широкий круг специалистов, преподавателей, аспирантов, студентов.

УДК 61:001]  
(091)  
ББК 5+72

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

**Рецензенты:**

д-р мед. наук, проф. Висмонт Ф.И.; д-р мед. наук, проф. Дедова Л.Н.; д-р мед. наук, проф. Жаворонок С.В.; д-р мед. наук, проф. Мохорт Т.В.; д-р мед. наук, проф. Сорока Н.Ф.; д-р мед. наук, проф. Кабак С.Л.; д-р мед. наук, проф. Карпов И.А.; д-р мед. наук, проф. Артишевская Н.И.; д-р мед. наук, проф. Походенько-Чудакова И.О.; д-р мед. наук, проф. Чудаков О.П.; д-р мед. наук, проф. Черствый Е.Д.; д-р мед. наук, проф. Скугаревский О.А.; д-р мед. наук, проф. Цапаева Н.Л.; д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д.; д-р мед. наук, проф. Недзьведь М.К.; д-р мед. наук, проф. Переверзев В.А.; д-р мед. наук, проф. Наумович С.А.; д-р мед. наук, проф. Шепелькевич А.П.; д-р мед. наук, доц. Трушель Н.А.; д-р мед. наук, проф. Токаревич И.В.; д-р мед. наук, проф. Руденок В.В.; д-р мед. наук, проф. Литвинова Т.М.; д-р мед. наук, проф. Терехова Т.Н.; д-р мед. наук, доц. Хрыщанович В.В.; канд. мед. наук, доц. Адаменко Е.И.; канд. мед. наук, доц. Алешкевич А.И.; канд. мед. наук, доц. Антонович Ж.В.; канд. мед. наук, доц. Бацукова Н.Л.; канд. мед. наук, доц. Безводицкая А.А.; канд. мед. наук, доц. Бобок Н.В.; канд. мед. наук, доц. Борисова Т.С.; канд. фарм. наук, доц. Борисевич С.Н.; канд. мед. наук, доц. Борщенская Т.И.; канд. мед. наук, доц. Буцель А.Ч.; канд. мед. наук, доц. Волчек А.В.; канд. мед. наук, доц. Герасименок Д.С.; канд. мед. наук, доц. Гончарик Т.А.; канд. мед. наук, доц. Городецкая О.В.; канд. мед. наук, доц. Григоренко Е.А.; канд. мед. наук, доц. Григорьева Н.К.; канд. мед. наук, проф. Денисов С.Д.; канд. биол. наук, доц. Замбрижский О.Н.; канд. мед. наук, доц. Канашкова Т.А.; зав. лаб. НИЧ Карапетян Г.М.; канд. мед. наук, доц. Кондрукевич О.В.; канд. мед. наук, доц. Корнелюк И.В.; канд. мед. наук, асс. Колб Е.Л.; канд. биол. наук, доц. Кузнецова О.А.; канд. мед. наук, доц. Логинова И.А.; канд. фарм. наук, доц. Мушкина О.В.; канд. мед. наук, доц. Новикова Р.А.; канд. мед. наук, доц. Павлович Т.П.; канд. мед. наук, доц. Панкратова Ю.Ю.; канд. мед. наук, доц. Патеюк И.В.; канд. фил. наук, доц. Петрова М.Н.; канд. мед. наук, доц. Пищинский В.А.; канд. мед. наук, доц. Прилуцкая В.А.; канд. мед. наук, доц. Полонейчик Н.М.; канд. мед. наук, доц. Портянко А.С.; канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.; канд. мед. наук, проф. Романовский И.В.; канд. мед. наук, доц. Семенов И.П.; канд. мед. наук, доц. Слипень В.В.; канд. мед. наук, доц. Твардовский В.И.; канд. мед. наук, доц. Шепетько М.Н.

ISSN 2519-2124

© Составление. УО БГМУ, 2016.  
© Оформление. ГУ «Республиканская  
научная медицинская библиотека», 2016.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ  
С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

*Александрович А.С.<sup>1</sup>, Пальцева А.И.<sup>1</sup>, Козич А.А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,  
Гродно, Республика Беларусь

**Реферат.** При изучении влияния на мозговой кровоток цитиколина у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза в основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей  $R_i$ ,  $P_i$  и  $S/D$  в бассейне средних мозговых артерий, в то время как в группе сравнения эти показатели имели незначительные улучшения. Данные ультразвуковых методов исследования прямолинейно коррелировали с данными клинических методов исследования. Побочных реакций при лечении цитиколином не выявлено. Применение препарата в течение 20 сут не сопровождалось токсическими эффектами. Суммируя данные, полученные в результате исследования, можно сделать вывод, что цитиколин является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения детей с гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) головного мозга в остром периоде.

**Ключевые слова:** гипоксия, новорожденный, нарушение мозгового кровотока, цитиколин.

**Введение.** Нарушение церебрального кровотока в настоящее время является одной из главных гипотез патогенеза гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных [1].

При гипоксии патологический процесс не ограничивается первичным очагом поражения, в итоге количество поврежденных нейронов оказывается значительно больше первоначального уровня, поэтому исход перинатальных повреждений становится очевидным лишь после года жизни новорожденного [2, 3].

Перинатальное гипоксическое поражение головного мозга — проблема, долгое время остающаяся в центре внимания исследователей как в нашей стране, так и за рубежом. ГИП в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем к неврологическим осложнениям. В настоящее время установлена тесная связь гипоксии с развитием энцефалопатии, гидроцефалии, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения у детей старшего возраста.

Согласно статистическим данным у половины новорожденных, которые антенатально или интранатально имели системную гипоксию, развиваются морфологические и функциональные нарушения со стороны ЦНС [4, 5].

Важный вклад в патогенез заболевания вносят изменения церебральной гемодинамики. Так, увеличение кровенаполнения бассейнов мозговых сосудов приводит к развитию внутричерепной гипертензии. Гиперперфузия сосудистых сплетений, в свою очередь, ведет к повышению образования спинномозговой жидкости. В то же время данные о мозговом кровотоке у новорожденных, перенесших гипоксию, достаточно противоречивы.

Для диагностики мозгового кровотока у новорожденных в настоящее время используется доплерометрия сосудов головного мозга с последующей оценкой индекса резистентности, который является наиболее информативным показателем, отражающим периферическое сопротивление сосудов. Существует прямая взаимосвязь между индексом резистентности в мозговых сосудах и истинным мозговым кровотоком, измеренным с помощью позитронно-эмиссионной томографии и радиоактивного ксенона-133, что позволяет использовать индекс резистентности для оценки мозгового кровотока [6].

Гипоксическим поражениям ЦНС у новорожденных свойственна стадийность течения: чередование эпизодов ишемии и постишемической гиперемии с последующим периодом длительной умеренной ишемизации головного мозга.

В связи с этим интересным с практической точки зрения представляется влияние на мозговой кровоток церебропротектора цитиколина, являющегося природным соединением, содержащимся в организме, а также участие его в обновлении структуры нервной ткани и улучшении метаболизма головного мозга.

**Цель работы** — изучение обоснованности применения и эффективности влияния на мозговой кровоток цитиколина у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 89 доношенных новорожденных со сроком гестации от 266 до 279 дней с массой тела от 2910,0 до 3680,0 г. Все пациенты находились под динамическим клиническим наблюдением с ежедневной оценкой неврологического статуса и тяжести состояния.

**Критерии включения:** перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия, подтвержденная результатами кардиотокографических и ультразвуковых исследований в динамике во II и III триместрах беременности, наличие клинических проявлений поражения ЦНС.

Все пациенты были распределены на 3 группы. Новорожденные всех групп были сопоставимы по полу, сроку гестации, массе при рождении, степени поражения ЦНС, тяжести состояния, которое оценивалась ежедневно по шкале NEOMOD. Отсутствовали значимые различия в оценке по шкале АПГАР на 1 и 5 мин.

Основную группу (группа № 1) составили 45 детей, у которых была диагностирована патология ЦНС: перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) I-II ст. у 6, ПВК III ст. — у 4-х пациентов. У 25 новорожденных диа-

гностированы ультразвуковые признаки ишемии перивентрикулярных областей. В группе у 24 пациентов отмечалась венгерулодилатация различной степени.

В комплексную терапию новорожденным группы № 1 был включен цитиколин в дозе 100 мг/кг внутривенно 1 раз/сут длительностью 10 дней, а после стабилизации состояния и при энтеральной нагрузке данный препарат назначался перорально еще в течение 10 дней. Применение препарата цитиколин осуществлялось в соответствии с решением консилиума врачей и после обязательного письменного информированного согласия матери на лечение ребенка.

Группу сравнения (группа № 2) составили 24 новорожденных, которые получали базовую терапию. В 4 случаях было выявлено ПВК I–II ст., в 2-х — ПВК III ст., ультразвуковые признаки ишемии перивентрикулярных областей обнаружены у 12 пациентов, венгерулодилатация — у 18.

Контрольную группу (группа № 3) составили 20 здоровых новорожденных, родившихся от практически здоровых матерей, беременность и роды у которых протекали без патологии.

В работе использовались следующие методы исследования:

- клинический — ежедневная оценка общего состояния и неврологического статуса. Оценивались переход из одного поведенческого состояния в другое, активный и пассивный мышечный тонус, рефлексы периода новорожденности, сухожильные рефлексы, вегетативные нарушения, наличие судорог, явления гипертензионного синдрома;

- нейросонографический (НСГ) — УЗ-сканирование головного мозга в стандартных плоскостях. Оценивались качественные и количественные изменения со стороны наружных и внутренних ликворных пространств, паренхимы головного мозга, сосудистых сплетений;

- доплерографический — исследование скоростей мозгового кровотока.

НСГ проводились аппаратом экспертного класса VOLUSON 730 «Expert» (фирмы General Electric, США) с электронным микроконвексным датчиком с частотой 7–12 МГц в 1-е сут жизни с динамическим повтором 1 раз в 3 дня, доплерография сосудов головного мозга — до начала лечения, через 10 и 20 дней. Определялся кровоток в средних мозговых артериях слева и справа. При анализе доплеровской кривой оценивались:

- максимальная систолическая скорость кровотока;
- конечная диастолическая скорость кровотока;
- систоло-диастолическое соотношение;
- индекс резистентности (RI);
- пульсационный индекс (PI).

Индекс резистентности — отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости кровотока — определяется по формуле  $Ri = (Vs - Vd) / Vs$ , отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения.

Пульсационный индекс — отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости кровотока — высчитывается по формуле  $Pi = (Vs - Vd) / V_{aver}$ , отражает упругоэластические свойства сосуда и сопротивление кровотоку.

Статический анализ полученных результатов проводился при помощи пакета стандартных статистических программ.

**Результаты и их обсуждение.** При ультразвуковом исследовании новорожденных выявлены повреждения ЦНС различной степени тяжести (таблица 1).

Таблица 1. — Изменения ЦНС у новорожденных при ультразвуковом исследовании

Ультразвуковая патология	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 24)
ВЖК I–II ст.	6	4
ВЖК III ст.	4	2
Церебральная ишемия	25	12
Без структурных изменений	10	6

У новорожденных основной группы и группы сравнения перивентрикулярные кровоизлияния колебались от изолированных субэпендимальных (1 ст.) до геморагий в полость желудочков мозга.

Ранние ультразвуковые проявления церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у 25 новорожденных основной группы и 12 новорожденных группы сравнения были представлены зонами повышенной эхогенности в проекции наружных углов боковых желудочков, а именно латеральных отделов передних и нижних рогов, области желудочковых треугольников. Повышение эхогенности перивентрикулярной паренхимы мозга достигало степени эхогенности сосудистых сплетений боковых желудочков и костных структур. Процесс всегда был двухсторонним и симметричным.

По данным доплерографии, перед началом терапии вазоконстрикторное нарушение мозгового кровотока в бассейне ПМА, БА, ВСА от умеренного до значительного определялось одинаково часто в обеих группах новорожденных, перенесших гипоксию (27,8 и 28,9% соответственно,  $p > 0,05$ ).

К концу 20-дневного курсового лечения цитиколином происходила нормализация сосудистого тонуса (таблица 2).

На 3–5-е сут после рождения у новорожденных как группы № 1, так и группы № 2 наблюдалось повышение  $R_i$ ,  $P_i$  и  $S/D$  в бассейне средних мозговых артерий, что свидетельствовало о наличии вазоспазма мозговых артерий с возможной ишемией мозгового вещества.

После лечения на 20-е сут в группе № 1 наблюдалось статистически значимое улучшение показателей  $R_i$  и  $S/D$  в бассейне средних мозговых артерий, сравнимое с группой № 3, в то время как в группе контроля эти показатели имели незначительные улучшения.

Показатели гемодинамики в передних мозговых артериях и в вене Галена в обеих группах наблюдения не имели статистически значимой разницы.

В результате исследования была отмечена опережающая редукция вентрикулодилатации у 5 детей, получавших цитиколин, в то время как в группе контроля степень вентрикулодилатации в течение 20 дней достоверно не изменилась.

Таблица 2. — Средние показатели мозговой гемодинамики в бассейне средних мозговых артерий

Группы	$R_i$		$P_i$		$S/D$	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
Группа № 1 до лечения на 3–5-е сут жизни	0,75±0,03	0,76±0,06	1,21±0,04	1,27±0,06	3,51±0,15	3,68±0,17
Группа № 1 после лечения на 20-е сут жизни	0,66±0,01*	0,64±0,02*	1,1±0,06	1,1±0,05	3,01±0,23*	3,04±0,28*
Группа № 2 (контроль) на 3–5-е сут жизни	0,73±0,01	0,77±0,02	1,22±0,06	1,28±0,05	3,48±0,23	3,64±0,28
Группа № 2 (контроль) на 20-е сут жизни	0,71±0,01	0,74±0,01	1,20±0,05	1,25±0,06	3,22±0,20	3,54±0,23
Группа № 3 (здоровые) на 3–5-е сут жизни	0,64±0,02	0,66±0,01	1,10±0,05	1,10±0,06	3,14±0,28	3,03±0,25
Группа № 3 (здоровые) на 20-е сут жизни	0,6 ±0,02	0,62±0,01	1,00±0,05	0,99±0,05	3,11±0,26	3,00±0,23
Примечание — * — достоверность $p < 0,05$ .						

Данные ультразвуковых методов исследования прямолинейно коррелировали с данными клинических методов исследования.

Побочных реакций при лечении цитиколином не выявлено. Применение препарата в течение 20 сут не сопровождалось токсическими эффектами.

**Заключение.** При изучении влияния цитиколина на мозговой кровоток у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза выявлено, что назначение цитиколина в остром периоде поражения ЦНС способствует скорейшей нормализации мозгового кровотока в сравнении с контрольной группой. После лечения на 20-е сут в основной группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей  $R_i$  (с 0,75±0,03 до 0,66±0,01 справа и с 0,76±0,06 до 0,64±0,02 слева) и  $S/D$  (с 3,51±0,15 до 3,01±0,23 справа и с 3,68±0,17 до 3,04±0,28 слева) в бассейне средних мозговых артерий, сравнимое с группой «здоровые», в то время как в группе «контроль» эти показатели не имели статистически значимого улучшения. Более быстрая редукция вазоконстрикции в основных артериальных бассейнах, чем при традиционном лечении свидетельствует об эффективности влияния цитиколина на мозговой кровоток у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза. Применение цитиколина в данном случае приводит к уменьшению выраженности ультразвуковых и клинических симптомов внутричерепной гипертензии. У 50% новорожденных, получавших цитиколин, выявлено опережающее уменьшение вентрикулодилатации в сравнении с контрольной группой. Цитиколин у новорожденных с нарушением мозгового кровообращения гипоксического генеза и снижением церебрального кровотока необходимо включать в комплексную терапию с 1-й недели жизни курсом не менее 20 дней (под контролем доплерометрии сосудов головного мозга).

Данные, полученные в результате исследования, свидетельствуют, что цитиколин является препаратом выбора, эффективным и безопасным для лечения новорожденных с ГИП головного мозга в остром периоде.

#### Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных / Ю.И. Барашнев. — М.: Три-ади-Х, 1998. — С. 373–432.
2. Барашнев, Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений у новорожденных и детей первого года жизни / Ю.И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 1. — С. 7–13.
3. Яцки, Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей с перинатальными поражениями ЦНС / Г.В. Яцки // Леч. врач. — 2007. — № 7. — С. 23–26.
4. Блинов, Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС / Д.В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — № 2. — С. 512.
5. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.

6. Александрович, А.С. Диагностика внутриутробных гипоксических состояний и их влияние на мозговой кровоток у новорожденных детей / А.С. Александрович, А.И. Пальцева, С.В. Мышкин // Актуальные вопросы перинатологии: сб. науч. тр. обл. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / редкол.: Л.В. Гутикова [и др.]. — Гродно: ГрГМУ, 2015. — С. 22–25.

## EFFICIENCY NOOTROPIC THERAPIES OF NEWBORNS WITH HYPOXIC CEREBRAL CIRCULATION DISTURBANCE

*Aleksandrovich A.S.<sup>1</sup>, Paltseva A.I.<sup>1</sup>, Kozich A.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Establishment of Public Health “Grodno Region Clinical Perinatal Centre”, Grodno, Republic of Belarus*

At studying of citicoline influence on a cerebral blood stream at newborns with hypoxic cerebral circulation disturbance in the basic bunch statistically significant enriching of indicators Ri, Pi and S/D in cerebral medium arteries while in control bunch these indicators had minor improvements was observed. Data of ultrasonic methods of research rectilinearly correlated with data of clinical methods of research. Side reactions at treatment citicoline it is not taped. Application of a preparation within 20 days was not accompanied by toxic effects. Summarizing the data received in findings of investigation, it is possible to draw a conclusion, that citicoline is a preparation, that is effective and safe for treatment of children with a hypoxic-ischemic lesion of a brain in the acute season.

**Keywords:** hypoxia, newborn, disturbance of a cerebral blood flow, citicoline.

Поступила 28.06.2016

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДЕПУЛЬПИРОВАНИЯ ЗУБОВ ПО ОРТОПЕДИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

*Беляй А.М., Петражицкая Г.В.*

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

**Реферат.** Вопрос протезирования ортопедическими конструкциями с опорой на витальные зубы является актуальным. Зачастую врачи-стоматологи-ортопеды предпочитают депульпировать опорные зубы во избежание осложнений, не смотря на то, что многие исследователи указывают на преимущества витальных зубов перед депульпированными.

**Цель работы** — анализ основных причин депульпирования зубов по ортопедическим показаниям. Работа условно разделена на 4 части:

1. Исследование количества, структуры и динамики роста металлокерамических зубных протезов, изготовленных в Республике Беларусь в 2010–2015 гг., на основании архивных данных РКСП.

2. Анализ результатов использования МКБ-10 в практическом здравоохранении при постановке диагноза пациенту при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям на основании анкетирования врачей стоматологов-терапевтов.

3. Анализ количества зубов, подвергшихся эндодонтическому лечению в зависимости от диагноза, на основании клинического обследования пациентов, направленных врачом-стоматологом-ортопедом для депульпирования зубов перед ортопедическим лечением.

4. Анализ причин удаления зубов, покрытых искусственными коронками, в зависимости от диагноза на основании данных ретроспективного анализа стоматологических амбулаторных карт.

**Ключевые слова:** анкетирование, депульпирование, металлокерамические протезы, МКБ-10, стоматологическая амбулаторная карта.

**Введение.** Проблема депульпирования зубов при протезировании пациентов до сих пор является актуальной. В большинстве случаев удаление пульпы проводят при протезировании металлокерамическими конструкциями, хотя это бывает не всегда обоснованно. По данным российских исследователей (Боровский Е.В., Ашмарин А.Н., 2007), 97% зубов под металлокерамическими конструкциями депульпированы. Данная ситуация при протезировании металлокерамическими конструкциями, как правило, обусловлена тем, что врачи-стоматологи-ортопеды опасаются проблем, возникающих в процессе работы с витальными зубами. В первую очередь это связано с необходимостью применения анестезии, защитных покрытий и изготовлением провизорных коронок. К проблемам также можно отнести повышенную чувствительность обработанных зубов вследствие открытия дентинных канальцев, в результате чего пульпа подвергается воздействию химических, физических раздражителей, бактерий и продуктов их жизнедеятельности, что может привести к ее гиперемии и даже развитию острого или хронического пульпита [1, 3, 4].

Протезирование с опорой на витальные зубы имеет ряд преимуществ, из которых основным является отсутствие осложнений, связанных с качеством эндодонтического лечения. Сложное строение системы корневых каналов, наличие дельт, ответвлений создают трудности в процессе препарирования и obturation. Для успешного лечения необходимо использование эффективной системы изоляции операционного поля (коффердам), до-

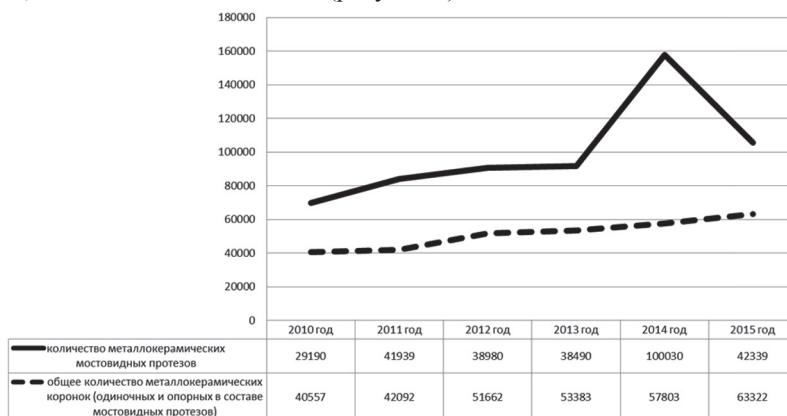
рогостоящего эндодонтического инструментария и оборудования, обязательным также является осуществление рентгенологического контроля. Однако даже соблюдение всех вышеперечисленных условий не может на 100% гарантировать отсутствие осложнений после эндодонтического лечения [2]. Данные зарубежных ученых (Palmqvist S., Swartz B., 1998), основанные на 15-летних наблюдениях за различными ортопедическими конструкциями на витальных и депульпированных зубах, свидетельствуют в пользу сохранения пульпы при использовании его в качестве опоры [6, 7]. Эти исследования показали, что возможность неудачи в случаях, когда опора осуществляется на депульпированные зубы, выше, чем при использовании витальных зубов. Согласно полученным данным, наибольшее количество неудач наблюдалось при использовании депульпированных зубов в качестве дистальных опор мостовидных протезов, в протезах с консольными сегментами, а также в комбинированных протезах с жесткой фиксацией [2]. Более высокий процент осложнений по сравнению с витальными зубами ученые объясняют повреждением тканей апикального периодонта и нарушением его амортизирующей функции в результате эндодонтического лечения, поэтому депульпированные зубы хуже переносят повышенные нагрузки по сравнению с витальными.

Ряд российских авторов (Каламаров Х.А., Князева М.Б., Лебедеко И.Ю.) также считают, что протезирование с использованием витальных зубов предпочтительнее, а депульпировать опорные зубы необходимо только по строгим показаниям [3, 5].

**Материалы и методы.** Работа условно разделена на 4 части.

Часть 1: исследование количества, структуры и динамики роста металлокерамических зубных протезов, изготовленных в Республике Беларусь в 2010–2015 гг., на основании архивных данных РКСП.

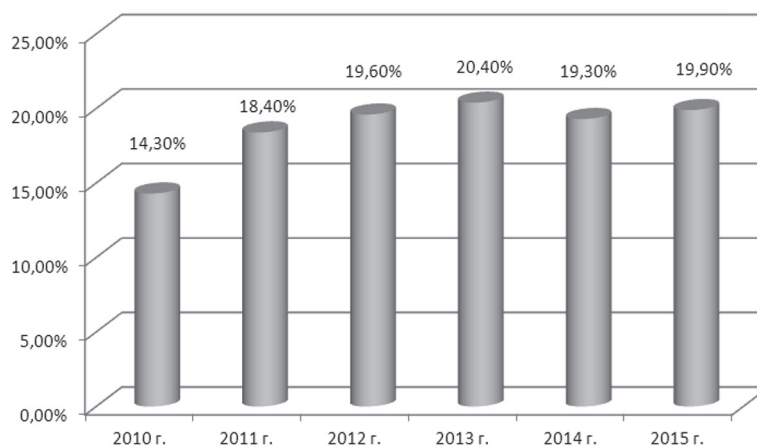
Общее количество металлокерамических коронок (одиночных и опорных в составе мостовидных протезов) возросло за 2010–2015 гг. приблизительно в 1,6 раза, составив в 2010 г. — 40557 единиц, в 2015 г. — 63322 единицы. Количество металлокерамических мостовидных протезов за этот период возросло в 1,5 раза: в 2010 г. их было 29190 единиц, в 2015 г. — 42339 единиц (рисунок 1).



**Рисунок 1. — Динамика количества металлокерамических зубных протезов, изготовленных в Республике Беларусь в 2010–2015 гг.**

Удельный вес металлокерамических коронок в структуре всех изготавливаемых видов несъемных протезов за последние 6 лет возрос в 1,8 раза. В 2010 г. он составил 21,6%, а в 2015 г. — 38,1%.

Количество зубов, подвергшихся депульпированию по ортопедическим показаниям, в последнее время также возросло, в 2010 г. данный показатель составил 14,3% от общего количества зубов, подвергшихся эндодонтическому лечению, в 2015 г. — 19,9% (рисунок 2).



**Рисунок 2. — Доля зубов, депульпированных по ортопедическим показаниям, от общего количества зубов, подвергшихся эндодонтическому лечению**

Часть 2: анализ результатов использования МКБ-10 в практическом здравоохранении при постановке диагноза пациенту при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям на основании анкетирования врачей-стоматологов-терапевтов.

Анкетирование проведено индивидуально, анкеты заполнялись респондентами самостоятельно. Полученные результаты обработаны методами описательной статистики. Обработка данных осуществлялась при помощи компьютерной программы KonSi-SimpleAnketter. В анкетировании приняли участие 35 врачей-стоматологов-терапевтов (средний стаж работы составил 8,5 года). Для анкетирования была использована специально разработанная для данного исследования анкета, состоящая из 4 вопросов, на 3 из которых были представлены варианты ответа, а ответ на последний вопрос было предложено вписать самостоятельно (таблица 1).

Таблица 1. — Пример анкеты, предоставленной респондентам для заполнения

<p>1. При депульпировании зубов с целью протезирования, чем Вы руководствуетесь?</p> <p>- направлением врача-стоматолога-ортопеда (13 респондентов, 37,2 %);</p> <p>- направлением врача-стоматолога-ортопеда с учетом клинической ситуации (22 респондента, 62,8 %)</p>
<p>2. Приходилось ли Вам в процессе подготовки к ортопедическому лечению проводить эндодонтическое лечение интактного зуба без сопутствующей патологии?</p> <p>- да (34 респондента, 97,2 %);</p> <p>- нет (1 респондент, 2,8 %)</p>
<p>3. Используете ли Вы при постановке диагноза инструкцию по применению «Метод определения показаний для депульпирования зубов», разработанную ГУО «БелМАПО» и УО «БГМУ» и утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь?</p> <p>- да, использую (6 респондентов, 17,2 %);</p> <p>- нет, не использую (29 респондентов, 82,8 %)</p>
<p>4. Какой диагноз вы заносите в амбулаторную стоматологическую карту при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям? (впишите ответ)</p>

Согласно полученным данным, большинство врачей-стоматологов-терапевтов (62,3%) при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям обязательно учитывают клиническую ситуацию.

В процессе своей работы 97,2% респондентов приходилось депульпировать витальные зубы без сопутствующей патологии по ортопедическим показаниям, лишь 2,8% врачей с данной проблемой не сталкивались.

Инструкция по применению «Метод постановки диагноза при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям», утвержденная приказом Министерства здравоохранения № 131-1114 от 20.01.2015 и разработанная Государственным учреждением образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и учреждением образования «Белорусский государственный медицинский университет», предназначена для постановки диагноза в соответствии с «Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10, X пересмотр) врачами-стоматологами-терапевтами, врачами-стоматологами-ортопедами, врачами-стоматологами общей практики при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям. По результатам анкетирования 83% респондентов не используют вышеуказанную инструкцию по применению.

При анализе поставленных и внесенных в стоматологическую амбулаторную карту диагнозов при депульпировании получены следующие результаты:

- травматический пульпит (11 респондентов, 31,4%);
- травматический пульпит по ортопедическим показаниям (5 респондентов, 14,3%);
- острый пульпит (4 респондента, 11,4%);
- пульпит (1 респондент, 2,9%);
- другой уточненный пульпит (3 респондента, 8,6%);
- хронический апикальный периодонтит (2 респондента, 5,7%);
- хронический пародонтит (маргинальный периодонтит) (2 респондента, 5,7%);
- феномен Попова–Годона (4 респондента, 11,4%);
- осложненный кариес (3 респондента, 8,6%).

Рассмотрим диагнозы «травматический пульпит», «травматический пульпит по ортопедическим показаниям», «острый пульпит». Причиной неинфекционного пульпита чаще всего является острая механическая травма твердых тканей зуба. Механическое воздействие возможно при ударе с отколом или без откола части твердых тканей зуба; при неправильном препарировании кариозных полостей (вскрытие рога пульпы при среднем или глубоком кариесе из-за незнания топографии полости зуба, его дислокации или индивидуальных особенностей); при механической обработке коронки зуба под ортопедические конструкции.

При диагностировании врач-специалист констатирует факт, что препарирование зубов под искусственные коронки проводится врачом-стоматологом-ортопедом без учета топографических особенностей либо без знания зон безопасности (по Аболмасову Н.Г., Ключеву Б.С.) с полным несоблюдением техники работы и отсутствием должного оснащения рабочего места. На самом деле данное утверждение не соответствует действительности. Диагноз «травматический пульпит», поставленный пациенту только после осмотра и консультации врача-стоматолога-ортопеда, вообще неправилен, т. к. для него нет оснований. Если специалист диагности-



рует это, то имеет в виду, что травму зубу нанесет он сам с целью депульпирования, и данный пульпит является ятрогенным.

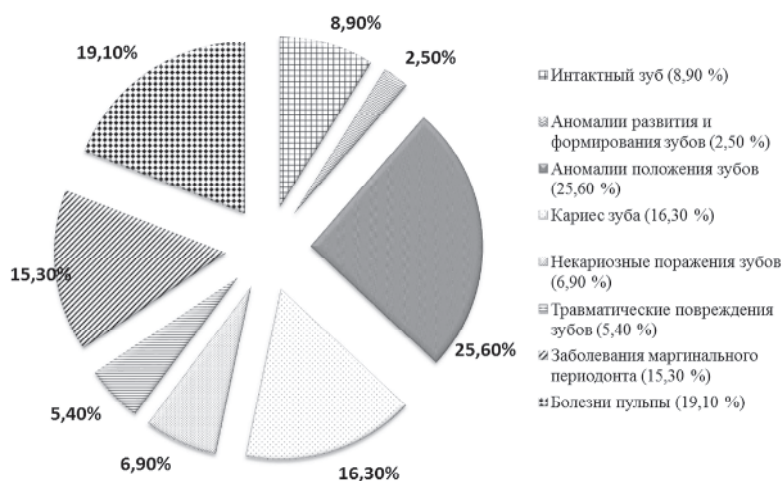
Диагноз «депульпирование по ортопедическим показаниям» по сути является абсолютно верным, однако он не отражает состояние зуба, клиническую картину, а является лишь определением врачебных манипуляций. Данный диагноз отсутствует в МКБ-10.

Диагноз «другой уточненный пульпит» рекомендовано применять во многих учреждениях здравоохранения. Следует заметить, что выставляя данный диагноз интактным зубам, зубам с некариозными поражениями, аномалиями положения и развития, пролеченным по поводу кариеса и без сопутствующей симптоматики воспаления пульпы, заранее осознанно завышаются показатели осложненного кариеса. Такие данные свидетельствуют о высоких показателях вторичной профилактики, о высокой лечебной нагрузке и сложности работы врача-стоматолога. В «Листок ежедневного учета работы врача-стоматолога», утвержденный приказом министерства здравоохранения Республики Беларусь № 24 от 14.01.2011 (формы 037/у-10), врач-стоматолог вносит все диагнозы, и при суммарном анализе общего объема работы данного лечебного учреждения случаев осложненного кариеса получается гораздо больше, чем есть в действительности.

Часть 3: анализ количества зубов, подвергшихся эндодонтическому лечению в зависимости от диагноза, на основании клинического обследования пациентов, направленных стоматологом-ортопедом для депульпирования зубов перед ортопедическим лечением.

Обследованы 45 пациентов УЗ «13-я городская стоматологическая поликлиника» в возрасте от 35 до 55 лет, которые были направлены врачом-стоматологом-ортопедом для депульпирования зубов перед ортопедическим лечением (металлокерамический несъемный протез). Общее количество зубов, подлежащих депульпированию, составило 203. В наблюдениях был поставлен следующий диагноз:

- интактный зуб — 18;
- аномалии развития и формирования зубов — 5;
- аномалии положения зубов — 52;
- кариес зуба — 33;
- некариозные поражения зубов — 14;
- травматические повреждения зубов — 11;
- заболевания маргинального периодонта — 31;
- болезни пульпы — 39 (рисунок 3).



**Рисунок 3. — Анализ количества зубов пациентов, направленных врачом-стоматологом-ортопедом для депульпирования, в зависимости от диагноза**

В 8,9% случаев зубы были интактными без сопутствующей патологии.

Часть 4: анализ причин удаления зубов, покрытых искусственными коронками, в зависимости от диагноза на основании данных ретроспективного анализа стоматологических амбулаторных карт.

Для исследования были отобраны 156 стоматологических амбулаторных карт, в которых был указан факт удаления по той или иной причине 169 зубов, покрытых искусственной коронкой (в рамках оказания неотложной стоматологической помощи). Из них были отобраны лишь 43 стоматологические амбулаторные карты, что составляет 27,6% от общего числа, в которых четко были описаны жалобы, локальный статус, диагноз, дано описание рентгенологического снимка до хирургического вмешательства. Остальные стоматологические амбулаторные карты признаны неинформативными для исследования. При ретроспективном анализе стоматологических амбулаторных карт нами учитывались следующие параметры: подвергался ли удаленный зуб эндодонтическому лечению, причина удаления, анализ частоты развития осложнений, возникших после депульпирования зубов, а также дальнейшее использование зубов в целях ортопедического лечения (таблица 2).

Таблица 2. — Анализ причин удаления зубов, покрытых искусственными коронками, в зависимости от диагноза

Диагноз при удалении зуба	Удаленный зуб ранее эндодонтически лечен	Удаленный зуб ранее эндодонтически не лечен
Маргинальный периодонтит (болезни пародонта)	7	4
Хронический апикальный периодонтит	4	1
Периапикальный абсцесс со свищем	8	2
Периапикальный абсцесс без свища	14	3
Всего	33	10

В результате 76,7% удаленных зубов, покрытых искусственными коронками, ранее подвергались эндодонтическому лечению, а 23,3 % — не подвергались. Основной причиной удаления зубов в рамках оказания неотложной стоматологической помощи стали воспалительные процессы в апикальном периодонте (хронический апикальный периодонтит — 5 зубов (11,6%), периапикальный абсцесс со свищем — 10 зубов (23,3%), периапикальный абсцесс без свища — 17 зубов (39,5%)). Анализ частоты развития осложнений, возникших после депульпирования зубов, а также дальнейшее использование зубов для целей ортопедического лечения, по данным медицинской документации, является затруднительным (из-за малого количества записей в стоматологических амбулаторных картах, а также единичных задокументированных случаев осложнений).

#### **Результаты и их обсуждение.**

1. Ежегодно количество металлокерамических коронок и мостовидных протезов, изготавливаемых в Беларуси, растет. За 2010–2015 гг. общее количество металлокерамических коронок увеличилось в 1,6 раза, мостовидных протезов — в 1,5 раза.

2. Большинство врачей-стоматологов-терапевтов (62,8%) депульпируют зубы по направлению врача-стоматолога-ортопеда только при наличии показаний.

3. Абсолютному большинству врачей-стоматологов-терапевтов (97,2%) в процессе своей работы приходилось депульпировать витальные зубы без сопутствующей патологии по ортопедическим показаниям.

4. 82,8% врачей-стоматологов-терапевтов не используют внедренную в учреждения здравоохранения инструкцию по применению «Метод определения показаний для депульпирования зубов».

5. Анализ результатов использования МКБ-10 в практическом здравоохранении выявил наличие определенных трудностей у врачей-стоматологов при постановке диагноза пациенту при депульпировании зубов по ортопедическим показаниям. Использование врачами диагнозов «травматический пульпит», «травматический пульпит по ортопедическим показаниям», «острый пульпит» при депульпировании зубов по направлению врача-стоматолога-ортопеда противоречит протоколам, а «депульпирование по ортопедическим показаниям» вообще не фигурирует в МКБ-10.

6. В 8,9% случаев направлений врачом-стоматологом-ортопедом для депульпирования зубов по ортопедическим показаниям зубы были интактными без сопутствующей патологии.

7. Большинство удаленных зубов (76,7%), покрытых искусственными коронками, ранее подвергались эндодонтическому лечению. Основной причиной удаления зубов, покрытых искусственными коронками, в рамках оказания неотложной стоматологической помощи стали воспалительные процессы в апикальном периодонте.

8. Анализ частоты развития осложнений, возникших после депульпирования зубов, а также дальнейшее использование зубов в целях ортопедического лечения, по данным медицинской документации является затруднительным (из-за малого количества записей в картах, а также единичных задокументированных случаев осложнений). Последнее может быть связано с возможностью пациента обратиться за медицинской помощью в любое стоматологическое учреждение. Косвенно о наличии осложнений можно судить по высокому проценту эндодонтических вмешательств по поводу воспалительных процессов в области периапикальных тканей.

**Заключение.** Немаловажными критериями оценки качества лечения пациентов стоматологического профиля, развития стоматологии как науки является соответствие методик и видов оказываемой помощи, современным функциональным и эстетическим требованиям. В ортопедической стоматологии, в частности, замещение дефектов зубных рядов посредством изготовления и фиксации съемных и несъемных конструкций должно быть направлено на восстановление функций жевания, речеобразования и достижение эстетического эффекта. Достижение цели ортопедического лечения зависит от правильности выбора конструкций, рациональной подготовки к протезированию, сроков адаптационных процессов к изготовленным зубным протезам.

Большое количество разногласий отечественных и зарубежных ученых, практических врачей вызвано вопросом о целесообразности депульпирования зубов, которые планируется использовать в качестве опорных при протезировании металлокерамическими, металлокомпозитными, цельнолитыми конструкциями. Имеются рекомендации о необходимости депульпирования опорных зубов перед осуществлением их препарирования. Однако многие отечественные и зарубежные исследователи и практические врачи обоснованно возражают против девитализации зубов.

Доказано, что девитализация зубов приводит к понижению нативных и функциональных свойств органической матрицы, которая обеспечивает процессы минерализации и реминерализации. Впоследствии коронковая часть девитализированных зубов разрушается в 38,9–45,3% случаев. Известны данные результатов исследований, свидетельствующих о том, что опорные зубы, подвергавшиеся депульпированию, нередко могут являться очагами хронического воспаления. В результате воспалительной реакции периапикальных тканей таких зубов возникает необходимость снятия ортопедических конструкций.

Наиболее обоснованным и целесообразным, на наш взгляд, является предложение депульпировать зубы по строго определенным показаниям.

Проблема сохранения витальности зубов при ортопедическом лечении является актуальной для Республики Беларусь. Качество стоматологической помощи зависит не только от квалификации и профессионального уровня специалистов, но и во многом от материально-технической базы. На данный момент существует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и разработки алгоритмов подготовки витальных зубов под металлокерамические и другие виды конструкций.

#### Литература

1. Арутюнов, С.Д. Одонтотрепарирование под ортопедические конструкции зубных протезов / С.Д. Арутюнов, И.Ю. Лебеденко. — М., 2007. — 79 с.
2. Гога, Р. Использование эндодонтически леченых зубов в качестве опоры для коронок, несъемных и съемных частичных протезов / Р. Гога, Д. Пургон // Квинтэссенция. — 2007. — № 2.
3. Каламкар, Х.А. Ортопедическое лечение с применением металлокерамических протезов / Х.А. Каламкар. — М., 1996. — 176 с.
4. Каливрадзян, Э.С. Способы сохранения твердых тканей зубов с жизнеспособной пульпой под опору для несъемных конструкций протезов / Э.С. Каливрадзян, Д.В. Алабовский // Современная ортопедическая стоматология. — 2006. — № 5. — С. 30–33.
5. Лебеденко, И.Ю. Показания к депульпированию зубов при планировании ортопедического лечения / И.Ю. Лебеденко, А.Б. Перегудов, С.М. Вафин // Стоматология для всех. — 2001. — № 2. — С. 12–17.
6. Palmqvist, S. Artificial crowns and fixed partial dentures 18 to 23 years after placement / S. Palmqvist, B. Swartz // Int. J. Prothodont. — 1993. — Vol. 6, № 3. — P. 279–285.
7. Decock, V. 18-year longitudinal study of cantilevered fixed restorations / V. Decock, K. De Nayer, J. De Boever // Int. J. Prothodont. — 1996. — Vol. 9, № 4. — P. 331–340.

### RELEVANCE OF THE PROBLEM OF PULPREMOVAL DURING PREPARATION FOR PROSTHETICS

*Beliay A.M., Petrazhytskaya G.V.*

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

The question of making prosthesis with a support on vital teeth is actual. Frequently dentists prefer remove pulp in order to avoid complications, in spite of a vital teeth. The aim of study is to carry out the analysis of the main reasons of endodontic treatment of teeth in order to prepare oral cavity for prosthetics with oral fixed dentures. All research is divided into 4 parts: 1) quantitative analysis, research of structure and dynamics of growth of the metal-ceramic dental prostheses made in Belarus in 2010–2015 on the basis of contemporary records of Republican Dental Clinic; 2) analysis of using the ICD-10 in practical health care in order to prepare oral cavity for prosthetics with oral fixed dentures on the basis of questioning of dentists; 3) quantitative analysis of teeth depending on a diagnosis on the basis of clinical inspection of patients which were referred on pulp removal; 4) analysis of reasons for extractions of teeth under a dental crown depending on the diagnosis on the basis of retrospective research of patient's dental history.

**Keywords:** questioning, pulp removal, metal-ceramic prosthesis, ICD-10, patient's dental history.

Поступила 23.05.2016

### МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТРАТЕГИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

*Бородин Г.Л., Кривонос П.С.*

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

**Реферат.** Представлена история создания и развития международных стратегий по предупреждению распространения туберкулеза (на основе анализа отчетных документов ВОЗ) во взаимосвязи с эпидемиологическими показателями по туберкулезу в Республике Беларусь и эффективностью национальной государственной программы.

**Ключевые слова:** заболеваемость туберкулезом, множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза, международные стратегии по контролю над туберкулезом, DOTS, «Остановить туберкулез», «Элиминировать туберкулез».

**Введение.** Эпидемия туберкулеза никогда не прекращалась в большинстве развивающихся стран мира, а с 90-х гг. прошлого столетия тревога по поводу ее нарастания возникла и во многих промышленно развитых

странах. Социально-экономические, геополитические, демографические и медико-биологические факторы последних десятилетий существенно осложнили эпидемическую ситуацию по туберкулезу [1, 2]. В настоящее время около трети населения планеты — 2 млрд человек — инфицированы возбудителем и подвержены риску заболевания туберкулезом. По приблизительным данным ежегодно в мире более чем у 8 млн человек выявляется активный туберкулез и около 2 млн человек умирают от данной патологии. Туберкулез уносит жизней больше, чем какой-либо другой возбудитель инфекций. Однако распространенность туберкулеза в мире неодинакова, и показатель заболеваемости им колеблется в широком диапазоне: от 1000 и более случаев на 100000 человек в Южной Африке до менее чем 10 на 100000 населения в районах Северной и Южной Америки, некоторых странах Западной Европы, Японии, Австралии и Новой Зеландии. Наибольшая распространенность туберкулеза фиксируется в Восточной Азии (29%), Африке (27%) и западной части Тихого океана (19%). На Индию и Китай приходится соответственно 26 и 12% от общего числа выявленных случаев туберкулеза в мире. Следует учесть, что истинная заболеваемость туберкулезом значительно выше, поскольку только 30–60% случаев заболевания выявляются и регистрируются [3, 4].

**Цель работы** — сравнительный анализ современной эпидемической ситуации по туберкулезу в Европейском регионе ВОЗ и Республике Беларусь, оценка этапов становления и развития международных стратегий по борьбе с ним.

**Материалы и методы.** Проанализированы эпидемиологические показатели по туберкулезу по данным официальной статистики в Европейском регионе ВОЗ и Республике Беларусь.

**Результаты и их обсуждение.** Туберкулез остается одной из основных проблем общественного здравоохранения и в Европейском регионе ВОЗ, главным образом в странах Восточной и Центральной Европы. В Европейском регионе ВОЗ выделены 18 стран высокого приоритета по туберкулезу: Азербайджан, Армения, Беларусь, Болгария, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Российская Федерация, Румыния, Таджикистан, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина и Эстония. На долю этих стран приходится 83% новых случаев туберкулеза, 92% смертей от него, 99,5% случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и 88% сочетанной инфекции туберкулез и ВИЧ [5]. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Республике Беларусь начала ухудшаться с начала 90-х гг. прошлого столетия. При этом среднегодовые темпы роста показателя заболеваемости туберкулезом значительно превышали ежегодные темпы его снижения в относительно благополучные по данной инфекции годы. Наиболее высокий показатель заболеваемости туберкулезом отмечен в 1998 г. (68,6 случая на 100000 населения), который в 2 раза превышал аналогичный показатель 1990 г. За указанный период в 1,2 и 2 раза увеличились показатели распространенности и смертности от туберкулеза.

В 1993 г. туберкулез был объявлен ВОЗ катастрофой мирового значения, что послужило основой для объединения усилий для разработки международных программ по борьбе с этим тяжелым заболеванием. Экспертами ВОЗ была принята обоснованная с медицинской точки зрения и экономически высоко эффективная стратегия борьбы с туберкулезом. Она известна под названием «DOTS» (directly observed treatment, short course — «контролируемое лечение коротким курсом») и представляет собой комбинацию технических и управленческих аспектов, повсеместное применение которых позволяет прервать дальнейшее распространение туберкулезной инфекции и предотвратить развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Стратегия DOTS включает следующие компоненты: политическая и финансовая поддержка данной стратегии правительством страны и обязательство властей всех уровней обеспечить реализацию мероприятий по борьбе с туберкулезом; выявление случаев туберкулеза с помощью бактериоскопического исследования мазков мокроты у пациентов, имеющих симптомы заболевания; лечение пациентов с туберкулезом по стандартизированным схемам под непосредственным контролем в течение всего курса химиотерапии; регулярные, бесперебойные поставки всех основных противотуберкулезных лекарственных средств; стандартизированная система регистрации и отчетности, позволяющая проводить оценку результатов у каждого пациента и эффективности программы борьбы с туберкулезом в целом.

Эффективность стратегии DOTS была доказана в больших и малых странах, а также в экономически развитых и развивающихся государствах на различных континентах. Однако стратегию DOTS необходимо адаптировать к специфическим условиям каждой страны и особенностям их национальных программ борьбы с туберкулезом. Эффективно работающая национальная программа борьбы с туберкулезом, основанная на стратегии DOTS, позволяет добиться излечения 85% новых случаев туберкулеза с бактериовыделением, низкого уровня приобретенной лекарственной устойчивости и высокого показателя выявления случаев туберкулеза (70% пациентов, больных туберкулезом с бактериовыделением).

Для уменьшения существующего бремени туберкулеза многие страны, в т. ч. Республика Беларусь, приняли комплекс мероприятий правового и организационного характера по борьбе с данным заболеванием. Внедрена и успешно реализуется адаптированная стратегия DOTS. Постановлением Совета Министров Республики Беларусь с 1999 г. выполняется Государственная программа «Туберкулез». Были мобилизованы имеющиеся ресурсы и привлечены дополнительные источники финансирования, в частности средства гранта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.

Существенное негативное влияние на современную ситуацию по туберкулезу во многих странах оказывает широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ). Европейский регион ВОЗ особенно пострадал от МЛУ-ТБ (устойчивость

возбудителя к 2 и более наиболее эффективным препаратам). Из 30 стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ 9 находятся в Европейском регионе ВОЗ: Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Республика Молдова, Российская Федерация, Украина и Узбекистан. В Европейском регионе ВОЗ продолжает расти число случаев ВИЧ-инфекции среди лиц, больных туберкулезом. ВИЧ и туберкулез создают смертельный союз. В период с 2007 по 2014 гг. доля случаев сочетанной инфекции ТБ-ВИЧ увеличилась с 2,8 до 8,0% при среднем годовом приросте в 13% [4, 5].

Эти обстоятельства потребовали не только действенной реализации стратегии DOTS, но и принятия мер, направленных на лечение данной категории пациентов с туберкулезом.

В 2006 г. ВОЗ пересмотрела стратегию борьбы с туберкулезом и разработала улучшенный Глобальный план «Остановить туберкулез» (STOP TB) на 2006–2015 гг., который включает 6 основных компонентов: качественное расширение и усиление стратегии DOTS; борьба с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, МЛУ туберкулезом и другими вызовами; содействие укреплению систем здравоохранения; вовлечение в программу борьбы с туберкулезом всех поставщиков медицинских услуг; расширение возможностей лиц, больных туберкулезом и общества; поддержка и развитие научных исследований, направленных на разработку новых диагностических, лекарственных средств и вакцин.

Основные задачи стратегии:

- к 2015 г. снизить на 50% распространенность и смертность от туберкулеза по сравнению с показателями 1990 г.;
- к 2050 г. ликвидировать туберкулез как проблему общественного здравоохранения (1 случай заболевания на 1 млн человек).

В результате объединения усилий врачей, ученых, общественности и правительств многих стран в Европейском регионе был достигнут значительный прогресс в диагностике, профилактике и лечении туберкулеза. На протяжении последних 10 лет число новых случаев туберкулеза снижалось в среднем на 5,2% в год. По последним данным ВОЗ, туберкулезом ежедневно заболевает почти 1000 европейцев, в год регистрируется 340000 новых случаев болезни и 33000 случаев смерти. Бремя туберкулеза в Европейском регионе ВОЗ распределено неравномерно. На долю 18 стран высокого приоритета приходится 83% новых случаев туберкулеза, 92% смертей от него, 99,5% случаев МЛУ-ТБ и 88% сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ. Показатель заболеваемости туберкулезом в регионе составляет 37 случаев на 100000 населения, однако в странах высокого приоритета он почти в 8 раз выше, чем в других странах региона [4, 5].

Благодаря реализации Государственной программы «Туберкулез» и внедрению международных стандартов контроля за туберкулезом в Республике Беларусь удалось стабилизировать, а в последние годы и значительно улучшить эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Показатель заболеваемости туберкулезом в 2015 г. составил 32,9 случая на 100000 населения и уменьшился по сравнению с 2005 г. на 39,4%. Смертность от туберкулеза снизилась с 12,1 в 2005 г. до 4,1 на 10000 населения в 2015 г. [1]. В 2015 г. в Республике Беларусь было начато широкое клиническое использование новых противотуберкулезных лекарственных средств: бедаквилина, деламанида, клофазимина, внедрение новой схемы лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя болезни.

Несмотря на положительные тенденции в эпидемиологии туберкулеза, в Республике Беларусь особую обеспокоенность вызывает высокий удельный вес пациентов с МЛУ-ТБ и рост ТБ-ВИЧ. Так, за последние 5 лет доля МЛУ-ТБ среди впервые заболевших туберкулезом увеличилась с 27 до 33,5%, а среди повторно леченных — с 59,2 до 65,0% соответственно. В Европейском регионе удельный вес МЛУ-ТБ среди новых случаев составлял 13–18%, а среди повторно леченных — 46–49%. Кумулятивное число ВИЧ-ТБ в РБ увеличилось с 65 в 2002 г. до 2916 человек в 2015 г. [1, 4, 5].

В мае 2014 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, в которой полностью одобрила новую Глобальную стратегию по туберкулезу с ее амбициозными целями после 2015 г. — «Ликвидировать эпидемию ТБ» (End TB Strategy) [6]. Эта стратегия направлена на ликвидацию глобальной эпидемии туберкулеза, а целями являются снижение смертности от туберкулеза на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90% с 2015 по 2035 гг., а также обеспечение того, чтобы ни одна семья не несла катастрофических расходов в связи с туберкулезом. Резолюция призывает правительства адаптировать и проводить стратегию при высоких уровнях приверженности и финансирования. Особое внимание в стратегии уделяется обслуживанию групп населения, особо уязвимых перед инфекцией и имеющих крайне ограниченный доступ к медицинской помощи, таких как мигранты. В стратегии и резолюции подчеркивается необходимость взаимодействия с партнерами в рамках сектора здравоохранения и за его пределами в таких областях, как социальная защита, трудовые ресурсы, иммиграция и правосудие.

Целевые показатели на 2035 г.: снижение смертности от туберкулеза на 95% (по сравнению с уровнем 2015 г.); снижение заболеваемости туберкулезом на 90% (менее 10 случаев на 100000 населения); ни одна из затронутых семей не несет катастрофических расходов в связи с туберкулезом.

**Заключение.** В настоящее время в Европейском регионе ВОЗ достигнут значительный прогресс в диагностике, профилактике и лечении туберкулеза. Благодаря реализации Государственной программы «Туберкулез» и внедрению международных стратегий по борьбе с туберкулезом в Республике Беларусь удалось стабилизировать, а в последние годы и значительно улучшить эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Однако высокий удельный вес пациентов с МЛУ-ТБ и рост ТБ-ВИЧ вызывает обеспокоенность охраной здоровья населения

и требует объединения усилий врачей, ученых, общественности и правительства для выполнения целевых показателей по ликвидации туберкулеза.

#### Литература

1. Современные аспекты туберкулеза в Республике Беларусь / Г. Л. Гуревич [и др.] // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: материалы междунар. науч.-практ. конф. — Гродно, 2015. — С. 18–20.
2. Yablonskii, P.K. Russian phthisiology system today: the choice of development path [in Russian] / P.K. Yablonskii // J. Med. Alliance. — 2014. — Vol. 3. — P. 5–24.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011, WHO/HTM/TB/2011.16 [Electronic resource]. — Mode of access: [http://whqlibdoc.who.int/publications-/2011/9789241564380\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications-/2011/9789241564380_eng.pdf). — Date of access: 31.03.2016.
4. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016 [Electronic resource] / Eur. Centre for Dis. Prevent. Control. — Stockholm, 2016. — 220 p. — Mode of access: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf>. — Date of access: 31.03.2016.
5. Элиминация ТБ будет поставлена под угрозу, если Европа в срочном порядке не позаботится об уязвимых, малоимущих и маргинализированных группах населения и мигрантах: совм. пресс-релиз ЕРБ ВОЗ и Европ. центра профилактики и борьбы с заболеваниями (ECDC), 17 марта 2016 г. [Электронный ресурс]. — Mode of access: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2016/03/tb-elimination-at-stake-unless-europe-cares-urgently-for-vulnerable,-poor-and-marginalized-populations-and-migrants>. — Date of access: 31.03.2016.
6. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. [Электронный ресурс]. — Mode of access: <http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/65th-session/documentation-working-documents/eurrc6517-rev.1-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>. — Date of access: 31.03.2016.

### INTERNATIONAL STRATEGIES TO TUBERCULOSIS CONTROL

*Baradzina H.L., Krivonos P.S.*

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

The history of creation and development of international strategies for the prevention of the spread of tuberculosis (based on an analysis of records by WHO) was presented in conjunction with epidemiological indicators on tuberculosis in the Republic of Belarus and the efficiency of state national program.

**Keywords:** tuberculosis, multidrug resistant TB, international strategies for tuberculosis control, DOTS, “Stop tuberculosis”, “Eliminate tuberculosis”.

Поступила 28.06.2016

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕАКТИВНЫМИ ХЛАМИДИОИНДУЦИРОВАННЫМИ АРТРОПАТИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

*Варонько И.А., Григорчук И.П.*

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

**Реферат.** Реактивная хламидиоиндуцированная артропатия является одной из наиболее частых форм патологии суставов у пациентов молодого возраста. Механизмы иммунной защиты от хламидийной инфекции и патогенез поражения суставов на фоне ее течения до конца неясны. Традиционной стратегией лечения реактивных артропатий является противовоспалительная терапия. Однако в последнее время все больший интерес вызывает включение антибиотиков в схемы лечения этой патологии. В работе поставлена цель — изучить эффективность лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий в зависимости от течения хламидийной инфекции (острый или персистирующий вариант), иммунного статуса пациента (наличие или отсутствие антихламидийных антител) и достижения эрадикации *C. trachomatis*.

**Ключевые слова:** реактивные хламидиоиндуцированные артропатии, *C. trachomatis*, антихламидийные антитела, эрадикация хламидий.

**Введение.** Урогенные инфекции, вызванные *C. trachomatis*, могут приводить к развитию острого воспалительного процесса в суставах, который у некоторых пациентов хронизируется, приобретая черты персистирующей артропатии, нередко сопряженной с деструкцией различных структур сустава и необратимыми изменениями периартикулярных тканей. Механизмы развития реактивных хламидиоиндуцированных артропатий до конца неясны. Исследования последних лет показали, что имеются фундаментальные различия в биологии хламидийной инфекции при остром и персистирующем течении процесса, равно как различаются и механизмы иммунной защиты от *C. trachomatis* в случаях первичной и вторичной рецидивирующей или персистирующей инфекции [1]. Это обосновывает различные подходы к лечению хламидиоиндуцированных артропатий при остром и хроническом течении, однако достаточной информации по этому вопросу в доступной литературе не обнаружено.

Механизмы иммунной защиты от хламидийной инфекции до конца не установлены. Поскольку *C. trachomatis* является облигатным внутриклеточным патогеном, основная роль в защите организма от этого вида инфекции отводится клеточному иммунному ответу, тогда как значение антител и/или В-клеток считают ограниченным. Однако исследования последних лет показали, что гуморальный иммунитет играет существенную роль в освобождении организма от хламидийной инфекции: антихламидийные антитела способны напрямую разрушать элементарные тельца хламидий, участвовать в предотвращении диссеминации бактерий из урогенитального очага первичной инфекции, осуществлять иммунную защиту против реинфекции *C. trachomatis* [2]. В связи с этими данными интересным представляется изучение влияния антител к хламидиям на эффективность комплексного лечения хламидиоиндуцированных артропатий.

Текущие стратегии лечения хламидиоиндуцированных артропатий направлены прежде всего на купирование воспалительного процесса и включают применение НПВП, медленно действующих противоревматических препаратов (сульфасалазина и др.), глюкокортикостероидных гормонов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибирующих основные провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6). Однако даже при комбинированном назначении эта терапия далеко не всегда оказывается эффективной. Последние 20 лет пристальное внимание исследователей привлечено к оценке эффективности включения в лечение реактивных артритов антибактериальных препаратов, разработке схем и режимов их применения. Результаты использования антибиотиков в лечении хламидиоиндуцированных артропатий ограничены и весьма противоречивы [3].

**Цель работы** — изучение эффективности лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий в зависимости от длительности заболевания; оценка результатов лечения в зависимости от присутствия антихламидийных антител в сыворотке крови и достижение эрадикации возбудителя в процессе лечения.

**Материалы и методы.** Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного, микробиологического и иммуногенетического обследования 180 пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями, находившихся под наблюдением в Республиканском центре ревматологии. Диагноз реактивных хламидиоиндуцированных артропатий устанавливали согласно диагностическим критериям, выработанным экспертами по итогам рабочего совещания (Берлин, 1999) [4]. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе было 1:1,4. Возраст пациентов варьировал от 15 до 58 лет (средний возраст —  $34 \pm 11$  лет). Продолжительность суставного синдрома до включения в исследование в среднем составила  $2,5 \pm 0,6$  года. По длительности симптомов поражения суставов всех пациентов разделили на лиц с острым течением заболевания (суставной синдром до полугода) — 69 (39%) человек и с хроническим (продолжительность болезни более 6 мес.) — 111 (61%) человек.

Хламидийная инфекция подтверждена у всех лиц, включенных в исследование. Всем пациентам применяли одинаковую схему антибактериальной терапии: антибиотики макролидной группы — 10 дней, затем без перерыва фторхинолоны — 10 дней, затем тетрациклины — 10 дней. Вся схема занимала в общей сложности 30 дней. Такой принцип был выбран нами во избежание формирования устойчивости возбудителя к одной из групп антибиотиков. Из группы макролидов использовались азитромицин — 1 г/сут, кларитромицин — 1 г/сут и рокситромицин — 0,45 г/сут; фторхинолонов — офлоксацин — 0,8 г/сут, ломефлоксацин — 0,8 г/сут; тетрациклинов — доксициклин — 0,2 г/сут.

С учетом суставного синдрома все пациенты принимали внутрь нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтических дозах. Глюкокортикостероидные гормоны перорально в дозе от 5 до 15 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 93 пациента (52%). Треть пациентов (62 человека) принимали длительно действующие противовоспалительные препараты (сульфасалазин в дозе 2 г/сут). Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по объему и частоте назначения противовоспалительной, антибактериальной и базисной терапии.

Хламидийный антиген обнаруживали с использованием культуры клеток McCoу («золотой стандарт») или определением антигена с помощью ПЦР. Антихламидийные антитела в сыворотке крови классов IgM, IgA, IgG выявляли с помощью иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Clark» (США) и «Вектор-Бест» (РФ). Контрольное обследование после лечения на наличие хламидийной инфекции проводили двумя методами у каждого пациента: культивированием в среде McCoу или определением антигена с помощью ПЦР. Работу с системами и оценку результатов проводили согласно прилагаемым разработчиками инструкциям.

Для оценки эффективности лечения анализировали следующие показатели: число припухших суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности болезни врачом, уровень СОЭ и СРБ. Используя данные параметры, определяли интегративный показатель эффективности лечения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20/50/70), разработанный для оценки эффективности терапии ревматоидного артрита [5].

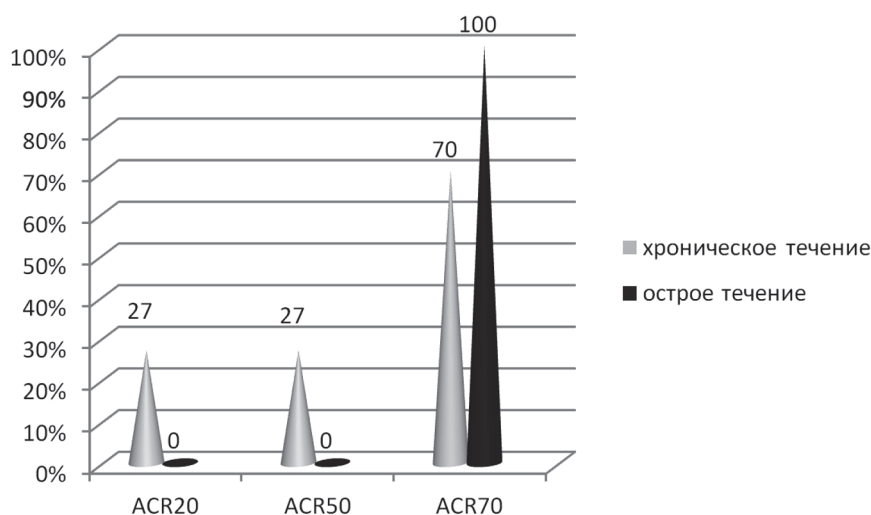
Контроль эффективности лечения на основании клинических и лабораторных параметров проводился через 1 мес. после окончания курса антибиотикотерапии у 162 пациентов.

Анализ результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и Stata 8. Полученные результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин. Достоверность различий выборок оценивали методами непараметрической статистики с использованием критерия согласия  $\chi^2$ . С целью установления возможной связи между исследуемыми параметрами применяли дисперсионный анализ. Уровень значимости различий был принят равным 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** При сравнении ответа на лечение в группах пациентов с различной продолжительностью суставного поражения показано, что эффективность лечения была значительно выше у па-

циентов с острым течением заболевания, чем среди лиц с хроническим течением ( $\chi^2 = 74,8$ ;  $p < 0,001$ ). При продолжительности заболевания до 6 мес. 70%-го улучшения по критериям ACR достигло подавляющее большинство пациентов (98%) и лишь в 2% случаев отмечалось 20% улучшение. При хроническом течении (продолжительность поражения суставов более 6 мес.) 70%-е улучшение отмечено лишь у 27% пациентов, улучшение на 50% — у трети обследованных и наиболее часто — в 43% случаев — 20% улучшение.

Для уточнения действия антибактериальной терапии в схеме лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий была выделена группа из 70 пациентов, принимавших только антибиотики. Среди них примерно поровну было лиц с острым и с хроническим течением заболевания (37 и 33 пациента соответственно). Эффективность терапии антибиотиками в зависимости от продолжительности болезни представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1. — Эффективность лечения только антибиотиками в зависимости от длительности болезни**

Тогда как у всех пациентов с острым течением после окончания лечения антибиотиками достигнуто 70% улучшение по критериям ACR, среди пациентов с хроническим течением этот результат достигнут менее чем у половины пациентов. В 27% случаев при хроническом течении отмечалось улучшение клинико-лабораторных параметров на 50% и у такого же количества пациентов — лишь на 20% по сравнению с исходным уровнем.

Принимая во внимание полученные результаты, становится очевидным, что эффект антибактериальной терапии существенно зависел от продолжительности болезни: чем длительнее протекало заболевание, тем меньшее значение в терапии имели антибиотики. Достоверность различий достигла  $\chi^2 = 27,2$  ( $p < 0,001$ ).

Другой гипотезой, подвергшейся проверке в ходе исследования, стало предположение о влиянии наличия у пациентов антихламидийных антител на эффективность терапии. Анализ проведен у 83 пациентов. Выявлена прямо пропорциональная зависимость эффективности лечения от наличия антихламидийных антител (уровень зависимости достоверно высок —  $p < 0,001$ ). Лица с отсутствием всех классов антител к хламидиям в сыворотке крови на 14% хуже отвечали на предложенную терапию при прочих равных условиях, чем серологически позитивные пациенты. Это может объясняться прямым связывающим действием антител, элиминирующих элементарные тельца возбудителя из организма, и служить показателем адекватно работающей иммунной системы. Это предположение подтверждается еще и тем, что эрадикация хламидийной инфекции через 1 мес. после окончания антибактериальной терапии произошла у 18 (38%) из числа серопозитивных пациентов и только у 7 (23%) серологически негативных лиц.

Большой интерес вызывает изучение влияния эрадикации возбудителя на дальнейшее течение реактивных хламидиоиндуцированных артропатий и на эффективность комплексного лечения этой патологии.

Контрольное обследование на наличие хламидийной инфекции после курса антибактериальной терапии прошли 138 пациентов. У 63 человек (46%) произошла эрадикация *C. trachomatis*.

При исследовании зависимости эрадикации *C. trachomatis* от продолжительности заболевания получены следующие результаты. При длительности заболевания до 6 мес. добиться эрадикации возбудителя после антибактериальной терапии удалось в 72% случаев, менее чем у трети пациентов отмечено сохранение признаков инфекции по результатам контрольного обследования. В группе пациентов с хроническим течением месячный курс применения антибиотиков привел к эрадикации *C. trachomatis* лишь у 34% пациентов, у большинства же лиц инфекция продолжала персистировать. Таким образом, с увеличением периода болезни уменьшается доля эрадикации ХИ ( $\chi^2 = 17,6$ ;  $p = 0,001$ ,  $p$ -оценка теста Фишера  $< 0,001$ ).

Еще один важный вопрос — зависела ли эффективность комплексной терапии от эрадикации возбудителя. Полученные результаты систематизированы на рисунке 2.



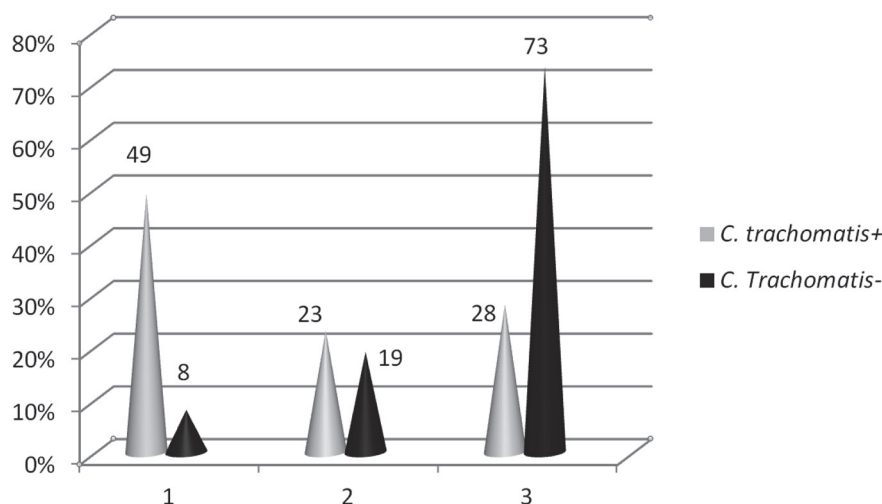


Рисунок 2. — Зависимость эффективности лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями от эрадикации *C. trachomatis*

Как видно, эффективность лечения прямо пропорциональна эрадикации *C. trachomatis* ( $\chi^2 = 33,8$ ;  $p < 0,001$ ). Это подтверждает высокую значимость эрадикации возбудителя для результата терапии, а значит и назначения антибиотиков в лечении реактивных хламидиоиндуцированных артропатий.

В какой-то степени это обеспечивает столь яркую зависимость эффективности лечения заболевания антибиотиками от продолжительности реактивной хламидиоиндуцированной артропатии: чем дольше организм сосуществует с инфекцией, тем больше возбудитель использует способов мимикрии и хронизации, тем менее эффективны возможности иммунной системы и антибиотикотерапии для элиминации инфекционного агента.

Логичным является вывод о том, что клиническая эффективность лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями зависит от достижения эрадикации возбудителя, а та в свою очередь — от иммуногенности хламидийного антигена. С течением времени антиген, сосуществуя с макроорганизмом, может видоизменяться, в т. ч. и в связи с действием антибиотиков, приобретая способность различными способами избегать действия антибактериальной терапии, но сохраняя влияние на механизмы развития заболевания.

**Заключение.** Результаты лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями зависят от варианта течения заболевания, наличия или отсутствия антихламидийных антител и эрадикации возбудителя.

1. Значительно хуже исходы лечения у пациентов с большей (свыше 6 мес.) продолжительностью заболевания, отсутствием антихламидийных антител в сыворотке крови, сохраняющейся триггерной инфекцией.

2. С течением времени инфекционный агент, по-видимому, теряет свою актуальность и все меньше влияет на эффективность комплексного лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий. В связи с этим важным представляется раннее и адекватное лечение инфекции *C. trachomatis* с обязательным контролем излеченности.

#### Литература

1. Villareal, C. Persistent Chlamydiae and chronic arthritis / C. Villareal, J.A. Whittum-Hudson, A.P. Hudson // *Arthritis Res.* — 2002. — Vol. 4, № 1. — P. 5–9.
2. Li, L.-X. A re-evaluation of the role of B cells in protective immunity to Chlamydia infection / L.-X. Li, S.J. McSorley // *Immunol Lett.* — 2015. — Vol. 164, № 2. — P. 88–93.
3. Combination antibiotics for the treatment of Chlamydia-induced reactive arthritis: is a cure sight? / J.D. Carter [et al.] // *Int. J. Clin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 333–345.
4. On the difficulties of definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4<sup>th</sup> International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 27, № 9. — P. 2185–2192.
5. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / D.T. Felson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36, № 6. — P. 729–740.

### TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH REACTIVE CHLAMYDIA-INDUCED ARTHROPATHIES DEPENDING ON DISEASE DURATION AND ANTIBIOTICS THERAPY

Varonko I.A., Grigortchouk I.P.

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

Reactive *Chlamydia*-induced arthropathy is one of the most frequent joint diseases in young patients. Mechanisms of protective immunity against *C. trachomatis* and pathogenesis of joint damage due to this infection remain unclear.

Current treatment strategy in patients with reactive arthropathy includes mainly anti-inflammatory therapies. But recently antibiotics become of great interest. The aim of the present study was to assess the treatment efficacy according to course of *C. trachomatis* infection (acute or persistent form), patient immune status (presence or absence of antichlamydial antibodies) and eradication of *C. trachomatis* in patients with reactive *Chlamydia*-induced arthropathy.

**Keywords:** reactive *Chlamydia*-induced arthropathy, *C. trachomatis*, antichlamydial antibody, *Chlamydia* eradication.

Поступила 02.06.2016

## МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Величко А.В.<sup>1</sup>, Дундаров З.А.<sup>2</sup>, Зыблев С.Л.<sup>2</sup>, Похожай В.В.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, развивающееся в результате первичного поражения паращитовидных желез (ПЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов. Единственно приемлемым и патогенетически обоснованным методом коррекции ПГПТ в настоящее время является хирургический метод.

В современной эндокринной хирургии до сих пор нет единого мнения относительно единых подходов к оперативному лечению патологии ПЩЖ. На данный момент применяются различные виды оперативных вмешательств. Наиболее широко используется классический поперечный доступ к щитовидной железе по Кохеру. Однако все большее значение принимает использование мини-доступа в комбинации с различными видами анестезиологического пособия.

В данной статье приведены результаты исследования 200 пациентов после паратиреоидэктомии с применением различных методик хирургического пособия.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, цервикальный доступ по Кохеру, мини-доступ, эндотрахеальный наркоз, местная анестезия.

**Введение.** Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, развивающееся в результате первичного поражения паращитовидных желез (ПЩЖ), (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов (в первую очередь почек и ЖКТ) [1].

Первичный гиперпаратиреоз во многих странах является одной из главных эндокринных патологий и стоит в одном ряду с сахарным диабетом и патологией щитовидной железы, имеющих огромное социальное значение из-за распространенности и негативных последствий для состояния здоровья и качества жизни пациентов. С начала 70-х гг. прошлого столетия данная патология получила большую распространенность в силу развития новых лабораторных и клинических исследований, внедрения скрининговых уровня кальция крови. Являясь лидирующей причиной гиперкальциемии в популяционной выборке, гиперпаратиреоз стал выявляться с частотой 1–2 случая на 1000 населения [2].

Единственно приемлемым и патогенетически обоснованным методом коррекции ПГПТ в настоящее время является хирургический метод. Для выполнения адекватной и малоинвазивной паратиреоидэктомии необходимы достаточные знания о данной патологии, методах диагностики, прежде всего топической, и особенностях выполнения операции у различных групп пациентов.

По данным Консенсуса Национального института США (National Institute of Health — NIH) 2008 г. по диагностике и ведению пациентов с ПГПТ, абсолютными показаниями к оперативному вмешательству является наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков: возраст младше 50 лет; невозможность длительного наблюдения врачом; превышение уровня общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы; снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин; наличие висцеральных проявлений ПГПТ, таких как нефролитиаз, нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; снижение минеральной плотности кортикальных костей более чем на 2,5 SD по Т-критерию.

Эффективность хирургического лечения составляет 95–98%.

В современной эндокринной хирургии до сих пор нет единого мнения относительно единых подходов к оперативному лечению патологии ПЩЖ.

Наиболее широко используется классический поперечный доступ к щитовидной железе по Кохеру. К достоинствам данного метода можно отнести возможность широкой ревизии при подозрении изменений в нескольких ОЩЖ, а также возможность расширения операции при одномоментном оперативном вмешательстве на ЩЖ [3].

Недостатками данного метода являются необходимость мобилизации ЩЖ, высокая косметическая травматизация, а также долгий реабилитационный период. Однако данный метод является методом выбора у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на шее [4].

В настоящее время все большее внимание отводится операциям из мини-доступа, либо с использованием эндоскопических и видеоассистированных методик [5].

Применение мини-инвазивных методов является не столько косметологически выгодным (доступ около 2,5–3,0 см), сколько менее травматичным. Снижается интраоперационная травма тканей, а у врача появляется прямой доступ к ОЩЖ [6].

Основной объем операций производится под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких. Использование местной анестезии при ПТЭ снижает послеоперационные риски и расширяет показания данной операции для групп пациентов с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, которые имеют высокие анестезиологические риски.

**Цель** работы — исследование результатов хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза с использованием различных методик.

**Материалы и методы.** Участниками исследования являлись 200 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ) с 2013 по 2015 гг. Медиана возраста пациентов составила 55,0 (50;61) лет; 17 пациентов — мужчины (8,5%), 183 — женщины (91,5%). Клиническое исследование одобрено комитетом по этике ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ».

Среди участников исследования 173 (86,5%) проживали в городе, 27 (13,5%) — в сельской местности.

Всем пациентам была выполнена паратиреоидэктомия по поводу ПГПТ. В зависимости от методики хирургического пособия пациенты были разделены на 3 группы:

- группа 1 — пациенты, прооперированные с использованием стандартного доступа по Кохеру с применением эндотрахеальной анестезии (n = 45);
- группа 2 — пациенты, прооперированные с использованием мини-доступа с применением эндотрахеальной анестезии (n = 113);
- группа 3 — пациенты, прооперированные с использованием мини-доступа с применением местной инфльтрационной анестезии по Вишневному (n = 42).

Для анализа различий между несколькими независимыми группами по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Крускалла–Уоллиса (H). Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U, Z). Анализ различий в группах до и после лечения по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием парного теста Вилкоксона (T, Z). Данные описательной статистики по количественным показателям представлены в виде медианы и квартилей — Me (Q25%;Q75%). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Все участники исследования после паратиреоидэктомии в удовлетворительном состоянии выписаны из стационара на амбулаторный этап реабилитации.

Стандартным доступом Кохера были прооперированы 45 (22,5%) пациентов, мини-доступом — 155 (77,5%). Оперативное вмешательство под эндотрахеальным наркозом проводилось у 158 (79,0%) участников исследования, под местной анестезией — у 42 (21,0%).

В дооперационном периоде пациенты, которым производились различные виды оперативного вмешательства по поводу первичного ПТТ, не имели статистически значимых различий по возрасту, концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора и уровня ПТТ в сыворотке крови. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Возраст и биохимические показатели в группах пациентов с ПГПТ до операции

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	H	p
Возраст, годы	53 (50; 61)	56 (50; 62)	53 (49; 60)	1,876	0,392
Ca общ., ед. изм.	2,32 (2,2; 2,56)	2,38 (2,23; 2,54)	2,39 (2,22; 2,52)	0,485	0,785
Ca <sup>2+</sup> , ед. изм.	1,245 (1,13; 1,305)	1,2 (1,11; 1,25)	1,165 (1,11; 1,31)	3,163	0,206
Фосфор	0,78 (0,64; 1,06)	0,93 (0,85; 1,03)	0,82 (0,79; 1,08)	0,693	0,707
ПТТ, пкмоль/мл	204,6 (127,2; 315,1)	169,3 (115,1; 260,9)	183,25 (126,1; 258,9)	1,601	0,449

У пациентов с первичным гиперпаратиреозом наблюдали изолированное поражение верхней правой паращитовидной железы в 14 (7,0%) случаях, левой верхней — в 28 (14,0%), правой нижней — в 80 (40,0%), левой нижней — в 81 (40,5%). В 4 случаях отмечалось сочетанное поражение паращитовидных желез. Поражение паращитовидных желез проявлялось гиперплазией в 30 (15,0%) и аденомой в 170 (85,0%) случаях.

В зависимости от клинических проявлений ПГПТ были выделены следующие формы: мягкая, висцеральная, костная и костно-висцеральная. Данные распределения пациентов в зависимости от формы представлены в таблице 2.

Были проанализированы различия по показателям продолжительности операции, продолжительности пребывания в стационаре и ОАРИТ среди всех исследуемых групп. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 2. — Частота распределения пациентов с ПГПТ в зависимости от клинического проявления заболевания

Форма	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Висцеральная	10 (22,2%)	19 (16,8%)	9 (21,4%)	38 (19%)
Костная	6 (13,3%)	38 (33,6%)	9 (21,4%)	53 (26,5%)
Костно-висцеральная	18 (40%)	30 (26,5%)	8 (19%)	56 (28,0%)
Мягкая	11 (24,4%)	26 (23,0%)	16 (38,1%)	53 (26,5%)
Всего	45 (100%)	113 (100%)	42 (100%)	200 (100%)

Таблица 3. — Показатели продолжительности операции, дней пребывания в ОАРИТ и стационаре пациентов с ПГПТ в исследуемых группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	N	p
Продолжительность операции	40 (35; 60)	30 (25; 45)	25 (20; 30)	43,546	<0,001
Дни пребывания в стационаре	8 (7; 9)	7 (6; 9)	5 (4; 6)	59,823	<0,001
Дни пребывания в ОАРИТ после операции	1 (1; 2)	1 (0; 2)	0 (0; 0)	61,972	<0,001

Как видно из приведенной таблицы, наименьшая продолжительность операции была в группе 3, наибольшая — в группе 1. Пациенты 3-й группы не нуждались в послеоперационном пребывании в ОАРИТ, что объясняется применением местной анестезии и отсутствием анестезиологических показаний к интенсивному медикаментозному ведению после ПТЭ. Наиболее долгое пребывание пациентов в стационаре отмечено у пациентов 1-й группы, наименьшее — в 3-й группе.

У 7 пациентов в раннем послеоперационном периоде были диагностированы осложнения: в 6 случаях — серома послеоперационной раны, в 1 случае — гематома, которая была ликвидирована в условиях перевязочной.

В 5 случаях (11,1%) серома развилась у пациентов, прооперированных из доступа по Кохеру и в 1 случае у пациента, прооперированного из мини-доступа с применением ЭТН. Гематома развилась у пациента 1-й группы исследования.

**Заключение.** При ПГПТ наиболее часто поражается нижняя пара паращитовидных желез. В абсолютном большинстве случаев (99%) у пациентов диагностировалась мягкая форма ПГПТ, что находит подтверждение и в мировой литературе: увеличивается частота встречаемости асимптомных форм «мягкого» ПГПТ на фоне уменьшения частоты встречаемости тяжелых форм, обусловленных тяжелой степенью гиперкальциемии [6]. Использование мини-доступа при ПТЭ, в т. ч. и под местной инфильтративной анестезией, позволяет статистически значимо уменьшить продолжительность хирургического вмешательства, снизить послеоперационный койко-день, а также исключить пребывание пациентов в условиях ОАРИТ. В подавляющем большинстве случаев наиболее оптимальным является выполнение паратиреоидэктомии из мини-доступа, а ее модификация с применением местной анестезии позволяет успешно дополнить арсенал известных хирургических вмешательств при ПГПТ.

#### Литература

1. Фархутдинова, Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения // Мед. вестн. Башкиростана. — 2010. — № 1. — С. 65–70.
2. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration / A.D. Morris [et al.] // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315, № 7107. — P. 524–528.
3. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen / The Mattson Jack Group // Ref. Tupe Report. — 2003.
4. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring / G.B. Thomson [et al.] // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, № 7. — P. 699–705.
5. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / И.В. Слепцов [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2012. — № 4. — С. 24–33.
6. Голохвастов, Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз / Н.Н. Голохвастов. — СПб.: Гиппократ, 2003. — 136 с.

#### METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

*Velichko A.V.<sup>1</sup>, Dundarov Z.A.<sup>2</sup>, Zyblev S.L.<sup>2</sup>, Pokhozha V.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>State Institution “The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Educational Establishment “Gomel State Medical University”, Gomel, Republic of Belarus

The primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease developing as a result of primary lesion of parathyroid gland (PTG) (adenoma, hyperplasia, cancer) and conditioned by the hyperproduction of parathyroid hormone. It occurs through the disorders of calcium-phosphorus exchange, lesion of skeleton system and/or internal organs. The

only acceptable and pathogenetically grounded method of PHPT-correction is surgical. In the modern endocrine surgery, there is no any single opinion about the single approaches to the surgical treatment of the PTG pathology. For now different kinds of surgical inventions. The most common is a classical Kocher incision. However, the minimal access combined with the different kinds of anesthetic support is gaining in the importance. This article provides the results of the examination of 200 after parathyroidectomy via use of different methods of surgical support.

**Keywords:** primary hyperthyroidism, parathyroidectomy, Kocher cervical access, minimal access, endotracheal anesthetic, local anesthetic.

Поступила 24.05.2016

## МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОГАНОВ (ПЕЧЕНИ, ПОЧКИ, СЕРДЦА)

*Власова-Розанская Е.В., Казак Л.Г., Казакевич Д.С., Вольнец Н.Б.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Гродзисце, Республика Беларусь*

**Реферат.** В настоящее время в Республике Беларусь проводится все большее число операций по трансплантации органов. Однако увеличение продолжительности жизни, улучшение состояния пациентов, с одной стороны, сохраняющаяся социальная дезадаптация пациентов, с другой, диктуют необходимость разработки и совершенствования методов медико-социальной экспертизы (МСЭ) с целью более объективного и дифференцированного подхода к освидетельствованию реципиентов после пересадки печени, почки, сердца.

**Ключевые слова:** медико-социальная экспертиза, трансплантация органов, почки, печень, сердце, инвалидность, ограниченная жизнедеятельность.

**Введение.** Трансплантация почки, печени, сердца 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, наблюдается тенденция к увеличению количества операций по трансплантации этих органов.

Трансплантация органов в Республике Беларусь стремительно растет и имеет тенденцию к увеличению количества операций по трансплантации солидных органов. Если в 2008 г. пересадка печени была выполнена 9 нуждающимся пациентам, то за 2010–2014 гг. было выполнено 292 операции, в т. ч. 37 детям. Первый год выживания при использовании печени живых доноров составляет для реципиентов 85 и 76% трансплантатов, при использовании печени доноров-трупов 86 и 80% соответственно.

Техника хирургических вмешательств по пересадке солидных органов постоянно совершенствуется, расширяются показания к трансплантации органов пациентам с терминальными заболеваниями, состояние пациентов после этих операций улучшается, продолжительность жизни реципиентов увеличивается. Все это определяет необходимость разработки новых и усовершенствования традиционных подходов к медицинской экспертизе при оценке нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности с целью более объективного и дифференцированного подхода к освидетельствованию реципиентов после перенесенных пересадок почки, печени, сердца [1–4].

**Цель работы** — разработка метода медико-социальной экспертизы пациентов после трансплантации органа (печени, почки, сердца).

**Материалы и методы.** Проведено обследование 194 пациентов после пересадки органов, из них 61 (31,4%) — после пересадки почки, 57 (29,4%) — печени, 76 (39,2%) — сердца.

Для решения поставленных в исследовании задач сформирована целевая выборка, состоящая из 61 пациента, перенесшего трансплантацию почек. Среди обследуемых лиц было 39 (63,9%) мужчин и 22 (36,1%) женщины. Средний возраст составил 45,3±1,4 года. В структуре инвалидности можно отметить следующее. До трансплантации I группа инвалидности установлена 52,5% пациентов, II — 47,6%. После трансплантации I группа была определена 70,5% пациентов, II — 29,5%. Через 2 года наблюдения преобладает II группа (60,8%), I — у 23 пациентов (39,2%).

Для решения поставленных в исследовании задач сформирована целевая выборка, состоящая из 57 пациентов, перенесших трансплантацию печени. Среди обследуемых лиц было 29 (50,9%) мужчин и 28 (49,1%) женщин. Средний возраст составил 44,4±1,6 года. В структуре инвалидности до трансплантации печени III и II группы установлены у одинакового числа пациентов — 46,5%, I группа — у 7%. После трансплантации: I группа — 26,3% пациентов, II — 73,7%. Через 1 и 2 года после трансплантации структура инвалидности оставалась та же.

Проанализированы результаты обследования 76 пациентов после пересадки сердца. Из них 68 (89,5%) мужчин и 8 (10,5%) женщин, средний возраст которых составил 55,2±3,6 года; II группа инвалидности до трансплантации определялась у 64 (84,2%) человек, I — у 2 (15,8%). После трансплантации и через 2 года 100% пациентов устанавливалась I группа инвалидности.

Обследование пациентов проводилось в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколами диагностики и лечения.

Математическая обработка полученных материалов проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), стандартной ошибки средней арифметической ( $m$ ), достоверности разницы ( $p$ ) по критерию Стьюдента, коэффициента корреляции. Обработка осуществляется с помощью пакета программ статистической обработки материала Microsoft Excel, Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Медико-социальная экспертиза у пациентов после пересадки органов (почки, печени, сердца) проводится:

- после операции по трансплантации органа;
- при наличии осложнений, требующих длительного лечения;
- при неэффективности данного метода лечения (сохранение клинической и инструментальной симптоматики);
- при ухудшении течения основного заболевания;
- при наличии медицинских противопоказаний к продолжению прежней профессиональной деятельности и необходимости в связи с этим перехода на другую работу более низкой квалификации;
- при необходимости в уменьшении объема профессиональной деятельности.

МСЭ пациента после трансплантации органа осуществляется на основании комплексной оценки состояния его здоровья, нарушений функций органов и систем, нарушений жизнедеятельности, в т. ч. ограничений жизнедеятельности и степени их выраженности; анализа результатов медицинского осмотра, клинических, функциональных и лабораторных методов исследования с использованием классификаций основных видов нарушений функций органов и систем организма и основных категорий жизнедеятельности; профессиографического анализа (условий и характера труда, профессии); информации, содержащейся в медицинских и иных документах.

#### *Медико-социальная экспертиза пациентов после трансплантации органа*

Медико-социальная экспертиза (экспертиза нарушения жизнедеятельности пациентов) после пересадки органа проводится в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь, и включает: оценку степени функциональных нарушений; нарушений жизнедеятельности, в т. ч. ограничений жизнедеятельности (далее — ограничение жизнедеятельности); клинического и трудового прогноза; социальной недостаточности.

#### *Экспертная диагностика после трансплантации органа*

Экспертная диагностика после трансплантации органа включает комплексную оценку нарушений функций органов и систем организма пациента с учетом основного и сопутствующих заболеваний, характера их течения, осложнений оперативного лечения, компенсации лекарственными средствами, возможного формирования синдрома взаимного отягощения; определение степени ограничения жизнедеятельности пациента с учетом возможного формирования синдрома социальной компенсации, клинического и трудового прогноза и степени социальной недостаточности.

Объем и кратность диагностических исследований (обязательных и дополнительных) определяется клиническими протоколами диагностики и лечения.

Оценка показателей, характеризующих стойкие нарушения функций органов и систем организма пациента, степень их выраженности, ограничений его жизнедеятельности проводится в соответствии с критериями и параметрами их оценки, установленными нормативными актами.

Клинический и трудовой прогноз определяется результатом оперативного лечения: степенью функциональной состоятельности трансплантированного органа и наличием/отсутствием послеоперационных и/или посттрансплантационных осложнений. При МСЭ у пациентов, перенесших трансплантацию органа, определяется один из видов клинического и трудового прогнозов: сомнительный, относительно неблагоприятный, неблагоприятный и абсолютно неблагоприятный для жизни на ближайшее время.

В течение первого года после трансплантации органа определяются:

- сомнительный клинический и трудовой прогноз в связи с особенностями специального лечения и реабилитации в послеоперационном периоде (подбор и коррекция дозы иммуносупрессивных препаратов, динамический контроль за состоянием трансплантата с использованием лабораторных и инструментальных, в т. ч. инвазивных, методов диагностики, необходимость компенсации осложнений основного заболевания, специальный режим жизнедеятельности пациента в быту и др.);

- неблагоприятный клинический и трудовой прогноз в связи с наличием у пациентов хронической реакции отторжения трансплантата, осложнений оперативного лечения: дисфункции трансплантата, развитии послеоперационных и/или посттрансплантационных осложнений со стороны других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс и/или прогрессированием патологического процесса;

- абсолютно неблагоприятный для жизни на ближайшее время клинический прогноз в связи с наличием у пациентов острой реакции отторжения трансплантата, декомпенсации функций органов и систем организма, вовлеченных в патологический процесс, устранение которых невозможно с применением специального лечения, в т. ч. ретрансплантации.

Относительно неблагоприятный клинический и трудовой прогноз определяется при отсутствии осложнений трансплантации, относительно удовлетворительном функционировании трансплантата, регрессе или стабилизации клинико-функциональных показателей, необходимости в постоянной базисной иммуносупрессивной терапии.

Вопрос об установлении инвалидности и степени социальной недостаточности у пациентов после трансплантации органа решается в соответствии с критериями, определенными законодательством Республики Беларусь.

Медицинские документы пациента после трансплантации органа, в т.ч. направление на медико-социальную экспертизу, должны содержать следующую информацию:

- результаты экспертной диагностики (клинического осмотра, лабораторных, инструментальных методов исследования и др.);

- динамику состояния здоровья пациента по сравнению с его состоянием до операции, а также за период, прошедший от даты предыдущего освидетельствования его в медико-реабилитационной экспертной комиссии в случае переосвидетельствования;

- эффективность лечения и медицинской реабилитации; вид и объем медикаментозной терапии с указанием достижения целевого уровня иммуносупрессивного препарата в крови;

- клинико-функциональный диагноз основного и сопутствующих заболеваний, в т.ч. вид и дата проведения операции;

- наличие осложнений трансплантации органа и функции трансплантата.

При оценке ограничений жизнедеятельности используется две группы показателей: основные и дополнительные.

Основные показатели характеризуют наличие и степень выраженности нарушения функций органов и систем организма, обусловленных основным заболеванием, послужившим основанием для трансплантации, с учетом эффективности лечения (оперативного, медикаментозной терапии, в т.ч. иммуносупрессивной) и медицинской реабилитации.

Дополнительные показатели характеризуют степень выраженности функциональных нарушений взаимосвязанных систем организма в связи с возможностью формирования синдрома взаимного отягощения, характер течения заболевания и послеоперационного периода.

При МСЭ в течение первого года после трансплантации органа основным критерием установления степени социальной недостаточности (инвалидности) является клинический и трудовой прогноз.

В течение первого года после трансплантации органа пациентам устанавливается I или II группа инвалидности.

Инвалидность I группы устанавливается пациентам, перенесшим трансплантацию органа, в случаях абсолютно неблагоприятного для жизни на ближайшее время клинического прогноза, который определяется в связи с развитием острой реакции отторжения трансплантата; наличия иных критериев установления I группы инвалидности, определенных законодательством.

Инвалидность II группы устанавливается пациентам, перенесшим трансплантацию органа, при отсутствии острой реакции отторжения трансплантата, прогрессирования нарушений функций систем организма, вовлеченных в патологический процесс, в случаях сомнительного клинического и трудового прогноза, который определяется при наличии хронической реакции отторжения трансплантата; наличия иных критериев установления II группы инвалидности, определенных законодательством.

При последующем освидетельствовании пациента, перенесшего трансплантацию органа, МСЭ проводится в соответствии с критериями установления инвалидности, определенными законодательством.

Инвалидность III группы устанавливается пациентам, перенесшим трансплантацию органа не ранее, чем через 1 год после трансплантации в соответствии с критериями инвалидности, определенными законодательством.

#### **Заключение:**

1. В ходе исследования разработаны научно обоснованные критерии медико-социальной экспертизы пациентов после трансплантации органов (печени, почки, сердца).

2. Разработаны критерии клинико-трудового прогноза для данной категории пациентов.

3. Разработаны критерии определения групп инвалидности для пациентов после трансплантации органов (печени, почки, сердца).

#### **Литература**

1. Данович, Г.М. Трансплантация почки: пер с англ. / Г.М. Данович; под. ред. Я.Г. Мойсюка. — М. ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 848 с.

2. Авундук, К. Трансплантация печени / К. Авундук // Гастроэнтерология: пер. с англ.; под. ред. Е.Л. Никонова, Н.В. Первуховой. — М.: Практика, 2013. — 700 с.

3. Шумаков, В.И. Трансплантация сердца / В.И. Шумаков. — М.: МИА, 2006. — 404 с.

4. Смычек, В.Б. Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В.Б. Смычек, Г.Я. Хулуп, В.К. Милькамано-вич. — Минск: Юнипак, 2005. — 417 с.

#### **MEDICAL EXAMINATION TRANSPLANT PATIENTS FACETED (LIVER, KIDNEY, HEART)**

*Vlasova-Rozanskaya E.V., Kazak L.G., Kazakevich D.S., Volynets N.B.*

*State Institution "National Science & Practice Centre of Medical Assessment & Rehabilitation",  
Gorodiche, Republic of Belarus*

Currently, an increasing number of organ transplants carried out in the Republic of Belarus of operations. However, the increase in life expectancy, improvement of patients on the one hand, the continuing social exclusion of

patients on the other hand, calls for the development and improvement of methods of medical and social expertise with a view to a more objective and differentiated approach to the certification of recipients after liver transplants, kidney, heart. In view of the above, the purpose of the study was to develop a method of medical and social examination of patients after organ transplantation (liver, kidney, heart).

**Keywords:** medical and social expertise, organ transplant, kidney, liver, heart, disability.

Поступила 12.05.2016

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ ТОНУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН

Водоевич В.П.<sup>1</sup>, Ларионова И.Н.<sup>2</sup>, Пашковский А.Р.<sup>2</sup>, Салаш Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», Гродно, Республика Беларусь

**Реферат.** Обследовано и пролечено дифференцированно 45 пациенток с артериальной гипертензией II ст. (АГ) в возрасте 40–60 лет (климактерический период) в зависимости от состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального состояния. Показано, что при гипертонических кризах с преобладанием симпатикотонуса и явлениями тревожности необходимо использовать наряду с ингибитором АПФ β-адреноблокатор и транквилизатор грандаксин. Пациенткам с преобладанием парасимпатикотонуса и высоким уровнем депрессии необходимо назначать антагонист кальция (амлодипин) и антидепрессант амитриптилин. Предложенное лечение позволило стабилизировать артериальное давление и привести его до целевого уровня на 2 дня раньше, чем в группе сравнения, где лечение проводилось стандартно — согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, климактерический период, вегетативная нервная система, депрессия, тревожность, дифференцированное лечение.

**Введение.** Самым частым из психосоматических заболеваний является артериальная гипертензия. Лечение этих заболеваний должно проводиться поэтапно: 1) центральная нервная система (ЦНС); 2) вегетативная нервная система (ВНС); 3) артериальное давление (АД) [1]. В протоколах МЗ РБ по лечению АГ рекомендуется 6 групп средств, из которых β-адреноблокаторы оказывают влияние на ВНС, а остальные только участвуют в третьем этапе — снижении АД.

В климактерический период, когда происходит угасание функции яичников и снижение уровня эстрогенов, у женщин возрастает частота развития АГ и кардиалгий, в половине случаев сопровождающихся изменением конечной части желудочкового комплекса ЭКГ. Нагрузочные тесты обычно не выявляют ишемии миокарда, а коронарография — стенозирующего поражения артерий. Несмотря на это, у женщин часто необоснованно диагностируется ишемическая болезнь сердца. Нередко боли расцениваются и как проявление дисгормональной вегетативной дистонии или психовегетативного синдрома [1–3]. Эстрогены оказывают существенное влияние на тонус сосудов, стимулируя образование эндотелием оксида азота (NO) и препятствуя действию на сосудистую систему ангиотензина II. Поэтому дефицит эстрогенов может быть одной из причин болевых ощущений в груди [2, 3, 5–7]. В исследовании Кириченко А.А. и Флегентова О.Н. [3] участвовало 297 женщин в постменопаузе (средний возраст — 54,9±1,08 года). Результаты показали, что сжимающие, давящие и щемящие болевые ощущения в груди провоцируются главным образом (93,1%) психоэмоциональными факторами и сопровождаются повышением АД. У всех женщин отсутствовал положительный эффект от приема нитратов. Как правило, боли сопровождались вегетативной реакцией — ощущением нехватки воздуха (62,0%), сердцебиением (58,6%), потливостью (48,3%), снижением настроения и быстрой утомляемостью (34,5%). Исследователи (Окорочков А.Н.) указывают, что раздражительность и депрессия, нарушения сна регистрируются в этом периоде у 28% женщин [4].

Все вышеуказанное позволяет сделать вывод о том, что при лечении АГ в климактерическом периоде должны учитываться нарушения со стороны ВНС и психоэмоционального состояния женщин.

**Цель работы** — доказательство преимуществ дифференцированного лечения АГ в климактерическом периоде с учетом исходного состояния ВНС и психоэмоционального состояния женщин по сравнению со стандартным лечением согласно протоколам лечения МЗ РБ.

**Материалы и методы.** Обследовано 45 женщин с АГ II ст., риск 1–3 в возрасте от 40 до 60 лет, которые поступили в стационар в основном по скорой помощи с частыми гипертоническими кризами. Как известно, менопауза наступает чаще всего в 45–55 лет [4]. Климактерический синдром может возникать в различные периоды: в пременопаузе, менопаузе, через 1–1,5 и 3–5 лет после менопаузы [4]. Нами были обследованы женщины не только в период менопаузы, но и до ее наступления, а также и после ее окончания.

Исследование ВНС проводили по врачебному опроснику А.М. Вейна [1], вегетативному индексу Кердо (соотношение диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений) =  $(1 - Д / ЧСС) \times 100$ . При симпатикотонии — индекс положительный, при парасимпатикотонии — отрицательный, а при отсутствии дисбаланса ВНС индекс равен 0. Индекс измерялся 5 раз в течение дня, на основании среднего значения опре-



деляли тонус ВНС. Учитывались и другие вегетативные показатели. У пациенток с симпатикотонусом отмечались бледность и сухость кожи, холодные конечности, блеск глаз, неустойчивая температура, склонность к тахикардии, тахипноэ, большая работоспособность, инициативность, физическая выносливость и хорошая деятельность к вечеру, тревожность, сон беспокойный. У пациенток с парасимпатикотонусом отмечались холодная, влажная кожа, гипергидроз и гиперсаливация, яркий красный дермографизм, брадикардия, дыхательная аритмия, апатичность, нерешительность, низкая инициатива, склонность к депрессии, лучшая производственная деятельность в утренние часы.

Оценка тревоги и депрессии производилась нами по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Она состоит из 14 суждений (7 — для депрессии и 7 — для тревоги). При 0–7 баллах считали уровень нормальным, при 8–10 баллах оценивали как субклинически выраженную тревогу или депрессию, более 11 баллов — выраженную тревогу или депрессию.

Пациенткам ежедневно по несколько раз в день производилось измерение АД и подсчет ЧСС, а также подсчитывалось количество приливов жара во всем теле, сопровождающихся болями в области сердца и повышением АД. Учитывались общее состояние пациенток, нарушение сна, динамика ЭКГ.

Всем женщинам утром назначался ингибитор АПФ лизиноприл в дозе 10 мг внутрь. Пациенткам, у которых преобладал симпатический отдел ВНС и были повышенные уровни тревоги, вечером назначался  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол в дозе 20 мг, а также транквилизатор грандаксин (тофизопам) в таблетках по 50 мг 2 раза/сут. Пациенткам, у которых преобладал парасимпатический отдел ВНС и были повышенные уровни депрессии, вечером назначался антагонист кальция амлодипин в дозе 5 мг и антидепрессант амитриптилин в таблетках по 25 мг — 1/2 таблетки днем и 1 таблетка на ночь. Назначение амитриптилина производилось совместно с психотерапевтом, учитывалось кардиотоксическое действие препарата, которое происходит тогда, когда амитриптилин назначается в больших дозах (до 12 таблеток в сут) для лечения депрессии как отдельного заболевания и проявляется холинолитическим, атропиноподобным действием, приводя к учащению работы сердца и срыву ритма. Этот холинолитический эффект мы использовали для подавления функции парасимпатического отдела ВНС у пациенток II группы, где гипертонические кризы протекали с склонностью к брадикардии.

Группа сравнения (20 женщин с АГ II ст., риск 1–3) по возрасту и другим клиническим показателям (приливы жара, боли в области сердца, нарушения сна и т. д.) ничем не отличалась от группы с дифференцированным лечением. Пациентки получали также 2 гипотензивных препарата — ингибитор АПФ и второй — антагонист кальция или  $\beta$ -адреноблокатор (выбор — эмпирический). Исследование ВНС не производилось.

**Результаты и их обсуждение.** Из 45 обследованных женщин у 22 преобладал симпатический отдел ВНС (I группа), и у них наблюдался быстрый подъем АД, сопровождающийся учащенным сердцебиением. У 13 женщин преобладал парасимпатический отдел ВНС (II группа), и гипертонические кризы происходили с медленным подъемом АД без учащения ЧСС, а даже с склонностью к брадикардии. У 10 пациенток выявлено «равновесие» (нормотонус) ВНС (III группа), у них гипертонические кризы, приливы жара, боли в области сердца и т. д. наблюдались значительно реже.

По госпитальной шкале депрессии и тревоги в I группе определялись высокие уровни тревоги —  $18,3 \pm 1,2$  балла, а во II группе — депрессии ( $17,9 \pm 1,3$  балла). В III группе уровни тревоги и депрессии были значительно ниже:  $12,1 \pm 1,0$  и  $11,6 \pm 0,9$  балла соответственно.

Через 5 дней дифференцированного лечения в I и II группах у всех женщин удалось стабилизировать АД и привести его до целевого уровня (ниже 140/90 мм рт. ст.). У всех женщин прекратились приливы жара (исходное количество приливов колебалось от 5 до 15 раз в сут), исчезли боли в области сердца, уменьшилось сердцебиение (I группа), улучшился сон. У 3 женщин из I группы стал положительным на ЭКГ зубец Т (был отрицательным в грудных отведениях  $V_2, V_3, V_4$ ). Нормализация зубца Т за 5 дней на ЭКГ указывает на то, что отрицательный зубец Т был обусловлен вегетативными нарушениями, а не ИБС. Отрицательный зубец Т в грудных отведениях ЭКГ мы наблюдаем часто даже в юношеском возрасте (диагноз «НЦД и ВСД по кардиальному типу»). Достоверно снизились уровни тревоги в I группе ( $18,3 \pm 1,2$  и  $12,1 \pm 0,9$  балла,  $P < 0,01$ ) и депрессии во II группе ( $17,9 \pm 1,3$  и  $11,8 \pm 1,1$  балла,  $P < 0,01$ ).

В группе сравнения стабилизировать АД удалось на 2 дня позже, т. е. через 7 дней. Приливы жара и боли в области сердца не купировались, не наступило и заметного улучшения сна. По госпитальной шкале после 7-дневного лечения высокие исходные уровни тревоги ( $19,1 \pm 2,4$  балла) и депрессии ( $16,7 \pm 1,4$  балла) достоверно не снизились:  $17,9 \pm 1,6$  и  $16,2 \pm 1,2$  балла соответственно,  $P > 0,5$ .

**Заключение.** Лечение АГ в климактерическом периоде должно сопровождаться устранением дисбаланса ВНС (приведение к нормотонусу) и коррекцией психоэмоционального состояния женщин.

#### Литература

1. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / А.М. Вейн и [др.]; под общ. ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 2003. — 752 с.
2. Предменструальный синдром / П.А. Золтан [и др.] // Журн. венгер. гинекологов. — 2003. — № 66. — С. 2017–221.
3. Кириченко, А.А. Гипертензия и кардиалгии в климактерии / А.А. Кириченко, О.Н. Флегентова // Леч. врач. — 2006. — № 6. — С. 92–94.
4. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: 10 т. / А.Н. Окорочков. — М.: Мед. лит., 2001. — Т. 2: Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. — 576 с.

5. Рудакова, Т.П. Особенности ишемической болезни сердца у женщин // Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 2000. — № 1. — С. 47–50.
6. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями / В.Б. Сергиенко [и др.] // Кардиология. — 1999. — № 1. — С. 25–30.
7. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries / A.A. Quyyumi [et al.] // Circulation. — 1992. — Vol. 86, № 6. — P. 1864–1871.

## DIFFERENTIAL APPROACH TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITHIN CLIMACTERIC PERIOD CONSIDERING THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM TONE AND THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF FEMALES

*Vodoevich V.P.<sup>1</sup>, Larionova I.N.<sup>2</sup>, Pashkovskiy A.P.<sup>2</sup>, Salash T.V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Health Care Institution “Grodno City Clinical Hospital 2”, Grodno, Republic of Belarus

As many as 45 female patients aging 40–60 (climacteric period) with arterial hypertension of degree II were assessed and treated depending on the state of their autonomic nervous system and psychoemotional state. It has been demonstrated that in hypertensive crisis with predominance of sympatheticotonus and anxiety signs it is warranted to administer a  $\beta$ -blocker and grandaxin tranquilizer together with an ACE inhibitor. In patients with parasympatheticotonus predominance and high level of depression it is essential to administer a calcium antagonist (amlodipine) and an antidepressant amitriptylinum. The performed treatment made it possible to stabilize arterial pressure and decrease it to the target level 2 days earlier than in controls who underwent standard treatment according to protocols by the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

**Keywords:** arterial hypertension, climacteric period, autonomic nervous system, depression, anxiety, differential treatment.

Поступила 09.08.2016

## СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ НАСТРОЕНИЯ: КЛИНИКО-СУИЦИДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

*Гелда А.П.<sup>1</sup>, Голубович В.В.<sup>2</sup>, Нестерович А.Н.<sup>1</sup>, Рунец К.Е.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Изучены клинико-феноменологические особенности суицидальной активности у пациентов с расстройствами настроения в зависимости от типа суицидального поведения (первичное или повторное самопокушение). Показано, что у пациентов с расстройствами настроения в переживаемой кризисной ситуации, ассоциированными с хронизацией суицидального поведения (избыточный против первичного самопокушения 1,1–1,7-кратный суицидальный риск), являются brutальные способы самопокушений (посредством попыток самоповешения, путем выбрасывания с высоты и комбинированные), алкогольное опьянение, предшествующее суицидальному акту, и злоупотребление алкоголем с явно вредными последствиями, потенциальная суицидальная готовность с реально высокой вероятностью летального исхода от предпринятой попытки, более высокие уровни депрессии и симптоматического дистресса.

**Ключевые слова:** клинические факторы, суицидальная попытка, расстройства настроения.

**Введение.** В структуре психических расстройств, коморбидных с суицидальным поведением, не менее трети приходится на расстройства настроения [1]. Причем на всем протяжении истории развития заболевания при расстройствах настроения риск суицидального покушения составляет 8–30% [2, 3]. С учетом того факта, что более 2/3 суицидальных действий при этих расстройствах совершаются пациентами вне психотического состояния, с позиции превенции таких действий не маловажным является знание особенностей суицидального мышления и феноменологических составляющих клинического течения заболевания, предрасполагающих к формированию стереотипно-автоматизированной модели аутоагрессивного поведения, имеющей явные различия от таковой при непсихотических формах аутоагрессии при иных психических расстройствах, что подлежит особому предмету изучения и в настоящее время является проблемной научной тематикой [4, 5].

**Цель работы** — изучение клинико-феноменологических особенностей формирования суицидального поведения у пациентов с расстройствами настроения при первичном и повторном самопокушении.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: открытое сравнительное проспективное с параллельными группами со стратифицированной рандомизацией (первичное/повторное самопокушение) с последующей блочной рандомизацией для каждой страты в соответствии с унифицированным международным исследовательским стандартом в области суицидологии и протоколом ВОЗ/ЕВРО Мультицентрового исследования парасуи-

цидов [6] с дополнением к протоколу шкалы краткой психиатрической оценки (BPRS) для психометрического шкалирования формализованной оценки психопатологических нарушений [7], выполнено при сплошном наборе исследовательских случаев за 01.01–31.12.2015 г. на базе отделений ГУ «РНПЦ психического здоровья» на модельной когорте пациентов с расстройствами настроения, совершивших суицидальную попытку, при добровольном информированном согласии на участие в исследовании в первые 2–3 дня поступления в клинику при соблюдении критериев включения в исследование — возраст старше 16 лет и вне психоза (по всем субшкалам шкалы BPRS оценка симптомов не выше 6 баллов). Пациенты с сопутствующими диагнозами по осям I–II и с хронической соматической и неврологической патологией в исследование не включались. Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрационного бланка, в который вносились искомые исследовательские показатели.

Статистическая обработка материалов исследования — в программе SPSS при выбранном уровне доверия 95% по t-тесту Стьюдента для проверки нулевой гипотезы о равенстве/различии относительных величин частоты встречаемости признака в независимых выборках и по хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) для оценки значимости изучаемого эффекта.

Выборка исследования составила 148 пациентов (парасуицидентов) с расстройствами настроения, из них 89 (38,9±1,7 года) — совершившие впервые в жизни суицидальную попытку и 59 (34,5±1,7 лет) — с повторными суицидальными попытками (таблица).

**Результаты и их обсуждение.** *Клиническое статусное положение.* Верифицированный диагноз органических расстройств настроения (F06.3; F06.4; F06.6) установлен у 21,3% пациентов в выборке с первичным и у 13,6% пациентов в выборке с повторным суицидальным поведением и неорганических (F31-F38) соответственно у 78,7 и 86,4% (1,6-кратное различие показателей;  $P>0,05$ ). Возраст дебюта заболевания у пациентов соответствовал 33,0±4,0 года при первичном и 30,8±3,5 года при повторном самопокушении (разница — 2,3 года;  $P>0,05$ ), длительность болезни — 5,3±1,6 и 4,5±1,4 года (разница — 0,8 года;  $P>0,05$ ), устанавливаемые оценочные показатели клинической выраженности симптомов по шкале BPRS — 34,6±1,3 и 35,4±1,9 балла (разница — 0,8 балла;  $P>0,05$ ).

Таким образом, обе исследуемые выборки парасуицидентов формально были равноценными по нозологической принадлежности расстройств настроения, возрасту дебюта заболевания, длительности болезни и клинической выраженности симптомов по шкале BPRS (при включении пациентов в исследование).

Таблица — Клинико-феноменологические образцы суицидальности при расстройствах настроения (на модели суицидальных попыток)

Баллы	А (N = 89)	Б (N = 59)	t
Уровень суицидальной готовности (шкала суицидальных намерений; SIS):			
средний балл	11,8±0,66	13,6±0,86	1,650
низкий (0–10 баллов)	40 (44,9)	22 (37,3)	1,494
средний (11–20 баллов)	42 (47,2)	29 (49,2)	0,234
высокий (21–30 баллов)	7 (7,9)	8 (13,6)	1,076
$\chi^2 = 1,660$ ; $P = 0,436$			
Уровень суицидальной готовности (шкала безнадежности):			
средний балл	8,2±0,60	8,6±0,80	0,380
низкий (0–6 баллов)	41 (46,1)	27 (45,8)	0,036
средний (7–13 баллов)	27 (30,3)	17 (28,8)	0,199
высокий (14–20 баллов)	21 (23,6)	15 (25,4)	0,253
$\chi^2 = 0,077$ ; $P = 0,962$			
Угроза жизни:			
нет	15 (16,9)	10 (16,9)	0,015
сомнительная	37 (41,6)	23 (39,0)	0,315
реальная	37 (41,6)	26 (44,1)	0,300
$\chi^2 = 0,111$ ; $P = 0,946$			
Алкогольное опьянение	25 (28,1)	26 (44,1)*	1,990
Алкоголь как проблема, субъективная оценка:			
алкоголь представляет для Вас проблему	8 (9,0)	8 (13,6)	0,848
пытались уменьшить употребление алкоголя	15 (16,9)	9 (15,3)	0,261
указания на Ваши выпивки	21 (23,6)	16 (27,1)	0,481

Окончание таблицы

Баллы	А (N = 89)	Б (N = 59)	t
чувство вины по поводу Ваших выпивок	14 (15,7)	13 (22,0)	0,950
день с выпивки	30 (33,7)	14 (23,7)	1,336
Опросник выраженности психопатологической симптоматики (шкала SCL-90-R):			
общий индекс тяжести (балл)	1,0±0,07	1,3±0,10*	2,331
индекс проявления симптоматики (балл)	45,9±2,1	53,5±3,0*	2,071
индекс выраженности дистресса (балл)	1,9±0,07	2,0±0,10	1,221
Шкала депрессии Бека:			
средний балл	24,2±1,34	26,5±1,70	1,068
норма (0–9 баллов)	15 (16,9)	8 (13,6)	0,552
умеренно выраженная депрессия (10–18 баллов)	13 (14,6)	10 (16,9)	0,381
критический уровень депрессии (19–29 баллов)	13 (14,6)	9 (15,3)	0,108
явно выраженная депрессия (30–63 балла)	48 (53,9)	32 (54,2)	0,036
$\chi^2 = 0,944; P = 0,384$			
Примечания:			
1 — В абсолютном (число случаев) и относительном (%) исчислении от общего числа случаев суицидальных попыток в выборке с первичным (А) и повторяющимся (Б) суицидальным поведением.			
2 — * — $P < 0,05$ при межвыборочном сопоставлении долей.			

*Способ самопокушения.* Сопоставления в изучаемых выборках парасуицидентов частотности распределения способов самопокушений ( $P = 0,769$ ) указывало: преобладали случаи самоотравлений лекарственными и токсическими средствами — бытовой химии (в 1,3 раза чаще при первичном самопокушении: 44,9% к 35,6% случаев) или комбинированными способами самопокушений (в 1,1 раза чаще при повторном: 44,1% к 39,3%), или посредством самотравматизации острыми предметами (в 1,2 раза чаще при повторном самопокушении: 39,0% к 31,5% случаев) (везде  $P > 0,05$ ); реже отмечались попытки самоповешения (в 1,5 раза чаще при повторном самопокушении: 13,6% к 9,0%) и другие способы самопокушений (5,1–7,9%) (везде  $P > 0,05$ ). Совокупно по кластеру brutальных способов самопокушений (посредством попыток самоповешения, путем выбрасывания с высоты и комбинированных), т. е. наиболее опасных в контексте летального исхода, доля представительства несколько выше (в 1,1 раза) была в выборке парасуицидентов с повторным суицидальным поведением (62,7% к 56,2% случаев;  $P > 0,05$ ).

Таким образом, в корреляционном сопоставлении страдание расстройствами настроения и тип суицидального поведения самоотравления лекарственными и токсическими средствами в определенной степени ассоциируются с первичным самопокушением (в 1,3 раза чаще: 44,9% к 35,6% случаев), а самотравматизация острыми предметами или комбинированными способами покушений — с повторным (в 1,1–1,2 раза чаще: 39,0% к 31,5% и 44,1% к 39,3% соответственно) ( $P > 0,05$ ).

*Алкогольное опьянение и бытовая алкоголизация.* В выборке парасуицидентов с повторным самопокушением зафиксированы чрезмерно избыточный уровень (в 1,6 раза) совершения суицидальных попыток в состоянии алкогольного опьянения (44,1% к 28,1% случаев;  $P < 0,05$  и  $t = 1,990$ ) и более значимые субъективные оценки наличия алкогольной проблемы на бытовом уровне ( $P > 0,05$  при  $t = 0,261$ – $1,336$ ). Так, в частности, пациенты данного контингента парасуицидентов чаще (в 1,5 раза) оценивали свое отношение к употреблению алкоголя как личную проблему (13,6% к 9,0%), но при этом реже (в 1,1 раза) в течение последнего года пытались уменьшить употребление алкоголя (15,3% к 16,9%), несмотря на более частые (в 1,1 раза) имевшие место указания со стороны других людей на злоупотребление алкоголем (27,1% к 23,6%) и угрызения совести в связи со своим пьянством (в 1,4 раза: 22,0% к 15,7%). В то же время день с употребления алкоголя в течение последнего года эпизодически начинали 23,7–33,7% парасуицидентов (в 1,4 раза чаще в выборке с первичным самопокушением).

Таким образом, при страдании расстройствами настроения с хронизацией суицидального поведения ассоциируются фактор алкогольного опьянения при совершении суицидальной попытки (избыточный 1,6-кратный суицидальный риск: 44,1% к 28,1%;  $P < 0,05$ ) и фактор «бытовой алкоголизации» как субъективная оценка формирующейся алкогольной проблемы (ассоциируемый риск злоупотребления алкоголем  $RR = 1,5$ : 13,6% к 9,0%;  $P > 0,05$ ), включая ассоциацию злоупотребления алкоголем с явно вредными последствиями, что подтверждается фактом указания на нее со стороны других людей ( $RR = 1,1$ : 27,1% к 23,6%;  $P > 0,05$ ).

*Уровень суицидальной готовности и угроза жизни.* Результаты обработки шкалы суицидальных интенций: фактически равный средний уровневый показатель в исследуемых выборках парасуицидентов ( $11,8 \pm 0,66$  к  $13,6 \pm 0,86$  балла при повторяющемся суицидальном поведении), при случайном распределении ( $P = 0,436$ ) у 44,9% парасуицидентов с первичным и у 37,3% с повторным самопокушением уровень суицидальных намерений и действий соответствовал низкому (0–10 баллов), у 47,2 и 49,2% — среднему (11–20 баллов) и у 7,9 и 13,6% — высокому (21–30 баллов) суицидальному риску ( $RR = 1,7$  как избыточный риск при повторяющемся суицидальном поведении;  $P > 0,05$ ).

Схожее соответствие показателей отмечено по результатам обработки шкалы безнадежности: невысокий средний уровень суицидального риска в пределах  $8,2 \pm 0,60$  балла при первичном и  $8,6 \pm 0,80$  балла при повторяющемся суицидальном поведении и при случайности распределения ( $P = 0,962$ ) в выборках парасуицидентов в 45,8–46,1% случаев низкий суицидальный риск (0–6 баллов по шкале), в 28,8–30,3% — средний (7–13 баллов), в 23,6–25,4% — высокий (14–20 баллов) ( $RR = 1,1$  как избыточный риск при повторяющемся суицидальном поведении;  $P > 0,05$ ).

Также схожее соответствие показателей отмечалось при оценке угрозы для жизни (случайное распределение частотности случаев суицидальных попыток в зависимости от угрозы для жизни при  $P = 0,946$ ): в 16,9% случаев в обеих выборках парасуицидентов при любых условиях и без оказания медицинской помощи летальный исход от самопокушения не ожидался, в 39,0–41,6% риск угрозы для жизни — сомнительный (при неблагоприятном стечении обстоятельств вероятен летальный исход) и в 41,6–44,1% — реальная угроза для жизни ( $RR = 1,1$  как избыточное накопление при повторных самопокушениях;  $P > 0,05$ ).

Таким образом, при страдании расстройствами настроения невысокие уровни суицидальной готовности в то же время в суицидогенно травмирующей ситуации у части пациентов высока реальность реализации суицидальных намерений с летальным исходом (высокий суицидальный риск по шкале суицидальных интенций в 7,9–13,6% и по шкале безнадежности в 23,6–25,4% случаев при соответствующих избыточных рисках  $RR = 1,7$  и  $RR = 1,1$  при повторяющемся суицидальном поведении; в 41,6–44,1% случаев реальная угроза для жизни от предпринятой суицидальной попытки при избыточном риске  $RR = 1,1$  для повторных самопокушений) ( $P > 0,05$ ).

*Фактор депрессивности.* По шкале депрессии Бека констатация среднего балла «депрессии» — несколько выше показатель в выборке парасуицидентов с повторным самопокушением ( $26,5 \pm 1,7$  против  $24,2 \pm 1,3$  балла;  $P > 0,05$ ). В межвыборочном сопоставлении распределение частотности встречаемости дифференцированных уровней депрессии отмечено как явление случайное ( $P = 0,384$ ). Нормированный показатель (0–9 баллов) фиксировался у 13,6–16,9% парасуицидентов, умеренно выраженной депрессии (10–18 баллов) — у 14,6–16,9%, критического уровня депрессии (19–29 баллов) — у 14,6–15,3%, явно выраженной депрессии (30–63 балла) — у 53,9–54,2%. Совокупная доля пациентов от умеренной до явно выраженной депрессии была несколько выше в выборке парасуицидентов с повторным самопокушением (на 3,3%: 86,4% к 83,1%;  $P > 0,05$ ).

Как видно, при расстройствах настроения в суицидоопасной ситуации при хронизации суицидального процесса несколько выше уровень депрессии (в среднем на 2,3 балла по шкале депрессии Бека:  $26,5 \pm 1,7$  против  $24,2 \pm 1,3$  балла при 3,3% превышении накопления случаев от умеренной до явно выраженной депрессии: 86,4% к 83,1%;  $P > 0,05$ ).

*Фактор симптоматического дистресса.* Определялся на основании оценки базовых показателей шкалы SCL-90-R. Результаты исследования свидетельствуют: в выборке парасуицидентов с повторным самопокушением количественные клинические характеристики выраженности симптоматического дистресса выше (в 1,1–1,3 раза;  $P < 0,05$  и  $t = 2,071 - 2,331$ ). В частности, по показателю «Общего индекса тяжести» симптоматики при сопоставлении  $1,3 \pm 0,10$  к  $1,0 \pm 0,07$  балла, «Индекса проявления симптоматики» —  $53,5 \pm 3,0$  к  $45,9 \pm 2,1$  и «Индекса выраженности дистресса» —  $2,0 \pm 0,10$  к  $1,9 \pm 0,07$  балла.

Очевидно, что при расстройствах настроения в суицидоопасной ситуации при хронизации суицидального процесса выше уровень симптоматического дистресса (по показателям шкалы SCL-90-R: «Общего индекса тяжести» симптоматики — в 1,3 раза:  $1,3 \pm 0,10$  к  $1,0 \pm 0,07$  балла при  $P < 0,05$ , «Индекса проявления симптоматики» — в 1,2 раза:  $53,5 \pm 3,0$  к  $45,9 \pm 2,1$  балла при  $P < 0,05$  и «Индекса выраженности дистресса» — в 1,1 раза:  $2,0 \pm 0,10$  к  $1,9 \pm 0,07$  балла при  $P > 0,05$ ).

**Заключение.** Имеют место клинично-феноменологические закономерности сфер действия незавершенных суицидальных актов среди пациентов с расстройствами настроения и разным типом суицидального поведения. В суицидоопасной кризисной ситуации при страдании расстройствами настроения ассоциированные с хронизацией суицидального поведения в сопоставлении с первичным самопокушением: а) brutальные способы самопокушений (посредством попыток самоповешения, путем выбрасывания с высоты и комбинированные) (избыточный суицидальный риск  $RR = 1,1$ : 62,7% к 56,2% случаев;  $P > 0,05$ ); б) алкогольное опьянение при совершении суицидальной попытки ( $RR = 1,6$ : 44,1% к 28,1%;  $P < 0,05$ ) и «бытовая алкоголизация» как субъективная оценка формирующейся алкогольной проблемы (ассоциируемый риск злоупотребления алкоголем  $RR = 1,5$ : 13,6% к 9,0%;  $P > 0,05$ ), включая ассоциацию злоупотребления алкоголем с явно вредными последствиями ( $RR = 1,1$ : 27,1% к 23,6%;  $P > 0,05$ ); в) выше уровни суицидальной готовности по шкалам суицидальных интенций и безнадежности с избыточными рисками  $RR = 1,1 - 1,7$  накопления случаев самопокушений высокого суицидального риска (соответственно в 13,6% к 7,9% и в 25,4% к 23,6% случаев;  $P > 0,05$ ) и выше реальность угрозы для жизни от предпринятой попытки ( $RR = 1,1$  при 44,1% к 41,6% случаев накопления самопокушений с высокой вероятностью летального исхода;  $P > 0,05$ ); г) более высокий уровень депрессии (в среднем на 2,3 балла по шкале депрессии Бека:  $26,5 \pm 1,7$  против  $24,2 \pm 1,3$  балла при 3,3% превышении накопления случаев от умеренной до явно выраженной депрессии: 86,4% к 83,1%;  $P > 0,05$ ); д) выше уровень симптоматического дистресса ( $RR = 1,1 - 1,3$  раза;  $P < 0,05$ ) при оценке по показателям шкалы SCL-90-R «Общего индекса тяжести» симптоматики ( $1,3 \pm 0,10$  к  $1,0 \pm 0,07$  балла), «Индекса проявления симптоматики» ( $53,5 \pm 3,0$  к  $45,9 \pm 2,1$  балла) и «Индекса выраженности дистресса» ( $2,0 \pm 0,10$  к  $1,9 \pm 0,07$  балла).

## Литература

1. A multivariate study of predictors of repeat parasuicide / I. Colman [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2004. — Vol. 109, № 4. — P. 306–312.
2. Beautrais, A.L. Suicides and serious suicide attempts: two populations or one? / A.L. Beautrais // *Psychol. Med.* — 2001. — Vol. 31, № 5. — P. 837–845.
3. Hawton, K. By their own young hand / K. Hawton // *Brit. Med. J.* — 1992. — Vol. 304, № 6833. — P. 1000.
4. Lau, M.A. Teasdale's differential activation hypothesis: implications for mechanisms of depressive relapse and suicidal behaviour / M.A. Lau, Z.V. Segal, J.M.G. Williams // *Behav. Res. Therap.* — 2004. — Vol. 42, № 9. — P. 1001–1017.
5. Problem solving deteriorates following mood challenge in formerly depressed patients with a history of suicidal ideation / J.M.G. Williams [et al.] // *I. Abnor. Psychok.* — 2005. — Vol. 114, № 3. — P. 421–431.
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. Overall, J.E. The Brief Psychiatric Rating Scale / J.E. Overall, D.R. Gorham // *Psychol. Reports.* — 1962. — Vol. 10. — P. 799–812.

## SUICIDAL BEHAVIOR IN MOOD DISORDERS: CLINICAL-SUICIDOLOGICAL FEATURES

Gelda A.P.<sup>1</sup>, Golubovich V.V.<sup>2</sup>, Nestsiarovich A.N.<sup>1</sup>, Runes K.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Republican Research & Practice Center for Mental Health", Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>The Institute of Advanced Training & Continuing Education of the State Committee of Forensic Expertise of Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The study focused on the clinical-phenomenological features of suicidal activity in mood disorders, depending on the type of suicidal behavior (initial or repeated self-assaults). It is shown that the features associated with repetitive suicidal activity in patients with mood disorders (risk is 1.1–1.7 times higher than in primary suicidal acts) in crisis situation are: brutal methods of self-harm (trying to hang oneself or jumping from height or combined methods), alcohol intoxication prior to the suicidal act, alcohol misuse with obviously harmful consequences, strong willingness for lethal suicide outcome and choosing the relevant methods, higher levels of depression and symptomatic distress.

**Keywords:** clinical factors, suicide attempt, mood disorders.

Поступила 20.07.2016

## СОБЫТИЯ И ОБСТОЯТЕЛЬСТВА СУИЦИДОГЕННОГО КРИЗИСА У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ НАСТРОЕНИЯ

Голубович В.В.<sup>1</sup>, Гелда А.П.<sup>2</sup>, Нестерович А.Н.<sup>2</sup>, Рунец К.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Проведено целевое исследование по изучению мотивационных образцов суицидальности у пациентов с расстройствами настроения в зависимости от типа суицидального поведения (первичное или повторное самопокушение). Показано, что у пациентов с расстройствами настроения в переживаемой кризисной ситуации при высокой встречаемости психологической установки «стремления к смерти» (30,3–49,2% случаев) высоко значимыми суицидальными мотивами, более тесно ассоциированными с хронизацией суицидального поведения (избыточный против первичного самопокушения 1,2–2,8-кратный суицидальный риск при  $P < 0,05–0,001$ ), являются витальное «чувство одиночества» (32,5–49,2% случаев) и проблемные отношения с партнером (20,2–22,0%) или с родителями (19,1–22,0%) на фоне комбинации с факторами «бытового пьянства» (6,7–18,6%) и «психического расстройства» как субъектного переживания своего психического нездоровья (16,9–30,5%).

**Ключевые слова:** суицидальная мотивация, обстоятельства, расстройства настроения.

**Введение.** Суицидальная мотивация поведения представляет собой сложный комплекс взаимодействия в переживаемой конфликтной ситуации многочисленных «базовых» (социальных, демографических, психологических, семейных, биологических и иных) и «триггерных» (пусковых) факторов [1, 2]. Среди пусковых факторов к самопокушению ведущую роль отводят мотивационным событиям и обстоятельствам суицидогенного конфликта (лично-семейным, опосредованным состоянием здоровья или материально-бытовыми трудностями и пр.) [2, 3], дифференцированно-ролевое участие которых в формировании и реализации суицидальных действий у пациентов с расстройствами настроения не достаточно изучено.

**Цель работы** — изучение мотивации к самопокушению у пациентов с расстройствами настроения в зависимости от типа суицидального поведения.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: открытое сравнительное проспективное в однородных параллельных группах суицидальных пациентов с расстройствами настроения (F06.3; F06.4; F06.6; F31-F38) со стратификационной рандомизацией (первичное/повторное самопокушение) при сплошном наборе исследовательских случаев за 01.01.–31.12.2015 г. на базе отделений ГУ «РНПЦ психического здоровья» клинико-

суицидологическое исследование по стандарту протокола ВОЗ/ЕВРО Мультицентрового исследования парасуицидов [4] 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, вне психоза и не страдающие хроническими соматоневрологическими заболеваниями. 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 ( $\chi^2$ ) для оценки значимости изучаемого эффекта (программа SPSS).

Выборка исследования составила 148 пациентов (парасуицидентов) с расстройствами настроения, из них 89 (средний возраст  $38,9 \pm 1,7$  года) — совершившие впервые в жизни суицидальную попытку и 59 ( $34,5 \pm 1,7$  года) — с повторными суицидальными попытками. Преимущественный способ покушения на собственную жизнь в выборке парасуицидентов при первичном самопокушении — самоотравления лекарственными и токсическими средствами — бытовая химия (40/44,9% случаев) и в выборке парасуицидентов при повторном самопокушении — комбинированные (26/44,1%).

**Результаты и их обсуждение.** Исследование проведено в сопоставлении выборок пациентов с расстройствами настроения с первичным и повторяющимся суицидальным поведением (таблица).

*Причинные факторы самопокушения и степень их влияния на мотивацию поступка.* Материалы исследования указывают на высокий уровень комбинации мотивационных факторов самопокушения у пациентов с расстройствами настроения — в 75,3% и 88,1% случаев ( $P < 0,05$ ;  $t = 2,068$ ) соответственно в выборках парасуицидентов с первичным и повторным самопокушением при 1,4-кратном превышении показателя среднего балла субъективной оценки степени влияния фактора на ситуацию по 3-балльной системе выбора ответа (соответственно,  $4,8 \pm 0,30$  и  $6,9 \pm 0,53$  балла;  $P < 0,001$  и  $t = 3,462$ ). При неслучайности явления ( $P = 0,005$ ;  $\chi^2 = 12,845$ ) одна ведущая проблема как мотив и повод к совершению самопокушения чаще (в 1,2 раза) фиксировалась в выборке парасуицидентов при первичном самопокушении (24,7% к 11,9% случаев;  $P < 0,05$  и  $t = 2,068$ ), в то время как 4 и более проблем — в выборке парасуицидентов при повторном самопокушении (в 1,7 раза: 61,0% к 31,5%;  $P < 0,001$  и  $t = 3,679$ ).

Таблица — Причинные факторы самопокушения в выборках парасуицидентов с расстройствами настроения

Причины	А (N = 89)	Б (N = 59)	t
Ведущие причинные факторы самопокушения:			
Проблемы с партнером	18 (20,2)	13 (22,0)	0,263
Проблемы с родителями	17 (19,1)	13 (22,0)	0,430
Проблемы с детьми	11 (12,4)	7 (11,9)	0,091
Чувство одиночества	29 (32,6)	29 (49,2)*	2,023
Нарушение коммуникабельности с личностным представлением, дошедшим до уровня стресса	18 (20,2)	15 (25,4)	0,733
Отвержение любимым человеком	16 (18,0)	18 (30,5)	1,729
Соматическое заболевание или инвалидность	14 (15,7)	6 (10,2)	1,009
Психическое расстройство	15 (16,9)	18 (30,5)	1,899
Безработица	9 (10,1)	10 (16,9)	1,171
Проблемы с пристрастием к алкоголю/наркотикам	6 (6,7)	11 (18,6)*	2,079
Другие события и обстоятельства	12 (13,5)	11 (18,6)	0,828
Комбинированный список проблем	67 (75,3)	52 (88,1)*	2,068
в т. ч. из списка проблем:			
одна ведущая проблема	22 (24,7)	7 (11,9)*	2,068
две ведущие проблемы	21 (23,6)	9 (15,3)	1,285
три ведущие проблемы	18 (20,2)	7 (11,9)	1,396
четыре и более ведущих проблем	28 (31,5)	36 (61,0)***	3,679
$\chi^2 = 12,845$ ; $P = 0,005$			
Средний балл самооценки влияния факторов на ситуацию	$4,8 \pm 0,30$	$6,9 \pm 0,53$ ***	3,462
Шкала мотивов парасуицида			
Утверждения (доминирующая форма):			
манипулятивные	21 (23,6)	6 (10,2)*	2,246

Окончание таблицы

Причины	A (N = 89)	Б (N = 59)	t
амбивалентные	41 (46,1)	24 (40,7)	0,650
стремление к смерти	27 (30,3)	29 (49,2)*	2,314
$\chi^2 = 7,060; P = 0,029$			
Шкальные оценки категорий утверждений (балл):			
манипулятивные	0,55±0,06	0,55±0,07	0,097
амбивалентные	0,99±0,06	1,18±0,06*	2,192
стремление к смерти	0,88±0,08	1,19±0,09**	2,669
усредненно	10,5±0,69	12,0±0,72	1,463
Примечания: 1 — В абсолютном (число случаев) и относительном (%) исчислении от общего числа случаев суицидальных попыток в выборке с первичным (А) и повторяющимся (Б) суицидальным поведением. 2 — *, **, *** — $P < 0,05-0,001$ при межвыборочном сопоставлении долей. 3 — За счет комбинированности проблемных факторов межличностного коммуникативирования сумма абсолютных величин по строкам таблицы превышает число парасуицидентов.			

Витальное «чувство одиночества», как правило, не имевшее представительства в изолированном виде, являлось основообразующей мотивацией к самопокушению — в 32,5–49,2% случаев, или в 1,5 раза чаще в выборке парасуицидентов при повторном самопокушении ( $P < 0,05$ ;  $t = 2,023$ ), причем в 1/4–1/5 части случаев причинно модулирующее возникновение и формирование на уровне стресса коммуникативной дезадаптации, обусловленной нарушениями позитивного контактирования с партнером или с социумом в целом вследствие страдания психическим расстройством (чаще при хронизации суицидального поведения — в 1,3 раза при 25,4% к 20,2%;  $P > 0,05$ ).

Проблемы взаимоотношений и взаимопонимания с партнером (женой/мужем, любимой девушкой/парнем — в 20,2–22,0% случаев) или с родителями (19,1–22,0%) определяли вторую базовую позицию суицидогенных мотивов и поводов (в 1,1–1,2 раза чаще в выборке парасуицидентов при повторном самопокушении;  $P > 0,05$ ), достигая в 18,0–30,5% случаев (также чаще при повторном самопокушении — в 1,7 раза;  $P > 0,05$ ) уровня отвержения со стороны любимого человека (родителя), что нередко и служило непосредственным пусковым триггером к совершению незавершенного самоубийственного акта. Следует учитывать, что нарушения дисгармонии взаимоотношений с партнером (или с родителями) в части случаев (6,7–18,6%) возникали на фоне склонности к бытовому пьянству (в 2,8 раза чаще в выборке парасуицидентов при повторном самопокушении при  $P < 0,05$  и  $t = 2,079$ ).

Другие суицидогенные личностные мотивации были менее представительными (в пределах 10,1–16,9% случаев). Исключение: такой оценочный показатель как «психическое расстройство» — в 1,8 раза выше уровень относительной встречаемости показателя у пациентов с повторяющимися саморазрушающими действиями (30,5% к 16,9%;  $P > 0,05$ ). В то же время следует учитывать, что данный суицидогенный мотив не имеет представительства в изолированной форме, а как фактор «бытовое пьянство» является фоновым для возникновения и формирования других суицидогенных мотивов и поводов.

Таким образом, в суицидоопасной ситуации среди пациентов с расстройствами настроения мотивационными факторами и непосредственными пусковыми триггерами для совершения нефатальных суицидальных действий служили типичные проблемы депрессивных пациентов, сопряженные с высоким суицидальным риском и усиливающими свое суицидогенное влияние в комбинированном взаимодействии (в 1,2 раза выше уровень комбинации факторов при повторяющемся суицидальном поведении: 88,1% к 75,3% на фоне 1,4-кратного превышения величины шкального показателя субъективной оценки степени влияния фактора на ситуацию:  $6,9 \pm 0,53$  против  $4,8 \pm 30$  балла;  $P < 0,05-0,01$ ), в особенности при сочетанном комбинировании более двух суицидогенных проблемных факторов (при  $P = 0,005$  неслучайности группирования 1,7-кратное превышение доли накопления четырех и более проблемных факторов при повторном самопокушении в противовес 1,2-кратному превышению накопления одного фактора при первичном или соответствующие уровни встречаемости как 61,0% к 31,5% и 24,7% к 11,9%;  $P < 0,05-0,001$ ).

Основообразующими мотивами и поводами к самопокушению служили витальное «чувство одиночества» (в 1,5 раза чаще при повторяющемся суицидальном поведении: 32,5–49,2%;  $P < 0,05$ ), а также проблемные взаимоотношения с партнером (20,2–22,0% случаев) или с родителями (19,1–22,0%) (в 1,1–1,2 раза чаще встречаемость при повторяющемся суицидальном поведении;  $P > 0,05$ ). Повышающими суицидальную готовность с избыточным накоплением при повторяющемся суицидальном поведении являлись факторы «бытовое пьянство» ( $RR = 2,8$ : 18,6% к 6,7%;  $P < 0,05$ ) и «психическое расстройство» как субъектное переживание своего психического нездоровья ( $RR = 2,8$ : 30,5% к 16,9%;  $P > 0,05$ ).

Степень влияния причинных факторов самопокушения на мотивацию поступка оценена по результатам самооценки по шкале мотивов парасуицида. Средняя суммарная оценка по всем пунктам утверждений была несколько выше в выборке парасуицидентов с повторным самопокушением за счет большего выбора ответов вли-



яния «сильное» (12,0±0,72 против 10,5±0,69 балла; P>0,05), что соответственно и определяло в данной выборке парасуицидентов более высокие (в 1,2–1,4 раза при P<0,05–0,01 и t = 2,192–2,669) средние шкальные оценки по категориям утверждений как «неопределенные/амбивалентные» (1,18±0,06 против 0,99±0,06 балла) и «стремление к смерти» (1,19±0,09 против 0,88±0,08 балла) при равенности позиций по категории утверждений «преимущественно манипулятивные» (усреднено по 0,55 балла).

Распределение в исследуемых выборках парасуицидентов с доминирующими манипулятивными, амбивалентными и со стремлением к смерти утверждениями (т. е. пациентов с более высоким шкальным баллом в одной из трех категорий утверждений) не было явлением случайным (P = 0,029;  $\chi^2 = 7,060$ ), включая верификацию достоверности частот встречаемости признака (утверждений) при межвыборочном попарном сопоставлении по ряду искомым категориям. В частности, избыточное накопление встречаемости признака в выборке парасуицидентов с первичным самопокушением по категории утверждений «манипулятивные» (2,3-кратное: 23,6% к 10,2%; P<0,05 и t = 2,246) против такого же избыточного накопления признака в выборке парасуицидентов с повторным самопокушением по категории утверждений «стремления к смерти» (1,6-кратное: 49,2% к 30,3%; P<0,05 и t = 2,314) при формально схожей тенденции накопления признака по категории утверждений «амбивалентные» (40,7–46,1%; P>0,05).

Таким образом, в суицидоопасной ситуации среди пациентов с расстройствами настроения при неслучайном группировании признаков (P = 0,029) доминирующей мотивацией поступка к выбору ухода из жизни под влиянием суицидогенных причинных факторов при первичном суицидальном поведении являлась манипулятивная (23,6% к 10,2% случаев, или в 2,3 раза выше уровень встречаемости; P<0,05) и при повторяющемся — мотивация с потенциально высоким риском летального исхода («стремления к смерти»; 49,2% к 30,3%, или в 1,6 раза выше уровень встречаемости; P<0,05).

Суицидогенная нагрузка с учетом мотивированной оценки субъектом силы влияния совокупности суицидогенных факторов более выраженной отмечалась среди пациентов с повторяющимся суицидальным поведением (12,0±0,72 против 10,5±0,69 балла; P>0,05).

**Заключение.** В суицидоопасной кризисной ситуации при страдании расстройствами настроения ассоциированные с хронизацией суицидального поведения в сопоставлении с первичным самопокушением: а) при неслучайности группирования (P = 0,005) высокая сочетанная комбинация взаимодействия суицидогенных факторов (RR = 1,2: 88,1% к 75,3%; P<0,05), в особенности четырех и более (RR = 1,7: 61,0% к 31,5%; P<0,001) в противовес одной ведущей проблеме как мотиву и поводу к первичному самопокушению (RR = 1,2: 24,7% к 11,9%; P<0,05); б) как основообразующими мотивами и поводами к покушению — витальное «чувство одиночества» (RR = 1,5: 49,2% к 32,5%; P<0,05) и проблемные отношения с партнером (22,0% к 20,2%) или с родителями (22,0% к 19,1%) (RR = 1,1–1,2; P>0,05) на фоне комбинации с факторами «бытового пьянства» (RR = 2,8: 18,6% к 6,7%; P<0,05) и «психического расстройства» как субъектного переживания своего психического нездоровья (RR = 2,8: 30,5% к 16,9%; P>0,05); в) при неслучайном группировании (P = 0,029) мотивация поступка «стремления к смерти» как с потенциально высоким риском летального исхода (RR = 1,6: 49,2% к 30,3%; P<0,05) в противовес манипулятивной мотивации при первичном покушении (RR = 2,3: 23,6% к 10,2%; P<0,05).

#### Литература

1. Войцех, В.Ф. Суицидология / В.Ф. Войцех. — М.: Миклоша, 2008. — 280 с.
2. Диагностика суицидального поведения: метод. рекомендации / М-во здравоохран. РСФСР, [Моск. НИИ психиатрии; сост. А.Г. Амбрумовой, В.А. Тихоненко]. — М.: Б. и., 1980 (вып. дан. 1981). — 48 с.
3. Vastag, B. Suicide prevention plan calls for physicians' help / B. Vastag // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 7. — P. 2701–2703.
4. 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.

## EVENTS AND CIRCUMSTANCES ASSOCIATED WITH SUICIDE CRISIS IN PATIENTS WITH MOOD DISORDERS

*Golubovich V.V.<sup>1</sup>, Gelda A.P.<sup>2</sup>, Nestsiarovich A.N.<sup>2</sup>, Runes K.E.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>The Institute of Advanced Training & Continuing Education of the State Committee of Forensic Expertise of Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Institution “Republican Research & Practice Center for Mental Health”, Minsk, Republic of Belarus

The study focused on the motivation patterns of suicidality in patients with mood disorders depending on the type of suicidal behavior (initial or repeated self-assaults). It is shown that patients with mood disorders in crisis situation have high incidence of psychological attitude “desire for death” (30.3–49.2% of cases), other significant motives that are closely associated with repetitive suicidal acts (risk is 1.2–2.8 times higher than in primary suicide acts, p<0.05–0.001) include vital “loneliness” (32.5–49.2%) and problematic relationship with a partner (20.2–22.0%) or parents (19.1–22.0%) as well as their combination with “habitual drunkenness” (6.7–18.6%) and “mental disorder” as subjectively experienced state (16.9–30.5%).

**Keywords:** suicidal motivation, circumstances, mood disorder.

Поступила 18.05.2016

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ПЛАСТИН В СОЧЕТАНИИ С ПЛАСТИКОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ ИЗ ГРЕБНЯ ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ ПРИ УСТРАНЕНИИ ПОСЛЕОПУХОЛЕВЫХ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Горбачев Ф.А., Тесевич Л.И.

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

**Реферат.** Предложена оптимизация конструкции концевых отделов индивидуальных реконструктивных пластин из титана с уменьшением их длины и сочетанием моделирования круглой и продольно вытянутой форм отверстий для фиксирующих минишурупов с различной взаимной конфигурацией их расположения. Это позволило уменьшить размеры оперативного доступа и оптимизировать методику жесткой фиксации таких пластин при хирургическом восстановительном лечении 9 пациентов с первичными послеопухолевыми дефектами нижней челюсти с нарушением ее непрерывности.

**Ключевые слова:** костная пластика нижней челюсти, реконструктивная пластина для нижней челюсти, трансплантат из гребня подвздошной кости.

**Введение.** Для устранения послеопухолевых дефектов нижней челюсти и обеспечения более жесткой фиксации сохраняющихся костных фрагментов нижнечелюстной кости с восстановлением ее контуров и непрерывности в настоящее время применяются стандартные и индивидуально изготовленные реконструктивные пластины из титана как в виде самостоятельной конструкции, так и в сочетании с аутокостными трансплантатами [3–6]. Методика самостоятельного использования реконструктивных пластин может осложняться их прорезыванием через мягкие ткани, тогда как в сочетании с более сложной оперативной техникой аутооттрансплантации костной ткани позволяет избежать таких негативных последствий и более полноценно осуществлять восстановление непрерывности нижней челюсти и последующую реабилитацию зубочелюстной системы пациентов с послеопухолевыми дефектами нижней челюсти [7]. Вместе с тем методика костной пластики нижней челюсти с использованием индивидуальных реконструктивных пластин из титана в сочетании с аутооттрансплантатами из гребня подвздошной кости (АТГПК) также может совершенствоваться, что является актуальной проблемой современной пластической хирургии челюстно-лицевой области.

**Цель работы** — оптимизация методики устранения послеопухолевых дефектов нижней челюсти с восстановлением ее непрерывности с помощью аутооттрансплантатов из гребня подвздошной кости и индивидуальных реконструктивных пластин из титана.

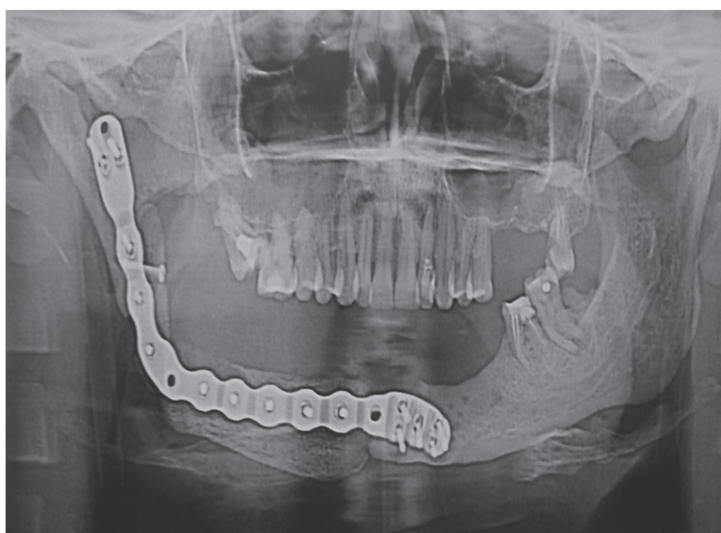
**Материалы и методы.** На базе 1-го отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я клиническая больница г. Минска» с апреля 2014 г. по апрель 2016 г. 9 взрослым пациентам (5 женщин — 34–45 лет, 4 мужчин — 35–42 года) были проведены операции резекции сегмента нижнечелюстной кости, диффузно пораженного доброкачественной опухолью, с одномоментной первичной костной пластикой и восстановлением непрерывности нижнечелюстной кости с использованием АТГПК и оптимизированных нами индивидуальных реконструктивных пластин (ИРП) из титана. У всех пациентов, которым предстояла резекция нижней челюсти по поводу соответствующего патологического процесса, диагнозы заболеваний были в обязательном порядке предварительно верифицированы морфологически на основании ранее проведенной трепанобиопсии из патологического очага. На основании данных рентгенологического обследования (в т. ч. и рентгенокомпьютерной томографии с 3d-реконструкцией челюстно-лицевой области) определялся объем и планируемый уровень сегментарной резекции нижней челюсти. С помощью 3d-принтера изготавливались реальные объемные модели нижней челюсти, на которых проводилось моделирование ИРП: разрабатывались ее форма и индивидуальные размеры, задавался основной фиксированный угол изгиба пластины в плоскости с учетом определенного значения естественного анатомического угла нижней челюсти в зоне ее восстановления у пациента в каждом конкретном случае, осуществлялся оптимальный выбор конфигурации отверстий для фиксирующих минишурупов на концевых отделах пластины. В соответствии с разработанной моделью изготовление ИРП осуществлялось на базе НП ООО «Медбиотех» (Республика Беларусь). Применялся титан марки BT1-0 (ГОСТ 19807-91, аналог grade 4 (ASTM F67 и ISO5832-2)). Толщина ИРП составляла 2,5–3 мм, а ширина 8–10 мм в зависимости от планируемой протяженности послеопухолевого дефекта нижней челюсти, диаметр круглых отверстий составлял 2,2 мм с фаской до 3,2 мм для стандартно выпускающихся в Республике Беларусь ЗАО «СТРУМ» фиксирующих титановых минишурупов диаметром 2 мм. После изготовления пластины проходили стандартную предоперационную обработку и стерилизацию.

**Результаты и их обсуждение.** В большинстве применяемых стандартных и индивидуальных реконструктивных пластинах из титана отверстия в них для фиксирующего минишурупа имеет круглую форму и типичную линейную конфигурацию расположения. Для обеспечения жесткой фиксации пластины к сохранившимся костным фрагментам нижней челюсти при такой конфигурации необходимо создавать более широкий оперативный доступ в окологлазничных мягких тканях, в т. ч. и из-за ограниченной возможности угла наклона введения минишурупа (не более 10°) через отверстие круглой формы, особенно при работе в зоне мышечного отростка. Для частичного решения этих проблем мы посчитали целесообразным оптимизировать конструкцию концевых отделов ИРП, укоротив их до 15 мм, но при этом использовать не линейную, а Х-образную конфигурацию расположения круглых отверстий для фиксирующих минишурупов, которая обеспечивает достаточную жесткость фиксации к кости. Такая ИРП была использована у 1 пациентки (рисунок 1). В последующем мы посчитали целе-

сообразным изменить и форму отверстий для минишурупов на концевых отделах ИРП: наряду с круглой моделировать также и продольно вытянутую форму длиной 6,0 мм и шириной 2,2 мм с различной взаимной конфигурацией (линейной, Н- или Т-образной) их расположения. Это дало возможность увеличить угол наклона введения фиксирующего минишурупа через отверстие продольно вытянутой формы до 45° без риска угрозы отлома головки шурупа и снижения жесткости его фиксации в кости, а также не расширять разрез для оперативного доступа при работе в зоне мышечкового отростка нижней челюсти. Такие ИРП были нами использованы у 8 пациентов (рисунок 2). Для улучшения возможности моделирования контуров изгиба самой ИРП как на этапе ее изготовления, так и во время самой операции, на ее внутренней поверхности, прилежащей к кости трансплантата и нижней челюсти, было предусмотрено формирование поперечных пропилов глубиной 0,2 мм с интервалом 10 мм между ними.



а) предоперационная ортопантограмма нижней челюсти

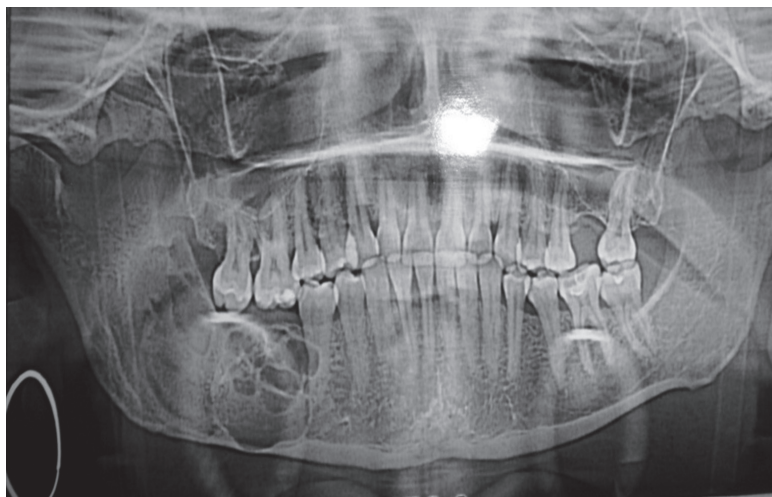


б) контрольная ортопантограмма нижней челюсти через 3 мес. после операции

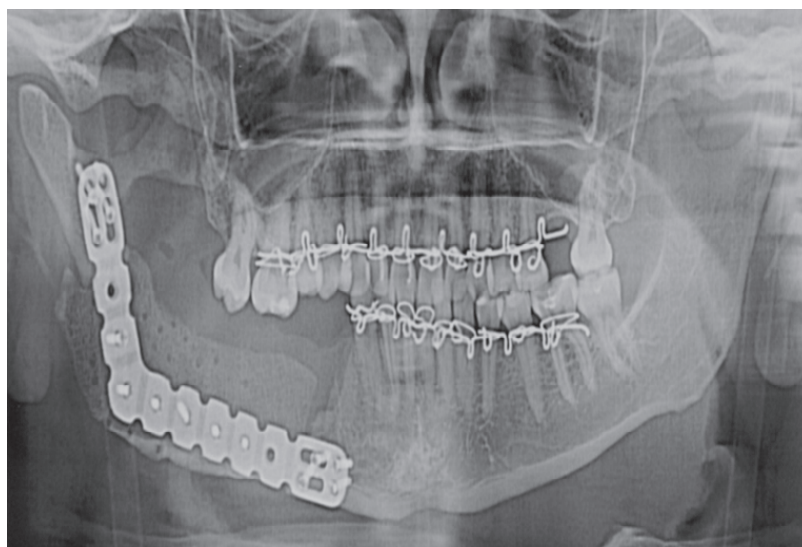
**Рисунок 1. — Клинический случай кальцинирующей эпителиальной одонтогенной опухоли (Pindborg's tumor) фронтального, бокового отделов тела, угла и ветви нижней челюсти справа у пациентки К., 44 года, с устранением первичного послеопухолевого дефекта с помощью отмоделированного двухблочного бикортикально-губчатого АТГПК и ИРП с круглой формой отверстий для фиксирующих шурупов и Х-образной конфигурацией их расположения на концевых отделах**

При выполнении оперативного вмешательства учитывались индивидуальные особенности формирования первичного послеопухолевого дефекта нижней челюсти в каждом конкретном случае и соблюдались все основные хирургические аспекты использования АТГПК при костной пластике с восстановлением непрерывности нижнечелюстной кости [1, 2]. ИРП из титана в сочетании с АТГПК использованы нами при лечении 9 пациентов с установленными диагнозами опухолевого процесса с соответствующей локализацией: кальцинирующей эпителиальной одонтогенной опухолью (Pindborg's tumor) фронтального, бокового отделов тела, угла и ветви нижней челюсти с одной стороны — 1 человек; адамантиномы бокового отдела тела, угла и ветви нижней челюсти с одной стороны — 5 человек; адамантиномы бокового отдела тела нижней челюсти с одной стороны — 1 человек; миксомы фронтального отдела нижней челюсти — 1 человек; остеобластокластомы тела, угла и ветви нижней челюсти с одной стороны — 1 человек. У всех вышеуказанных пациентов была удалена опухоль в преде-

лах здоровых тканей с сегментарной резекцией нижней челюсти с нарушением ее непрерывности (у 3 пациентов — с экзартикуляцией и последующей реплантацией суставной головки мышелкового отростка). Устранение образовавшихся послеопухолевых дефектов нижней челюсти вышеуказанной локализации осуществлено первичной костной пластикой с помощью забранного бикортикально-губчатого АТГПК (в зависимости от протяженности дефекта отмоделированного в виде одного (у 4 пациентов), 2 (у 4 пациентов) или 3-х блоков (у 1 пациента)) и данной ИРП. Послеоперационный период протекал без осложнений в сроки наблюдения до 1,5 лет. Это позволило осуществить у 2 пациентов дентальную имплантацию (в т. ч. с введением дентальных имплантатов в зону прижившего костного аутотрансплантата тела нижней челюсти (рисунок 3)) и последующее ортопедическое восстановительное лечение (при этом могут проявляться возможные осложнения дентальной имплантации в зоне трансплантата). Остальные пациенты предпочли последующее ортопедическое восстановительное лечение съемными протезами (при этом применяемая ортопедическая конструкция должна исключать травмирование слизистой оболочки полости рта в зоне трансплантата и реконструктивной пластины).



а) предоперационная ортопантомограмма нижней челюсти

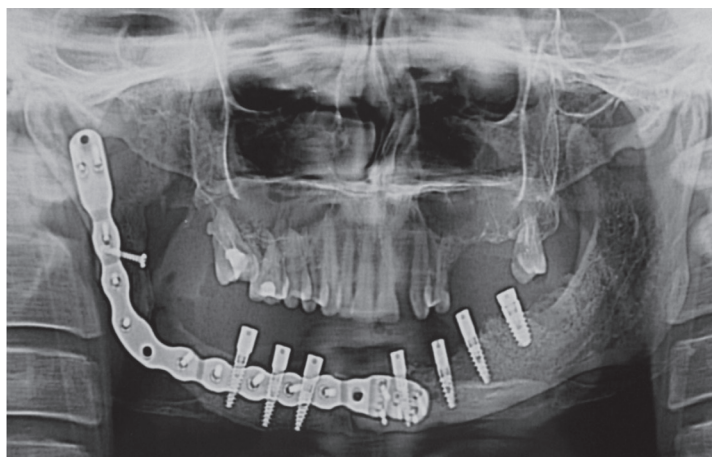


б) послеоперационная контрольная ортопантомограмма нижней челюсти

**Рисунок 2.** — Клинический случай адамантиномы бокового отдела тела, угла и ветви нижней челюсти справа у пациентки К., 34 года, с устранением первичного послеопухолевого дефекта с помощью отмоделированного моноблочного бикортикально-губчатого АТГПК и ИРП и продольно вытянутой формой отверстий для фиксирующих шурупов и Н-образной конфигурацией их расположения на концевых отделах

**Заключение.** Использование индивидуальных реконструктивных пластин из титана в сочетании с АТГПК является современным методом выбора при хирургическом устранении послеопухолевых дефектов нижней челюсти с восстановлением контуров и непрерывности нижнечелюстной кости.

Оптимизация конструкции концевых отделов индивидуальных реконструктивных пластин из титана с уменьшением их длины и сочетанием моделирования круглой и продольно вытянутой форм отверстий для фиксирующих минишурупов с различной взаимной конфигурацией (линейной, Н- или Т-образной) их расположения позволили уменьшить размеры оперативного доступа и оптимизировать методику жесткой фиксации таких пластин.



**Рисунок 3. — Контрольная ортопантограмма нижней челюсти пациентки К., 44 года, через 9 мес. после операции резекции нижней челюсти по поводу кальцинирующей эпителиальной одонтогенной опухоли (Pindborg's tumor) фронтального, бокового отделов тела, угла и ветви нижней челюсти справа с устранением первичного послеопухолевого дефекта с помощью отмоделированного двухблочного биокортикально-губчатого АТГПК и ИРП с круглой формой отверстий для фиксирующих шурупов и Х-образной конфигурацией их расположения на концевых отделах (на дентальные имплантаты установлены формирователи десневой манжеты)**

Предлагаемая нами оптимизация конструкции индивидуальных реконструктивных пластин из титана позволяет при возникающей необходимости во время операции устранения послеопухолевых дефектов нижней челюсти с восстановлением ее непрерывности с помощью АТГПК осуществлять коррекцию такой пластины по плоскости и использовать больший угол наклона введения фиксирующего минишурупа, особенно при работе в зоне мышечкового отростка нижней челюсти.

#### **Литература**

1. Тесевич, Л.И. Хирургические аспекты костной пластики нижней челюсти с восстановлением непрерывности нижнечелюстной кости с использованием невааскуляризованного аутокостного трансплантата из гребня подвздошной кости / Л.И.Тесевич, Ф.А.Горбачев // *Стоматолог.* — 2014. — № 4 (15). — С. 43–51.
2. Тимофеев, А.А. Основы челюстно-лицевой хирургии: учеб. пособие / А.А.Тимофеев. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 696 с.
3. Accuracy of fibular sectioning and insertion into a rapid-prototyped bone plate, for mandibular reconstruction using CAD-CAM technology / L. Ciocca [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* — 2015. — Vol. 43, № 1. — P. 28–33.
4. Use of extended vertical lower trapezius island myocutaneous flaps to cover exposed reconstructive plates / S.L. Fang [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2014. — Vol. 72, № 10. — P. 2092–2097.
5. Handschel, J. Nonvascularized iliac bone grafts for mandibular reconstruction — requirements and limitations / J. Handschel, H. Hassanyar; R.A. Depprich // *In Vivo.* — 2011. — Vol. 25, № 5. — P. 795–799.
6. Mandibular reconstruction using AO/ASIF stainless steel reconstruction plate: a retrospective study of 36 cases / G. Harsha [et al.] // *J. Contemp. Dent. Pract.* — 2012. — Vol. 13, № 1. — P. 75–79.
7. Plate related complication after mandibular reconstruction / S.P. Liu [et al.] // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* — 2013. — Vol. 48, № 10. — P. 586–590.

### **USING INDIVIDUALLY DESIGNED RECONSTRUCTION PLATES AND ILIAC BONE GRAFTS FOR THE MANDIBULAR RECONSTRUCTION AFTER TUMOR RESECTION**

*Harbachou F.A., Tesevich L.I.*

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

The purpose of investigation — optimization techniques to eliminate defects after tumor of the mandible with the restoration of its continuity with the help of iliac bone grafts and individually designed titanium reconstruction plates. Constructions optimization of the structure of the end sections of individual reconstructive plates of titanium with a decrease in their length and a combination of simulation round and longitudinally elongated shape for the fixing screw holes with different mutual configuration of their location were proposed. It is possible to reduce the size of extraoral operation approach and optimize the method of rigid fixation of the plates in the surgical rehabilitative treatment of 9 patients with primary continuity defects after tumor resection of the mandible.

**Keywords:** mandibular reconstruction, mandibular reconstruction plate, iliac bone graft

Поступила 23.05.2016

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ УСТРАНЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО РЕФЛЮКСА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Леценко В.Г., Новикова Н.М., Мансуров В.А.

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

**Реферат.** Лечение венозных язв нижних конечностей остается актуальной проблемой современной медицины. Проспективное исследование отдаленных (2 года) результатов лечения включает 23 пациента с венозными язвами, лечившихся в гнойно-септическом хирургическом отделении УЗ «10-я ГКБ» г. Минска в 2012–2013 гг. Данные определения шкалы тяжести заболевания VCSS (Venous clinical severity score) до операции составили от 16 до 26 (Me = 20, IQR 18–22), через 2 мес. — от 3 до 15 (Me = 5, IQR 5–7) и через 2 года после устранения вертикального рефлюкса — от 2 до 11 (Me = 2, IQR 4–5). В течение 2 мес. язвы зажили у 19 из 21 пациента

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, венозная язва, лазерная коагуляция, склерооблитерация, рефлюкс.

**Введение.** Теория венозной гипертензии в развитии осложнений варикозной болезни (ВБ) рассматривается как запредельное повышение гидростатического давления в замкнутой венозной системе [1, 4]. Ухудшение венозного оттока происходит при отсутствии активных мышечных сокращений, что останавливает работу мышечной помпы стопы и голени. При этом объем крови в каждой из конечностей увеличивается. В таких условиях венозная стенка не в состоянии длительно сохранять тонус под воздействием гравитационного фактора. Развивается венозная гипертензия, что ведет к механическому растяжению соединительнотканного каркаса венозной стенки, увеличению диаметра вены и возникновению несостоятельности венозных клапанов. Присоединяющийся неспецифический воспалительный процесс может поражать все слои вены и разрушать клапаны, усугубляя гемодинамические нарушения [5, 7]. В связи с повышением качества ультразвуковой диагностики в современной литературе ведется дискуссия о доминировании вертикального или горизонтального рефлюксов венозной крови в патогенезе ВБ [1, 4, 5].

До настоящего времени остаются спорными вопросы, касающиеся необходимого объема вмешательства при венозных язвах. Ряд авторов считают необходимым в дополнение к хирургии стволов и притоков подкожных вен проводить вмешательства на перфорантных венах [2, 3]. Однако вмешательства на перфорантных венах увеличивают травматичность операции, не всегда являются эффективными и в долгосрочной перспективе не уменьшают число рецидивов [5, 7].

**Цель работы** — определение результата изолированного устранения вертикального рефлюкса в лечении венозных язв у пациентов без признаков проксимального стеноза/окклюзии глубоких вен нижних конечностей.

**Материалы и методы.** *Физическое моделирование.* Основанием для нашего исследования явилось положение о ведущей роли гидростатического давления венозной крови вследствие несостоятельности клапанов БПВ или МПВ и связанного с этим вертикального рефлюкса в развитии проявлений хронической венозной недостаточности, поэтому устранение вертикального рефлюкса является основой успешного лечения варикозной болезни и ее осложнений. Для оценки предложенной концепции проведено физическое моделирование процессов, ведущих к патологическому возрастанию давления в венах нижней конечности.

В норме вена разделена клапанами на отдельные блоки высотой  $h$ , равной расстоянию между соседними клапанами. В каждом таком участке сосуда, заполненном кровью плотностью  $\rho$ , возникает гидростатическое давление  $\rho g x$  на расстоянии  $x$ , отсчитываемом вниз от ее поверхности (верхнего клапана), равномерно возрастающее от нуля на поверхности жидкости до  $\rho g h$  у основания сосуда. Это давление действует не только вниз по вертикали, но на стенки сосуда, способствуя их деформации (растяжению), особенно в нижней части.

Возникшая вследствие разных причин несостоятельность клапана значительно ухудшает венозный кровоток, приводя к рефлюксу крови дистально и к еще большему гидростатическому давлению на участки вен, расположенных ниже такого клапана. Теперь давление на венозную стенку и ниже расположенный клапан возрастает в геометрической прогрессии, соответствующей количеству пораженных клапанов. Стенки вены деформируются, просвет вены увеличивается, затем и ниже расположенные клапаны также могут стать несостоятельными, допуская обратное физиологическому направлению движение крови (рефлюкс). В результате венозный кровоток, движущийся из ниже расположенных участков под действием венозной помпы стопы и голени, практически блокируется слишком высоким гидростатическим давлением в деформированных участках вены. Это способствует развитию венозной гипертензии, что ведет к развитию патологических процессов в окружающих тканях и развитию язвенных дефектов нижних конечностей.

**Дизайн исследования.** Проспективное когортное исследование ближайших (2 мес.) и отдаленных (2 года) результатов лечения включает 23 пациента с венозными язвами, лечившихся в гнойно-септическом хирургическом отделении УЗ «10-я ГКБ» г. Минска в 2012–2013 гг. В этой группе выполнено 25 операций, направленных на устранение вертикального венозного рефлюкса (у 2 пациентов были варикозные язвы на обеих нижних конечностях).

Критерии включения:

1. Варикозная болезнь С6 Ер,s As,d,p Pr.
2. Клинически значимый рефлюкс по БПВ, МПВ или другим подкожным венам.
3. Отсутствие признаков проксимального стеноза/окклюзии глубоких вен.
4. Комплаентность, проявляющаяся готовностью следовать указаниям врача и длительно применять медицинский компрессионный трикотаж.

5. Анестезиологический риск ASA 1–2 в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов.

Критерии исключения:

1. Трофические язвы голени, не связанные с варикозной болезнью.
2. Признаки хронической артериальной недостаточности более 2А по классификации Fontain–Покровского.
3. Активный опухолевый процесс.
4. Низкая комплаентность.

Возраст пациентов составил от 30 до 76 лет (Me = 57, IQR (25–75 квартили) 48,5–65,0 лет). Мужчин в исследуемой группе было 7. Длительность существования венозной трофической язвы составила от 3 до 30 мес. (Me = 15, IQR 8,5–28,0 мес), 1 язва имелась у 13 пациентов, 2 язвы — у 3 пациентов, 3 и более язв — у 9 пациентов. Далее в тексте использовали термин «язва» в т. ч. и для пациентов с множественными язвами, если не требовалась дополнительная детализация.

*Ультразвуковое исследование.* У всех пациентов до операции проводилось дуплексное сканирование вен в положении стоя на сканере ультразвуковом 2202 Pro-Focus. Гемодинамически значимым считался рефлюкс более 0,5 с [1, 4]. У всех пациентов выявлен тип 4 гемодинамической классификации рефлюксов по P. Pittaluga [6]. Отсутствие признаков проксимального стеноза/окклюзии глубоких вен оценивали по синфазным с дыханием колебаниям венозного кровотока в этих венах.

*Предоперационная подготовка.* При наличии перифокального воспаления в зоне венозной язвы в течение 3–5 дней проводилась антибактериальная терапия, выполнялись перевязки с растворами антисептиков.

*Методы эндовенозных вмешательств.* Эндовенозная лазерная коагуляция стволов (ЭВЛК) БПВ, МПВ, *v.accessoria ant.* проводилась медицинским лазерным аппаратом «Медиола-эндо» модель «Фотек ЛК-50-4» под УЗ-контролем и тумесцентной анестезией с применением методики Сельдингера для доставки лазерного световода с торцевым излучением без системы центрирования в просвете вены. Мощность излучения составляла от 10 до 15 Вт. Скорость мануальной экстракции оптического волокна — 1–2 мм/с. Линейная плотность энергии составила 60–90 Дж/см в зависимости от диаметра вены. Склерооблитерация стволов БПВ, МПВ, *v.accessoria ant.* проводилась foam-формой раствора этоксисклерола 3% 2 мл (соотношение жидкость-воздух 1:4, максимальный объем пены — 10 мл) с применением УЗ-контроля. Операции, направленные на устранение вертикального венозного рефлюкса, состояли в ЭВЛК БПВ — 11 (44%), ЭВЛК *v.accessoria ant.* — 1 (4%), foam-склерооблитерация БПВ — 8 (32%), foam-склерооблитерация МПВ — 3 (12%), foam-склерооблитерация *v.accessoria ant.* — 1 (4%), кроссектомия+стриппинг — 1 (4%).

*Послеоперационное ведение* осуществлялось без назначения антикоагулянтов. Пациенты выписывались через 3–5 дней, будучи обученными пользоваться самостоятельно или с помощью родственников компрессионным медицинским трикотажем 23–32 мм рт. ст., который одевался поверх марлевых повязок, покрывавших венозную язву. Пациенты обязывались постоянно пользоваться компрессионным трикотажем до стойкого заживления язвы.

*Оценка результатов* (2 мес. и 2 года) проводилась на основании шкалы оценки тяжести хронических заболеваний вен, которая известна в мировой литературе как VCSS (Venous Clinical Severity Score) [1, 7]. Статистическая обработка данных была проведена при помощи Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0. Анализ проводился при помощи непараметрического аналога дисперсионного анализа повторных измерений с применением критерия Фридмана. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Оценка результатов лечения через 2 мес. проведена у 21 пациента (23 операции). Двух пациентов в процессе наблюдения исключили из исследования в связи с некомплаентностью, которая проявилась нежеланием применять компрессионный трикотаж в послеоперационном периоде. Оценка результатов лечения через 2 года проведена у 20 пациентов (22 нижних конечности), т. к. за этот период умер 1 пациент.

Баллы клинических признаков шкалы VCSS в исследуемой группе пациентов до операции, через 2 мес. и через 2 года после устранения вертикального рефлюкса представлены в таблице 1.

Боль статистически значимо уменьшилась через 2 мес. после операции ( $p = 0,001$ ), ее изменения через 2 года также оставались статистически значимыми ( $p = 0,002$ ). Выраженность отека статистически значимо уменьшилась через 2 мес. после операции ( $p = 0,001$ ), ее изменения через 2 года не являлись статистически значимыми ( $p = 0,527$ ).

Сумма баллов шкалы VCSS за изучаемый период, а также определение статистической значимости различий этих параметров при анализе рубрик *до операции/2 мес. после операции и 2 мес. после операции/2 года после операции* представлены в таблице 2.

Таблица 1. — Баллы клинических признаков шкалы VCSS (Venous clinical severity score) в исследуемой группе пациентов

Параметр	Период	Min	Max	Me	IQR
Боль	до операции	2	3	3	3–3
	через 2 мес.	0	2	1	1–1
	через 2 года	0	2	0	0–0
Варикозно-расширенные вены	до операции	3	3	3	3–3
	через 2 мес.	0	3	1	1–1
	через 2 года	0	1	1	1–1
Отек	до операции	2	3	2	2–3
	через 2 мес.	0	2	1	0–1
	через 2 года	0	1	1	0–1
Гиперпигментация	до операции	2	3	2	2–2
	через 2 мес.	0	2	1	1–2
	через 2 года	1	2	1	1–1
Воспаление	до операции	1	3	2	2–2
	через 2 мес.	0	2	0	0–1
	через 2 года	0	0	1	0–0
Индурация	до операции	1	2	2	2–2
	через 2 мес.	0	2	0	0–0
	через 2 года	0	1	0	0–0
Число язв	до операции	1	3	1	1–3
	через 2 мес.	0	1	0	0–0
	через 2 года	0	1	0	0–0
Активная язва, длительность	до операции	1	3	2	1–2
	через 2 мес.	0	3	0	0–0
	через 2 года	0	2	0	0–0
Активная язва, размер	до операции	1	3	3	2–3
	через 2 мес.	0	3	0	0–1
	через 2 года	0	1	0	0–0
Компрессионная терапия	до операции	0	2	0	0–1
	через 2 мес.	0	3	2	1–3
	через 2 года	0	3	1	1–2

Таблица 2. — Сумма баллов шкалы VCSS (Venous clinical severity score) в исследуемой группе пациентов

Сумма баллов	Min	Max	Me	IQR	p
До операции	16	26	20	18–22	
Через 2 мес.	3	15	5	5–7	до операции/ 2 мес. <0,05
Через 2 года	2	11	2	4–5	2 мес./2 года <0,05

Таким образом, максимальные положительные клинические изменения в состоянии пациентов на основании баллов шкалы VCSS произошли в течение первых 2 мес. после операции.

*Динамика язвенного процесса.* В течение 2 мес. язвы зажили у 19 из 21 пациента. У 2 пациентов с одиночными незажившими язвами более 5 см отмечено уменьшение размеров язвенного дефекта, однако от дермопластики они отказались, мотивируя это значительным клиническим улучшением. Через 2 года у одного из 2-х указанных пациентов отмечена эпителизация язв, первоначально занимавших полуокружность голени. У 3 пациентов в течение 2 лет отмечено появление язв на оперированной конечности, но другой локализации. Причинами возникновения язв стал перенесенный тромбоз глубоких вен, не связанный с эндовенозными манипуляциями (2 случая), и сердечно-сосудистая недостаточность (1 случай).



Ультразвуковая оценка состояния целевой вены после эндовенозного воздействия вне связи с его характером (коагуляция или склерооблитерация) через 2 года проведена у 15 пациентов (17 нижних конечностей). Кровоток по венозным стволам, подвергшимся эндовенозному воздействию, отсутствовал в 15 случаях (88,2%), в 1 случае отмечался рефлюкс менее 0,5 с, в 1 случае — рефлюкс более 0,5 с.

Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли в развитии рассматриваемой патологии рефлюкса по стволам подкожных вен, а не по перфорантным венам. Это подтверждает положительная динамика заживления язв после устранения рефлюкса, стойкая ремиссия заживших язв при устраненном вертикальном рефлюксе.

Горизонтальный рефлюкс выявляется у каждого второго пациента по мере нарастания патологической венозной емкости вследствие вертикального рефлюкса. При этом в подавляющем большинстве случаев выявляется несостоятельностью нескольких перфорантных вен, обеспечивающих возврат избыточной емкости венозной крови из подкожных вен в глубокие. Исходя из этого, при определении роли перфорантных вен в патогенезе варикозной болезни ряд авторов рекомендует комплексно оценивать данные как ультразвукового, так и клинического исследований [5].

#### **Заключение:**

1. Вертикальный венозный рефлюкс, создающий высокое гидростатическое давление при протяженном поражении клапанного аппарата венозных стволов, играет ведущую роль в этиопатогенезе венозных язв.

2. Группа пациентов с венозными язвами без признаков стеноза/окклюзии проксимальных глубоких вен может лечиться путем изолированного устранения вертикального венозного рефлюкса. При приверженности пациента компрессионной терапии это способствует исчезновению или значительному облегчению клинических проявлений и эпителизации венозных язв до 5 см в диаметре.

#### **Литература**

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ассоц. флебологов России // Флебология. — 2013. — Т. 7, вып. 2, № 2. — 47 с.

2. Состояние перфорантных вен голени после склерохирургических вмешательств по поводу варикозной болезни нижних конечностей / Б.С. Суковатых {и др.} // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 84–88.

3. Шахрай, С.В. Использование лазерных технологий в комплексном лечении инфицированных трофических язв варикозной этиологии / С.В. Шахрай, П.Ю. Гаврин // Мед. журн. — 2014. — № 1. — С. 128–132.

4. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2011. — Vol. 53, suppl. 5. — S. 2–48.

5. Naylor, A.R. Trans-Atlantic debate: whether venous perforator surgery reduces recurrences / A.R. Naylor, T.L. Forbes // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2014. — Vol. 48, № 9. — P. 239–247.

6. Pittaluga, P. Great saphenous vein stripping with preservation of sapheno-femoral confluence: hemodynamic and clinical results / P. Pittaluga, S. Chastanet, J. Guex // J. Vasc. Surg. — 2008. — Vol. 47, № 6. — P. 1300–1304.

7. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical outcome and recurrence after 2 years / L.H. Rasmussen [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2010. — Vol. 39, № 5. — P. 630–635.

### **LONG-TERM RESULTS REMOVAL OF VERTICAL VENOUS REFLUX IN THE TREATMENT OF VENOUS LEG ULCERS**

*Ihnatovich I.M., Kondratsenko G.G., Leschenko V.G., Novikova N.M., Mansurov V.A.*

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

Determine the result of an isolated elimination of vertical reflux in the treatment of venous leg ulcers in patients without evidence of proximal stenosis / occlusion of deep veins.

A prospective study of long-term (2 years) of the treatment results includes 23 patients with varicose ulcers treated in septic surgical department 10 City hospital of Minsk in 2012–2013. In these patients, performed 25 operations aimed at eliminating the vertical venous reflux (2 patients had varicose ulcers on both legs)

The results of determining the scale of disease severity VCSS (Venous clinical severity score) before the operation ranged from 16 to 26 (Me = 20, IQR 18–22), after 2 months — from 3 to 15 (Me = 5, IQR 5–7) and 2 years after the removal of the vertical reflux — from 2 to 11 (Me = 2, IQR 4–5). Within 2 months ulcers healed in 19 of 21 patients. Vertical venous reflux plays a leading role in the etiopathogenesis of varicose disease and its complications. Isolated elimination of vertical venous reflux contributes to the disappearance of clinical manifestations and varicose ulcers less than 5 sm in diameter epithelialization without additional plastic surgery.

**Keywords:** varicose veins, venous ulcer, laser photocoagulation, scleroobliteration, reflux.

Поступила 18.05.2016

## ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА

*Карпетян Г.М., Марченко Л.Н., Косик И.И., Далидович А.В., Глинский А.В., Цвирко В.Н., Кишкурно А.С.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

**Реферат.** Клиническое течение офтальмологических заболеваний сопровождается определенными визуальными проявлениями пораженных участков. Возможности получения объективной информации об этих проявлениях в значительной степени определяют перспективы успешной работы по выявлению и лечению патологий глазного. Информацию можно назвать полной и объективной, если она содержит в себе два компонента: приемлемой точности зрительный образ патологического участка и подкрепленное численными показателями описание его индивидуальных особенностей. Офтальмоскопия, ультразвуковая, ангио- или томографическая диагностики, сменяя и дополняя друг друга, непрерывно расширяют возможности получения первого компонента со все большей разрешающей способностью [1]. Однако возникновение новых аппаратных возможностей, увеличивающих объем поступающей информации, не предполагает автоматического появления четких алгоритмов ее интерпретации. В этой связи становится важной задача выделения из всего информационного потока действительно значимых данных с их последующей формализацией через набор конкретных количественных параметров. На практике представляющие диагностический интерес зоны, как правило, многочисленны, сильно вариабельны по форме и размерам [2]. Это накладывает определенные ограничения на точность и адекватность их эмпирического анализа. В решении проблемы существенную помощь может оказать компьютерная математика, способная в сочетании с современной аппаратной базой дать с необходимой точностью результат по выделению на изображении информативных участков и описанию их особенностей [3]. Последнее в значительной степени зависит от возможности получения сложных, составных параметров.

**Ключевые слова:** глазное дно, сосудистая сеть, геморрагии, автоматизированное рабочее место офтальмолога.

**Цель работы** — демонстрация на примере разработанного в УО БГМУ программного комплекса «АРМ офтальмолога» возможности автоматизированного выделения патологий на изображениях глазного дна и предложение набора нестандартных параметров для их описания.

**Материалы и методы.** Работа проводилась с использованием клинических материалов, полученных в УЗ «3-я ГКБ г. Минска» офтальмоскопическими, флуоресцентно-ангиографическими методами, а также методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Автоматизированная обработка изображений осуществлялась сервисными средствами программного комплекса «АРМ морфолога». Для каждого исследования применялись специализированные функции, ориентированные на конкретный вид патологии. Хотя общий алгоритм исследования во всех случаях был единым и включал в себя следующие этапы:

- предобработка изображения (удаление шума, выравнивание фона);
- сегментация информативных участков;
- идентификация на них информативных объектов;
- выбор информативных параметров и получение численных значений.

В данной статье не стоит задача описания математической оставляющей, поэтому лишь кратко отметим, что для предобработки применялись Гауссова, медианная, Фурье-фильтрации, выделение отдельных цветовых компонент, нормализация (эквализация) яркости. Сегментация осуществлялась пороговыми и адаптивными методами. Для идентификации использовались методы математической морфологии. В особо сложных случаях (в частности, при выделении сосудистых сетей) работа проводилась в полуавтоматическом режиме, позволяющем интерактивно улучшить качество автоматической сегментации.

**Результаты и их обсуждение.** В качестве первого примера рассмотрим данные пациента с сахарным диабетом II типа, у которого выявлена диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. На фотографии глазного дна правого глаза (рисунок 1а) видны очаги лазерной коагуляции, выполненного не в полном объеме панретинального воздействия. Результатом такого недостаточного лечения является развитие сети новообразованных сосудов вокруг и на диске зрительного нерва, а также диабетического макулярного отека. На рисунке 1б представлен результат дополнительной терапии с применением инъекций 1,25 мг бевацизумаба (Avastin, LaRoche) против фактора роста эндотелия сосудов. Необходимо объективно оценить состояние сосудистой сети заднего полюса глаза, включая поверхность зрительного нерва, до и после терапии для подготовки заключения об ее эффективности.

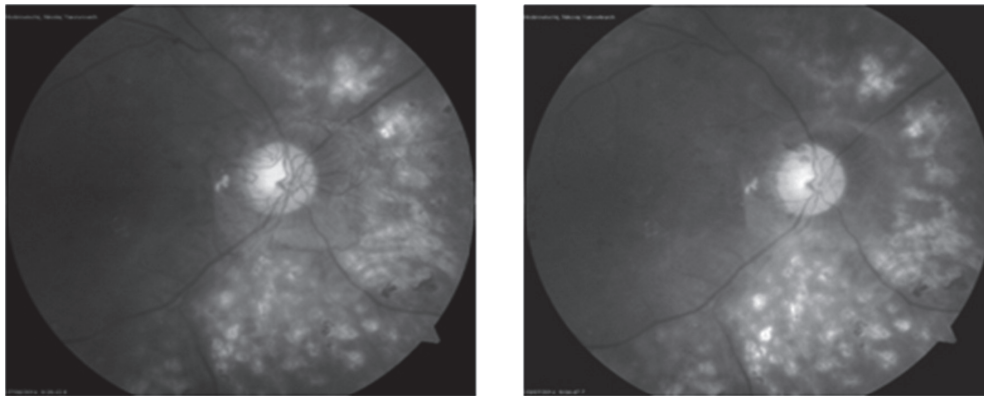
В качестве оценочных показателей состояния сосудистого рисунка были приняты его общая протяженность и ветвистость. Дополнительно исследовалась топология.

Процедура автоматизированного анализа подробнее демонстрируется на изображении (рисунок 1а), полученном перед началом дополнительной терапии.

Исходное изображение из цветного переводится в полутоновую форму, в которой каждый объект имеет свои оттенки серого. По серому изображению осуществляется бинарная сегментация [4], т. е. проводится выделение всех объектов по уровню яркости аналогичных сосудистой сети (рисунок 2а).

Следующим шагом становится морфологическая идентификация, т. е. выделение объекта исследования по каким-то признакам формы [4]. Отдельно лежащие объекты, не отвечающие этим признакам, автоматически

удаляются. В данном случае удаляются объекты, меньшие определенной заданной исследователем длины (правое окно на рисунке 2б).

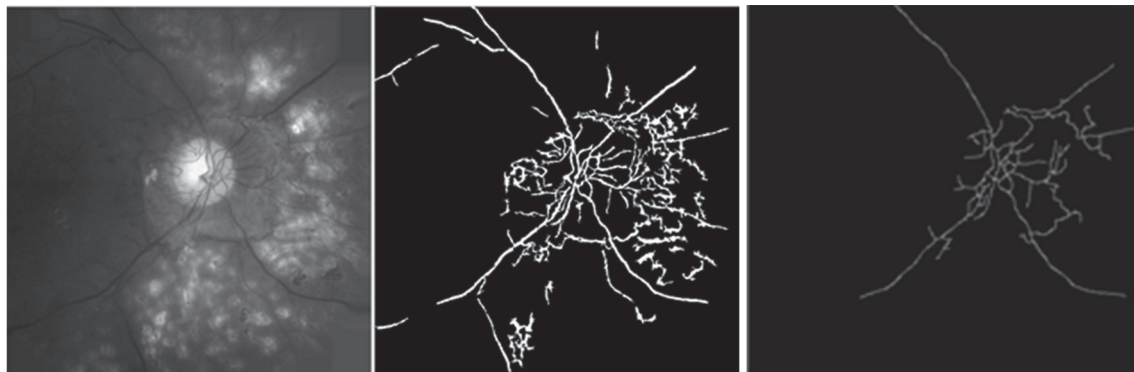


а

б

а — состояние сосудистой сети глазного дна до лечения; б — состояние сосудистой сети глазного дна после лечения

**Рисунок 1. — Исходные изображения глазного дна пациента**



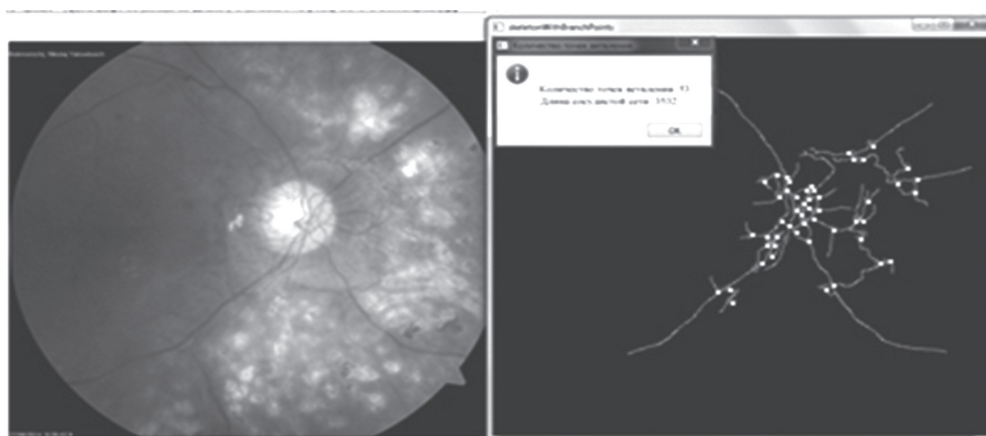
а

б

а — бинарная сегментация; б — морфологическая идентификация

**Рисунок 2. — Этапы обработки изображения сосудистой сети**

Завершается процедура анализа автоматической разметкой точек ветвления сосудов, а затем расчетом выбранных параметров — количества точек ветвления и длины сосудистой сети. На рисунках 3 и 4 представлены результаты автоматизированной обработки, позволяющие делать точные оценки, подкрепленные численными показателями.



количество точек ветвления — 53, общая длина сосудистой сети — 3532 пикселя

**Рисунок 3. — Автоматическое выделение точек ветвления и расчет параметров на изображении, полученном до лечения**



количество точек ветвления — 19, общая длина сосудистой сети — 2132 пикселя

**Рисунок 4.— Автоматическое выделение точек ветвления и расчет параметров на изображении, полученном после лечения**

Как видно, уменьшились и общая протяженность сосудистой сети и количество точек ветвления. Таким образом, объективные показатели свидетельствуют о запустевании новообразованных сосудов, а значит, о положительных результатах терапии против фактора роста эндотелия сосудов.

Дополнительно продемонстрируем анализ показателя, визуальная оценка которого не позволяет сделать однозначного заключения о его возможном изменении. Речь идет об извитости — показателе, характеризующем топологию сосудистой сети. Известно, что при некоторых патологических состояниях извитость хода ретинальных сосудов нарастает. В частности, высокое артериальное давление и большая пульсовая амплитуда становятся причиной не только бокового, но и продольного растяжения сосудистой стенки [4]. Для расчета данного показателя в «АРМ офтальмолога» используется следующая методика.

1. Вводится параметр **Компактность сосудистой сети** —  $l_s$ . Он определяется отношением общей длины сосудистой сети на участке, выделенном исследователем в качестве зоны интереса, к площади этого участка (1). По сути это длина сосудов в единице площади:

$$l_s = \frac{L}{S} \quad (1)$$

2. Затем рассчитывается параметр **Ветвистость сосудистой сети** —  $B$  (от англ. *branchy* и русского «ветвистость»). Находится он отношением суммарного количества точек разделения сосудов на ветви к общей длине сосудистой сети (2):

$$B = \frac{N}{L} \quad (2)$$

Ветвистость показывает среднее число разветвлений сосудистой сети на единицу ее длины. В представленном примере ветвистость до лечения имела значение 0,015, а после интравитреальной инъекции бевацизумаба она стала равной 0,009, уменьшившись таким образом в 1,7 раза.

3. Заключительный шаг — определение значения параметра **Извитость сосудов** —  $S_i$  (от англ. *sinuosity*). Данный параметр показывает в нормализованном виде среднюю длину сосуда между ветвлениями, приходящуюся на единицу площади. Понятно, что чем больше длина сосуда на выбранном участке площадью  $S$ , тем выше извитость. Вычисляется этот параметр путем деления компактности на ветвистость (3):

$$S_i = \frac{l_s}{B} = \frac{L \cdot L}{S \cdot N} = \frac{L^2}{S \cdot N} \quad (3)$$

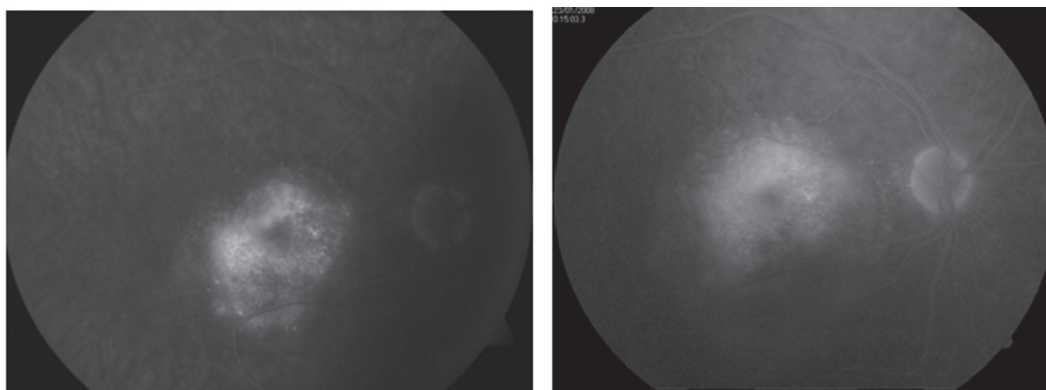
При оценке степени изменения данного показателя берется отношение его значений в разные периоды наблюдения за пациентом. Параметр  $S$  сокращается, поскольку в нашем случае его значение должно быть неизменным. Взяв это отношение для рассмотренного выше примера, определяем, как изменилась извитость сосудистой сети после проведенной терапии (4):

$$\frac{S_{i_1}}{S_{i_2}} = \frac{L_1^2 \cdot N_2}{L_2^2 \cdot N_1} = \frac{3532^2 \cdot 19}{2132^2 \cdot 53} = 0,98 \quad (4)$$

Из выражения (4) следует, что она практически не изменилась. На первый взгляд, результат кажется неожиданным, ведь если сравнить рисунки 3 и 4, зрительно представляется, что сосудистая сеть до инъекции гораздо извилистее, чем после вмешательства. На самом деле в первом случае (до лечения) общая длина сосудов и витиеватость (сложность формы) сети определяется не столько их извилистостью, сколько большим количеством достаточно коротких новообразованных сосудов. После их запустевания сократилось количество точек ветвления и уменьшилась суммарная длина сосудистой сети, однако извилистость, входящих в нее сосудов, не изменилась, т. к. осталась прежней средняя длина сосуда между ветвлениями, приходящаяся на единицу площади фотокадра. Это подтверждает мнение, что визуальное восприятие может быть ошибочным и для повышения достоверности заключения необходимы объективные параметры.

В качестве еще одного примера автоматизированного анализа изображения глазного дна рассмотрим полученные с интервалом в 1 год ФАГ-изображения одного и того же пациента (рисунок 5) с диагнозом «возрастная макулярная дегенерация». Это также случай, когда исследователь встречается с серьезными сложностями в визуальной оценке качественных трансформаций патологических зон в процессе развития заболевания либо при анализе эффективности предпринятой терапии.

Флюоресцирующее пятно (рисунок 5) на снимке *а* выглядит более ярким, чем на снимке *б*. При этом из-за хаотичности формы сравнить площади свечения довольно трудно. Изображение *а* в целом более темное, поэтому даже незначительные по интенсивности светлые участки могут восприниматься глазом более яркими и значительными по размеру по сравнению с аналогичными участками изображения *б*.



снимок *а* получен на год раньше снимка *б*

**Рисунок 5.** — ФАГ-изображение пациентки А.

Задача состоит в получении автоматизированными методами данных о яркостных и геометрических параметрах наиболее активных областей очагов свечения. Не вдаваясь в подробности программной реализации, в общих чертах обозначим основные этапы обработки и проанализируем результат. Прежде всего, на исходных изображениях методами компьютерной математики максимально возможно выравнивается фон, т. е. устраняется перепад яркости объектов, обусловленный неравномерностью распределения падающего света. Затем проводятся операции сегментации и идентификации информативных объектов. Ход данных процедур продемонстрируем на изображении *б* рисунка 5. В результате сегментации выделяется как сам очаг флюоресценции, так и кушочек диска зрительного нерва, близкий по значениям яркости с очагом (рисунок 6а). Операция идентификации очага подразумевает удаление лишних, неинформативных объектов. Для этого использовалась морфологическая процедура удаления объектов с низким значением кругового фактора формы (рисунок 6б).



*а* — результат сегментации; *б* — результат идентификации

**Рисунок 6.** — Процесс выделения очага флюоресценции на изображении с рисунка 5б

На изображении *a* рисунка 5 очаг выделяется аналогично. После чего полученные маски автоматически окрашиваются в выбранный исследователем цвет и накладываются на исходные образы. Это необходимо для визуальной оценки адекватности автоматического выделения. Далее выбираются параметры (в нашем случае были выбраны относительная площадь очагов, их относительная яркость, а также дисперсия яркости). Анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

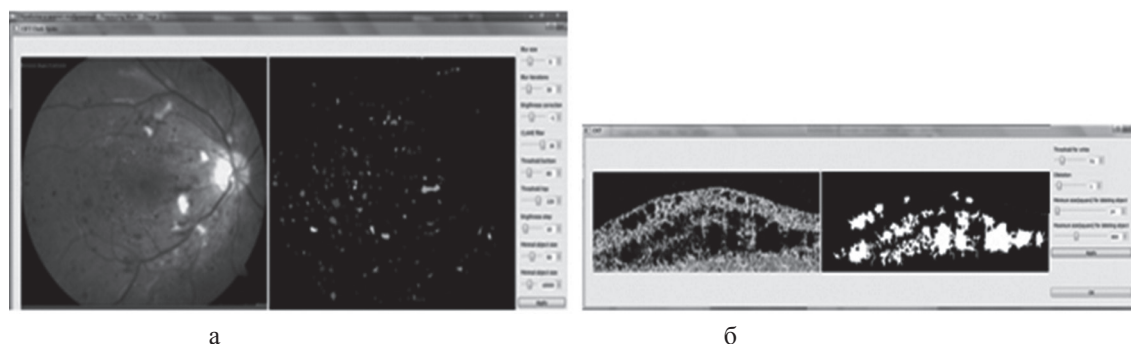
- относительная площадь очага (данный параметр рассчитывается в процентах относительно общей площади глазного дна) увеличилась — была 4,02%, стала 6,46%. Следовательно, можно с уверенностью сказать, что увеличилась и абсолютная площадь очага свечения, т. е. зоны поражения;

- относительная яркость очага (выраженная в процентах гиперрефлексия относительно среднего уровня яркости фоновой области) уменьшилась — была 182,65%, стала 155,05%, т. е. объективно очаг накопил меньше флуоресцеина в единице площади. Следовательно, степень пораженности проблемного участка пошла на убыль;

- дисперсия яркости (характеризующая неоднородность светящейся области, а, следовательно, равномерность или неравномерность пораженности отдельных ее участков) уменьшилась — была 357,75, стала 241,40. Это значит, что очаг свечения стал более равномерным.

Таким образом, беспристрастный компьютерный анализ показал, что с течением времени однородность очага свечения (зоны поражения) и его абсолютная площадь увеличились, однако при этом степень накопления флуоресцеина уменьшилась.

Удобство описанного метода исследования становится более очевидным, когда необходимо получить обобщенную картину по патологиям, предполагающим наличие множественных очагов поражения. Например, наблюдаемых на фото глазного дна геморрагий, которые образуются при диабетической ретинопатии или при исследовании на ОКТ-изображениях патологий сетчатки, сопровождаемых кистозными изменениями. Демонстрация подобного анализа с автоматизированным выделением и расчетом количества объектов, их относительной и средней площади, дисперсии площади приведена на рисунке 7. Следует отметить, что в системе «АРМ офтальмолог» на фотографии глазного дна геморрагии имеют одинаково бурый цвет, а после выделения каждая из них получает свой собственный идентификационный цвет. Из-за этого на черно-белом изображении рисунка 7а пятнышки имеют разные уровни градации серого.



а — каждому выделенному бурому пятнышку геморрагий автоматически присваивается свой идентификационный цвет; б — автоматическое выделение на ОКТ изображении кистозных образований

**Рисунок 7. — Автоматическое выделение множественных объектов**

**Заключение.** Визуализируемым различными аппаратными методами патологиям на изображениях глазного дна присущи разнообразие и сложность форм, часто усугубляемые нечеткостью границ. Автоматизация процесса выделения информативных структур и расширение количественных параметров для описания их особенностей могут оказать существенную помощь в объективизации результатов анализа при подготовке диагностических и прогностических заключений. При длительном наблюдении за состоянием пациента, для оценки структурных изменений информативных участков на изображениях целесообразно использовать не абсолютные, а относительные параметры. Это особенно актуально для флуоресцентной ангиографии. Поскольку в отличие от абсолютных параметров относительные не зависят от непостоянства внешних факторов (нестабильность напряжения в сети, изменение масштаба изображения, изменение пространственной ориентации объекта) в процессе длительного наблюдения за состоянием одного и того же пациента.

#### Литература

1. Родин, А.С. Биомикроретонетрия / А.С. Родин. — М.: «Памятник исторической мысли», 2006. — 96 с.
2. Bernardes, R. Digital ocular fundus imaging: a review / R. Bernardes, P. Serranho, C. Lobo // *Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 226, № 4. — P. 161–181.
3. Недзьведь, А.М. Анализ изображений для решения задач медицинской диагностики / А.М. Недзьведь, С.В. Абламейко. — Минск: ОИПИ НАНРБ, 2012. — 240 с.
4. Нестеров, А.П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни / А.П. Нестеров // *Клин. офтальмология.* — 2001. — № 4. — С. 131–134.

## USING AN AUTOMATED METHODS FOR ANALYZING IMAGES OF THE FUNDUS PATHOLOGIES

*Karapetyan G.M., Marchenko L.N., Kosik I.I., Glinisky A.V., Dalidovich A.V., Tsvirko V.N., Kishkurno A.S.*

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

Presented is a possibility of an automated analysis of quantitative and qualitative characteristics of fundus pathologies for the treatment efficiency control.

**Keywords:** fundus, vascular network, hemorrhage, ophthalmologist workstation.

Поступила 03.05.2016

## СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

*Кежун Л.В., Корсак О.А., Касюк О.А.*

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

**Реферат.** Высокая распространенность гиповитаминоза витамина D в популяции, рост артериальной гипертензии (АГ) у женщин с наступлением менопаузы и имеющиеся исследования об отрицательном влиянии дефицита/недостаточности витамина D на уровень артериального давления (АД), риск возникновения АГ определяют актуальность данной тематики.

**Ключевые слова:** дефицит/недостаточность витамина D, суточное мониторирование артериального давления, артериальная гипертензия, менопауза.

**Введение.** Гиповитаминоз витамина D претендует быть эпидемией во многих странах мира. Частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D в странах Европы, США, Африки, Средней Азии и Новой Зеландии составляет от 50 до 70% среди взрослого населения [4]. По данным ряда экспериментальных и клинических работ было обнаружено отрицательное влияние дефицита/недостаточности витамина D на уровень АД, функцию эндотелия, риск возникновения АГ и сердечно-сосудистых осложнений [7]. Связь между дефицитом витамина D и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена и для женщин в постменопаузальном периоде [6]. Однако в большинстве исследований оценка АД проводилась при его офисном измерении, имеются лишь единичные работы с проведением суточного мониторирования АД (СМАД).

**Цель работы** — оценка уровня 25(ОН)D в плазме крови, потребления витамина D с продуктами питания и показателей СМАД у женщин с АГ и у практически здоровых женщин в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

**Материалы и методы.** Обследовано 133 женщины, сопоставимые по возрасту, в пременопаузальном и раннем постменопаузальном периодах, из них 31 практически здоровая женщина — группа К, средний возраст 49 (45; 52) лет, и 102 женщины с АГ II ст. риск 3 — группа АГ, средний возраст 50 (48; 53) лет. Диагноз, степень и риск АГ определяли согласно Национальным (2010) [2] и Европейскими (2013) [3] рекомендациям по АГ. Длительность АГ в группе АГ составила 5 (3; 10) лет. Наступление менопаузы у женщин групп АГ и К носило физиологический характер, продолжительность постменопаузального периода составляла от 1 до 5 лет. Наблюдаемые пациентки не получали заместительной гормональной терапии. Всем женщинам проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий осмотр, измерение офисного АД (систолического — САД и диастолического — ДАД), роста, массы тела, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетеле, проводилась регистрация ЭКГ. До включения в исследование на антигипертензивной монотерапии были 48% женщин группы АГ, комбинированную терапию получали 34% женщин, без терапии были 16% пациенток. Обследованные женщины не принимали дополнительно препараты витамина D в течение последних 12 мес.

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень общего витамина D — 25(ОН)D в плазме крови, включающего 25(ОН)D<sub>2</sub> и 25(ОН)D<sub>3</sub>. Дефицит витамина D расценивался при уровне 25(ОН)D в плазме крови менее 20 нг/мл, недостаточность — 21–29 нг/мл, оптимальный для здоровья уровень — 30–60 нг/мл [4]. СМАД проводилось аппаратом Watch BP 03 фирмы «Microlife» на нерабочей руке. Интервал между измерениями АД в дневное время составлял 30 мин, в ночное — 1 ч. В соответствии с Национальными и Европейскими рекомендациями по АГ [2, 3] за пороговые показатели были приняты: АД за сут <130/80 мм рт. ст., АД за день <135/85 мм рт. ст. и АД за ночь <120/70 мм рт. ст. Нормальные значения вариабельности составляли для САД/ДАД за день — 15/15 мм рт. ст., за ночь — 14/12 мм рт. ст. Индекс времени (ИВ) определялся как процент времени, в течение которого показатели АД превышали пороговые значения, составившие 25%. Выраженность суточного ритма АД характеризовалась суточным индексом (СИ), который рассчитывался как относительное снижение АД в ночные часы. На основании степени ночного снижения АД выделяют 4 варианта суточного профиля АД: с нормальным ночным снижением АД (dippers) (СИ>10<20%); с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers) (СИ <10%); с чрезмерным ночным снижением АД (over-dippers) (СИ >20%); с ночной гипертензией (night-peakers) (СИ <0). СУП АД оценивали с 4:00 до 10:00 ч как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел. Нормальное значение утреннего подъема САД <10 мм рт. ст./ч, ДАД — <6 мм рт. ст./ч.

Оценка поступления витамина D с продуктами питания проводилась анкетно-опросным методом при анализе трехдневного рациона питания с использованием компьютерной программы «Тест рационального питания» (Киев, Украина).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Представление данных соответствовало характеру их распределения: при нормальном (по критерию Шапиро–Уилка) — в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отличном от нормального — в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного размаха [ $LQ$ ;  $UQ$ ]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена ( $R$ ). Статистические различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Общая характеристика обследованных женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Общая характеристика обследованных женщин групп АГ и К ( $Me$  [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ], ( $M \pm m$ ))

Показатель, единицы измерения	Группа АГ, n = 102	Группа К, n = 31	p
Возраст, годы	50 [48; 53]	48 [45; 52]	p = 0,16
Рост, см	164 [162; 169,5]	165 $\pm$ 5,4	p = 0,53
Масса тела, кг	82 [71; 95]	70,8 $\pm$ 8,6	p = 0,00004
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,8 $\pm$ 5,0	25,9 $\pm$ 2,7*	p = 0,000002
САД, мм рт. ст.	160 [150; 160]*	120 [110; 125]*	p < 0,0000001
ДАД, мм рт. ст.	90 [90; 100]*	80 [70; 80]*	p < 0,0000001
Начало mensis, годы	13 [12; 14]	13 [12; 13]-	p = 0,68
Примечание — p — достоверность различий показателей между группами АГ и К с использованием критерия Манна–Уитни.			

Как следует из данных, представленных в таблице 1, обследованные женщины групп АГ и К были сопоставимы по возрасту (p = 0,16), росту (p = 0,53), времени начала mensis (p = 0,68). В группе АГ при сравнении с группой К были достоверно выше следующие показатели: масса тела (p = 0,00004), ИМТ (p = 0,000002), уровни САД (p < 0,0000001) и ДАД (p < 0,0000001).

Уровень 25(ОН)D в плазме крови в группе К составил 23,0 [16,8; 30,6] нг/мл и соответствовал дефициту у 29% (n = 9) обследованных женщин, недостаточности — у 35,5% (n = 11), оптимальному уровню — у 35,5% (n = 11) женщин. В группе АГ уровень 25(ОН)D в плазме крови составил 23,4 [15,8; 29,4] нг/мл и достоверно не различался с группой К (p = 0,61), однако оптимальный его уровень в 1,3 раза чаще встречался в группе К (35,5%) по сравнению с группой АГ, выявленный у 23,5% (n = 24) женщин. Дефицит 25(ОН)D выявлен у 27,5% (n = 28), недостаточность — у 49% (n = 50) обследованных женщин группы АГ. При оценке фактического рациона питания у женщин выявлено, что среднесуточное потребление витамина D в группе К составило 0,28 [0,16; 1,49] мкг/сут, в группе АГ — 0,3 [0,09; 1,5] мкг/сут и было ниже рекомендуемых норм потребления (10 мкг/сут) у всех обследованных женщин, различий между группами не выявлено (p = 0,50). Установленный нами дефицит ежедневного потребления витамина D обследованными женщинами согласуется с результатами других исследований, оценивающих потребление витамина D взрослым населением разных стран отмечающих, что в среднем его потребление не превышает 6,2 $\pm$ 2,4 мкг/сут [5].

Результаты сравнительного анализа исходных показателей СМАД у обследованных женщин групп АГ и К представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Показатели СМАД в группах К и АГ, ( $Me$  [ $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ] и  $M \pm SD$ )

Показатели СМАД		Группа К	Группа АГ	Достоверность
Среднесуточное, мм рт. ст.	САД	109 $\pm$ 8,8	119 [113;127]	p = 0,000001
	ДАД	71,3 $\pm$ 5,9	76,05 $\pm$ 6,05	p = 0,0002
Среднедневное, мм рт. ст.	САД	113 $\pm$ 8,7	124,2 $\pm$ 10,6	p = 0,000002
	ДАД	75[71;80]	75,9 $\pm$ 6,5	p = 0,007
Средне ночное, мм рт. ст.	САД	100,9 $\pm$ 10,3	113 [106; 120,5]	p = 0,000001
	ДАД	62,9 $\pm$ 6,2	69[65; 73,5]	p = 0,005
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	13 [11; 15]	29[22; 38,5]	p = 0,00001
	Ночь	12 [9; 14]	15[11; 23]	p = 0,001
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	День	12 [10; 14]	20,5[15; 40,5]	p = 0,00001
	Ночь	10 [8; 11]	12[9,5; 17]	p = 0,001



## Окончание таблицы 2

Индекс времени САД, %	Сут	3,3 [2,5; 12,9]	21,5 [9,7; 45,2]	p = 0,00001
	День	3,6 [0; 8,7]	10 [3,5; 20]	p = 0,0005
	Ночь	0 [0; 12,5]	25 [6,25; 50]	p = 0,00004
Индекс времени ДАД, %	Сут	17,7 [7,5; 24 ]	36,8±21,1	p = 0,0002
	День	3,6 [0; 11,1]	11,3 [3,5; 21,4]	p = 0,005
	Ночь	0 [0; 0]	12,5 [0; 25]	p = 0,002
Суточный индекс, %	САД	10,8±5,5	8,1±6,8	p = 0,05
	ДАД	16,5±5,9	12,6±8,4	p = 0,02
Скорость утреннего подъема, мм рт. ст/ч	САД	11,7 [6,6; 14,3]	14,8 [9,0; 23,8]	p = 0,008
	ДАД	8 [6,3; 10]	10,3 [6,7; 16,8]	p = 0,027
Примечание — p — достоверность различий показателей между группами К и АГ с использованием критерия Манна–Уитни.				

Как видно данных, из представленных в таблице 2, средние значения САД, ДАД, ИВ за сутки, день и ночь, характеризующие прессорную нагрузку АД, выше в группе АГ по сравнению с группой К, что указывает на неблагоприятное влияние АД на органы-мишени. При детальном анализе ИВ в группе АГ установлено, что порогового значения суточный ИВ ДАД достигает только у 31,5% женщин, суточный ИВ САД — у 54,3%; ночной ИВ САД — у 44,6%. В группе АГ было отмечено также повышение показателей вариабельности САД и ДАД за день и ночь. Повышенная вариабельность САД в дневное время выявлена у 94,6% женщин в группе АГ против 16,1% в группе К ( $p < 0,000001$ ). В ночное время повышенная вариабельность САД обнаружена у 53,2% обследуемых в группе АГ против 6,5% в группе К ( $p < 0,0001$ ). Повышенная вариабельность ДАД днем составила 82,7% в группе АГ и 12,9% в группе К ( $p < 0,000001$ ), ночью — 53,2% в группе АГ и 6,5% в группе К ( $p < 0,0001$ ). Показатели СУП САД и ДАД в группе АГ также были выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой К. При этом в группе АГ только в 28,3% случаев СУП САД и в 48,3% случаев СУП ДАД соответствовала норме.

Таким образом, в результате анализа показателей СМАД выявлено повышение показателей суточного ИВ САД у 45,7% и ДАД у 68,5% женщин, ночного ИВ САД у 55,4% обследованных в группе АГ, что является прогностически неблагоприятными признаками для поражения органов-мишеней, требующими коррекции.

При изучении суточного ритма АД по СИ САД и ДАД нами выявлено, что в группе АГ СИ САД соответствовал категории *dippers* только у 32,6% обследованных против 64,5% в группе К ( $p < 0,002$ ). Патологический характер суточного ритма САД, соответствующий категориям *non-dippers*, *over-dippers* и *night-peakers*, преобладал в группе АГ и выявлен у 67,4% женщин, в то время как у обследуемых группы К патологический характер суточного ритма АД выявлен только в 35,5% случаев ( $p < 0,004$ ). СИ ДАД, соответствующий категории *dippers*, в 1,2 раза реже встречался в группе АГ по сравнению с группой К. Напротив, патологический профиль СИ ДАД, соответствующий категориям *non-dippers*, *over-dippers* и *night-peakers*, в 1,3 раза чаще встречался в группе АГ по сравнению с группой К.

Таким образом, у обследованных женщин группы АГ установлено преобладание патологического характера суточного ритма АД с недостаточным ночным снижением АД и ночной гипертензией. Эти данные свидетельствуют о том, что имевшаяся у женщин на момент включения в исследование гипотензивная терапия недостаточно контролировала АД, в т. ч. АД в ночные часы, в особенности САД. Полученные данные согласуются с данными других авторов, указывающих, что целевых цифр АД достигают только 20–36% женщин, находящихся на антигипертензивной терапии [1].

С целью оценки взаимосвязи витамина D с исследуемыми параметрами СМАД выполнен корреляционный анализ. В группе К потребление витамина D с продуктами питания имело обратную корреляционную связь с ИВ ДАД сут ( $R = -0,66$ ;  $p = 0,009$ ) и прямую — с ростом ( $R = 0,55$ ;  $p = 0,03$ ). Нами установлены обратные умеренные корреляционные взаимосвязи в группе АГ между исходным уровнем 25(OH)D в плазме крови и рядом показателей СМАД: среднечасовым САД ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,004$ ), ИВ САД ночь ( $R = -0,42$ ;  $p = 0,04$ ), среднечасовым ДАД ( $R = -0,43$ ;  $p = 0,03$ ), ИВ ДАД ночь ( $R = -0,39$ ;  $p = 0,05$ ). Установленные корреляционные взаимосвязи указывают, что чем ниже уровень 25(OH)D в плазме крови, тем выше значения САД и ДАД и их ИВ. Следует предположить, что дефицит/недостаточность витамина D будет поддерживать повышенные значения АД у женщин с АГ перименопаузального периода, что в свою очередь создаст дополнительные сложности в подборе антигипертензивной терапии.

**Заключение.** Таким образом, в ходе исследования выявлена высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности 25(OH)D в плазме крови у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах как с АГ II ст. (76,5%), так и у практически здоровых женщин (64,5%) в сочетании со сниженным потреблением витамина D с продуктами питания в 100% случаев. Установлена взаимосвязь уровня 25(OH)D в плазме крови с рядом показателей СМАД, характеризующих прессорную нагрузку АД, у женщин с АГ II ст. риск 3 в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах.

## Литература

1. Бова, А.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2013 года: что изменяется в клинической практике?: метод. рекомендации / А.А. Бова, А.С. Рудой. — Минск: В.И.З.А. Групп, 2014. — 48 с.
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии: нац. рекомендации / РНПЦ «Кардиология»; Каф. кардиологии БелМАПО; Белорус. лига по борьбе с высок. артер. давлением авт.-разраб.: А.Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Проф. изд-во., 2013. — 50 с.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.
4. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N. Engl. J. Med. — 2007. — № 357. — P. 266–281.
5. McKenna, M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly / M.J. McKenna // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93, № 1. — P. 69–77.
6. Pérez-López, F.R. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women / F.R. Pérez-López // Maturitas. — 2009. — Vol. 62, № 3. — P. 248–262.
7. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health care population / J.L. Anderson [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 106, № 7. — P. 963–968.

## THE CONTENT OF VITAMIN D AND CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE IN WOMEN IN PREMENOPAUSAL AND EARLY POSTMENOPAUSAL PERIODS

*Kezhun L.V., Korsak O.A., Kajuk O.A.*

*Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belarus*

High prevalence of vitamin D hypovitaminosis in the population, growing arterial hypertension (AH) in women with menopause and available studies about the negative impact of the vitamin D deficiency/insufficiency on blood pressure (BP), the risk of hypertension — all these factors determine the relevance of the subject in women in perimenopausal period. The purpose of the research was to estimate the level of 25(OH)D in the blood plasma, vitamin D intake from food and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) values in women with hypertension and in healthy women in premenopausal and early postmenopausal periods.

**Keywords:** vitamin D deficiency/insufficiency, ambulatory blood pressure monitoring, arterial hypertension, menopause.

Поступила 24.05.2016

## ПЕРВИЧНЫЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЕ НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

*Корень Т.А., Шепетько М.Н., Жемло В.М.*

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

**Реферат.** В статье представлены результаты анализа заболеваемости и смертности 446 пациентов с первичными экстранодальными неходжкинскими лимфомами. Определены наиболее частые локализации опухоли и морфологические варианты. Проведена оценка выживаемости в зависимости от морфологической формы и локализации опухоли.

Установлено, что наиболее частыми морфологическими вариантами первичных экстранодальных неходжкинских лимфом явились: диффузная лимфома из крупных В-клеток, МАЛТ-лимфома и грибовидный микоз; преобладала локализация с поражением органов ЖКТ, преимущественно желудка, а также челюстно-лицевой области, кожи и головного мозга. Наиболее неблагоприятным является прогноз при первичном поражении головного мозга.

**Ключевые слова:** первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы, локализация, морфологические варианты, выживаемость.

**Введение.** Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — гетерогенная группа опухолей, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани и различающихся по ряду клинических, цитоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков [1]. В настоящее время в мире проживает более 750 тыс. человек, у которых подтвержден диагноз одной из форм НХЛ. Ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев заболевания, что составляет 2,8% всех злокачественных новообразований, и 170 тыс. человек умирают от этой патологии [5]. В Республике Беларусь в 2014 г. заболеваемость НХЛ составила 7,5 случаев на 100 тыс. населения, а смертность — 3,7 [4].

В большинстве случаев НХЛ проявляется первичным поражением периферических или висцеральных лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличивается количество пациентов с экстранодальными НХЛ [2]. Первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы (ПЭНХЛ) — это клинический вариант заболевания с исходным локализованным поражением органов и тканей вне лимфатических узлов при условии выявления единственного экстранодального опухолевого очага или в сочетании с последующим вовлечением в процесс лимфатических узлов и/или других органов [3]. По данным литературы, наиболее часто первично опухолевый процесс возникает в органах желудочно-кишечного тракта (24,3%), кольце Пирогова-Вальдейера (19,4%) и головном мозге (10%) [6].

**Цель работы** — анализ заболеваемости и смертности пациентов с ПЭНХЛ в г. Минске, выявление наиболее частых первичных локализаций опухоли, гистологических форм, оценка выживаемости при наиболее частых морфологических вариантах заболевания и при различной локализации первичного процесса.

**Материалы и методы.** В исследование включены 446 пациентов с ПЭНХЛ, которые были взяты на учет в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2015 гг. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией REAL (1994) и ВОЗ (2001) на основании морфологического и иммуногистохимического исследований. Стадирование осуществлялось согласно классификации Ann Arbor. Общая выживаемость рассчитывалась от момента установления диагноза до смерти от любой причины или даты последнего осмотра. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** За 2010–2015 гг. в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический диспансер» было зарегистрировано 1055 случаев НХЛ, из них первичная экстранодальная локализация установлена у 446 (42,3%) пациентов. Возраст пациентов с ПЭНХЛ варьировал от 7 до 93 лет, в среднем составил 62 ( $\pm 5,3$ ) года. Заболевание выявлено у 77 (17,3%) пациентов младше 50 лет, лиц старше 80 лет было 75 (16,8%), большая часть пациентов была в возрасте от 50 до 80 лет. Заболеваемость ПЭНХЛ у мужчин несколько ниже, чем у женщин; соотношение женщин и мужчин — 1,3:1.

Наиболее частой первичной локализацией опухоли были органы желудочно-кишечного тракта (28,3%) со значительным преобладанием среди них желудка (77% всех случаев поражения желудочно-кишечного тракта). Лидирующие позиции заняли также лимфомы челюстно-лицевой зоны, включающей носо-, рото-, гортаноглотку, пазухи носа и миндаины (15,5%), кожи (11%), головного мозга (9,9%), реже опухоль возникала в орбите, мягких тканях, щитовидной железе, селезенке, костях, легких, яичках (таблица). Выявлены единичные пациенты с локальным поражением слюнных желез, почек, печени, тимуса, молочных желез, сердца, яичников и матки. Вовлечение более одного экстралимфатического органа отмечено у 16 человек. Одновременное поражение экстранодального органа и лимфатических узлов имело место почти у половины пациентов (45,7%).

Таблица — Первичная локализация ПЭНХЛ

Локализация опухоли	Число пациентов n	%
Желудок	97	21,8
Челюстно-лицевая зона	69	15,5
Кожа	49	11
Головной мозг	44	9,9
Кишечник	29	6,5
Орбита	19	4,3
Щитовидная железа	19	4,3
Мягкие ткани	16	3,6
Селезенка	16	3,6
Легкие	14	3,1
Яичко	14	3,1
Кости	11	2,5
Слюнные железы	7	1,6
Почки	6	1,3
Яичники и матка	3	0,7
Молочная железа	3	0,7
Печень	3	0,7
Поджелудочная железа	3	0,7
Вилочковая железа	3	0,7
Сердце	3	0,7
Надпочечники	2	0,4
Поражение более одного экстранодального органа	16	3,6
Всего	446	100

У женщин чаще, чем у мужчин, встречались опухоли желудка (62,2%), головного мозга (66,7%), орбиты (85%), миндалин (70,8%) и щитовидной железы (78,9%). Поражение кишечника преобладало у мужчин (64,3%).

У молодых пациентов в возрасте до 30 лет (n = 23) самой частой локализацией были органы ЖКТ — желудок и слепая кишка (n = 9). У лиц 80 лет и старше (n = 75) чаще встречались лимфомы челюстно-лицевой зоны (n = 27).

В анализируемой группе большинство пациентов имели ранние стадии опухолевого процесса — заболевание в I стадии выявлено у 38,6%, во II — у 28,9%, в III — у 10,2%, в IV — у 22,3% пациентов. Общие симптомы (В-симптомы) сопровождали клиническую картину у каждого третьего — в 28,2% случаев.

Морфологический спектр ПЭНХЛ весьма разнообразный. В-клеточные лимфомы встречались значительно чаще Т-клеточных — 81,8% (n = 365). Преобладали лимфомы высокой степени злокачественности — 76,2% (n = 340), лимфомы низкой степени злокачественности имели место в 14,3% случаев (n = 64), остальные отнесены к лимфомам промежуточной средней степени злокачественности.

Среди лимфом высокой степени злокачественности наиболее распространенной гистологической формой была диффузная лимфома из крупных В-клеток (ДВККЛ) — 89,7%, периферическая Т-клеточная лимфома составила 7,6%, лимфома Беркитта — 2,6%, анапластическая крупноклеточная и лимфома из Т-клеток предшественников — по 1,2%, лимфома зоны мантии и лимфома из В-клеток предшественников — по 0,6%. Среди лимфом низкой степени злокачественности преобладали два варианта — МАЛТ-лимфома (51,5%) и грибовидный микоз (32,8%), реже встречалась диффузная моноцитотидная (15,6%), лимфоплазмочитарная (3,1%) и лимфома из малых лимфоцитов (1,6%). Все лимфомы средней степени злокачественности были представлены фолликулярной НХЛ. МАЛТ-лимфомы (n = 33) чаще локализовались в желудке (n = 17), реже — в орбите (n = 6), в 3 случаях в легких, в 2 случаях в слонных железах, а также в кишечнике — слепой, подвздошной и 12-перстной кишке. Опухоль Беркитта (n = 9) у 2 пациентов поражала желудок, у 2 — ободочную кишку, у остальных — носоглотку, мягкие ткани, яичники, позвонки, головной мозг.

Метахронные первично-множественные опухоли диагностированы у 62 (13,9%) пациентов. Чаще всего лимфома встречалась как вторая опухоль после лечения рака кожи, молочной и предстательной желез.

Специальное противоопухолевое лечение проведено 316 пациентам, при этом полихимиотерапия, в т. ч. с использованием моноклональных антител, применялась у 108 пациентов (34,2%), операция с последующей полихимиотерапией — у 105 (32,2%), операция в сочетании с химиолучевым лечением — у 7 (2,2%), операция с лучевой терапией — у 12 (3,8%) химиолучевое лечение — у 76 (24,0) и лучевая терапия — у 8 (2,5%). Выбор метода лечения определялся вариантом лимфомы и степенью ее злокачественности, локализацией процесса, стадией, клиническими проявлениями, прогностическими факторами риска. Хирургическое вмешательство выполнялось при осложненных лимфомах желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, стеноз или кишечная непроходимость), а также при локализации опухоли в головном мозге, при единственном очаге поражения в селезенке, костях и мягких тканях в первую очередь с диагностической целью.

Эффективность лечения оценена следующим образом: полная ремиссия достигнута в 125 случаях (40,1%), частичная ремиссия — в 75 (23,7%). У 106 (33,5%) пациентов возникло прогрессирование опухолевого процесса в течение ближайшего времени после окончания лечения, 10 пациентов лечение не завершили по разным причинам.

Лучшие результаты лечения достигнуты при грибовидном микозе (полная ремиссия в 61,1% случаев) и при МАЛТ-лимфоме (полная ремиссия в 54,5%). Наиболее высокий процент прогрессирования опухолевого процесса отмечен при периферической Т-клеточной лимфоме — 62,5%.

За период наблюдения погибло 42,3% пациентов. Причинами летальных исходов явились: прогрессирование опухолевого процесса у 149 человек (78,8%), сопутствующие заболевания — у 33 (17,6%), другой опухолевый процесс — у 5 (2,6%). В одном случае к смертельному исходу привело осложнение противоопухолевого лечения. У 7,2% пациентов диагноз был установлен посмертно.

Проанализирована выживаемость пациентов исследуемой группы методом множественной оценки Каплан–Мейера. Медиана выживаемости составила 35,6 мес. (рисунок 1).

При оценке выживаемости наиболее агрессивных лимфом установлено, что наихудшая выживаемость у пациентов с ПЭНХЛ головного мозга — практически все погибают в течение 20 мес. от момента постановки диагноза. При других более частых локализациях лимфом — челюстно-лицевой зоны и желудочно-кишечного тракта — после 4 лет, когда умирает до 60% пациентов, выживаемость практически стабилизируется (рисунок 2).

Из двух наиболее часто встречающихся морфологических вариантов — ДВККЛ и Т-клеточной периферической лимфоме — выживаемость при первой опухоли существенно хуже (рисунок 3).

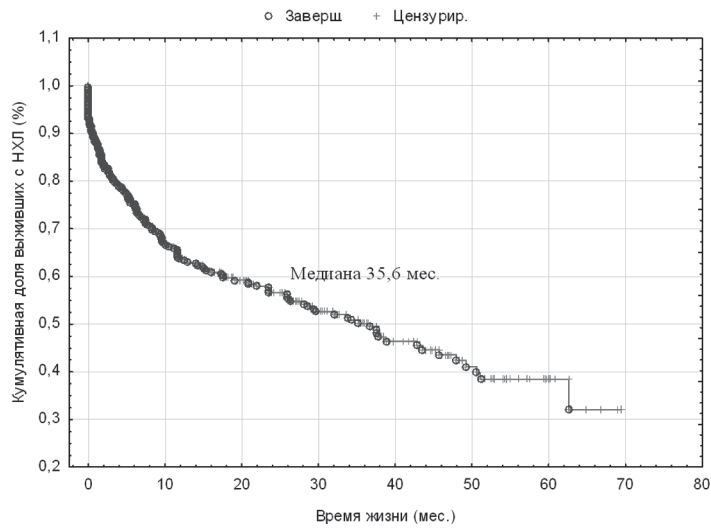


Рисунок 1.— График общей выживаемости пациентов с НХЛ

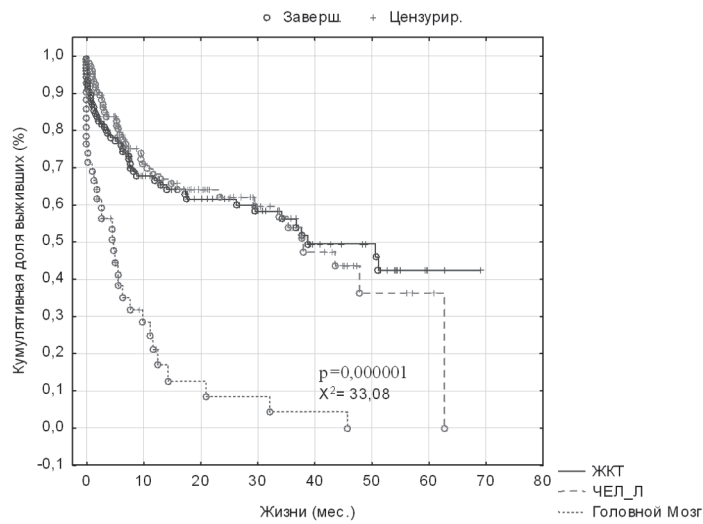


Рисунок 2. — График выживаемости пациентов с ПЭНХЛ в зависимости от локализации

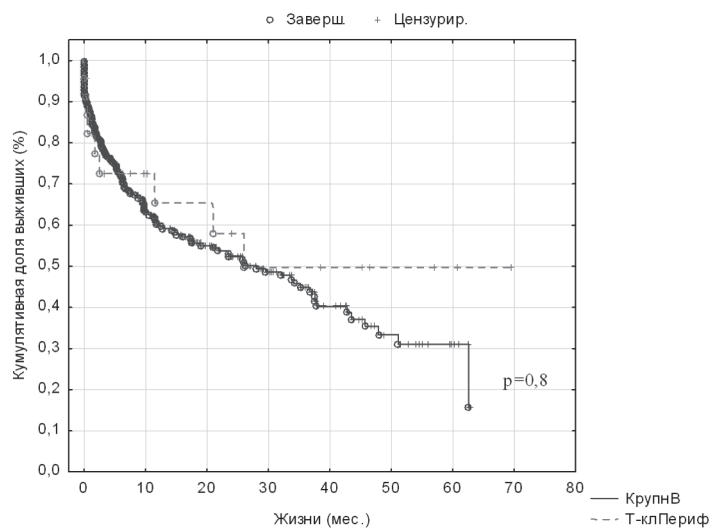


Рисунок 3. — График выживаемости при ДВККЛ и Т-клеточной периферической лимфоме

**Заключение.** Таким образом, на основании исследования особенностей ПЭНХЛ у жителей г. Минска, сделаны следующие выводы:

1. Первичные экстранодальные лимфомы составили 42,3% среди всех НХЛ, выявленных в 2010–2015 гг.
2. Наиболее частой первичной локализацией ПЭНХЛ являются органы ЖКТ, челюстно-лицевая зона, кожа и головной мозг.
3. Медиана выживаемости при ПЭНХЛ составляет 35,6 мес.
4. Крайне злокачественно протекают лимфомы головного мозга, при которых практически все пациенты погибают в течение ближайших 2 лет после установления диагноза.
5. Низкая выживаемость имеет место при диффузной лимфоме из крупных В-клеток.

#### **Литература**

1. Джалилов, А.Ф. Неходжкинские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики / А.Ф. Джалилов // Онкология. — 2013. — Т. 15, № 4. — С. 264–272.
2. Особые формы неходжкинских лимфом / А.Н. Богданов [и др.] // Практ. онкология. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 216–221.
3. Особенности клиники и лечения первичных неходжкинских лимфом щитовидной железы / О.П. Сотникова [и др.] // Опухоли головы и шеи. — 2011. — № 3. — С. 41–46.
4. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2015) / Под ред. О.Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2015. — 205 с.
5. Global cancer statistics, 2002 / M. Parkin [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55, № 2. — P. 74–108.
6. Hematopathology / E.S. Jaffe [et al.]. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. — P. 1002–1003.

### **PRIMARY EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA**

*Koren T.A., Shapetska M.N., Zhemlo V.M.*

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

The article presents the results of the analysis of morbidity and mortality of 446 patients with primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma. There are determined the most frequent localization of the tumor and morphological variations. There are assessed the outcomes of the treatment.

It is established that the most frequent morphological variants of primary extranodal NHL were: diffuse large cell lymphoma of B-cell lymphoma, and mycosis fungoides; localization prevailed with the defeat of the digestive tract, as mainly the stomach, maxillofacial area, skin and brain. Patients with primary brain damage had the most unfavorable prognosis.

**Keywords:** primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma, localization, morphological variants, treatment outcomes.

Поступила 29.07.2016

### **ПОВЫШЕННЫЙ БАЗОВЫЙ УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И РИСК ОТДАЛЕННОГО РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН**

*Корнелюк О.М.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»»,  
Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В группе пациентов с наличием отдаленного рецидива после радиочастотной абляции легочных вен уровень интерлейкина-6 до операции достоверно выше ( $p = 0,034$ ). Повышение уровня интерлейкина-6 выше 1,77 мкмоль/л у пациентов с фибрилляцией предсердий до радиочастотной абляции легочных вен является независимым предиктором развития рецидива через 6 мес. после процедуры (чувствительность — 87,5%, специфичность — 60%), AUC = 0,8 [0,54; 0,94],  $p < 0,01$  и увеличивает его вероятность в 2,5 раза.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, интерлейкин-6, пороговое значение, отношение шансов.

**Введение.** Борьба с фибрилляцией предсердий (ФП) — одна из самых актуальных проблем в лечении тахисистолических нарушений ритма сердца. Сегодня для пациентов с ФП все большее распространение получает применение хирургического лечения с использованием эндоваскулярных технологий. Разработка методов радикального лечения идиопатической формы ФП при помощи катетерной абляции связана с именами М. Haissaguerre и С. Pappone, которым, безусловно, принадлежит приоритет в разработке методик электрофизиологического (ЭФ) подхода при изоляции муфт легочных вен (ЛВ).

К сожалению, процедура радиочастотной абляции (РЧА) при ФП не влечет за собой 100% гарантию отсутствия рецидивов. Рецидивы ФП и предсердных тахикардий после первичных процедур требуют повторных вмешательств у 20–40% пациентов. Ранние рецидивы ФП и/или развитие предсердной тахикардии встречаются довольно часто в течение первых 2 или 3 мес. после абляции ФП и могут проходить спонтанно. В связи с этим

существует общее мнение, что оценку эффекта и решение вопроса о повторной процедуре следует проводить как минимум через 3 мес. после первичного вмешательства [1, 2]. В то же время Pokushalov E. et al. установили, что использование повторной процедуры РЧА в раннем (в пределах первых 3-х мес. после первичной операции) послеоперационном периоде превосходит эффект антиаритмической терапии (ААТ), поэтому выявление пациентов, у которых может рассматриваться вопрос раннего проведения повторной абляции, является актуальным.

Не менее важным является вопрос о выявлении группы лиц с повышенным риском рецидива ФП. Его решение поможет уточнить необходимость длительного назначения антиаритмической терапии. На сегодняшний день рекомендованная длительность ААТ после РЧА составляет от 1 до 3 мес. [3, 4]. Однако в исследовании EAST было установлено, что 90-дневное назначение препаратов I и III классов после РЧА уменьшает количество пароксизмов только в текущем периоде, но не влияет на наличие отдаленных рецидивов [5]. Вот почему решение о дальнейшем приеме ААТ должно быть принято на основании оценки риска возврата ФП в отдаленном периоде.

За последние годы было проведено большое количество исследований по поиску факторов, влияющих на возможное развитие рецидива после РЧА ЛВ, и большинство авторов пришли к выводу, что комплексное предоперационное обследование пациентов позволит выделить когорту с заранее прогнозируемыми возвратами ФП. В связи с этим для выявления вышеуказанной группы лиц актуальным является вопрос о поиске дополнительных факторов, включая динамику уровня различных лабораторных показателей крови.

Таким образом, выявление пациентов с повышенным риском рецидива ФП после РЧА ЛВ позволит определить когорту, которой потребуются более длительное назначение антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

**Цель работы** — выявление лабораторных предикторов отдаленного рецидива ФП после РЧА ЛВ по результатам исходного обследования.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 40 человек с фибрилляцией предсердий. У 36 была диагностирована пароксизмальная форма, у 4 — персистирующая. В зависимости от наличия рецидива через 6 мес. после операции пациенты были разделены на 2 группы: 1 — с наличием рецидива, 2 — без такового. Группу рецидива составили 17 пациентов, группу без рецидива — 23 человека.

До выполнения процедуры РЧА ЛВ пациенты обследовались согласно следующему протоколу: ЭКГ-12, ЭхоЭКГ, включая тканевой доплер, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), биохимический анализ крови (определение уровня липидного спектра, СРБ, гомоцистеина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), pro-BNP), ведение дневников-хронокарт (ДХК).

Для выявления рецидивов ФП использовались: анализ ДХК, ЭКГ и СМЭКГ.

Оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна–Уитни. Для определения пороговых значений статистически значимых показателей был использован ROC-анализ. Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня ИЛ-6 рассчитывалась при помощи составления таблиц сопряженности и установления отношения шансов (ОШ).

**Результаты и их обсуждение.** При анализе клиничко-anamnestических данных (пол, возраст, длительность аритмического анамнеза, количество пароксизмов и нагрузка ФП за 1 мес. до РЧА, наличие сопутствующей патологии) достоверных различий между группами с рецидивом и без него выявлено не было. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. — Клиничко-anamnestическая характеристика обследуемых лиц

Характеристика пациентов		1-я группа, рецидив (n = 16), Ме [LQ/UQ]	2-я группа, без рецидива (n = 20), Ме [LQ/UQ]	p*
Средний возраст		49 [39; 53 ]	54 [46; 59]	0,11
Пол	муж.	14	16	0,27
	жен.	3	7	0,52
Анамнез ФП до операции, мес.		36 [23; 108]	41 [24; 84]	0,91
Количество пароксизмов в течение 1 мес. перед операцией		8 [5; 20]	6 [4; 13]	0,29
Нагрузка ФП за 1 мес. до РЧА, ч		34 [18; 54]	26 [6; 100]	0,58
Сопутствующее заболевание	АГ 1–2	41,2%	78,2%	0,76
	дислипидемия	76,5%	82,6%	0,12
Примечание — * — оценка сопоставимости групп производилась и использованием критерия $\chi^2$ и критерия Манна–Уитни.				

При анализе исходных лабораторных данных установлено, что среди показателей липидного спектра, уровня pro-BNP, а также гомоцистеина достоверных различий не наблюдалось (таблица 2). Следует отметить, что в группе пациентов без рецидива уровень СРБ был несколько ниже, чем в группе рецидива. В то же время у пациентов без рецидива уровень ИЛ-6 был достоверно ниже, чем в группе с наличием ФП (p = 0,034).

Таблица 2. — Лабораторные показатели пациентов в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (рецидив) Ме [LQ/UQ]	2-я (без рецидива) Ме [LQ/UQ]	p *
ОХ	5,65 [5,4; 6,85]	5,35 [4,45; 5,9]	0,18
ТГ	1,52 [1; 3,31]	1,35 [0,93; 1,73]	0,57
КА	3,15 [2,22; 4,35]	3,2 [2,6; 3,8]	0,88
HDL	1,46 [1,03; 1,78]	1,23 [0,91; 1,62]	0,61
LDL-с	4 [3,7; 4,67]	3,71 [2,95; 4,43]	0,43
Pro-BNP	67,85 [41; 99]	75 [64; 79]	0,96
СРБ	2 [0,8; 2,7]	1,2 [0,8; 1,9]	0,32
Гомоцистеин	10,57 [8,94; 11,74]	10,13 [9,59; 11,22]	0,76
ИЛ6	4,76 [2,27; 6,76]	1,76 [1,57; 2,7]	0,034 *

Примечание — \* — оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна–Уитни.

С использованием ROC-анализа для ИЛ-6 было дополнительно определено пороговое значение 1,77 мкмоль/л (чувствительность — 87,5%, специфичность — 60%), AUC = 0,8 [0,55; 0,95], p<0,01 (рисунок 1).

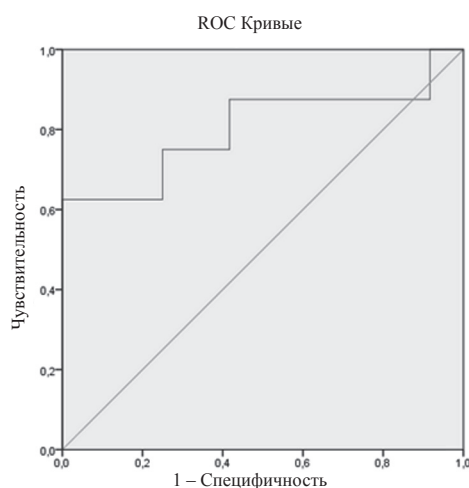


Рисунок 1. — ROC кривая для уравнения логистической регрессии для определения риска развития рецидива ФП через 6 мес. после РЧА ЛВ в зависимости от исходного уровня ИЛ-6

После определения порогового значения ИЛ-6 с помощью таблиц сопряженности было определено отношение шансов развития рецидива ФП через 6 мес. после РЧА в зависимости от порогового уровня исходного ИЛ-6 (рисунок 2).

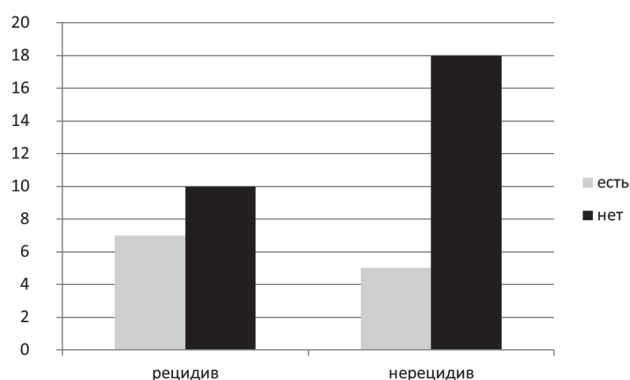


Рисунок 2. — Связь наличия рецидива ФП через 6 мес. после РЧА ЛВ с пороговым значением ИЛ-6 в 1,77 ммоль/л до операции

Согласно нашим данным, шанс рецидива через 6 мес. в 2,5 [0,6; 11,23] раз выше у пациентов, имевших исходный уровень ИЛ-6 более 1,77 ммоль/л.

К настоящему времени уже существует ряд работ, в которых изучались такие показатели, как гомоцистеин, ВПН, маркеры воспаления, в частности СРБ. Однако большая их часть посвящена изучению этих показателей



у пациентов после кардиоверсии. Так, например, Hijazi Z. и et al. обнаружили корреляционную связь между уровнем СРБ и ИЛ-6 с нагрузкой ФП, снижением эффекта кардиоверсии, смертностью и тромбоэмболическими осложнениями. По данным D. Leftheriotis et al., повышение уровня маркеров воспаления является предиктором рецидива аритмии в течение года после кардиоверсии. В исследовании «Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion» подтверждается гипотеза о том, что базовое значения ИЛ-6 с медианой менее 1,96 является прогностически значимым критерием отсутствия рецидива после кардиоверсии.

Исследования, посвященные изучению вышеупомянутых показателей у пациентов после РЧА ФП, многочисленны, а их данные часто противоречат друг другу. Например, по данным Hatzinikolaou-Kotsakou E. и соавт. повышение уровня С-реактивного белка увеличивает вероятность возникновения рецидива ФП после РЧА. Аналогичные данные были получены Henningsen K. et al. — повышенный уровень ИЛ-6 и CRP до абляции является независимыми прогностическими факторами рецидива ФП [6]. Однако по данным мета-анализа, проведенного Liu T. et al., уровень СБР с точки зрения прогностической ценности рецидива у пациентов с ФП является гетерогенными и требует дальнейшего изучения. По результатам нашего исследования исходный уровень СРБ в группе без рецидива ФП был несколько ниже, чем у пациентов с рецидивом ФП через 6 мес. после РЧА, однако эти различия не являлись достоверными ( $p = 0,32$ ).

Rossi A. et al. установил, что pro-BNP является независимым предиктором рецидива ФП после РЧА через 6 мес. после операции [7]. По данным же других исследований, в которых также изучался уровень Науретического пептида у пациентов с ФП и здоровых лиц, сообщается, что его повышение неспецифично для пациентов с изолированной ФП, а более специфично для группы пациентов с ФП в сочетании с дисфункцией ЛЖ. Согласно нашим данным, по показателю pro-BNP достоверных различий выявлено не было. В то же время мы подтвердили заключение исследования Henningsen K.M. et al. о том, что у пациентов с исходно более высоким уровнем ИЛ-6 возрастает риск рецидива ФП через 6 мес. после РЧА ЛВ ( $p = 0,034$ ). Кроме того, в рамках нашего исследования было определено пороговое значение интерлейкина-6 в 1,77 мкмоль/л (чувствительность — 87,5%, специфичность — 60%). Также нами установлено, что у пациентов с уровнем ИЛ-6, превышающим пороговое значение, вероятность развития рецидива ФП через 6 мес. после РЧА ЛВ в 2,5 раза выше. Соответственно пациентам с исходным уровнем интерлейкина-6 более 1,77 мкмоль/л потребуются более длительное наблюдение и увеличение длительности антиаритмической поддержки свыше рекомендованных 3 мес.

#### **Заключение.**

1. В группе пациентов с наличием отдаленного рецидива после РЧА ЛВ уровень ИЛ-6 до операции достоверно выше ( $p = 0,034$ ).

2. Уровень интерлейкина-6 выше 1,77 мкмоль/л у пациентов с ФП до проведения РЧА ЛВ является независимым предиктором развития рецидива через 6 мес. после процедуры (чувствительность — 87,5%, специфичность — 60%), AUC = 0,8 [0,54; 0,94],  $p < 0,01$ .

3. У пациентов с уровнем ИЛ-6, превышающим пороговое значение, вероятность развития рецидива ФП через 6 мес. после РЧА ЛВ в 2,5 раза выше.

#### **Литература**

1. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy / B. Nilsson [et al.] // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 152, № 3. — P. 537.

2. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Rostock [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2006. — Vol. 3, № 1. — P. 27–34.

3. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. John Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 21. — P. 2719–2747.

4. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design / H. Calkins [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2012. — Vol. 9, № 4. — P. 632–696.

5. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial / K. Kaitani [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, № 7. — P. 610–618.

6. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / K.M. Henningsen et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* — 2009. — Vol. 43, № 5. — P. 285–291.

7. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / D.W. den Uijl [et al.] // *Am. Heart J.* — 2011. — Vol. 161, № 1. — P. 197–203.

## **ELEVATED LEVELS OF INTERLEUKIN-6 IN THE INITIAL EVALUATION OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION INCREASES THE RISK OF DISTANT RECURRENCE AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF PULMONARY VEINS**

*Karnaliuk A.*

*State Institution “Republican Scientific & Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus*

In the group of patients with the presence of distant recurrence after radiofrequency ablation of pulmonary veins levels of interleukin-6 before surgery was significantly higher ( $p = 0.034$ ). Increased levels of interleukin-6 above

1.77 mmol/L in patients with atrial fibrillation prior to radiofrequency ablation of pulmonary veins is an independent predictor of recurrence after 6 months after the procedure (sensitivity — 87.5%, specificity — 60%), AUC = 0.8 [0.54; 0.94],  $p < 0,01$  and increases the probability of 2.5 times.

**Keywords:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation, interleukin-6, a threshold value, the odds ratio.

Поступила 06.06.2016

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ, ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

*Кулага В.С., Титкова Е.В., Януль А.Н., Демидов А.И., Маркушевский А.Ф., Нестеренко В.А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;  
432-й Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь,*

*Минск, Республика Беларусь;*

*Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье определяется актуальность проблемы, излагаются некоторые сведения о клинических проявлениях, последствиях, подходах к диагностике и лечению пациентов с кранио-verteбральной аномалией Киммерли. В соответствии с целями и задачами исследования оценены адекватность и полнота оказания медицинской помощи в условиях 432 ГВКМЦ пациентам с аномалией Киммерли (АК): возможности диагностики, тактика лечения, решение экспертных вопросов с целью осуществления своевременной профилактики возможных осложнений, прогноза.

**Ключевые слова:** кранио-verteбральная аномалия Киммерли, спондилорентгенография шейного отдела позвоночника, диагностика, оказание медицинской помощи.

**Введение.** Кранио-verteбральная аномалия Киммерли — междисциплинарная проблема. Пациенты с клиническими проявлениями АК обращаются за помощью к врачам различных специальностей и поэтому представления о клинической значимости, а также алгоритмы обследования, тактика лечения, медицинские рекомендации могут существенно различаться.

Вместе с тем своевременное выявление и адекватное проведение лечебно-диагностических мероприятий пациентам с АК имеет большое значение для профилактики возможных ее осложнений, решения экспертных вопросов и др.

АК представляет собой полностью или частично замкнутый костный канал на месте борозды позвоночной артерии на тыльной стороне первого шейного позвонка (атланта), вследствие образования над ней костного мостика.

Эта аномалия встречается достаточно часто: от 12–15,5 до 20% людей по клиническим данным [1, 2, 6] и до 30% — по данным патологоанатомических исследований [3, 6]. Несмотря на значительную частоту встречаемости в популяции, клиническая симптоматика при этой аномалии может долгое время отсутствовать, а затем развиться внезапно на фоне воздействия триггерных факторов вследствие травмы, гриппа или другой провокации, причем в любом возрасте [1, 2, 4, 5].

Вопросы диагностики и клинической значимости деформаций и аномалий позвоночного столба занимают важную роль в практической работе врачей разных специальностей, а также врачей-специалистов призывных комиссий для определения категории годности призывников, степени годности военнослужащих срочной службы и проходящих службу по контракту.

Спондилорентгенография — неинвазивный, простой и доступный метод рентгенологического исследования позвоночника, что позволяет использовать его даже в военно-полевых условиях. Простота и доступность применения этого метода обуславливает его широкое использование как метода первичной диагностики в широкой клинической практике мирного и военного времени. Кроме того, преимуществом данного метода является его высокая информативность с учетом определения характера и степени выраженности имеющихся анатомических изменений.

**Цель работы** — оценка адекватности и полноты оказания медицинской помощи в условиях 432 ГВКМЦ пациентам с АК (возможности диагностики, тактика лечения, решение экспертных вопросов) с целью адекватной профилактики возможных осложнений, прогноза.

**Материалы и методы.** Изучены анамнестические сведения, клинические проявления, результаты инструментальных исследований (спондилорентгенографии, нейровизуализации, УЗДГ БЦА, ЭЭГ и др.) у 30 военнослужащих срочной службы, проходящих службу по контракту, военнообязанных запаса с АК, находившихся на лечении в 432 ГВКМЦ в 2015–2016 гг., а также проведен ретроспективный анализ 19 историй болезни пациентов с АК за 2014 г.

Методы исследования можно разделить на основные и дополнительные (таблица).

Таблица — Методы исследования

Методы	
основные	дополнительные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• рентгенологический метод: цервикальная спондилорентгенография</li> <li>• клинический осмотр: соматически и неврологический</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗДГ БЦА</li> <li>• МРТ и/или РКТ</li> <li>• оториноларингологическая и офтальмологическая диагностика</li> <li>• вестибулометрия</li> </ul>

**Результаты и их обсуждение.** Аномалия Киммерли была выявлена у 30 (61,2%) военнослужащих срочной службы и проходящих службу по контракту и у 19 (38,8%) военнослужащих в запасе (рисунок 1).

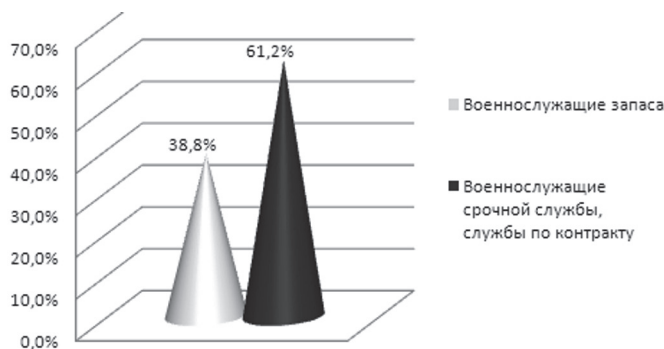


Рисунок 1. — Категории военнослужащих

Медиана возраста всех включенных в исследование пациентов составила 35 лет. Распределение по возрасту было в широких пределах: пациенты старше 40 лет — 28 (57,1%), младше 40 — 21 (42,9%). По половому признаку соотношение мужчин и женщин составило 11:1 при подавляющем большинстве мужчин (91,8 и 8,2%), т. к. все пациенты из числа военнослужащих.

При спондилорентгенографии шейного отдела позвоночника у большинства пациентов АК была обнаружена как «случайная находка». Соответствующая клиническая картина данной аномалии была выявлена в 35,4% случаев.

Анализ характера клинических проявлений у пациентов с АК позволил разделить их на три группы в соответствии с превалирующей симптоматикой. Наиболее часто (17,7%) встречались вертеброгенные проявления (цервикалгия, цервикокраниалгии). В 7,9% случаев у пациентов отмечались сомато-неврологические проявления: синкопальные состояния, приступы системного головокружения, вестибуло-вегетативных пароксизмов, а также нарушения со стороны органа зрения (фото-, метаморфопсии, выпадения полей зрения), органа слуха (шум в ушах). Другая клиническая симптоматика в виде проявлений психовегетативного синдрома («панические атаки» и др.) наблюдалось у 4 пациентов (рисунок 2).

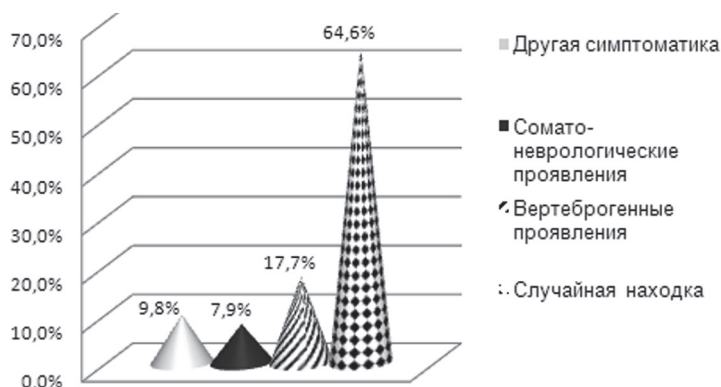


Рисунок 2. — Наличие/отсутствие клинических проявлений

При подробном анализе анамнестических сведений у пациентов в некоторых случаях были выявлены провоцирующие факторы (триггеры) манифестации соответствующей клинической картины АК: длительное статическое напряжение в нефизиологичной позе (8,2%), хлыстовые травмы шейного отдела позвоночника (2,0%). Вместе с тем в 89,8% случаев причина манифестации не установлена (рисунок 3).

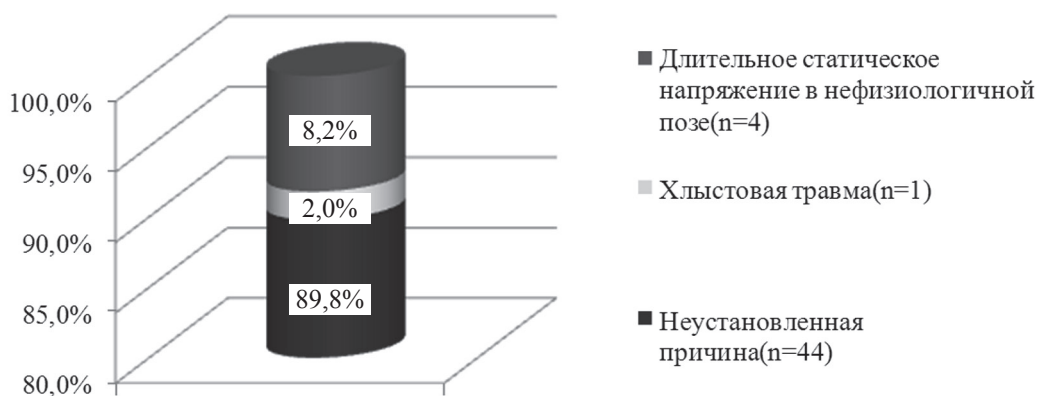


Рисунок 3. — Факторы манифестации клинической картины (триггеры)

Рентгенологически выявлены следующие формы АК: кольцо (n = 18; 34,5%), незарращенные дужки (n = 30; 62,5%); костный мостик — 3% случаев.

У 3 (6,1%) пациентов по данным УЗИ БЦА было обнаружено экстравазальное воздействие стенок костного канала на уровне имеющейся аномалии.

В ходе соматического осмотра и применения дополнительных инструментальных исследований (Эхо-КГ, нейровизуализационная диагностика) в некоторых клинических случаях были обнаружены также дизрафические признаки: аномально расположенная хорда левого желудочка в 16,3% и асимметрия костного скелета в 8,2% случаев.

По результатам принятых экспертных решений трое из военнослужащих (10,0%) были признаны негодными к управлению механическими транспортными средствами и работам на высоте, а 4 (13,3%) — годными с ограничениями, остальные пациенты (76,7%) были признаны годными без ограничений.

На основании результатов исследования этой категории пациентов была установлена высокая информативность рентгенологического метода исследования (цервикальной спондилорентгенографии) как основного метода доклинической и первичной клинико-инструментальной диагностики АК; описаны ведущие клинические синдромы, дана оценка обоснованности установления диагноза АК, сопоставлены полученные данные с лечебными мероприятиями, тактике решения экспертных вопросов, их соответствия с установленным диагнозом, степени функциональных нарушений пациентов с АК.

**Заключение.** На основе полученных данных можно сделать следующие выводы:

- оказание специализированной помощи и решения экспертных вопросов пациентам с АК в 432-м ГВКМЦ осуществляется в достаточном объеме на основании данных клинико-инструментального обследования с учетом индивидуальных особенностей, условиями и характером профессиональной деятельности военнослужащих;

- диагностированная АК не является препятствием к продолжению военной службы, однако необходимы адекватные лечебно-профилактические мероприятия для предупреждения возможных осложнений, динамическое медицинское наблюдение, своевременное решение экспертных вопросов и др.;

- своевременная диагностика АК актуальна для определения тактики лечения, профилактики, решения экспертных вопросов у данной категории пациентов;

- основным методом доклинической и первичной клинико-инструментальной диагностики АК является рентгенологический метод (цервикальная спондилорентгенография);

- широкая доступность рентгенологического метода не только в многопрофильном лечебном учреждении, но и в условиях медицинской роты (при наличии возможности использования современной рентгенологической диагностики), а также высокая информативность и относительная простота исследования позволяют своевременно выявить пациентов с АК, что подчеркивает его значимость и актуальность в практике войскового врача;

- по медицинским показаниям с целью верификации АК с другими патологическими состояниями (СПА, синкопальных и др.) целесообразно применение дополнительных методов исследования: УЗИ БЦА, ЭЭГ, оториноларингологическая и офтальмологическая диагностика, вестибулометрические методы;

- применение дополнительных методов исследования АК помогает исключить необоснованные случаи его гипердиагностики;

- в большинстве случаев АК обнаруживается как «случайная находка» без соответствующей клинической картины, что затрудняет профилактику возможных жизнеугрожающих осложнений (инсульт, травмы головы при синкопах, приступах головокружения и др.).

#### Литература

1. Луцки, А.А. Краниовертебральные повреждения и заболевания / А.А. Луцки, И.К. Раткин, М.Н. Никитин. — Новосибирск, 1998. — 551 с.

2. Краниовертебральная область: диагностика патологии / Под. ред. С.Е. Гуляевой. — Владивосток, 1999.
3. Барсуков, С.Ф. Состояние вертебробазилярного кровообращения головного мозга при наличии аномалии Киммерле / С.Ф. Барсуков // Воен.-мед. журн. — 1992. — № 1. — С. 32–36.
4. Дунаевская, И.И. Зона особого внимания I шейный позвонок / И.И. Дунаевская // Ортодонтия. — 2007. — № 3. — С. 16–17.
5. Новосельцев, С.В. Вертебрально-базилярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии / С.В. Новосельцев. — СПб.: Фолиант, 2007. — 202 с.
6. Split, W. Nature of headaches in Kimmerle anomaly / W. Split // Neurol. Neurochir. Pol. — 2004. — Vol. 38, № 5. — P. 389–394
7. Faught, F. Current role of electroencephalography in cerebral ischemia / E. Faught // Stroke. — 1993. — Vol. 24, № 4. — P. 609–613.

## COMPARISON OF CLINICAL DIAGNOSTIC, THE PROVISION OF HEALTH CARE TO PATIENTS WITH AN ANOMALY KIMMERLE IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

*Kulaga V.S., Titkova E.V., Yanul A.N., Demidov A.L., Markushevskiy A.F., Nesterenko V.A.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;  
432 Main Military Clinical Medical Center of Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;  
Central Military Medical Commission of Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

Article heading: clinicodiagnostic comparison, the provision of medical assistance to patients with a Kimmerle’s anomaly in multidisciplinary medical institution. Assessing the adequacy and completeness of care under 432 MMCMC was conducted in patients with AK in accordance with the purposes and objectives of the study: diagnostic possibilities, treatment strategy, the decision of expert questions and others.

**Keywords:** cranio-vertebral anomaly Kimmerly, spondiloretgenografiya cervical spine, diagnostics, medical care.

Поступила 17.06.2016

## РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ЭСТЕТИЧЕСКИХ РЕСТАВРАЦИЙ В СТОМАТОЛОГИИ

*Луцкая И.К.*

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

**Реферат.** Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволил разработать критерии качества эстетического реставрирования зубов. Принимаются во внимание особенности цветовых характеристик, а также формы и рельефа изготовленных реставраций. Оценивается тип прозрачности эмали. Предложена формула расчета эстетического индекса качества (ЭИК), максимальное значение которого достигает 36 баллов.

**Ключевые слова:** цвет зуба, эстетические реставрации, критерии качества.

**Введение.** Значимый прогресс в области материаловедения, существенное повышение уровня теоретических знаний и практических навыков у врачей-стоматологов открывают широкие перспективы развития современной эстетической стоматологии. При этом одним из правил изготовления эстетических реставраций является точное воспроизведение цвета дентина и прозрачности эмали, анатомической формы и индивидуальных особенностей зуба. Внедрение фотополимеров, имеющих несколько степеней светопрозрачности, множество цветовых оттенков, а также специальных красок, позволяет воссоздавать оптические свойства твердых тканей, оттенки, светопроводимость, кроме того текстуру, нюансы рельефа и поверхности [1]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации дантистов (FDI), оценка качества конструкции включает изучение анатомической формы, адаптации, краевого окрашивания, цветового соответствия и шероховатости поверхности (USPHS) [2, 3].

Два первых показателя А и В используются для обозначения клинически удовлетворительных реставраций. Код А «Alfa» обозначает превосходный результат лечения, т. е. подобные реставрации долго будут находиться в полноценном состоянии. Показатель В «Bravo» — приемлемое состояние конструкции, т. е. реставрация не является идеальной и со временем может потребовать повторного пломбирования. Эти пломбы следует осмотреть при следующем визите пациента через 1,5 года.

Показатели С «Charli» и D «Delta» обозначают неприемлемые реставрации, которые должны быть заменены. Конструкции, оцененные кодом С, нужно изготовить заново из профилактических соображений. Реставрацию с оценкой D следует заменить незамедлительно для сохранения зуба. Реставрации с кодами С и D отличаются друг от друга степенью важности перепломбирования.

Следует, однако, отметить, что в условиях существенного расширения возможностей восстановительной стоматологии критерии USPHS FDI не в полной мере удовлетворяют требованиям, предъявляемым к качеству эстетических реставраций [4].

**Цель работы** — разработка критериев объективной оценки качества эстетического реставрирования зубов.

**Материалы и методы.** Проведена оценка параметров 360 пломб и виниров, изготовленных в соответствии с требованиями Международной ассоциации дантистов. Сотрудниками кафедры терапевтической стома-

тологии БелМАПО выполнено восстановление 320 зубов с кариозными дефектами различных размеров и локализации. Подготовка полости осуществлялась алмазными и твердосплавными борами на основании принципа адгезивного препарирования. Пломбирование производилось с соблюдением правил работы фотоотверждаемыми композитами: последовательно выполнялся каждый этап, предусмотренный инструкцией.

**Результаты и их обсуждение.** Научные исследования, посвященные изучению эстетической функции зуба, включая его оптические свойства, морфологию, гистологию, физиологию, позволили разработать новые критерии по определению качества изготовленных эстетических реставраций.

Определяют форму, цвет и индивидуальные особенности зуба (симметричного или рядом стоящего). В соответствии с этим планируют форму и оттенки будущей реставрации, после чего приступают к работе. После изготовления конструкция оценивается по всем параметрам: ее форма и цветовые характеристики сравниваются с симметричным или рядом стоящим зубом, а также с планируемой работой.

Анализ параметров оценки формы конструкции (USPHS) показал, что высший балл (Alfa) присваивается реставрации на основании сохранения анатомической формы зуба. В то же время на современном этапе развития стоматологии стало возможным воссоздание не только геометрической формы, но и таких морфологических признаков, как десневой контур, индивидуальные особенности режущего края, признаки угла и кривизны коронки, макро- и микрорельеф поверхности, а также возрастные изменения зубов и межзубных промежутков (исчезновение резцового межзубного пространства и увеличение придесневого за счет стирания режущего края и рецессии десны и др.). Они не учитываются в критериях USPHS FDI.

При оценке такого важного параметра, как «цвет», наивысший балл «Oscar» по критериям USPHS FDI присваивается реставрации, которую нельзя различить без зеркала. Врачи-стоматологи, выполняющие эстетические работы, воссоздают не только оттенки цвета, зависящие от оптических свойств зуба (отражение, рассеивание, пропускание, поглощение, преломление лучей света), но также индивидуальные и возрастные особенности зубов, включающие пятна при гипоплазии и флюорозе, пигментированные фиссуры, трещины, линии гипоминерализации и др., придающие конструкциям естественный вид. Поэтому стало очевидно, что для оценки реставрации, претендующей на звание «эстетическая», существующих критериев USPHS FDI стало недостаточно.

Для оценки качества изготовленной конструкции по ЭИК (эстетический индекс качества) на этапе планирования осуществляют **одонтометрию** зубов. Измерение зубов производится микрометром в соответствии с принятой методикой. При этом определяют *размеры зуба*: вертикальные (высоту) и горизонтальные (в пришеечной области, в области экватора и в области режущего края). Высоту клинической коронки зубов оценивают расстоянием от режущего края или бугра до маргинального уровня десны вдоль срединной вертикальной линии. Мезиодистальные размеры в области шейки зубов измеряют по расстоянию между двумя точками противоположных боковых поверхностей на уровне вершин межзубных сосочков, в области экватора — между двумя точками противоположных поверхностей на уровне средней трети высоты коронки. Поперечные размеры в области режущего края оценивают по расстоянию между выступающими точками мезиального и дистального краев коронки.

На основании визуальной оценки и результатов измерений судят о взаиморасположении проксимальных поверхностей, следовательно, о *геометрической форме зуба*. Выделяют четыре основные геометрические формы вестибулярной поверхности центральных резцов: прямоугольную (квадратную), треугольную и овальную, которые, однако, могут не иметь четких очертаний.

С помощью воображаемых пересекающихся под прямым углом линий (двух вертикальных и двух горизонтальных) можно условно разделить вестибулярную поверхность зуба на сегменты. По горизонтали сегменты составляют мезиальный, срединный и дистальный, по вертикали — верхний, средний и нижний ярусы. Такое деление поверхности зуба позволяет более четко определить топографическое положение того или иного элемента морфологии. Например, в верхнем ярусе оценивают зубодесневой контур, а также признак отклонения корня зуба в виде смещения вершины десневого купола в дистальную сторону.

На следующем этапе обследования зубов приступают к **одонтоскопии**, включающей определение трех признаков принадлежности зуба к стороне. *Признак угла коронки* оценивают с учетом степени его выраженности, обусловленной величиной дистального угла, который по размерам чаще превосходит мезиальный. При этом мезиальный угол обычно приближается к прямому. Даже при овальной форме вестибулярной поверхности может сохраняться признак угла коронки.

В среднем отделе зуба определяется *признак кривизны коронки*. Наибольшая выпуклость коронки обычно располагается ближе к мезиальной области вестибулярной поверхности, однако точка наибольшей выпуклости может находиться ближе к срединной линии, дистально или вообще признак кривизны может быть не выражен.

Признак кривизны коронки может определяться также у зубов жевательной группы. При этом щечная поверхность коронки переходит на мезиально-проксимальную поверхность более круто, чем на дистальную.

*Признак отклонения корня* зуба проявляется в полости рта дистальным смещением вершины зубодесневого контура.

Далее оценивают **индивидуальные особенности формы** зубов, к которым относятся: форма зубодесневого контура, форма режущего края, рельеф вестибулярной поверхности, протяженность проксимальных контактов. *Форму десневого купола* оценивают как верхнюю границу коронки, начинающуюся от верхушки одного межзубного сосочка и идущую по краю маргинальной десны к другому десневому сосочку. В зависимости от формы зубодесневой контур описывают как уплощенный, округлый или куполообразный. *Режущий край* мо-

жет быть прямым, выпуклым, вогнутым, зубчатым, что определяется при осмотре нижнего горизонтального яруса зуба.

Заполнение карты предусматривает отметку *рельефа вестибулярной поверхности*, который формируют эмалевые валики, выраженные в разной степени. Различают гладкую поверхность; преобладание срединного валика; выраженными медиальным и дистальным валиками; с одинаково выраженными тремя валиками. В срединной области обычно находится либо срединный эмалевый валик, либо широкая впадина (борозда) между боковыми валиками.

У жевательных зубов оценивают форму, глубину, расположение фиссур I и II порядка, опорных и удерживающих бугров.

На последнем этапе оценки формы определяют степень блеска эмали, обусловленную наличием на вестибулярной поверхности перикиматий. Различают равномерно «матовую», «матовую» в пришеечной области и блестящую эмаль.

После исследования формы приступают к определению **цветовых характеристик** зуба.

Сначала оценивают *прозрачность* зубов, выделяя четыре типа: I — эмаль равномерно покрывает все участки коронки зуба, режущий край и проксимальные поверхности имеют подлежащий дентин; II — выраженная прозрачность проксимальных поверхностей, III — прозрачный только режущий край, IV — прозрачный режущий край и проксимальные поверхности. Область режущего края молодых зубов часто лишена дентина, поэтому кажется прозрачнее. Для этих резцов характерны мамелоны — пальцеобразные выступы дентина в направлении режущего края.

При идентификации *цвета* зуба определяют оттенки в области шейки, экватора, режущего края и проксимальных поверхностей. Зуб-эталон подбирается до полного совпадения его оттенка с конкретным участком зуба пациента. Врач может нарисовать схему зуба и занести в нее идентифицированные оттенки. Если реставрируемый зуб сильно разрушен или изменен в цвете, учитывают цвет симметричного, рядом стоящего и антагонизирующих зубов.

Дальнейший осмотр направлен на выявление **индивидуальных цветовых особенностей** зуба, включающих пятна при гипоплазии и флюорозе, пигментированные фиссуры, трещины, линии гипоминерализации и др. Эти элементы воссоздаются в том случае, если они являются важной, неотъемлемой чертой симметричных и рядом стоящих зубов. Цвет, количество и толщину линий определяют в соответствии с симметричным зубом.

В группе жевательных зубов отмечают цвет, оттенок и интенсивность естественной пигментации фиссур рядом стоящих зубов. На зубах пожилых пациентов определяют цвет пигментированных трещин.

После завершения работы изготовленная эстетическая реставрация оценивается по всем критериям. Оценка выставляется отдельно по каждому параметру: 3 балла — результат полностью соответствует планируемому; 2 балла — результат частично соответствует планируемому; 1 балл — результат не соответствует планируемому. Затем все баллы суммируются. Наибольшее возможное количество баллов — 36.

Оценка качества: 33–36 баллов — отличное; 29–32 балла — хорошее; 24–28 балла — удовлетворительное; ниже 24 баллов — неудовлетворительное.

Расчет *эстетического индекса качества (ЭИК)*:

$$\text{ЭИК} = \frac{n}{36},$$

где *n* — общая сумма баллов; 36 — максимальная сумма баллов;

0,9–1 — отличный результат;

0,7–0,8 — хороший результат, нужна незначительная коррекция реставрации;

<0,7 — неудовлетворительный результат, нужна замена конструкции.

**Заключение.** Внедрение предложенных критериев будет способствовать повышению эффективности изготовления стоматологических конструкций, максимально приближенных к естественным зубам пациентов, снижению процента осложнений, связанных с неудовлетворительной эстетикой конструкций, повышению их функциональности и нивелированию неблагоприятных воздействий на ткани периодонта.

Для того чтобы конструкция удовлетворяла врача и пациента по каждому критерию должно быть набрано не менее 2 баллов. В том случае если до 50% критериев получают оценку «2 балла», врач может откорректировать реставрацию, если ошибки касаются воссоздания формы зуба. Если «2 баллами» оценены более 50% критериев, то по согласованию с пациентом производится коррекция реставрации без переделки. В тех случаях когда конструкция не соответствует тканям зуба по цвету и светопроницаемости, ее следует заменить.

#### Литература

1. Гольштейн, Р. Планирование эстетического лечения: часть 2 / Р. Гольштейн // Клин. стоматология. — 2001. — № 4. — С. 4–7.
2. Луцкая, И.К. Принципы эстетической стоматологии / И.К. Луцкая. — М.: Мед. лит, 2012. — 206 с.
3. Убасси, Г. Форма и цвет. Ключ к успеху при работе с зубопротезной керамикой / Г. Убасси. — М., 2000. — 232 с.
4. Критерии оценки эстетических реставраций: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 27.06.2007 / И.К. Луцкая [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2007. — 5 с.

## DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR EVALUATION OF AESTHETIC RESTORATIONS IN STOMATOLOGY

*Lutskaya I.K.*

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

The analysis of literatures and results of own researches has allowed to develop criteria of quality of an esthetic restoration of teeth. Are taken into account to feature of color characteristics, and also a form and relief of the made restorations. The type of transparency of enamel is estimated. The formula of calculation of the esthetic index of quality (AIQ) is offered, maximum value of which reaches 36 points.

**Keywords:** color of tooth, esthetic restorations, criteria of quality.

Поступила 15.05.2016

## БРУКСИЗМ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ BRUXCHECKER

*Наумович С.С., Корхова Н.В., Федосенко А.Л.*

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

**Реферат.** Бруксизм является одной из актуальных проблем современной стоматологии. Несмотря на значительное увеличение объема знаний о бруксизме, споры вокруг различных аспектов этого феномена не утихают. Стандартный подход к лечению пациентов с данной патологией наряду с отсутствием точной диагностики окклюзионных контактов приводят к неудачным результатам лечения и ухудшению состояния пациентов.

**Ключевые слова:** бруксизм, парафункция, Bruxchecker, окклюзионная шина.

**Введение.** Бруксизм является распространенным клиническим феноменом, заключающимся в дневной и ночной парафункциональной активности жевательных мышц. По данным ряда исследователей бруксизмом страдают от 5 до 81% взрослого населения [2]. Значительный интервал показателей связан с неосведомленностью пациентов о своих ночных парафункциональных привычках, а способы его выявления не всегда объективны.

Данные, касающиеся причин возникновения бруксизма, весьма противоречивы и разнообразны. Некоторые авторы считают первостепенными в развитии бруксизма окклюзионные нарушения и функциональную перегрузку. Однако в настоящее время ведущая роль в возникновении бруксизма принадлежит психосоциальным и психопатологическим факторам, а не окклюзии или анатомическим аномалиям, которые играют второстепенную роль. Большинство авторов клинически и экспериментально подтверждено, что ведущим звеном в формировании бруксизма является психоэмоциональный стресс. Многие авторы отмечают увеличение активности бруксизма при повышении психологической нагрузки на индивидуума [3].

Бруксизм характеризуется наличием целого ряда симптомов: скрежетание зубами, напряжение и/или усталость жевательной мускулатуры с миалгией и без нее, гипертрофия мышц, поднимающих нижнюю челюсть, признаки стираемости зубов, трещины, сколы и переломы коронок зубов, сколы и переломы реставраций коронок зубов, повышенная чувствительность зубов, хроническая боль в челюстно-лицевой области, головная боль, прикусывание щек, губ, языка, онихофагия (привычка кусать ногти) и другие парафункциональные привычки [1, 4].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики бруксизма является полное сомнологическое обследование. Часть авторов настаивает на необходимости обязательного электромиографического исследования. Оба метода дают большой объем информации, но требуют дорогостоящей аппаратуры, создания лабораторных условий для сна, а главное — малоинформативны для врача-стоматолога. Они не позволяют определить топографию окклюзионных контактов при бруксизме. На сегодняшний день единственным методом определения топографии окклюзионных контактов при бруксизме является система Bruxchecker.

**Цель работы** — повышение эффективности диагностики бруксизма и планирования лечения с учетом топографии окклюзионных контактов при помощи системы Bruxchecker.

**Материалы и методы.** Система Bruxchecker представляет собой набор пластин, изготовленных из плексигласа толщиной 0,1 мм. Пластина покрыта пищевым красителем типа Эритрозин. Для изготовления капп необходимо получить оттиски альгинатным материалом с верхней и нижней челюстей, отлить модели из гипса 3 либо 4 типа твердости и подготовить их для вакуумного аппарата Биостар, соблюдая определенные технологические условия, рекомендованные производителем.

Нами было изготовлено 20 индивидуальных капп Bruxchecker для 14 пациентов, 8 из которых имели жалобы, характерные для пациентов с бруксизмом, и 6 не отмечали какой-либо парафункциональной активности. Одним пациентам мы изготовили каппы Bruxchecker на обе челюсти, а другим — на верхнюю челюсть. Каждый пациент получал гипсовую модель с приспособленной на ней каппой Bruxchecker и следующие рекомендации: каппу надеть на ночь, не принимая алкоголь и успокоительные препараты, утром поместить Bruxchecker на модель и передать врачу.



Далее каппы анализировались и классифицировались согласно методике, разработанной S. Sato. Выделяют 2 группы контактов: латеро- и медиотрузионные. Первые подразделяются на CG (клыковое ведение), ICPG (стираемость резцов, клыков и премоляров) и ICPMG (стираемость всех групп зубов). Медиотрузионные контакты могут отсутствовать, проявляться в виде минимального контакта либо фасеток стираемости на 1 и 2-м молярах балансирующей стороны.

Планировать лечение пациентов с бруксизмом довольно проблематично, однако можно выявить определенные направления для устранения его симптомов:

- коррекция поведения с учетом психосоциальных особенностей конкретного случая;
- медикаментозная терапия;
- стоматологическая помощь в виде адекватной диагностики, изготовления релаксационных капп или шин, ортодонтическое либо ортопедическое лечение с учетом топографии выявленных окклюзионных контактов при бруксизме.

Одним из распространенных и весьма эффективных методов помощи при бруксизме является изготовление окклюзионных шин. Функции окклюзионной шины:

- защита естественных зубов от истирания;
- профилактика переломов ортопедических конструкций;
- профилактика смещения зубов;
- восстановление оптимального тонуса жевательной мускулатуры;
- стабилизация окклюзионных соотношений.

Для выполнения данных функций при изготовлении стабилизирующей окклюзионной шины необходимо соблюдать следующие принципы:

- шина должна быть изготовлена из твердой пластмассы;
- шина должна иметь плоскую окклюзионную поверхность без отпечатков зубов-антагонистов;
- шину изготавливают в положении центрального соотношения, что обеспечивает нормализацию положения элементов сустава;
- шина должна покрывать весь зубной ряд для предотвращения выдвигания зубов.

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования среди 14 пациентов признаки бруксизма с использованием системы Bruxchecker были выявлены у 12 — 85,7%. У лиц, имеющих симптомами бруксизма, диагноз верифицирован в 100% случаев. Однако у 2 пациентов, не предъявляющих жалоб на симптомы бруксизма, зарегистрирована парафункциональная активность, что подтверждает данные литературы об отрицании ночного бруксизма. Помимо самого факта наличия бруксизма система Bruxchecker позволяет оценить индивидуальную схему окклюзионных контактов при нем. Таким образом, в ходе исследования выявлено:

- CG (клыковое ведение) — у 2 пациентов (14,3%);
- ICPG ведение — у 2 пациентов (14,3%);
- ICPMG ведение — у 8 пациентов (57,1%).

Ни у одного из обследованных пациентов не определялись медиотрузионные контакты.

Основываясь на данных диагностики, пациентам разработаны индивидуальные планы лечения. Стоматологическая помощь заключалась в ортодонтическом и ортопедическом лечении, в т. ч. с применением окклюзионных шин, изготовленных согласно вышеперечисленным принципам.

**Заключение.** Система Bruxchecker позволяет оценить индивидуальную схему окклюзионных контактов у каждого пациента, уточнить диагноз ночной бруксизм у 100% пациентов, а также классифицировать характер патологии. Рисунок на Bruxchecker абсолютно индивидуален и уникален. Он позволяет клиницисту:

- оценить особенность схемы бруксизма у данного пациента;
- выявить факторы риска заболевания ВНЧС, перегрузки периодонта и потери твердых структур зубов;
- выявить риск разрушения искусственных конструкций (пломб, реставраций, коронок и т. д.);
- определить степень стресс-нагрузки на организм;
- проконтролировать правильность перемещения зубов на этапах ортодонтического лечения;
- определить правильность моделирования окклюзионной поверхности техником в ходе ортопедического лечения.

#### Литература

1. Брокер, Д. Бруксизм: пер. с фр. / Д. Брокер, Ж. Лалюк, К. Кнеллесен. — М.: Изд. дом «Азбука стоматолога», 2009. — 89 с.
2. Лопухова, Н.Д. Реализация психологического стресса у человека: бруксизм и окклюзия / Н.Д. Лопухова // ДентАрт. — 2012. — № 3. — С. 34–40.
3. Basic, V. Bruxism: an unsolved problem in dental medicine / V. Basic, K. Mehulic // Acta stomatologica Croatica. — 2004. — Vol. 38, № 1. — P. 93–96.
4. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians / G.J. Lavigne [et al.] // J. Oral Rehabil. — 2008. — Vol. 35, № 7. — P. 476–494.

## BRUXISM: ACTUAL PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT PLANNING WITH BRUXCHECKER

*Naumovich S.S., Korhova N.V., Fedosenko A.L.*

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

Bruxism is one of the actual problems of modern dentistry. Despite a significant increase in knowledge of bruxism, the controversy surrounding the various aspects of this phenomenon do not cease. The standard approach to the treatment of patients with this pathology, along with the lack of an accurate diagnosis of occlusal interference, lead to unsuccessful results of the treatment and deterioration of the patient's condition.

**Keywords:** bruxism, parafunction, Bruxchecker, occlusal splint.

Поступила 15.05.2016

## ЦИФРОВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БЮГЕЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ

*Наумович С.С., Разоренов А.Н.*

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

**Реферат.** В настоящее время активно развиваются CAD/CAM-технологии в стоматологии, однако в основном они предназначены для изготовления несъемных протезов. Описан алгоритм разметки модели и поэтапного моделирования элементов бюгельного протеза. Представленная методика может стать заменой существующей классической схемы изготовления частичных съемных протезов.

**Ключевые слова:** бюгельный протез, цифровая графика, каркас, 3D-печать.

**Введение.** Стоматология всегда была тесно связана с новыми материалами и передовыми технологиями, пришедшими из различных отраслей науки. Еще в начале XX в. Dr. William H. Taggart представил технологию литья по восковой модели в стоматологии для изготовления коронок и мостовидных протезов, которая была адаптирована из метода, используемого в ювелирном деле. С появлением полимеров в 40–50-х гг. XX в. стали использоваться акриловые смолы для зубных протезов, полимеры для пломбирочных материалов и мономеры композитных смол для реставрационных материалов. Открытие Branemark особого свойства титана совершило переворот в стоматологической имплантологии. Так же произошло и с использованием новых технологий, таких как CAD/CAM (computer aided design/computer aided manufacture). CAD/CAM появились в стоматологии в 1970-х гг., первыми исследователями его применения в стоматологии были Дюрэ и Прэстон [4]. Затем последовали работы Moergmann в 1980-е гг., что привело к развитию системы CEREC. CAD/CAM сейчас стали широко используемой технологией во многих современных стоматологических клиниках и зуботехнических лабораториях. Однако большинство CAD/CAM-систем предназначены для создания несъемных протезов, и лишь незначительная часть из представленных на рынке программ дает возможность создавать цифровые модели бюгельных протезов [3]. Данная опция представлена в программном обеспечении Cerec inLab, 3Shape, Exocad.

**Цель работы** — создание алгоритма цифрового моделирования бюгельного протеза и его клиническая апробация.

**Материалы и методы.** Для выполнения нашей работы нам потребовалось профессиональное программное обеспечение для работы с цифровой графикой. Ознакомившись с возможностями большинства представленных на рынке программ, мы предложили методику цифрового моделирования бюгельных протезов при помощи графических пакетов Autodesk Mudbox и Autodesk Maya [1, 2]. Программа Autodesk Mudbox предназначена для цифровой лепки и работы исключительно с высокополигональной графикой. Программа Autodesk Maya имеет большой арсенал инструментов, среди которых имеется угломер, измерительные линейки, инструменты привязки и вычитания геометрии и набор инструментов для цифровой лепки. Подобное сочетание позволяет использовать программу для создания сложных геометрических объектов, что крайне необходимо при моделировании бюгельных протезов.

На первом этапе исследования были получены оттиски верхней и нижней челюстей и отлиты модели из супергипса. Затем при помощи параллелометра на модели нанесены межевые линии и рисунок каркаса будущего протеза. Далее модели были отсканированы при помощи оптического сканера для моделей Shining 3D. Данный сканер относится к первому поколению и требует использования специального порошка. В связи с этим не удалось в полной мере перенести рисунок каркаса протеза на цифровую модель челюсти.

На следующем этапе модели были загружены в цифровую среду программы Autodesk Mudbox.

**Результаты и их обсуждение.** Первым этапом работы с цифровой моделью является изоляция поднутрений, для этого прекрасно подходит инструмент «Fill», представленный на рабочей панели программы и предназначенный для выравнивания поверхности цифровой модели без потери ее объема.

После изоляции поднутрений мы приступили к разметке моделей и нанесению рисунка каркаса будущего протеза. Для этого модели были перенесены в программу Autodesk Maya, где при помощи измерительных линеек на них нанесли опорные точки с точностью до сотых долей миллиметра. Далее при помощи инструмента «Quad Draw» на модели наносили рисунок будущих базисов и элементов каркаса протеза.

Следующим этапом стало придание объема плоским рисункам каркаса, для этого был использован инструмент «*Extrude*», который позволяет работать с точностью до сотых долей миллиметра. После придания объема и детализации заготовкам каркаса мы приступили к расстановке зубов. Цифровые модели искусственных зубов были взяты из цифровой библиотеки программного обеспечения компании «*Amann Girrbach*». Для того чтобы расставить искусственные зубы с учетом окклюзионных контактов был использован инструмент «*Snap Together*». Данный инструмент относится к средствам привязки и позволяет точно располагать цифровые объекты относительно друг друга, указав точки их соприкосновения.

Последним этапом цифрового моделирования бюгельного протеза стало разделение искусственных базисов и создание в них места под седловидную часть каркаса. Так при помощи инструмента «*Boolean*», поочередно выбирая интересующие элементы каркаса протеза, происходит взаимное вычитание геометрии объектов и создание интересующего объема.

После завершения всех этапов цифрового моделирования заготовка протеза была сохранена в формате «*STL*» и отправлена на фрезерование и цифровую печать. В результате исследования удалось разработать алгоритм цифрового моделирования бюгельного протеза и провести его клиническую апробацию. Впоследствии методом фрезерования и трехмерной печати удалось перевести цифровые заготовки протеза в аналоговый вид. Также нами предложена альтернативная схема этапов конструирования бюгельного протеза.

**Заключение.** Разработанный алгоритм цифрового моделирования бюгельных протезов обладает рядом преимуществ в сравнении с классической методикой изготовления протезов и может стать перспективным направлением развития съемного протезирования. Он позволяет минимизировать материальные затраты, сократить количество клинических и лабораторных этапов, а значит, значительно упростить и ускорить процесс изготовления бюгельного протеза. Предложенный алгоритм также может использоваться для разработки оригинального программного обеспечения по виртуальному моделированию бюгельных протезов.

#### Литература

1. Бурлаков, М.В. К вершинам мастерства 3D Max 7 / М.В. Бурлаков. — М., 2006. — 665 с.
2. Кулагин, Б.Ю. Актуальное моделирование визуализация и анимация в 3ds Max 7.5 / Б.Ю. Кулагин. — СПб., 2005. — 485 с.
3. Beguma, Z. Rapid prototyping — when virtual meets reality / Z. Beguma, P. Chhedat // *Int. J. Comput. Dent.* — 2014. — Vol. 17, № 4. — P. 297–306.
4. Torabi, K. Rapid Prototyping Technologies and their Applications in Prosthodontics, a Review of Literature / K. Torabi, E. Farjood, S. Hamedani // *J. Dent (Shiraz)*. — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 1–9.

## DIGITAL MODELING OF REMOVABLE PARTIAL DENTURES

*Naumovich S.S., Razorenov A.N.*

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

Currently, CAD/CAM technologies are actively being developed in dentistry, but mostly they are intended for the manufacture of fixed dentures. The aim of this research was to develop an algorithm of digital modeling of removable partial dentures using instrumented systems for digital graphics and animation. The phased algorithm of the model markup and elements modeling of removable partial denture using a graphical editor “Autodesk” is described. The presented method can be a substitute for the existing classical scheme of manufacturing of partial removable dentures.

**Keywords:** removable partial denture, digital graphics, framework, 3D-printing.

Поступила 15.05.2016

## КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДАУНА

*Пальцева А.И.<sup>1</sup>, Мотюк И.Н.<sup>2</sup>, Мартыничик Д.И.<sup>2</sup>, Гусина Н.Б.<sup>3</sup>, Пономаренко С.М.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Частота рождаемости детей с синдромом Дауна в Гродненской области с 2008 по 2015 гг. снизилась на 58,3%. Проведено клинико-лабораторное обследование 82 новорожденных с синдромом Дауна и 30 здоровых младенцев. Выявлено снижение физического развития, нарушение ранней адаптации, повышение уровня фенилаланина и тиреоидного гормона в крови у новорожденных с синдромом Дауна. Показана необходимость раннего мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** новорожденные, синдром Дауна, медико-генетическая служба, фенилаланин, тиреотропный гормон.

**Введение.** Высокая распространенность хромосомной патологии обуславливает повышенное внимание к ней исследователей. Среди всех хромосомных синдромов у новорожденных преобладает синдром Дауна (СД)

в связи с низким уровнем внутриутробной гибели плодов и высокой их жизнеспособностью [1]. Новорожденные с СД имеют повышенный риск врожденных пороков развития. Клинические проявления ряда заболеваний у таких детей носят стертый характер, могут протекать под видом других состояний или быть принятыми за признаки самого синдрома [2]. Существует мнение, что частота СД является наиболее информативным показателем состояния генофонда популяции республики, эффективности пренатального скрининга врожденных пороков развития и профилактических мероприятий по снижению рождаемости детей с пороками развития и младенческой смертности [3].

СД встречался с давних времен. Упоминания о пациентах с признаками СД имеются в литературе XV–XVI вв. В исторических источниках нет информации о выраженной дискриминации таких пациентов. Современный уровень медицинской науки позволяет не только своевременно выявить, но и осуществить коррекцию отклонений в состоянии здоровья таких детей [1]. Имеются исследования, показывающие возможность социализации лиц с СД [4]. Детей с СД называют «солнечными детьми», т. к. они улыбкивы, ласковы и не помнят зла. Люди с СД могут полноценно развиваться и добиваться успехов в жизни. Примерами чего являются Карен Гаффни — руководитель некоммерческой организации, помогающей адаптации в обществе детям с СД, Пабло Пинеда — испанский актер и первый преподаватель с СД, Пауло Саж — успешный адвокат в Шотландии, Стефани Гинз — первая актриса с СД в истории кинематографа, ставшая впоследствии доктором медицинских наук, Мария Нефедова — помощник педагога групповых занятий для детей с СД, единственный трудоустроенный человек с СД в Российской Федерации.

Благодаря современному подходу к обучению, уходу и адаптации в обществе пациентов с СД их средняя продолжительность жизни увеличилась и по некоторым данным составляет около 50 лет [5].

Актуальность исследования обусловлена широкой распространенностью изучаемой патологии, значительной частотой встречаемости, а также возможностью коррекции отклонений в состоянии здоровья таких пациентов и их социализации при обеспечении адекватного медицинского сопровождения и изменении менталитета общества по отношению к ним. Таким образом, обозначенная проблема носит не только нравственный, но и государственный характер [1].

**Цель работы** — выявление частоты рождения детей с синдромом Дауна в Гродненской области и особенности состояния здоровья их в раннем неонатальном периоде.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе Гродненского областного клинического перинатального центра, Гродненской клинической больницы скорой медицинской помощи, Гродненской областной детской клинической больницы, Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».

Проведен клинический осмотр и кариотипирование новорожденных с СД, проанализирована 81 карта стационарного пациента (ф 112/У); 89 протоколов патологоанатомического вскрытия абортированных плодов, а также показатели уровней фенилаланина и тиреоидного гормона у детей с СД. Группу сравнения составили 30 здоровых новорожденных.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Описательная статистика: Me(LQ;UQ) — медиана (верхний квартиль; нижний квартиль), непараметрический корреляционный анализ Спирмена, сравнение 2 независимых групп Манна–Уитни.

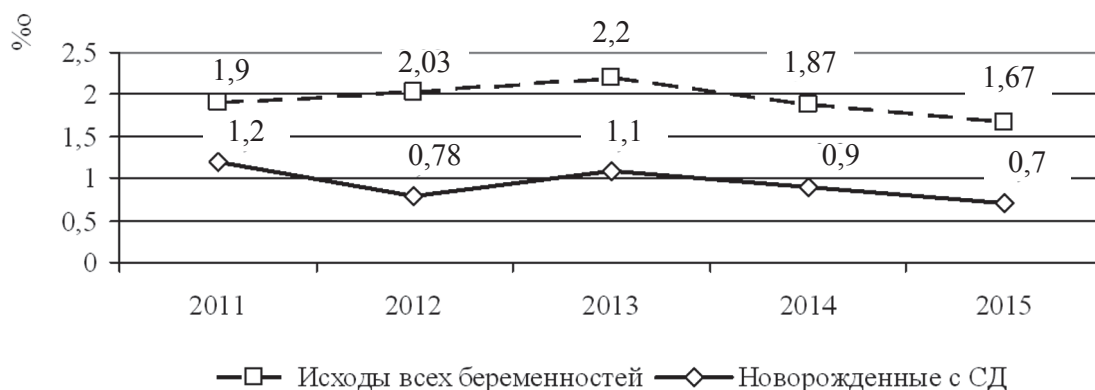
**Результаты и их обсуждение.** За исследуемый период с 2008 по 2015 гг. в Гродненской области родилось 82 ребенка с СД, 88 плодов с СД элиминировано. УЗ- и биохимический скрининг позволили в 2014 и 2015 гг. снизить число детей, родившихся с СД.

Таблица 1. — Абсолютное число новорожденных с СД и абортированных плодов с СД

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
Новорожденные с СД	10	9	8	15	8	14	10	8	82
Абортированные плоды с СД	2	12	9	9	16	14	13	13	88

Как следует из таблицы 1, наибольшее количество детей с СД родилось в 2011 и 2013 гг. и в сравнении с 2008 г. увеличилось на 58,3%. В последующем отмечалось снижение числа родившихся с СД в 2014 г. и 2015 г. на 27,0 и 55,6% соответственно при одновременном увеличении в 6,5 раза числа прерванных беременностей с СД. Следует отметить, что у 39 матерей отсутствовал риск рождения ребенка с СД, 25 матерей отказались от инвазивной методики обследования (амниоцентеза), а 6 — не состояли на учете. Среди всех исходов беременности частота СД в Гродненской области в 2015 г. увеличилась в 2 раза по сравнению с 2008 г. Снижение частоты рождения детей с данной патологией в 2014–2015 гг. еще раз подтверждает значимость профилактики и пренатальной диагностики, включающей биохимический и УЗ-скрининг беременных, основными задачами которого является определение вероятности рождения ребенка с синдромом Дауна у конкретной женщины. Все новорожденные и абортированные плоды кариотипированы.

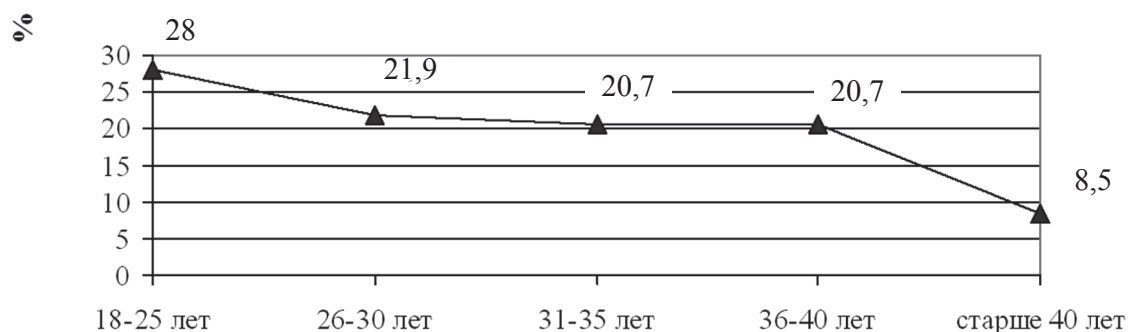
Динамика рождаемости детей с СД и элиминированных плодов с СД в Гродненской области за 2011–2015 гг. представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** — Динамика рождаемости детей с синдромом Дауна и всех зачатий с синдромом Дауна на 1000 родившихся живыми и мертвыми

В последние годы наблюдается снижение рождаемости детей с СД на 58,3% (2011 г. — 1,2%, а в 2015 г. — 0,7%). В 2015 г. имело место снижение частоты всех исходов беременности с СД на 13,0% по сравнению с 2011 г.

Возраст матери — важный фактор, влияющий на благополучное течение беременности и формирование здоровья плода и новорожденного. Большинство детей с СД родилось у женщин в возрасте 18–30 лет и только у 21,3% родившихся детей матери были старше 35 лет. По данным работ Каплина С.Л. (2012), в 90% случаев дополнительную 21 хромосому ребенок получает от матери и в 10% — от отца. Возрастной состав матерей, родивших детей с СД, представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** — Возрастной состав матерей

Проанализировано функциональное состояние организма матерей, родивших детей с СД. В ходе исследования было установлено, что женщины, родившие детей с СД, отличались высокой (45,0%) соматической заболеваемостью: инфекционные заболевания (18,6%), заболевания мочевыделительной системы (15,7%), эндокринные заболевания (10,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (7,9%). Наиболее часто выявлялись акушерско-гинекологическая патология (47,3%). У 62,0% женщин имело место осложненное течение беременности: угроза прерывания (52,0%), многоводие (22,0%), гестоз (18,0%) и фетоплацентарная недостаточность (8,0%).

Через естественные родовые пути родилось 66,0% детей и 34,0% путем операции кесарево сечение, 93,0% новорожденных родились в срок, 7,0% — преждевременно.

Среди родившихся младенцев с СД преобладали мальчики — 63,1%, девочек — 36,9%. Физическое развитие детей с СД представлено в таблице 2.

**Таблица 2.** — Физическое развитие детей с СД

Показатели физического развития	Me (LQ;HQ)		U	p
	синдром Дауна	группа сравнения		
Масса тела, г	2965 (2650; 3350)	3400 (3100; 3700)	391	<0,001
Длина тела, см	51 (49; 52)	53 (51; 55)	318,5	<0,001
Окружность головы, см	33,5 (32; 34)	35 (34; 36)	291,5	<0,001
Окружность груди, см	32 (31; 33)	34 (33; 36)	247	<0,001

Как следует из данных таблицы 2, все показатели физического развития у детей с синдромом Дауна достоверно ниже аналогичных показателей детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

В состоянии средней степени тяжести родилось 87,0% детей, в тяжелом состоянии — 13,0%. У детей с СД примерно в 3 раза чаще выявлялся отягощенный генеалогический, биологический и социально-средовой анамнез (14,2 и 3,8%,  $p < 0,05$ ). Врожденные пороки развития выявлены у 64,0% детей. Среди них преобладали врожденные пороки сердца — 75,0% (наиболее часто — AV-коммуникации), мочеполовой системы (10,0%), желудочно-кишечного тракта (6,0%), дыхательной (4,0%), костно-мышечной (3,0%) и центральной нервной системы (2,0%). Исследование свидетельствует о нарушении состояния здоровья детей с СД, требующего ранней коррекции.

Наиболее распространенными фенотипическими признаками у наблюдаемых пациентов были: монголоидный разрез глаз (94,0%), добавочная кожная складка на шее (92,0%), короткая шея (87,0%), короткие конечности (72,0%), брахицефалия (68,0%), низкорасположенные диспластические ушные раковины (65,0%), эпикантус (65,0%), плоское широкое переносье (65,0%), поперечная ладонная складка (62,0%), мышечная гипотония (51,0%), клинодактилия (38,0%), плоское лицо (38,0%), уплощение затылка (32,0%), сандалевидная щель (30,0%), готическое небо (22,0%).

Цитогенетические варианты СД у родившихся детей в 96,4% случаев представлены простой трисомией 21 хромосомы, в 2,4% — транслокационными вариантами, что сочетается с литературными данными. С мозаицизмом выявлена только одна девочка. При мозаицизме нарушение кариотипа затрагивает только некоторые органы и ткани. Данная форма синдрома является, как правило, более легкой (в зависимости от обширности измененных тканей и их расположения в организме), однако более трудна для пренатальной диагностики.

Среди абортированных плодов простая трисомия при цитогенетическом исследовании выявлена в 95,5% случаев, в 4,5% — транслокационная форма.

Анализ уровня фенилаланина и тиреотропного гормона в крови новорожденных с СД в раннем неонатальном периоде показал достоверное увеличение данных показателей у новорожденных с синдромом Дауна, что может служить звеньями патогенеза психоневрологических расстройств [1].

Таблица 3. — Уровень фенилаланина и тиреотропного гормона

Показатели	Me(LQ;HQ)		U	p
	основная группа	группа сравнения		
Фенилаланин, мг%	1 (0,85; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	658,5	0,025
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	2,48 (1,45; 4,77)	1,6 (1,35; 1,2)	413,5	0,019

Следует отметить, что 64,0% детей с СД были выписаны домой, 26,0% были направлены в детскую больницу для дальнейшего наблюдения, 3,0% — умерли. В 7,0% случаев родители отказались от своих детей.

**Заключение.** Таким образом, комплексный пренатальный скрининг, включающий УЗИ и биохимический анализ, позволил снизить частоту рождения детей с синдромом Дауна в Гродненской области в 2015 г. на 58,3%. Исследование показало, что у новорожденных с синдромом Дауна более низкие показатели физического развития, у 64,1% из них выявлены врожденные пороки развития. Данные обстоятельства необходимо учитывать при пренатальном ультразвуковом исследовании плода, в т. ч. и у пациентов в возрастной группе до 35 лет. Достоверное увеличение уровня фенилаланина и тиреотропного гормона в крови новорожденных с синдромом Дауна диктует необходимость диспансерного наблюдения не только врача-педиатра и узких специалистов по клиническим проявлениям заболевания, но и врача-эндокринолога. Особенность клинико-метаболических нарушений у детей с СД на ранних этапах онтогенеза определяют необходимость раннего мониторинга и своевременной коррекции выявленных нарушений, что обеспечит улучшение социальной адаптации детей с синдромом Дауна.

#### Литература

1. Состояние здоровья детей с синдромом Дауна / В.В. Бабаян [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 1. — С. 24–28.
2. Management of Genetic Syndromes / B. Cassidy Suzanne, E. Allanson Judith, John Wiley. — New York, 2001. — 554 p.
3. Мамедзаде, Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере синдрома Дауна) / Г.Т. Мамедзаде // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 2. — С. 106–111.
4. Интегрированный подход к социализации семей с синдромом Дауна / В.О. Цветков [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. — 2010. — № 2. — С. 16–21.
5. Жиянова, П.Л. Социальная адаптация детей раннего возраста с синдромом Дауна: метод. пособие / П.Л. Жиянова. — М.: Даунсайд Ап, 2002. — 197 с.
6. Каплина, С.Л. Особенности иммунологического статуса детей с синдромом Дауна / С.Л. Каплина, С.М. Харит, Н.В. Скрипченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 3. — С. 61–70.

## CLINICAL METABOLIC ADAPTATION OF NEWBORNS WITH DOWN SYNDROME

*Paltseva A.I.<sup>1</sup>, Motsiuk I.N.<sup>2</sup>, Martynchik D.I.<sup>2</sup>, Gusina N.B.<sup>3</sup>, Ponomarenko S.M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Institution 'Grodno State Medical University', Grodno, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Institution of Health "Grodno Regional Clinical Perinatal Center", Grodno, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*State Institution "Republican Scientific & Practical Center "Mother & Child", Minsk, Republic of Belarus*

The frequency of birth of children with Down syndrome in Grodno region has decreased by 58.3% from 2008 to 2015. 82 new-borns with Down syndrome and 30 healthy babies went through a clinical laboratory examination. Physical development decrease, neonatal adaptation defects, increased level of phenylalanine and thyroid hormones in the blood of new-borns with Down syndrome have been discovered. The neonatal monitoring and timely correction of the found disorders is recommended.

**Keywords:** new-borns, Down syndrome, medical genetic service, phenylalanine, thyroid-stimulating hormone.

Поступила 13.06.2016

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ АРМИРУЮЩИХ КОМПОЗИТМАТЕРИАЛОВ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ЗУБНОГО РЯДА

*Пархамович С.Н., Тюкова Е.А.*

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

**Реферат.** Лечение заболеваний периодонта продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. Шинирование, целью которого является уменьшение функциональной нагрузки на периодонт, рациональное распределение жевательного давления, предотвращение смещения подвижных зубов и их стабилизация, служит неотъемлемой частью комплексного лечения болезней периодонта. На смену традиционно используемым много десятилетий с начала XX в. шинирующим конструкциям из различного типа лигатур (шелковая нить, леска, проволока), а позже композитных материалов, в качестве базовых в современной периодонтологии сегодня используются шины из сочетания пломбирочного композиционного материала, адгезивной системы и волоконных арматур неорганического или органического типа [4].

**Ключевые слова:** адгезивное шинирование, композитные шины, армирующие композит материалы, стекловолокно, полиэтилен.

**Введение.** В современной стоматологической практике все большую нишу занимают адгезивные технологии, развитие которых составило альтернативу традиционным методам протезирования и шинирования. Сегодня это не только принцип крепления к поверхности зубов, но еще и большой выбор армирующих композит-материалов, которые в определенных клинических ситуациях с успехом заменяют традиционные металлические каркасы. Использование армирующих эластичных композитов, нитей и волокон, обладающих высокой прочностью и имеющих хорошую химическую связь с композиционными материалами, изменило тактику врача-стоматолога при протезировании зубов пациента, особенно при их шинировании. Благодаря применению современных адгезивных технологий стало возможным более щадящее препарирование опорных и шинируемых зубов и достижение хороших результатов лечения без изготовления искусственных коронок.

**Цель работы** — оценка преимуществ различных армирующих композитматериалов и показаний к их применению в клинических ситуациях.

**Материалы и методы.** Основываясь на данных литературных источников, проведена сравнительная оценка армирующих композитматериалов органического и неорганического типа с учетом их физико-механических свойств, форм выпуска и показаний к использованию при восстановлении функциональной целостности зубного ряда.

**Результаты и их обсуждение.** Армированная композитная шина может быть изготовлена неинвазивным (каркас шины расположен на поверхности коронок зубов без видимого нарушения их целостности) и инвазивным (каркас шины расположен частично либо полностью в предварительно препарированном углублении, в пределах толшины коронок шинируемых зубов) методом, прямым и непрямым способом. Эта шина в своем составе имеет арматуру и покрывающий ее полимерный материал. Долгое время в качестве арматуры использовали проволочную лигатуру, металлические или нейлоновые сетки. В дальнейшем в связи с успехами дентального материаловедения были разработаны волокна, способные при взаимодействии с композитом существенно увеличивать его прочностные характеристики создавая при этом прочные соединения между собой и шинируемыми зубами. В современной практике в качестве армирующих композит материалов применяют два вида неметаллических арматур, которые в зависимости от химического состава матрицы делятся:

1. На основе неорганической матрицы — керамика, стекловолокно — GlasSpan («GlasSpan», США), FiberSplint ML («Polidentia», Швейцария), «Fiberkore» (Jeneric/Pentron).

2. На основе органической матрицы — полиэтилен, полиамид — Ribbond («Ribbond», США), Connect («Kerr», США), «DVA» (DentalVenturesofAmerica), «Арамоидная нить» [1].

Полиэтилен — полимер этилена (этена) — широко используется в технике, быту, медицине. Для применения в стоматологии выпускается промышленностью в виде лент: Ribbond (RibbondInc.), Connect (Kerr), DVA

(DentalVenturesofAmerica). Волокна подвергаются плазменной обработке, что значительно улучшает их пропитывание композитом и ведет к созданию прочного блока (лента+композит). Наличие узлового поперечного плетения в ленте Ribbond позволяет достичь исключительной гибкости, что препятствует образованию трещин в стоматологическом полимере. За счет блокировки волокон на каждом узловом перекрещивании лента при резке ножницами не расплетается. Загрязнение ленты жировой основой с рук, латексных перчаток и др. может привести к нарушению адгезии, поэтому следует строго соблюдать инструкцию по хранению и применению. Ленту необходимо хранить в производственной упаковке до использования. Во время работы требуются дополнительные аксессуары – хлопчатобумажные перчатки и специальные ножницы, поставляемые в комплекте. О прочности Ribbond свидетельствует то, что из этого материала изготавливаются пуленепробиваемые жилеты. Ширина ленты может быть 1 (ультраузкая), 2 (сверхузкая), 3 (узкая), 4 (стандартная) и 9 мм (сверхширокая). Длина лент — 22 и 66 см, легкость использования — «отличная». Connect представляет собой ленту шириной 2 и 3 мм в катушках по 91 см. При разрезании лента распускается, при моделировке — расплетается, плохо адаптируется к зубной поверхности. Легкость использования — «средняя». DVA поставляется в катушках с длиной волокна 1524 см. Представляет собой пучок индивидуальных волокон, не распускается при разрезании, не расплетается при моделировке. Хорошо адаптируется к зубной поверхности. Легкость использования — «хорошая» [2].

Арамид — синтетическое волокно, состоящее из бензольных колец, обладающее высокой механической и термической прочностью. Лишь самые высокопрочные сорта стали со специальной обработкой приближаются по прочности к наименее крепким сортам арамида. В зависимости от марки разрывная прочность волокна может колебаться от 280 до 550 кг/мм<sup>2</sup> (для сравнения: у стали данный параметр находится в пределах 50–150 кг/мм<sup>2</sup>). Для применения в стоматологии промышленностью выпускается Fiberflex (BioComp), который поставляется в катушках с длиной волокна 200 см. Имеет желто-золотистый цвет. Не распускается при разрезании, не расплетается при моделировке. Плохо адаптируется к зубной поверхности, сложен в работе. Очень толстый пучок волокон является как положительным, так и отрицательным фактором. Профессор А.Н. Ряховский предложил использовать арамидное волокно для изготовления вантовых протезов. Вантовые (висячие) протезы позволяют проводить ортопедическое лечение дефектов зубных рядов несъемными и съемными конструкциями, шинировать зубы. Особенностью данных протезов является формирование по периметру зубов бороздок, в которые прокладывается арамидная нить. Затем нить натягивается и запечатывается композиционным пломбирочным материалом [2].

Стекловолокно (стеклоткань) — волокно из тонких стеклянных нитей. В такой форме стекло демонстрирует неожиданные свойства: не бьется, не ломается и гнется без разрушения. Стекловолокно получается из расплавленной стеклянной массы специального состава, протянутой через мельчайшие отверстия — фильеры. Оно имеет микроскопический диаметр — около 10 мкм, очень высокую прочность, достигающую 2000 МПа. Арматура на основе неорганической матрицы имеет лучшую биосовместимость с тканями человеческого организма, т. к. состоит из биоинертного стекла, а не из пластика. Она не требует специальных условий хранения, легко режется обычными ножницами, хорошо адаптируется ко всем поверхностям зубного ряда. Оптимальна для шинирования жевательной группы зубов с использованием техники создания бороздки, для восстановления одиночного дефекта зубного ряда или в качестве альтернативы внутрикорневым штифтам.

В зависимости от способа пропитки волокна неорганические арматуры делятся на предварительно наполненные (пропитка осуществляется в заводских условиях) и наполняемые непосредственно перед их применением. Наибольшей прочностью обладают стекловолокна, предварительно наполненные смолой, за счет идеальной однородности и превращения после полимеризации в единый монолит (лента+композит). Для применения в стоматологии выпускается промышленностью в виде лент и штифтов. Представители стекловолоконных лент: Glasspan (GlasspanInc.), Glassarm (Россия), Fiber-SplintML (Polydentia), Армосплинт (Владмива), GlassChords (PharmacareGlobalCompany FZ. E., ОАЭ). Стекловолоконные ленты не требуют дополнительных аксессуаров (специальных ножниц, хлопчатобумажных перчаток), которые необходимы при работе с полиэтиленовыми лентами. В набор Glasspan входит лента и жгуты разного диаметра: 1; 1,5 и 2 мм. Стекложгуты (плетеные веревки) предполагают инвазивную (интракоронковую) технику подготовки зубов. Стекловолокно выпускается в полосках длиной 8,5 см. При разрезании распускается, плохо адаптируется к зубной поверхности, легкость использования — «средняя». Glassarm — стекловолоконный шнурок диаметром 1,1 мм. Для предотвращения распускания стекловолокна необходимо проводить разрезание методом оплавления. Также ленту можно разрезать ножницами, при этом на участок будущего разреза необходимо нанести адгезив с последующей полимеризацией для предотвращения распускания волокна. При работе производитель рекомендует обработать Glassarm силаном, через 20 с тщательно раздуть силан струей воздуха. При отсутствии силана данный этап можно не проводить, а сразу нанести адгезив. Через 20 с тщательно раздуть адгезив струей воздуха и равномерно пропитать Glassarm жидкотекучим композитом или ормокером. Основную структуру стекловолокна GlassChords составляют неорганические волокна толщиной 5–15 мкм, на которых выполнены микронасечки для лучшего сцепления с наполнителем. Стекловолоконная лента пропитана композиционной смолой и готова для использования. Толщина ленты составляет 0,2 мм, что позволяет изготавливать реставрации, занимающие минимальный объем, а также использовать несколько слоев ленты для упрочнения конструкции. Ширина ленты — 2; 3 и 5 мм. Стандартная длина — 5 см. Стекловолокно помещено в непрозрачный блистер для предотвращения полимеризации. В комплект Армосплинт входят стекловолоконная лента, жидкость для ее смачивания, текучий композит, адгезивная система. Ширина стекловолоконной ленты — 2,0 и 3,0 мм, толщина — 0,25 мм. Лента силанизирована для улучшения



связи с композитом, способна зашлифовываться при случайном обнажении из толщи композиционного пломбирочного материала. Для смачивания стекловолоконной ленты Армосплинт нельзя использовать праймеры и многокомпонентные адгезивы. Они применяются только для адгезивной подготовки зубов. Лента пропитывается специальной жидкостью для смачивания. Fiber-Splint представляет собой плетеную ленту шириной 4 мм, толщиной 0,06 мм. Не распускается при разрезании, не расплетается при моделировке, плохо адаптируется к зубной поверхности — жесткая, легкость использования — «средняя». Поставляется в катушках с длиной волокна 50 см. Однослойная лента применяется при создании несильно нагруженных шин методом послойного наложения, например, для фиксации результатов ортодонтического лечения. Многослойная лента Fiber-Splint ML (шесть слоев ленты, скрепленных вместе в заводских условиях) применяется в тех случаях, когда требуется создать высокопрочную конструкцию, например, при фиксации подвижных зубов, замещении одиночного дефекта зубного ряда. Компания Pentron выпускает стекловолокно FibreKog, наполненное смолой-полосками длиной по 15 см. FibreKog имеет широкий диапазон применения. В первую очередь, это каркасы для протезов зубов, в т. ч. адгезивных мостовидных протезов, различные шинирующие конструкции. Особое строение стекловолокна и специальная технология наполнения смолой в заводских условиях обеспечивают прочность, сравнимую с прочностью сплавов драгоценных металлов (прочность на изгиб до 1200 МПа) и превосходящую прочность других металлов, используемых с этими же целями. Особое строение стекловолокна и смолы обеспечивает легкость и простоту применения [2].

В зависимости от клинической ситуации шинирование зубов осуществляется с применением адгезивной неинвазивной или инвазивной техники. Пациентам с патологической подвижностью зубов I ст. в сочетании с деструкцией костной ткани не более 1/3 длины корня рекомендовано применять временное шинирование по адгезивной (неинвазивной) технике, а пациентам с патологической подвижностью II–III ст. в сочетании с деструкцией костной ткани на 1/2 и более длины корня необходимо проводить шинирование с помощью инвазивной техники, создавая дополнительный интердентальный паз (борозду) для улучшения фиксации шины [3].

Для выполнения неинвазивной техники шинирования предпочтительнее выбирать для использования арматуру ленточного типа, чтобы минимизировать толщину конструкции шины. Затем необходимо подготовить саму арматуру: измерить рабочую длину и отрезать необходимый фрагмент. Для измерения можно использовать специальную фольгу, часто входящую в комплект аксессуаров к арматурам. При измерении полоску фольги накладывают на поверхность зубов и адаптируют к ним, имитируя расположение будущего каркаса шины. Измерительная полоска должна плотно прилегать к поверхности шинируемых зубов и при этом максимально заходить в межзубные промежутки. Концевые участки будущей шины отмечают по срединной линии опорных зубов. После того как фольгу извлекли из полости рта, по полученным замерам отрезают арматуру. В случае использования арматур органического типа для отрезания волокна используют специальные ножницы, входящие в комплект.

При использовании волокон неорганического типа после измерения рабочей длины наносят каплю адгезива на участок где волокно будет разрезаться, полимеризуют и после этого производят разрез в уже отвердевшей части. Далее проводят обработку полученного фрагмента каркаса шины стоматологическим адгезивом: пропитывают арматуру однокомпонентным адгезивом. На данном этапе не проводят полимеризацию. Затем независимо от типа арматуры поэтапно проводят следующие клинические манипуляции:

1. На поверхность зубов, входящих в шину, наносят гель ортофосфорной кислоты как на стороне, на которой собственно и будет размещена шинирующая конструкция, так и в межзубные промежутки с вестибулярной стороны для создания участков дополнительной фиксации шины к зубам и создания депо композитного материала препятствующего прямому контакту ротовой жидкости с поверхностью каркаса шины.

2. Нанесение на поверхность зубов, входящих в шину, адгезивной системы и полимеризация с соблюдением рекомендаций производителя.

3. Нанесение на поверхность зубов, входящих в шину, жидкотекучего композиционного материала.

4. Наложение заранее обработанного адгезивом, но неполимеризованного каркаса на поверхность шинируемых зубов, адаптация по площади размещения будущей шины к зубам и полимеризация каркаса адгезивной композитной шины.

5. Далее проводят наложение порции композита, полностью закрывающего каркас шины. Дополнительными порциями текучего композиционного материала закрывают выступающие вестибулярно фрагменты арматуры во избежание их дальнейшего контакта с ротовой жидкостью.

6. Обработка, шлифование и полирование поверхности конструкции.

7. Избирательное пришлифовывание. Необходимость данного этапа обусловлена тем, что вызванная имобилизацией перестройка положения зубов в пародонте приводит к появлению супраконтактов, которые будут способствовать деформации всей шины и ее преждевременному износу. Избирательное пришлифовывание проводят сразу после наложения шины, а повторное — через 7–10 дней. В дальнейшем на плановых осмотрах проверяют у пациентов наличие супраконтактов, которые при необходимости устраняют.

При инвазивной технике после подготовки поверхности зубов, которые будут входить в шинирующую конструкцию (профессиональная гигиена с последующим полированием пастой, не содержащей фтористых соединений), алмазным шаровидным бором создают интрадентальный пропил (бороздку), в который и будет уложена шина. Глубина борозды составляет 1–1,5 мм, а ширина зависит от ширины выбранной арматуры [2].

При использовании инвазивной техники применяют арматуры как ленточного, так и жгутикового типа. Далее осуществляют этапы измерения, подготовки каркасной арматуры, поверхности зубов (протравливание,

нанесение адгезива, нанесение в подготовленную борозду композиционного пломбировочного материала текучего типа), адаптацию арматуры, восстановление анатомической формы коронок зубов, шлифование и полирование по вышеописанной методике.

#### **Заключение:**

1. Техники создания армированных композитных адгезивных конструкций шин для восстановления функциональной целостности зубного ряда не имеют принципиального отличия в зависимости от использования органического или неорганического типа армирующих композитматериалов.

2. Плетеные волокна армирующего композитматериала наиболее предпочтительны в работе, лучше сохраняют форму по линии разреза на рабочие фрагменты, легко адаптируются к неровностям по площади прилегания к рабочей поверхности шинируемых зубов.

3. При выполнении неинвазивной техники адгезивного шинирования предпочтительнее использовать арматуру ленточного типа с минимальной толщиной, по ширине соответствующей рабочей поверхности планируемого каркаса шины.

#### **Литература**

1. Временное шинирование в комплексном лечении болезней пародонта: учеб.-метод. пособие / Н.А. Юдина, В.И. Азаренко, Н.В. Терехова. — Минск: БелМАПО, 2006. — 38 с.
2. Волоконные системы в терапевтической стоматологии: учеб.-метод. пособие / Л.А. Казеко, О.А. Борисева, М.С. Барановская. — Минск: БГМУ, 2010. — 24 с.
3. Акулович, А.В. Адгезивные системы в пародонтологии / А.В. Акулович // Пародонтология. — 2009. — № 2. — С. 26–33.
4. Пономаренко, О. Стекловолоконное армирование прямых реставраций / О. Пономаренко // ДентАрт. — 2015. — № 3. — С. 20–29.

## **CURRENT APPROACHES USE OF COMPOSITE REINFORCING MATERIALS IN RESTORING THE FUNCTIONAL INTEGRITY OF THE DENTITION**

*Parkhamovich S.N., Tyukova E.A.*

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

Treatment of periodontal disease continues to be one of the most urgent problems of modern dentistry. Splinting, the purpose of which is to reduce the load on periodontal functional, rational distribution of the masticatory pressure, preventing the displacement of mobile teeth and their stabilization is an integral part of a comprehensive treatment of periodontal disease. In place of traditionally used for many decades since the beginning of the XX century splinting constructions made of different types of ligatures (silk thread, fishing line, wire), and then composite materials, as basic in modern periodontology today used tires from a combination of restorative composite material, adhesive systems and fiber reinforcements inorganic or organic type.

In the modern dental practice growing niche occupied by the adhesive technologies, the development of which was an alternative to traditional methods of prosthesis and splinting. Today it is not only the principle attachment to the tooth surface, but also a large variety of reinforcing composite materials, which in certain clinical situations successfully replace the conventional metal frames. From the entire spectrum of the fibers available today, only woven fiber the most easy to use. Braided fibers best retain their shape during cutting and can be easily adapted to the bending of the teeth and the dental arch; braided fiber adapted quite well under the condition of stretching on the bias, but they tend to bloom during cutting; bundles of disparate strands the most difficult to place and monitor. Depending on the clinical situation, splinting of teeth by means of an adhesive or non-invasive techniques invasive technique. For better use noninvasive techniques belt type valves, in order to minimize the thickness of the structure. The end result of the application of adhesive techniques is to empower the orthopedic treatment of periodontal disease and restore the integrity of the dentition.

**Keywords:** splinting adhesive, composite bus, reinforcing composite materials, fiberglass, polyethylene.

Поступила 13.05.2016

## **ВЛИЯНИЕ МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ И ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ**

*Пархоменко Л.Б., Крутилина Н.И.*

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

**Реферат.** Использование магнитолазерной и гипоксической терапии во время курса лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи привело к значительным отличиям показателей иммунитета в периферической крови по сравнению с пациентами группы сравнения без примене-

ния таких методов воздействия. Таким образом, при использовании разработанных методик ранней медицинской реабилитации было выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов в группах пациентов, которым проводились реабилитационные мероприятия, по сравнению с группой сравнения. Лучшие результаты были получены у пациентов, получавших магнитолазерную терапию на фоне лучевой терапии (ЛТ).

**Ключевые слова:** рак органов головы и шеи, цитокины, магнитолазерная терапия, гипоксическая терапия, лучевая терапия.

**Введение.** Во время курса лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи возникают ранние лучевые реакции в виде местного воспаления разной степени выраженности. Иногда на слизистых оболочках, вошедших в объем облучения, возникают изъязвления, что вынуждает делать перерывы в специальном лечении для купирования таких осложнений. В нашем исследовании были разработаны методики ранней медицинской реабилитации с использованием магнитолазерной терапии и гипокситерапии как в виде самостоятельного воздействия, так и в комбинации друг с другом для снижения частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций во время лучевой терапии. Вместе с клинической оценкой изменений в нормальных тканях, окружающих опухоль, изучались количественные изменения воспалительных цитокинов в периферической крови пациентов.

Иммунная недостаточность чаще всего обусловлена снижением количества или функции клеток, участвующих в полноценном иммунном ответе. Численность клеток сокращается за счет индукции некроза или активации программы апоптоза. Функциональная клеточная анергия, как правило, возникает из-за изменений локальной концентрации регуляторных молекул: циклических нуклеотидов, медиаторов воспаления, цитокинов, клеточных супрессорных факторов и т. д. [1]. У онкологических пациентов функция дендритных клеток, также как и их генерация, снижены [2].

Взаимодействие микроорганизмов с рецепторами макрофагов, также как и действие радиотерапии на нормальные ткани организма, опосредует индукцию синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, обеспечивающих развитие раннего воспалительного ответа на инфекцию или лучевую терапию [3, 4]. При злокачественных новообразованиях наблюдается альтернативная активация антиген-презентирующих клеток, т. е. активация дендритных клеток происходит не по классическому пути — синтез IFN- $\gamma$ , а сопровождается синтезом противовоспалительных цитокинов — IL-10 и IL-4. Кроме участия в регуляции иммунного ответа цитокины регулируют процессы гемопоэза, хемотаксиса лейкоцитов, ангиогенеза [3, 4]. Они играют важную роль как в воспалительных и противовоспалительных реакциях организма, так и в пролиферации, дифференцировке, функциональной активности и цитотоксичности клеток, поддержании гомеостаза. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами организма [4, 5].

Одну из групп цитокинов составляют интерлейкины, обладающие регуляторным действием на клетки иммунной системы или клетки, участвующие в иммунной реакции. Кроме того, многие интерлейкины принимают участие в регуляции дифференцировки и пролиферации клеток [6]. Сильными стимуляторами развития воспаления являются интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). К противовоспалительным цитокинам относятся такие интерлейкины, как IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 [7].

**Цель работы** — снижение выраженности ранних лучевых реакций и частоты ранних лучевых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи путем разработки методик ранней медицинской реабилитации с применением медикаментозных средств и физических методов воздействия.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили данные 120 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи I–IVa стадий, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» в 2010—2012 гг., рандомизированных на 4 группы.

Пациентам всех групп проводилась дистанционная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 70 Гр на первичный очаг и 50–70 Гр на регионарные лимфатические узлы.

В группе «Контроль» 48 пациентам в течение всего курса ЛТ осуществлялась санация ротовой полости антисептиками и применение местных обезболивающих средств.

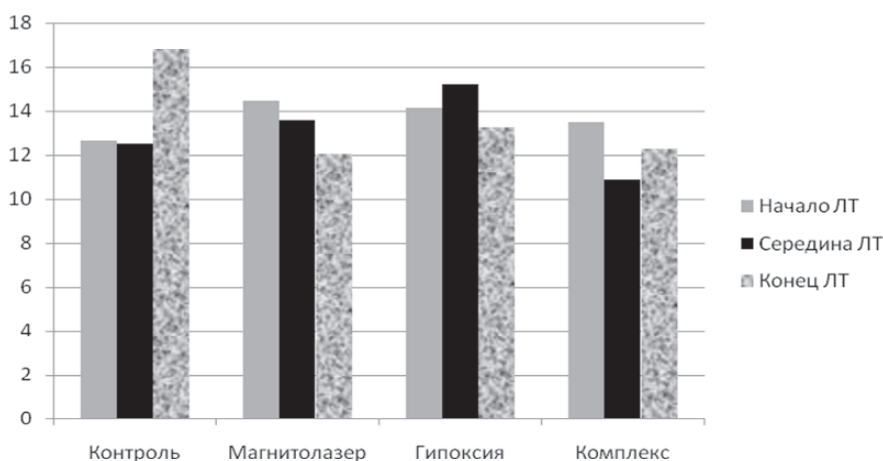
В группе «Магнитолазер» 23 пациентам, начиная с 3-го дня облучения, назначалась магнитолазерная терапия (частота воздействия — 1000 Гц, импульсная мощность лазера — 8 Вт) через 60 мин после сеанса лучевой терапии на слизистую оболочку полости рта и ротоглотки, кожные покровы в течение 5–7 мин. Курс лечения — 15 процедур через день.

В группе «Гипоксия» 26 пациентам за 10 мин до сеанса облучения проводилась местная гипоксическая терапия для радиозащиты нормальных тканей путем локального распыления сосудосуживающего препарата ксилометазолина гидрохлорида 0,1 %.

В группе «Комплекс» 23 пациентам осуществлялась комплексная терапия, включающая санацию ротовой полости, гипокситерапию и магнитолазерную терапию по методикам, приведенным выше.

Всем пациентам выполнялся забор периферической крови для изучения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в начале, середине и в конце курса ЛТ.

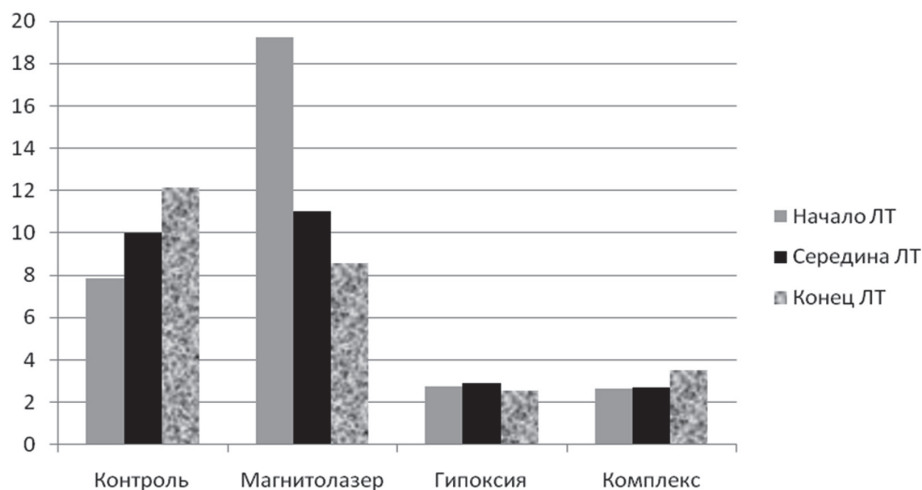
**Результаты и их обсуждение.** В исследовании при анализе данных об IL-1 выявлено стойкое снижение его концентрации в группе пациентов с применением магнитолазерной терапии: 14,457 пг/мкл — среднее значение концентрации в начале ЛТ, 13,583 пг/мкл — в середине и 12,042 пг/мкл — в конце проводимой терапии (рисунк 1).



**Рисунок 1. — Динамика концентрации IL-1 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

В группе пациентов с использованием гипоксической терапии отмечено увеличение концентрации IL-1 с последующим ее снижением. Так, уровень концентрации данного интерлейкина в начале ЛТ составил 14,126 пг/мкл, в середине — 15,238 пг/мкл, в конце лечения — 13,277 пг/мкл. В группе пациентов «Комплекс» отмечено снижение уровня IL-1 в 1,24 раза в середине лечения и незначительное увеличение его содержания по окончании ЛТ: 13,503; 10,857 и 12,291 пг/мкл соответственно. Уровень концентрации IL-1 в группе пациентов, у которых не применялись реабилитационные мероприятия, имел тенденцию к росту: 12,644 пг/мкл в начале 12,488 пг/мкл — в середине и 16,833 пг/мкл в конце ЛТ с увеличением концентрации в 1,33 раза при завершении терапии.

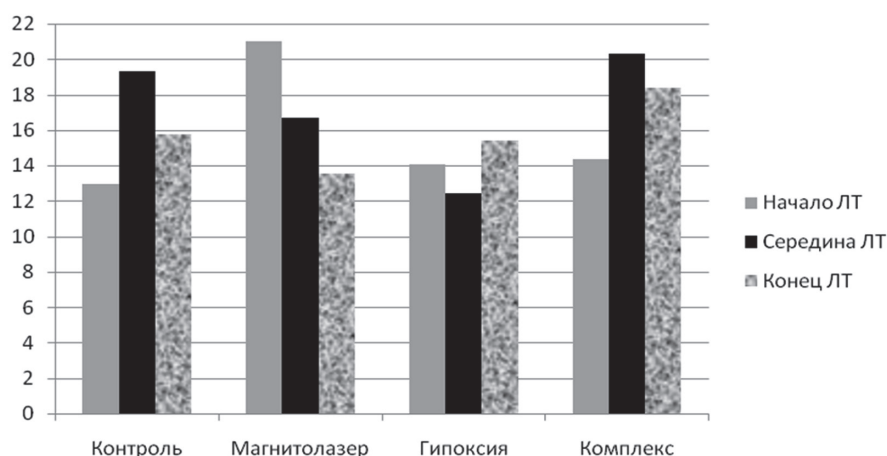
Анализ уровня концентрации IL-6 показал, что наиболее эффективной методикой ранней медицинской реабилитации является магнитолазерное воздействие, т. к. уровень данного цитокина снизился в 2,25 раза с 19,238 пг/мкл в начале, 11,014 пг/мкл в середине и до 8,543 пг/мкл в конце лечения по отношению к значениям в группе контроля, где отмечено увеличение концентрации IL-6 в динамике в 1,5 раза (рисунок 2). Комплексная терапия и применение гипоксии не повлияли на изменение содержания IL-6 в процессе ЛТ.



**Рисунок 2. — Динамика концентрации IL-6 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

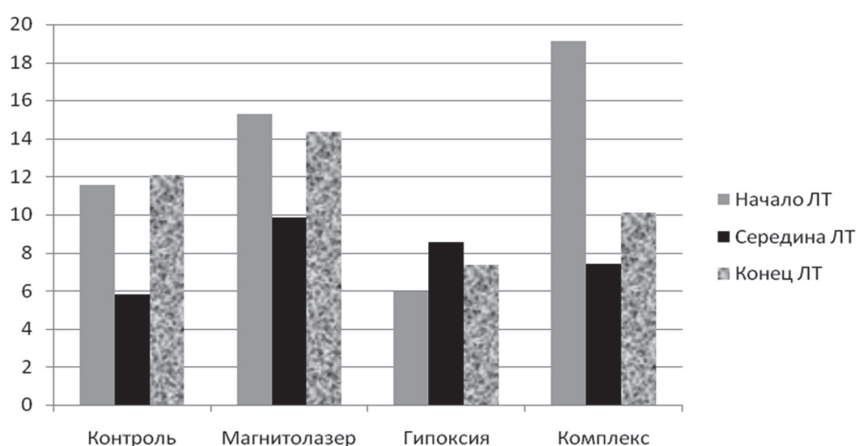
При изучении изменений концентрации IL-8 во время ЛТ установлено, что наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладает магнитолазерная терапия (рисунок 3).

Уровень концентрации провоспалительного цитокина IL-8 в этой группе снизился в 1,3 раза в середине и 1,6 раза в конце ЛТ по сравнению с началом терапии (21,031 пг/мкл — в начале, 16,702 пг/мкл — в середине и 13,558 пг/мкл — в конце). Содержание IL-8 в крови пациентов группы «Гипоксия» имело скачкообразный характер: в середине ЛТ выявлено незначительное (в 1,1 раза) снижение концентрации, однако при завершении курса уровень IL-8 вырос: 14,049 пг/мкл — в начале, 12,455 пг/мкл — в середине и 15,419 пг/мкл — в конце. У пациентов в группах «Комплекс» и «Контроль» концентрация данного интерлейкина возрастала по отношению к первоначальным значениям: 14,345 и 12,953 пг/мкл — в начале терапии, 20,315 и 19,315 пг/мкл — в середине лечения, 18,372 и 15,771 пг/мкл — в конце терапии в группе «Контроль» и «Комплекс» соответственно.



**Рисунок 3. — Динамика концентрации IL-8 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

Изучение полученных данных об концентрации IL-2 показало, что при магнитолазерном воздействии она снизилась к середине радиотерапии в 1,6 раза, однако при завершении ЛТ численные значения концентрации IL-2 приблизились к первоначальным показателям. Данный факт можно объяснить активацией процесса в начале лечения, частичным истощением резервов организма в середине терапии и нормализацией уровня в конце лечения (15,293 пг/мкл — в начале, 9,862 пг/мкл — в середине и 14,353 пг/мкл — в конце) (рисунок 4).

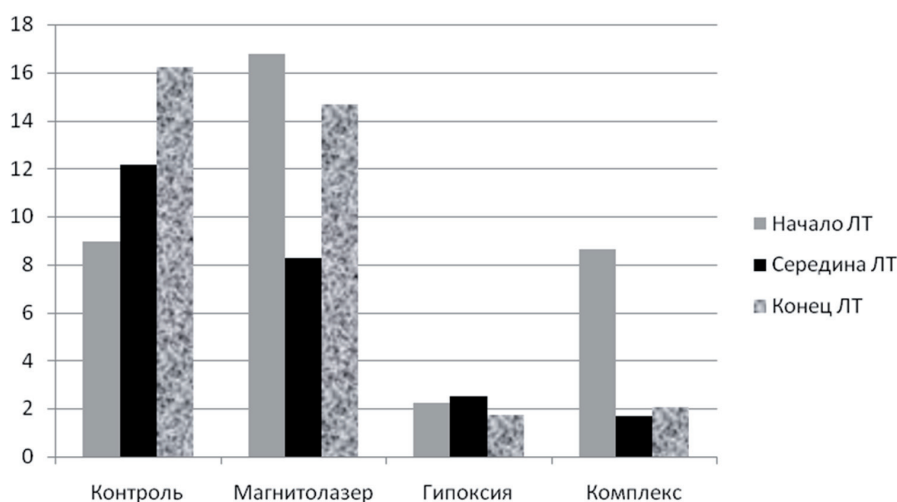


**Рисунок 4. — Динамика концентрации IL-2 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

В группе «Комплекс» у пациентов диагностировано снижение концентрации IL-2 к середине ЛТ в 2,6 раза и увеличение его концентрации в конце лечения, но не до первоначальных значений: 19,102 пг/мкл — в начале, 7,419 пг/мкл — в середине и 10,095 пг/мкл — в конце. В группе «Гипоксия» показатели концентрации IL-2 на протяжении всего курса ЛТ находились примерно на одном уровне. В группе «Контроль» концентрация IL-2 к середине курса уменьшилась, а затем достигла первоначальных значений: 11,568 пг/мкл — в начале терапии, 5,798 пг/мкл — в середине лечения и 12,102 пг/мкл — в конце терапии.

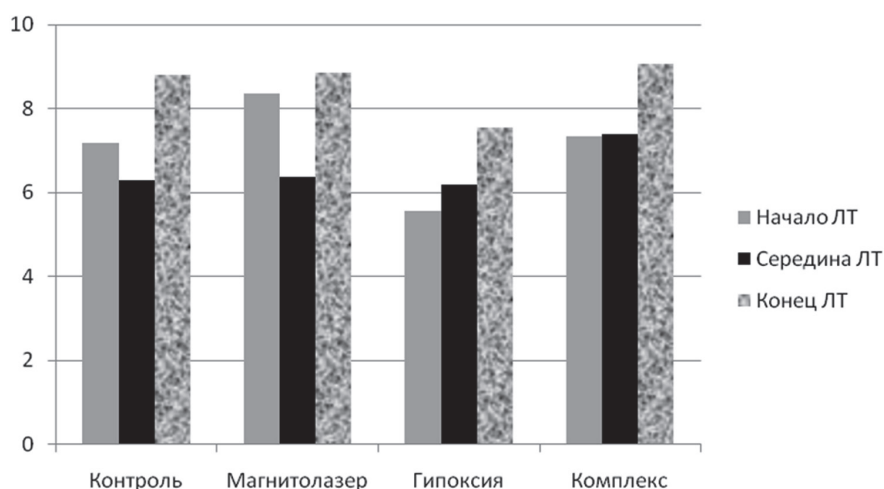
Оказывая сильный эффект на регуляцию образования других цитокинов, IL-4 в процессе реализации своей активности вначале значительно увеличивается и далее снижается для поддержания баланса и предотвращения хронизации процесса. При анализе концентрации IL-4 в крови пациентов установлено, что наибольшей противовоспалительной активностью обладает магнитолазерная терапия: среднее значение концентрации IL-4 в начале терапии составило 16,777 пг/мкл, 8,271 пг/мкл — в середине ЛТ и 14,658 пг/мкл — в конце лечения (рисунок 5).

При комплексном воздействии в начале лечения наблюдалась активация синтеза IL-4, однако затем уровень снизился в 5,2 и 4,2 раза в середине и в конце лечения соответственно по отношению к первоначальным значениям (8,647 пг/мкл — в начале, 1,672 пг/мкл — в середине и 2,054 пг/мкл — в конце). При использовании гипоксии не было выявлено статистически значимых различий в уровне концентрации IL-4.



**Рисунок 5. — Динамика концентрации IL-4 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

IL-10 является мощным антагонистом ряда цитокинов: подавляет секрецию IFN, IL-1, TNF и IL-6. При изучении полученных данных выявлено, что гипоксия и комплексное воздействие оказывает положительное влияние на продукцию данного интерлейкина — уровень концентрации имеет тенденцию к росту. При магнитолазерном воздействии в начале терапии концентрация IL-10 увеличивается по сравнению с группой контроля, в середине ЛТ снижается на 31% и в конце лечения возрастает (8,345 пг/мкл — в начале, 6,369 пг/мкл — в середине и 8,865 пг/мкл — в конце). При использовании гипоксии наблюдается неуклонный рост уровня концентрации IL-10 (5,56 пг/мкл — в начале, 6,185 пг/мкл — в середине и 7,554 пг/мкл — в конце). Применение комплексного воздействия оказывает стимулирующий эффект на синтез противовоспалительного цитокина IL-10 в процессе лечения (7,328 пг/мкл — в начале, 7,403 пг/мкл — в середине и 9,067 пг/мкл — в конце) (рисунок 6).



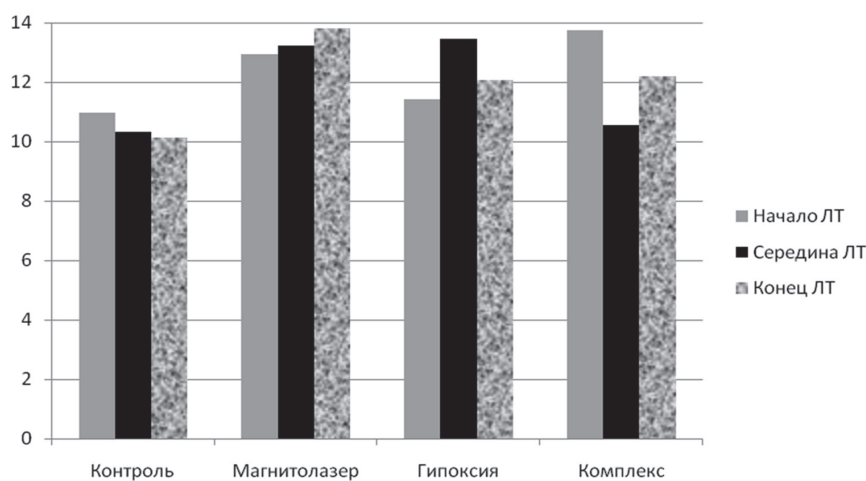
**Рисунок 6. — Динамика концентрации IL-10 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

Интерлейкин-13 (IL-13) по своим биологическим функциям схож с IL-4, оказывая ингибирующий эффект на продукцию цитокинов, стимулирующих начало воспалительного процесса. Концентрация данного цитокина в группе пациентов с магнитолазером была повышена относительно группы контроля и находилась примерно на одном уровне: 12,955 пг/мкл — в начале, 13,221 пг/мкл — в середине и 13,825 пг/мкл — в конце (рисунок 7).

В группе «Гипоксия» средний уровень IL-13 увеличился в 1,2 раза по отношению к первоначальным значениям, затем приблизился к численным значениям в начале лечения (11,414 пг/мкл — в начале, 13,456 пг/мкл — в середине и 12,081 пг/мкл — в конце). У пациентов группы «Комплекс» выявлено снижение уровня IL-13 по отношению к первоначальным значениям (13,732 пг/мкл — в начале, 10,556 пг/мкл — в середине и 11,211 пг/мкл — в конце).

Анализ полученных данных выявил корреляционную зависимость между степенью повреждения слизистых оболочек, кожи и снижением провоспалительных цитокинов ( $R = 0,35$ ,  $p < 0,05$ , по Спирмену). Стойкое сни-

жение концентраций провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8 при комплексном воздействии соответствовала наименьшей степени повреждения (G0 и G1) слизистых оболочек и кожи, в то время как в группе контроля наблюдалось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при более выраженной степени визуального повреждения слизистых оболочек и кожи (G2 и G3).



**Рисунок 7. — Динамика концентрации IL-13 во время курса лучевой терапии в зависимости от методики ранней медицинской реабилитации**

Выявлена корреляционная взаимосвязь между степенью повреждения слизистых оболочек, кожи и увеличением содержания противовоспалительных цитокинов ( $R = 0,49$ ,  $p < 0,05$ , по Спирмену): выраженное увеличение уровня противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-4, IL-6 и IL-13 при комплексном воздействии соответствовала меньшей степени повреждения (G0 и G1) слизистых оболочек и кожи, при этом в группе контроля наблюдалось снижение концентрации противовоспалительных цитокинов при степени повреждения слизистых оболочек и кожи G2 и G3.

**Заключение.** Установлено, что сочетанное использование методик ранней медицинской реабилитации является эффективным методом снижения частоты и выраженности ранних лучевых реакций, позволяет добиться более выраженного противовоспалительного эффекта и стимуляции репаративных процессов, уменьшить медикаментозную нагрузку на организм и значительно сократить время восстановительного периода. Таким образом, магнитолазерной терапии присущи черты патогенетически обоснованного метода.

Использование магнитолазерной терапии и/или гипоксии у пациентов с раком органов головы и шеи привело к значительным отличиям показателей иммунитета в периферической крови по сравнению с группой «Контроль». При использовании реабилитационных мероприятий выявлено снижение уровня провоспалительных цитокинов и увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля.

Полученные нами данные о динамике изменения уровня интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с раком органов головы и шеи в процессе ЛТ позволяют утверждать, что иммунокоррирующий эффект магнитолазерного и комплексного воздействия достигается за счет увеличения содержания иммуномедиаторов и поддержания баланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

#### Литература

1. Птушкин, В.В. Дедритические клетки и роль цитокинов в их дифференцировке и функционировании / В.В. Птушкин // Клиническая онкогематология: рук. для врачей. — М., 2001. — С. 72–76.
2. Бережная, Н.М. Система интерлейкинов и рак / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — Киев, 2000. — 224 с.
3. Фрейдлин, И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 4–7.
4. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. — 2007. — № 5. — С. 7–14.
5. Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. — М., 2005. — С. 630–641.
6. Ялcut, С.И. Биотерапия опухолей / С.И. Ялcut, Г.П. Потебня. — Киев: Книга-Плюс, 2010. — 472 с.
7. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева // Практик. онкология. — 2007. — Т. 8, № 4. — С. 211–218.

## INFLUENCE OF MAGNETIC LASER THERAPY AND HYPOXIA ON CYTOKINE CONCENTRATION DURING RADIOTHERAPY OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

*Parkhomenko L.B., Krutilina N.I.*

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

In our research detected influence of magnetic laser therapy and hypoxia on cytokine concentration during radiotherapy of patients with head and neck cancer. Thus, at use of early medical rehabilitation the decrease of proinflammatory cytokine level and increase of antiinflammatory cytokine level have been detected, in comparison with control group of patients. The best results have been received at the patients with magnetic laser therapy.

**Keywords:** head and neck cancer, cytokines, magnetic laser therapy, hypoxia, radiotherapy.

Поступила 17.05.2016

## ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Плащинская Л.И., Мрочек А.Г.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Ренальная денервация как дополнительный компонент лечения пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) благодаря влиянию на симпатический тонус нервной системы не только достоверно снижает офисное артериальное давление (систолическое артериальное давление в среднем на 26,9 мм рт. ст. и диастолическое на 15,5 мм рт. ст. к году после процедуры,  $p < 0,001$ ) посредством радиочастотной абляции симпатических нервов почечных артерий, но и способствует обратному ремоделированию гипертонического сердца у таких пациентов благодаря регрессу гипертрофии левого желудочка (снижение индекса массы миокарда левого желудочка к году после вмешательства на 14,6 г м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), а также уменьшению объемных показателей сердечной гемодинамики.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертензия, ренальная денервация, ремоделирование миокарда левого желудочка, гипертрофия миокарда левого желудочка, почечные артерии.

**Введение.** Увеличение индекса массы миокарда (ИММЛЖ) ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и внезапную сердечную смерть (ВСС). В морфофункциональном плане термин «гипертоническое сердце» рассматривается как спектр изменений тоногенной дилатации и последующей концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) до развития гиперплазии и структурной дилатации. В патофизиологическом плане оно представляет собой ранние нарушения расслабления миокарда ЛЖ до возникновения нарушения его насосной функции с последующим развитием сердечной недостаточности. Имеющиеся на сегодняшний день многочисленные данные свидетельствуют о том, что наиболее характерным поражением сердца при АГ является ГМЛЖ, которая становится мощным фактором отрицательного прогноза. Увеличение толщины стенки ЛЖ на 1 мм сопровождается увеличением риска смертности приблизительно в 7 раз. Ремоделирование сердца при АГ — это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации полостей, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции ЛЖ и массы миокарда.

Известно, что многие антигипертензивные препараты способны влиять не только на уровень АД, но предупреждать развитие и прогрессирование поражений органов-мишеней, тем самым значительно снижая риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Наряду с изучением особенностей антигипертензивного эффекта от процедуры ренальной денервации (РДН) при рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ) отмечаются и дополнительные положительные эффекты данной методики у таких пациентов, в т. ч. на ремоделирование гипертрофированного миокарда. В настоящее время уже получены результаты о снижении индекса массы миокарда левого желудочка на 21% ( $p = 0,041$ ) уже через 6 мес. после ренальной денервации [2, 3]. При чем рядом авторов, в т. ч. Doltra и др., описывают благоприятное влияние этой методики лечения и на прогрессирование интерстициального миокардиального фиброза [4].

**Цель работы** — наряду с динамикой цифр артериального давления оценить влияние РДН у пациентов с рефрактерной АГ на показатели ремоделирования миокарда левого желудочка в данной группе пациентов.

**Материалы и методы.** Ренальная денервация — миниинвазивная рентгенэндоваскулярная процедура, направленная на снижение активности симпатической нервной системы посредством радиочастотного воздействия локально на симпатические нервы почечных артерий (ПА). Данная методика выполнялась через феморальный доступ опытным врачом-электрофизиологом специализированным электродом Symplicity (рисунок 1) всем пациентам с РАГ, которые были отобраны для данного вида лечения на амбулаторном этапе и которым была исключена вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

Аблационный электрод имеет один дистальный полюс для выполнения абляции симпатических нервов ПА (по принципу «точка-за-точкой»). В зависимости от длины почечных артерий наносилось от 4 до 17 точек



аблации по спирали от дистальных отделов к проксимальным для равномерного распределения радиочастотной энергии по всему периметру ПА. Время аппликации в каждой точке — 2 мин. Кончик катетера представляет собой платиново-иридиевый электрод. Электрод рентгеноконтрастен и благодаря этому выполняет также функцию метки при катетеризации (рисунок 1).



Рисунок 1.— Катетер для ренальной денервации

Радиочастотный генератор вырабатывает радиочастотные волны мощностью 5–8 Вт и постоянно контролирует температуру и импеданс на кончике катетера. При превышении или недостижении необходимых параметров либо через 2 мин эффективного воздействия система автоматически отключается. При эндоваскулярной денервации почечных артерий после ангиографии ПА в ее устье устанавливается направляющий катетер 6F, затем под ангиографическим контролем катетер для радиочастотной аблации (РЧА) подводится до уровня бифуркации и подключается к генератору. После этого с помощью специального механизма, позволяющего ориентировать катетер для РЧА в нужном направлении, он продвигается проксимально (от почки к аорте). Доставляемая энергия, сопротивление, процент изменения сопротивления на электроде и температура регистрируются в реальном времени. Аблации проводятся с шагом 5 мм в продольном направлении и по окружности сосуда (круговая денервация по геликоидальному типу путем выведения катетера с использованием ротаций на 60–90° каждого 5-миллиметрового сегмента). Денервация ПА выполнялась при соответствии следующим критериям: диаметр почечной артерии более 4 мм с обеих сторон; ствол основной почечной артерии длиной более 20 мм, что позволяет осуществить от 4 до 12 и более (предпочтительно  $\geq 7$ ) последовательностей радиочастотной аблации в каждой ПА.

В исследование было включено 90 пациентов с РАГ (32 мужчины, 58 женщин). Демографический состав прооперированных пациентов представлен в таблице 1.

Таблица 1. — Демографические характеристики пациентов, которым произведена ренальная денервация

Характеристики	Среднее $\pm$ станд. отклонение
Общее количество пациентов	90
Пол (мужчины)	32 (35,6%)
Возраст	49,9 $\pm$ 9,7
Длительность АГ, годы	16,1 $\pm$ 7,9
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	34,6 $\pm$ 5,6
Оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,8 $\pm$ 18,7
Фибрилляция предсердий (ФП)	15 (16,7%)
Сахарный диабет (СД)	19 (21,2%)
Нарушение толерантности к углеводам (НТГ)	19 (21,2%)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	30 (33,3%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 $\pm$ 1,3

Полученные результаты анализировались с использованием программного пакета Graph Pad Prism (Software, SanDiego, CA), Statistica 6 и Microsoft Excel. Данные представлены в формате среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как достоверные.

**Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов с РАГ вследствие длительного стажа неконтролируемой гипертензии отмечалась выраженная гипертрофия ЛЖ. Нами произведена оценка влияния процедуры РДН на показатели ремоделирования ЛЖ, в т. ч. гипертрофии ЛЖ. Всем пациентам производилась оценка эхокардиографических показателей исходно и через 12 мес. после РДН.

Как следует из таблиц 2 и 3, у пациентов, которым выполнялась РДН, через 12 мес. после процедуры отмечалась достоверная тенденция к уменьшению массы миокарда ЛЖ по всем перечисленным в табли-

цах показателям, включая индекс массы миокарда. Вмешательство привело к уменьшению толщины межжелудочковой перегородки с  $13,95 \pm 2,15$  до  $13,1 \pm 3,03$  ( $p < 0,05$ ) и индекса массы миокарда ЛЖ с  $138,5 \pm 49,5$  до  $123,9 \pm 36,9$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) снизились с  $138,2 \pm 42,9$  до  $127,2 \pm 34,3$  ( $p < 0,001$ ) и с  $51,9 \pm 26,2$  до  $48,7 \pm 15,7$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Кроме показателей, характеризующих гипертрофию левого желудочка, оценивались и объемные показатели сердечной гемодинамики.

Процедура ренальной денервации привела к достоверному снижению офисного артериального давления.

Таблица 2. — Показатели эхокардиографии, характеризующие уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ после абляции ПА

Сроки наблюдения	МЖП <sup>1</sup> диастола, мм	Масса миокарда, г	Индекс массы миокарда, г/м <sup>2</sup>	ЗСЛЖ <sup>2</sup> диастола, мм
Исходно (до абляции ПА)	$13,95 \pm 2,15$	$289,3 \pm 114,6$	$138,5 \pm 49,5$	$12,6 \pm 2,8$
Через 12 мес. после абляции ПА	$13,1 \pm 3,03$	$258,5 \pm 93,8$	$123,9 \pm 36,9$	$11,5 \pm 1,87$
Примечания: 1 — <sup>1</sup> — толщина межжелудочковой перегородки. 2 — <sup>2</sup> — задняя стенка левого желудочка.				

Таблица 3. — Уменьшение КДО и КСО левого желудочка после абляции ПА

Сроки наблюдения	КДР <sup>1</sup>	КСР <sup>2</sup>	КДО (М) <sup>3</sup>	КСО <sup>4</sup>	ФВ ЛЖ (В-режим)
Исходно (до абляции ПА)	$53,2 \pm 7,9$	$33,2 \pm 6,8$	$138,2 \pm 42,9$	$51,9 \pm 26,2$	$64,7 \pm 17,1$
Через 12 мес. после абляции ПА	$50,5 \pm 5,6$	$32,5 \pm 4,1$	$127,2 \pm 34,3$	$48,7 \pm 15,7$	$67,4 \pm 15,1$
Примечания: 1 — <sup>1</sup> — конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм. 2 — <sup>2</sup> — конечно-систолический размер левого желудочка, мм. 3 — <sup>3</sup> — конечно-диастолический объем левого желудочка, мл. 4 — <sup>4</sup> — конечно-систолический объем левого желудочка, мл.					

Таблица 4. — Офисное САД/ДАД до абляции, через 3; 6 и 12 мес. после выполнения ренальной денервации

Сроки наблюдения	САД <sup>1</sup>	ДАД <sup>2</sup>	Количество принимаемых антигипертензивных препаратов
Перед операцией	$185,2 \pm 27,5$	$109,7 \pm 17,8$	$4,95 \pm 1,2$
3 мес.	$159,4 \pm 24,4$	$97,5 \pm 14,8$	$4,9 \pm 1,25$
6 мес.	$158,6 \pm 28,6$	$96,3 \pm 18,3$	$4,7 \pm 1,3$
12 мес.	$158,3 \pm 27,3$	$94,2 \pm 12,9$	$4,4 \pm 1,4$
Примечания: 1 — <sup>1</sup> — офисное систолическое артериальное давление. 2 — <sup>2</sup> — офисное диастолическое артериальное давление.			

Как следует из таблицы 4, отмечается достоверное снижение офисного САД и ДАД по отношению к исходному АД до выполнения РДН на всех визитах наблюдения (3; 6 и 12 мес. после вмешательства) ( $p < 0,001$ ).

Динамика снижения среднего офисного АД на 3-месячном визите составила: для САД —  $25,8 \pm 5,8$  мм рт. ст., для ДАД —  $12,2 \pm 3$  мм рт. ст. Динамика снижения на полугодовом посещении для САД —  $26$  мм рт. ст., для ДАД —  $13,4$  мм рт. ст. К 12 мес. тенденция в снижении АД сохранилась практически на том же уровне.

Среди 90 пациентов, которым была выполнена РДН, не было отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений/осложнений.

Процедура ренальной денервации зарекомендовала себя как безопасная в отношении почечной функции. Оценку почечной функции мы производили до операции, в первые трое суток после вмешательства, через 3; 6 и 12 мес. Нами использовался расчетный метод определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта–Гаулта и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study).

За 12 мес. наблюдения уровень креатинина в плазме крови и показатели СКФ у пациентов оставались без существенной динамики. Отмечается недостоверное увеличение СКФ ( $p = 0,7$ ) к 12 мес. после вмешательства в сравнении с исходными показателями, а в особенности с данными показателями через 2–3 сут после вмешательства (таблица 5). Динамика СКФ в сроки наблюдения до РДН, на 2–3-е сут после операции, через 3; 6 и 12 мес. после вмешательства изображена на рисунке 2.

Таблица 5. — Исходные показатели функции почек до и непосредственно после выполнения РДН

Среднее $\pm$ SD	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	СКФ <sup>1</sup> (MDRD) <sup>2</sup> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Перед операцией	90,11 $\pm$ 20,27	72 $\pm$ 17,51
На 2–3-й день после операции	96,63 $\pm$ 19,26	65,2 $\pm$ 12,84
Через 3 мес. после абляции	89,42 $\pm$ 16,28	74,47 $\pm$ 14,93
Через 6 мес. после операции	90,75 $\pm$ 14,42	70,44 $\pm$ 13,22
Через 12 мес. после операции	79,14 $\pm$ 18,06	78,61 $\pm$ 15,34

Примечания:  
 1 — <sup>1</sup> — скорость клубочковой фильтрации.  
 2 — <sup>2</sup> — формула расчета СКФ в исследовании Modification of Diet in Renal Disease Study.

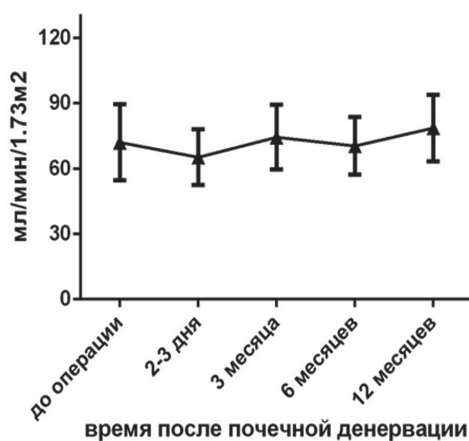


Рисунок 2. — Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов до ренальной денервации и после, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

**Заключение.** За весь период наблюдения на фоне значимого и устойчивого снижения уровня АД симпатическая денервация ПА не приводила к изменению или повреждению почечной функции; не было выявлено новых случаев формирования стенозов ПА. У пациентов с РАГ ренальная денервация не только достоверно снизила офисное АД, но и привело к регрессу гипертрофии левого желудочка и объемных показателей сердечной гемодинамики. Такие дополнительные положительные эффекты могут способствовать обратному ремоделированию гипертонического сердца. В связи с этим на данный момент РДН может рассматриваться не только как действенный метод снижения АД или достижения его целевых значений при недостаточной эффективности медикаментозной терапии у пациентов с РАГ, но и как возможность комплексной защиты органов-мишеней с вероятным снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

#### Литература

1. Симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертонии, ультразвуковой контроль безопасности метода / Т.М. Рипп [и др.] // Артериальная гипертония. — 2013. — Т. 10, № 3. — С. 1–8.
2. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59, № 10. — P. 901–909.
2. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial / F. Mahfoud [et al.] // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35, № 33. — P. 2224–2231.
4. Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation / A. Doltra [et al.] // J. Am. Heart Assoc. — 2014. — Vol. 3, № 6. — e001556.

## INFLUENCE OF CATHETER-BASED RENAL DENERVATION ON REMODELING OF HYPERTENSIVE HEART

*Plashchinskaya L.I., Mrochek A.G.*

*State Institution "Republican Scientific & Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus*

The study included 90 patients with resistant hypertension. All patients underwent renal denervation. Procedure is performed by an experienced electrophysiologist at the renal arteries using specialized electrode Symplicity. Transthoracic echocardiography was performed at baseline and after 12 month. Besides reduction of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) (-26.9/15.5 mmHg at 12 month,  $p < 0,001$ ) RDN reduced mean intraventricular septum thickness from  $13.95 \pm 2.15$  to  $13.1 \pm 3.03$  mm ( $p < 0,05$ ) and LVM index from  $138.5 \pm 49.5$  to  $123.9 \pm 36.9$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). End diastolic volume and end systolic volume decreased from  $138.2 \pm 42.9$  to  $127.2 \pm 34.3$  ( $p < 0,001$ ) and  $1.9 \pm 26.2$  to  $48.7 \pm 15.7$  ( $p < 0,05$ ) respectively. These findings showed the efficacy of RND on remodeling of hypertensive heart as central in the pathophysiology of advancing HF.

**Keywords:** renal denervation, resistant hypertension, renal arteries, hypertensive heart.

Поступила 23.05.2016

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

*Принькова Т.Ю.<sup>1</sup>, Прохорова В.И.<sup>2</sup>, Таганович А.Д.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Рак тела матки (РТМ) занимает 2-е место в мире по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований женских половых органов. В настоящее время остается актуальным поиск наиболее значимых опухолевых маркеров для дооперационной оценки прогрессирования РТМ. Опухолеассоциированные белки, цитокины, рецепторы, показатели системы гемостаза и эндогенной интоксикации вовлечены в рост опухоли и прогрессирование опухолевого процесса. В статье представлены результаты исследования информативности данных показателей для оценки степени распространенности опухоли у пациенток, страдающих РТМ.

**Ключевые слова:** рак тела матки, стадия опухоли, эндогенная интоксикация, гемостаз, сывороточные уровни СА-125, TNF- $\alpha$ , VEGF, sICAM-1, p185, p55.

**Введение.** Рак тела матки является одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. В Республике Беларусь РТМ занимает 2-е место среди онкологических болезней женщин, уступая лишь раку молочной железы, и 1-е место — среди всей онкогинекологической патологии. Абсолютное число заболевших РТМ увеличилось в Беларуси с 2005 по 2014 гг. на 31,0% и составило 38,6 на 100000 женщин [1].

Одной из важнейших задач современной онкогинекологии является поиск признаков и свойств опухолей, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию. Эффективность лечения пациенток, страдающих РТМ, во многом определяется возможностью раннего выявления опухолевой прогрессии, т. е. оценкой распространенности опухоли на дооперационном этапе. Актуальным является поиск новых способов прогнозирования течения болезни, которые бы дополнили клинико-морфологические исследования.

Наиболее изученным опухолеассоциированным антигеном при раке женских половых органов является гликопротеин СА-125. Маркер СА-125 не является специфичным для РТМ, однако его повышенная концентрация в сыворотке крови наблюдается в 11–43% случаев этого заболевания. В то же время имеются немногочисленные работы, посвященные взаимосвязи сывороточного уровня СА-125 при РТМ со стадией болезни. Показано, что уровень СА-125 ассоциирован с глубиной инвазии опухоли в миометрий и метастазами в лимфатические узлы [2].

Опухолевая прогрессия — сложный многоступенчатый процесс, в который вовлечены факторы адгезии (ICAM-1), ростовые и провоспалительные цитокины и их рецепторы (VEGF, TNF- $\alpha$ , p55, p185). С участием этих факторов происходит лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Имеются данные об увеличении концентрации этих параметров в крови при различных злокачественных новообразованиях. При этом наиболее высокие цифры наблюдаются при распространенных формах рака [3, 4].

Прогрессирование рака также сопряжено с нарушением коагуляционного потенциала крови. Обнаружено усугубление гиперкоагуляционного состояния у пациентов онкологического профиля на поздних стадиях болезни [5]. Активация системы гемостаза сопровождается появлением в кровотоке специфических маркеров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови, таких как фибриноген, D-димеры, фактор Виллебранда и др. Повышение их уровня у онкологических пациентов ассоциировано с прогрессированием болезни, гистологическим типом, отдаленными метастазами, плотностью микрососудистой сети, неблагоприятным прогнозом при раке яичников, желудка, легких, молочной железы, шейки матки [6].

Системное воздействие опухоли на организм сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации. К его маркерам относятся продукты перекисного окисления липидов и белков, а также среднемолекулярные пептиды, способные формировать прочные комплексы с транспортными системами крови. В этих условиях происходит конформационная модификация транспортных компонентов крови, уменьшается число возможных сайтов связывания альбумином других соединений [7]. Все это указывает на то, что параметры, характеризующие эндогенную интоксикацию организма-опухоленосителя, также могут быть оценены в качестве потенциальных показателей прогрессирования опухолевого процесса.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении роли рассмотренных факторов, данные о возможном использовании показателей этих лабораторных тестов для оценки опухолевой прогрессии при РТМ единичны и противоречивы. Отсутствуют сведения об их диагностической ценности при определении степени распространенности опухоли у женщин, страдающих РТМ.

**Цель работы** — определение информативности определения концентрации опухолеассоциированных белков, уровня показателей свертывания крови и опухолевой интоксикации у женщин, страдающих раком тела матки на дооперационном этапе с целью оценки степени распространенности опухоли.

**Материалы и методы.** Исследовали плазму и сыворотку крови 107 женщин с диагнозом «рак тела матки», проходивших лечение на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Заключительный диагноз выставлялся после гистологического подтверждения злокачественности процесса. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, гистотипу опухоли и сопутствующим заболеваниям. Для изучения исследуемых показателей пациентки были разделены на группы в зависимости от распространенности опухоли: 1-я группа (n = 87) — нераспространенный опухолевый процесс (I–II стадии); 2-я группа (n = 20) — распространенный опухолевый процесс (III–IV стадии).

У всех пациенток до начала стационарного курса лечения в сыворотке крови определяли содержание опухолеассоциированных белков (ICAM-1, VEGF, CA-125, TNF- $\alpha$ ), их рецепторов (p55, p185) методом иммуноферментного анализа на автоматическом плащечном иммуноферментном анализаторе открытого типа (BRIO-SIRIO SEAC, Италия); показатели коагулограммы — хронометрическим (фибриноген) и иммунотурбидиметрическими методами (D-димеры, фактор Виллебранда) на автоматическом анализаторе гемостаза Sta Compact (Diagnostica Stago, Франция); концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), карбонильных производных белков (КПБ), молекул средней массы (МСМ) — с использованием спектрофотометрических методов. Структурно-функциональное состояние альбумина определяли методом ЭПР-спектроскопии сыворотки крови. Оценивали интегральный параметр  $\alpha$  (ЭПР- $\alpha$ ), который отражает степень «загруженности» альбумина опухолевыми метаболитами.

Математическая обработка лабораторных данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с помощью программ Statistica 7.0, MedCalc. Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). Для изучения связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической эффективности теста. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования выявлено, что у пациенток с III–IV стадиями РТМ концентрация опухолеассоциированных белков (VEGF, sICAM-1, CA-125), рецепторов (p185, p55) заметно выше, чем в группе пациенток с нераспространенным РТМ [8–10]. Уровень же КПБ и МСМ, напротив, достоверно ниже у пациенток группы 2 по сравнению с группой 1. У пациенток с распространенным РТМ отмечается увеличение более чем в 2 раза значений параметра ЭПР- $\alpha$ , концентрации D-димеров на 23,7%, ТБКРП — на 79% (таблица 1).

Таблица 1. — Концентрация опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови и эндогенной интоксикации в группах с разной степенью распространенности рака тела матки

Исследуемые показатели	Рак тела матки						Уровень значимости (p)
	группа 1 (стадия I–II), n = 87			группа 2 (стадии III–IV), n = 20			
	Me (Q1; Q3)	min	max	Me (Q1; Q3)	min	max	
D-димеры, мг/л	0,38 (0,32; 0,42)	0,12	3,78	0,47 (0,38; 0,48)	0,18	1,93	<b>0,0322</b>
Фибриноген, г/л	3,38 (3,02; 3,90)	1,74	5,49	3,69 (3,27; 4,08)	2,30	6,83	0,1503

Исследуемые показатели	Рак тела матки						Уровень значимости (p)
	группа 1 (стадия I–II), n = 87			группа 2 (стадии III–IV), n = 20			
	Me (Q1; Q3)	min	max	Me (Q1; Q3)	min	max	
Фактор Виллебранда, %	138,0 (113,0; 161,0)	54,0	300,0	139,5 (120,5; 160,0)	52,0	165,0	0,6895
MCM, опт. ед.	0,31 (0,27; 0,37)	0,20	0,66	0,27 (0,24; 0,31)	0,20	0,45	<b>0,0128</b>
ЭПР- $\alpha$ , отн. ед.	0,79 (0,61; 0,95)	0,00	2,65	1,62 (1,10; 1,77)	0,66	3,10	$\square$ <b>0,0001</b>
VEGF, нг/л	298,4 (222,3; 437,6)	70,4	800,0	447,3 (333,4; 610,8)	141,8	828,3	<b>0,0046</b>
p55, мкг/л	2,10 (1,80; 2,76)	0,17	5,60	3,19 (2,36; 4,76)	1,36	7,54	<b>0,0001</b>
sICAM-1, мкг/л	340,4 (281,7; 400,5)	170,4	865,6	620,4 (465,3; 708,5)	320,7	1220,8	$\square$ <b>0,0001</b>
ТБКРП, мкмоль/л	4,23 (3,27; 5,71)	1,99	28,20	7,57 (3,91; 9,40)	1,60	16,41	<b>0,0023</b>
КПБ, ммоль/л	1,05 (0,76; 1,52)	0,17	3,35	0,76 (0,58; 1,00)	0,26	1,77	<b>0,0072</b>
TNF- $\alpha$ , нг/л	8,43 (4,35; 14,65)	0,00	72,92	11,43 (0,00; 40,63)	0,00	518,48	0,4970
СА-125, кЕд/л	17,63 (12,77; 23,88)	6,36	87,15	53,77 (120,03; 115,65)	10,09	1622,70	<b>0,0001</b>
p185, нг/л	11,22 (3,78; 16,74)	0,00	43,86	17,35 (12,52; 24,54)	7,45	48,92	<b>0,0004</b>

Показатели, концентрация которых существенно изменялась у пациенток с РТМ в зависимости от распространенности опухоли (таблица 1), подвергали корреляционному анализу. Установлено, что со стадией РТМ заметно коррелирует sICAM ( $R = 0,60$ ); умеренно — ЭПР- $\alpha$  ( $R = 0,50$ ), СА-125 ( $R = 0,37$ ), VEGF ( $R = 0,37$ ), p55 ( $R = 0,33$ ), p185 ( $R = 0,39$ ) и слабо коррелируют следующие показатели: ТБКРП ( $R = 0,26$ ), КПБ ( $R = -0,22$ ), D-димеры ( $R = 0,25$ ).

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить выделенные показатели (sICAM, ЭПР- $\alpha$ , СА-125, VEGF, p55, p185, ТБКРП, КПБ, D-димеры) в ROC-анализ. Их диагностическую эффективность оценивали с помощью анализа ROC-кривых и площадей под ними (таблица 2).

ROC-анализа для отобранных параметров позволил установить, что их определение обладает хорошей прогностической способностью (площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,7 до 0,9). Диагностическая эффективность каждого из них в отдельности для определения степени распространенности РТМ находилась в пределах от 54 до 84%.

Самой высокой чувствительностью из всех отобранных параметров обладал тест на КПБ (90%), однако этот же тест имел и самую низкую диагностическую специфичность, т. е. применительно к этому тесту 90% (18 из 20) пациенток с III–IV стадиями РТМ были правильно отнесены в группу с распространенным РТМ, однако только у 46% (40 из 87) пациенток с I–II стадиями РТМ правильно классифицирован нераспространенный опухолевый процесс на основании порогового значения данного маркера ( $\leq 1,11$  ммоль/л).

Наибольшее значение специфичности характерно для теста на ТБК-активные продукты (ТБКРП) — 89,7%. У 78 из 87 пациенток с I–II стадиями опухоли правильно диагностирован локальный опухолевый процесс на основании порогового значения маркера, но чувствительность его оказалась невысокой — 60%, т. е. 12 из 20 пациенток с III–IV стадиями заболевания правильно отнесены в группу с распространенным РТМ.

Таблица 2.— Характеристики ROC-кривых для опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови и эндогенной интоксикации при оценке распространенности рака тела матки

Показатель	Пороговое значение	ДЧ <sup>1</sup> (95% ДИ)	ДС <sup>2</sup> (95% ДИ <sup>3</sup> )	AUC <sup>5</sup> (95% ДИ)	ДЭ <sup>4</sup> , %	P (vs AUC=0,5) <sup>6</sup>
sICAM-1, мкг/л	>430,8	85,0 (62,1–96,8)	82,8 (73,2–90,0)	0,869 (0,790–0,926)	83,2	□ 0,0001
ЭПР-α, отн. ед.	>1,13	75,0 (50,9–91,3)	86,2 (77,1–92,7)	0,885 (0,809–0,939)	84,1	□ 0,0001
СА-125, кЕд/л	>26,05	70,0 (45,7–88,1)	82,8 (73,2–90,0)	0,780 (0,690–0,855)	80,4	□ 0,0001
VEGF, нг/л	>438,1	60,0 (36,1–80,9)	78,2 (68,0–86,3)	0,704 (0,608–0,788)	74,8	0,0026
p55, мкг/л	>2,97	60,0 (36,1–80,9)	85,1 (75,8–91,8)	0,780 (0,690–0,855)	80,4	□ 0,0001
p185, нг/л	>15,2	70,0 (45,7–88,1)	73,6 (63,0–82,4)	0,755 (0,662–0,833)	72,9	□ 0,0001
ТБКРП, мкмоль/л	>6,67	60,0 (36,1–80,9)	89,7 (81,3–95,2)	0,719 (0,624–0,802)	81,3	0,0043
КПБ, ммоль/л	≤1,11	90,0 (68,3–98,8)	46,0 (35,2–57,0)	0,705 (0,609–0,789)	54,2	0,0005
D-димеры, мг/л	>0,43	85,0 (62,1–96,8)	80,5 (70,6–88,2)	0,723 (0,628–0,805)	84,1	0,0008
Примечания: 1 — <sup>1</sup> — диагностическая чувствительность. 2 — <sup>2</sup> — диагностическая специфичность. 3 — <sup>3</sup> — доверительный интервал. 4 — <sup>4</sup> — диагностическая эффективность. 5 — <sup>5</sup> — площадь под ROC-кривой. 6 — <sup>6</sup> — уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.						

Используя отобранные показатели, для повышения эффективности прогнозирования степени распространенности опухоли разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения (P1), позволяющая прогнозировать вероятность наличия у пациентки распространенного РТМ ( $\chi^2 = 60,4$ ;  $p < 0,0001$ ). Для ее построения использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

$$P1 = \frac{\exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{ICAM1} + 0,091 \times \text{p185} - 4,13 \times \text{КПБ})}{1 + \exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{ICAM1} + 0,09 \times \text{p185} - 4,13 \times \text{КПБ})}$$

где P1 — вероятность прогнозирования распространенного РТМ;

exp — основание натурального логарифма – 2,718;

ЭПР-α, ICAM-1, p185, КПБ — значения соответствующих показателей сыворотки крови пациенток, страдающих РТМ.

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ (таблица 3) с построением кривой (рисунок). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,955, что соответствует «отличному» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC. При помощи анализа ROC-кривой установлено оптимальное значение порога классификации (вероятности для чувствительности и специфичности данной модели) — 0,41. Если значение P1 > 0,41, прогнозируется наличие у пациентки распространенного РТМ, соответствующего III–IV стадиям, при P1 < 0,41 прогнозируется наличие нераспространенного опухолевого процесса, соответствующего I–II стадиям.

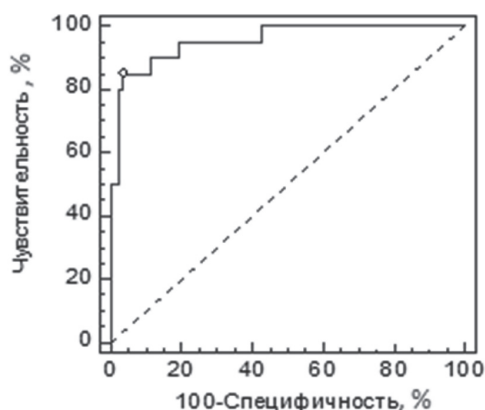


Рисунок — График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии P1

Таблица 3. — Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели P1

Площадь под ROC-кривой	0,955
Стандартная ошибка	0,0242
95% доверительный интервал	0,896–0,985
p (vs AUC = 0,5) <sup>1</sup>	<0,0001
Примечание — <sup>1</sup> — уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.	

Далее оценивали предсказательную эффективность модели. При данном уровне порога классификации (0,41) определены диагностические характеристики созданной модели. В классификационной таблице (таблица 4) реальные показатели принадлежности пациенток к группе с распространенным или нераспространенным РТМ противопоставляются предсказанным на основе полученной модели.

Таблица 4. — Классификационная таблица логистической регрессионной модели (P1) принадлежности к группе пациенток, страдающих распространенным раком тела матки (III–IV стадии)

		Предсказано		Процент правильно классифицированных случаев	
		РТМ I–II стадии	РТМ III–IV стадии		
Реально	РТМ I–II стадии	85	2	97,44	чувствительность
	РТМ III–IV стадии	4	16	84,21	специфичность

При использовании регрессионного уравнения P1 85 пациенток из 87 (97,4%) правильно отнесены к группе с нераспространенным РТМ (I–II стадии), 16 из 20 (84,2%) правильно отнесены к группе с распространенным РТМ (III–IV стадии). Таким образом, чувствительность метода составила 97,4%, специфичность — 84,2%.

Общий процент правильно классифицированных (по распространенности опухоли) случаев РТМ на основе результатов применения данного уравнения составил 94,4%, т. е. из общего числа пациенток 94,4% были правильно отнесены в соответствующие группы по степени распространенности опухолевого процесса.

Полученную модель проверяли на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 22 пациенток с различной степенью распространенности РТМ. При сопоставлении результатов диагностической процедуры с послеоперационной морфологической верификацией диагноза установлено, что 13 пациенток из 15 (86,7%) правильно отнесены к группе с нераспространенным РТМ (I–II стадии), 6 из 7 (85,7%) правильно отнесены к группе с распространенным РТМ (III–IV стадии). Таким образом, чувствительность метода составила 85,7%, специфичность — 86,7%. Общий процент правильно классифицированных (по распространенности опухоли) случаев РТМ на основе результатов применения уравнения P1 составил 86,3%, т. е. из общего числа пациенток 86,3% были правильно отнесены в соответствующие группы по степени распространенности опухолевого процесса.

**Заключение.** Таким образом, анализ результатов исследования концентрации опухолеассоциированных белков, уровня показателей свертывания крови и опухолевой интоксикации позволил создать регрессионное уравнение, включающее четыре показателя (ЭПР-α, ICAM-1, p185, КПБ). Данная математическая модель дает возможность прогнозировать с диагностической эффективностью 94,4% наличие у пациентки распространено-



го РТМ (III–IV стадии) на дооперационном этапе, что может быть использовано клиницистами в качестве дополнительного прогностического критерия при создании адекватных индивидуальных схем лечения.

#### Литература

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2015. — 204 с.
2. Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer / B.P. Goksedef [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2011. — Vol. 33, № 8. — P. 844–850.
3. Serum levels of VEGF and VEGF-C in patients with endometrial cancer / B. Dobrzycka [et al.] // *Eur. Cytokine Network.* — 2011. — Vol. 22, № 1. — P. 45–51.
4. Serum adhesion molecule-1 (ICAM-1) as a potential prognostic marker for cholangiocarcinoma patients / M. Janan [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol. 13. — P. 107–114.
5. Тарабрин, О.А. Нарушения системы гемостаза у онкологических больных / О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко // *Достижения биологии та медицины.* — 2012. — № 1. — С. 23–29.
6. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients / C. Ay [et al.] // *Haematologica.* — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 1158–1164.
7. Chandran, V. Protein oxidation: a potential cause of hypoalbuminemia in oral cancer / V. Chandran // *Biomed. Res.* — 2012. — Vol. 23, № 2. — P. 227–230.
8. Изменение уровня фактора роста эндотелия сосудов — VEGF и фактора межклеточной адгезии ICAM-1 в сыворотке крови больных раком тела матки / А.Д. Таганович [и др.] // *Мед. журн.* — 2011. — № 2. — С. 103–106.
9. Лабораторные показатели эндогенной интоксикации при раке тела матки и значение их определения для оценки стадии и степени дифференцировки опухоли / Т.Ю. Принькова [и др.] // *Лаб. диагностика. Вост. Европа.* — 2012. — № 4. — С. 79–87.
10. К вопросу о диагностической значимости определения концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  и его растворимого рецептора p55 в сыворотке крови при раке тела матки / Т.Ю. Принькова [и др.] // *Лаб. диагностика. Вост. Европа.* — 2013. — № 1. — С. 76–83.

### THE USE OF LABORATORY SERUM PARAMETERS AS PREDICTORS FOR TUMOR PROGRESSION IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

*Prinkova T.Yu.<sup>1</sup>, Prokhorova V.I.<sup>2</sup>, Tahanovich A.D.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Institution “Republican Scientific & Practical Center of Oncology & Medical Radiology”, Minsk, Republic of Belarus*

Tumor proteins and their receptors (CA-125, TNF- $\alpha$ , VEGF, ICAM-1, p185, p55), parameters of haemostasis (fibrinogen, von Willebrand factor, D-dimer, parameters of thrombin generation test) and endogenous intoxication (lipid peroxidation substrates, protein carbonyl, middle molecular peptides, binding capacity of albumin (EPR- $\alpha$ )) play an important role in tumor growth and progression. To evaluate the prognostic significance of various serum biomarkers in preoperative staging of endometrial cancer the mathematical model using logistic regression was established. According to this model the level of ICAM-1, p185, EPR- $\alpha$ , protein carbonyl in serum is significant in identification of the patients with III-IV stages of endometrial cancer. The diagnostic efficiency of model is 94.4%, sensitivity 97.4%, specificity 84.2%, cut-off >0.41, The serum level of ICAM-1, p185, protein carbonyl and value of EPR- $\alpha$  may use in preoperative laboratory diagnosis of tumor stage in endometrial cancer patients.

**Keywords:** endometrial cancer, tumor stage, endogenous intoxication, haemostasis, serum level of CA-125, TNF- $\alpha$ , VEGF, ICAM-1, p185, p55.

Поступила 12.07.2016

### КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

*Рудой А.С., Урываев А.М.*

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

**Реферат.** Синдром Марфана является наследственным заболеванием соединительной ткани. Для него характерно формирование аневризм/диссекций корня аорты в молодом возрасте, что является основной причиной смертности. При этом нередко отмечается патология со стороны сердца (миокарда, клапанного аппарата). Тем не менее вопрос о существовании первичной кардиомиопатии у данных пациентов продолжает дискутироваться.

**Ключевые слова:** синдром Марфана, кардиомиопатия.

**Введение.** Синдром Марфана (СМ) — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся классическим нарушением соединительной ткани, возникающее вследствие мутации гена FBN1, кодирующего синтез фибриллина-1, с ожидаемой частотой 3–5/10000 и долей неомутаций 20–25% [1]. Фибриллин-1 наряду с другими большими суперсемействами многодоменных белков обладает ТФР $\beta$  — сигнализирующими функциями во внеклеточном матриксе (ВКМ), при этом выполняя наиважнейшую роль в модуляции физиологической биодоступности ТФР $\beta$  [2]. Аномалии указанного матричного белка приводят к повышению, а не к уменьшению внеклеточного уровня ТФР $\beta$  («ТФР $\beta$  — парадокс»). В настоящее время доказано изменение

ТФРβ-сигнализации при нарушении целостности основных компонентов ВКМ в стенке аорты с формированием аневризм/диссекций — основной причины смертности пациентов с СМ [3].

Другим распространенным сердечно-сосудистым проявлением СМ является пролапс митрального клапана, что может привести к тяжелой митральной регургитации, требующей хирургического вмешательства. Помимо этих хорошо известных сердечно-сосудистых проявлений СМ практикующими врачами отмечается медленно развивающаяся патология миокарда в виде своеобразной кардиомиопатии [4].

Патогенетическими основами развития специфической кардиомиопатии при СМ в настоящее время могут считаться следующие предположения.

Мутации FBN1 реализуются в синтезе дефектного фибриллина, сопровождающегося нарушением его механических функций, что может приводить к желудочковой дисфункции [5]. Другим механизмом, через который аномальный фибриллин может приводить к сократительной дисфункции миокарда – это через потерю его возможности связывания с интегринами на поверхности клеток, которые играют ключевую роль во взаимодействии клетка-ВКМ, тем самым нарушая механотрансдукцию внутрь клетки через цитоскелет [6]. Эта гипотеза подтверждается наблюдением о роли интегринов в развитии кардиомиопатий в различных исследовательских моделях [7].

С учетом современных возможностей по профилактическому лечению аневризмы корня аорты в виде ее протезирования на первый план может выходить патология, которая была скрыта от медицинского наблюдения случаями внезапной смерти, в частности кардиомиопатия при СМ.

**Цель работы** — на основе оценки систолической и диастолической функции миокарда эхокардиографическим методом подтвердить или опровергнуть наличие первичной кардиомиопатии у пациентов с СМ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 человек (33±9,3 года). Синдром Марфана диагностирован у 23 человек (Ж:М / 7:16); 27 человек составили группу контроля без признаков ННСТ, сопоставимые по возрастным (30,2±8,6 года) и гендерным (Ж:М / 7:21) характеристикам. Синдром Марфана диагностировался на основе Гентских критериев (2010) [8].

Всем пациентам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой конечного диастолического и систолического объемов сердца, фракции выброса и других показателей (таблица) при сравнении с группой контроля. Критериями исключения были хирургические вмешательства на миокарде, а также значительная клапанная регургитация. В связи с анатомическими различиями при СМ в сравнении с пациентами без признаков ННСТ при сопоставлении размеров сердца применялась нормализация показателей по площади поверхности тела.

**Результаты и их обсуждение.** Конечный диастолический и конечный систолический объемы при СМ превышали таковые в группе контроля. При нормализации по площади поверхности тела значимые различия в группах сохранялись. Результаты представлены в таблице.

Таблица — Эхокардиографические параметры у пациентов с СМ в сравнении с группой контроля

Показатели	Синдром Марфана (n = 23)	Контроль (n = 27)	p
КДО	<b>130,72±51,01</b>	<b>110,18±22,29</b>	<b>0,03</b>
КСО	<b>48,61±30,10</b>	<b>32,58±9,38</b>	<b>0,003</b>
КДО/ППТ	<b>64,88±22,98</b>	<b>33,84±29,76</b>	<b>0,001</b>
КСО/ППТ	<b>23,9848±13,89</b>	<b>9,96±9,09</b>	<b>0,001</b>
УО	84,28±31,72	77,63±16,50	0,29
ФВ, %	<b>64,25±8,37</b>	<b>70,53±5,71</b>	<b>0,001</b>
Индекс миокарда	<b>144,50±116,12</b>	<b>96,27±24,63</b>	<b>0,02</b>
Время изоволюмического сокращения, с	<b>0,04±0,01</b>	<b>0,04±0,01</b>	<b>0,17</b>
Время изоволюмического расслабления, с	<b>0,08±0,02</b>	<b>0,07±0,02</b>	<b>0,03</b>
TAPSE, мм Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК)	<b>19,50±5,24</b>	<b>21,95±3,03</b>	<b>0,04</b>
E, м/с	<b>1,10±0,44</b>	<b>0,84±0,14</b>	<b>0,001</b>
A, м/с	<b>0,72±0,25</b>	<b>0,53±0,10</b>	<b>0,0001</b>
E/A	1,53±0,38	1,63±0,39	0,35
ДТ	<b>0,259±0,064</b>	<b>0,205±0,044</b>	<b>0,028</b>

У пациентов с СМ отмечены случаи нарушения систолической функции ЛЖ, несмотря на молодой возраст, в то время когда у пациентов в группе контроля таких случаев не было. Фракция выброса у пациентов с СМ 64,25±8,37 достоверно была ниже, чем в группе контроля 70,53±5,71 при p = 0,001.

Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК) (Tricuspid annular plane systolic excursion — TAPSE) является показателем оценки продольной функции правого желудочка и показывает степень систоличе-

ского движения латеральной части трехстворчатого кольца к верхушке [9]. По данным литературы, ССТК коррелирует с фракцией выброса ЛЖ, определенной сцинтиграфией [10]. В группе СМ наблюдалось снижение ССТК в сравнении с группой контроля ( $19,50 \pm 5,24$  против  $21,95 \pm 3,03$ ,  $p = 0,04$ ), что может свидетельствовать о сократительных нарушениях правого желудочка.

У пациентов с СМ наблюдались изменения в интерстиции, что может приводить к нарушению пассивных упругих свойств левого желудочка, что проявляется в виде аномальной релаксации миокарда (ДТ  $0,259 \pm 0,064$  против  $0,205 \pm 0,044$  при  $p = 0,028$ ).

В норме типичные показатели митрального кровотока в диастолу имеют два пика: волна Е и волна А. Первая отражает раннюю (Е) фазу заполнения ЛЖ, вторая — предсердный (А) компонент диастолического заполнения ЛЖ.

У пациентов с СМ наблюдается достоверное увеличение пиков Е ( $1,10 \pm 0,44$  против  $0,84 \pm 0,14$ ,  $p = 0,001$ ) и А ( $0,72 \pm 0,25$  против  $0,53 \pm 0,100$ ,  $p = 0,001$ ) в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о нарушении внутрисердечной гемодинамики, при этом соотношение пиков Е/А различий не имеет ( $p = 0,35$ )

При нормальной диастолической функции на доплерограмме преобладает пик раннего диастолического наполнения, который в 1,5–1,7 раза выше пика позднего наполнения желудочка.

При снижении релаксации миокарда выявляется снижение амплитуды пика Е и увеличение высоты пика А. Отношение Е/А уменьшается до 1 и ниже. Одновременно определяется увеличение времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) более 90–100 мс. Этот тип диастолической дисфункции ЛЖ получил название «замедленной релаксации». Наиболее частыми факторами, ведущими к формированию данного типа диастолической дисфункции ЛЖ, являются хроническая или транзиторная ишемия миокарда у больных ИБС, кардиосклероз любого генеза, гипертрофия миокарда, поражения перикарда, блокады ножек пучка Гиса. У пациентов без патологии соединительной ткани дальнейшее прогрессирование нарушений внутрисердечной гемодинамики приводит к росту давления в ЛП и увеличению предсердно-желудочкового градиента давления во время фазы быстрого наполнения. Происходит значительное ускорение раннего диастолического наполнения желудочка (Е) при одновременном уменьшении скорости кровотока во время систолы предсердия (А). Рост конечно-диастолического давления в ЛЖ способствует ограничению кровотока во время предсердной систолы. Происходит патологическая «псевдонормализация» диастолического наполнения ЛЖ с увеличением значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и уменьшением скорости предсердного наполнения (А). В результате отношение Е/А увеличивается до 1,6–1,8 и более. Эти изменения сопровождаются укорочением фазы изоволюмического расслабления (IVRT) меньше 80 мс.

При синдроме Марфана в отличие от вышеуказанных патологических состояний, несмотря на увеличение жесткости миокарда за счет коллагена, происходит медленное увеличение его в размере, что приводит к более медленному росту пика Е псевдонормализации (не было зарегистрировано ни одного случая псевдонормализации).

#### **Заключение:**

1. У пациентов молодого возраста с СМ отмечается снижение систолической функции левого желудочка (фракции выброса левого желудочка) в сравнении с контролем, не связанное с клапанной патологией и ишемией миокарда ( $64,25 \pm 8,37$  против  $70,53 \pm 5,71$ ,  $p = 0,001$ );

2. У пациентов молодого возраста с СМ отмечаются признаки снижения систолической функции правого желудочка (ССТК) в сравнении с контролем, не связанное с клапанной патологией и ишемией миокарда ( $19,50 \pm 5,24$  против  $21,95 \pm 3,03$ ,  $p = 0,04$ );

3. Пациентов с СМ наблюдается своеобразное увеличение жесткости миокарда (увеличенное время изоволюмического расслабления, увеличение пиков Е и А), что сопровождается диастолической дисфункцией левого желудочка.

4. Увеличение размеров камер сердца, систолическая и диастолическая дисфункция развиваются в молодом возрасте и носят умеренный характер, а также развиваются медленно и асимптоматично.

5. Исключение из группы исследования пациентов с грубой клапанной патологией свидетельствует в пользу первичности кардиомиопатии при СМ.

6. Результаты нашего исследования можно рассматривать как основание для включения патологического состояния миокарда при СМ в качестве генетически обусловленного, связанного с патологией соединительной ткани кардиомиопатии.

#### **Литература**

1. Report of the national heart, lung, and blood institute and national marfan foundation working group on research in marfan syndrome and related disorders / G.D. Pearson [et al.] // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118, № 7. — P. 785–791.

2. Рудой А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани / А.С. Рудой // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 223–226.

3. Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? / P. Matt [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. — 2008. — Vol. 135, № 2. — P. 389–394.

4. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome / P. de Witte [et al.] // *Heart*. — 2011. — Vol. 97, № 24. — P. 2063–2068.

5. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome / J.R. Cook [et al.] // *J. Clin Invest*. — 2014. — Vol. 124, № 3. — P. 1329–1339.

6. Parker, K.K. Extracellular matrix, mechanotransduction and structural hierarchies in heart tissue engineering / K.K. Parker, D.E. Ingber // *Philosoph. Transact. Royal Soc. London B: Biological Sciences*. — 2007. — Vol. 362, № 1484. — P. 1267–1279.
7. Hannigan, G.E. Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease / G.E. Hannigan, J.G. Coles, S. Dedhar // *Circulation Res.* — 2007. — Vol. 100, № 10. — P. 1408–1414.
8. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys [et al.] // *J. Med. Gen.* — 2010. — Vol. 47, № 7. — P. 476–485.
9. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010 / R. Jurcut [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 81–96.
10. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography / S. Kaul [et al.] // *Am. Heart J.* — 1984. — Vol. 107, № 3. — P. 526–531.

## CARDIOMYOPATHY IN MARFAN SYNDROME

*Rudoy A.S., Uryvaev A.M.*

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

Marfan syndrome is an inherited disorder of the connective tissue. Marfan syndrome is characterized by the formation of an aneurysm/dissection of the aortic root at a young age, which is the main cause of death. It is often observed pathology of the heart (myocardium, valvular). Nevertheless, the question of the existence of primary cardiomyopathy in these patients continues to be debated. The aim of the work was based on an assessment of systolic and diastolic myocardial function by echocardiographic method to confirm or deny the presence of primary cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome.

**Keywords:** Marfan syndrome, cardiomyopathy.

Поступила 16.05.2016

## ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ТИПУ НАРУШЕНИЯ РЕЛАКСАЦИИ

*Соловьев Д.А., Пригодина Т.А., Митьковская Н.П.*

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

**Реферат.** Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) по типу нарушения релаксации — субклиническое состояние, которое способно перейти в диастолическую хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Метаболический синдром (МС) — важнейший фактор, определяющий развитие диастолической дисфункции. На сегодняшний день влияние компонентов МС на развитие диастолической дисфункции левого желудочка изучено недостаточно. По данным ряда исследований, нарушения центральной гемодинамики, наблюдаемые при МС, негативно сказываются на состоянии диастолической функции левого желудочка. В то же время диастолическая дисфункция определяет изменения центральной гемодинамики. В статье приведены результаты собственных исследований по изучению особенностей центральной гемодинамики у лиц с МС и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца по типу нарушения релаксации. Определена роль уровней систолического артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) как предикторов нарушения релаксации левого желудочка.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, левый желудочек, нарушение релаксации, метаболический синдром, гемодинамика, предикторы.

**Введение.** В настоящее время хроническая сердечная недостаточность является одной из распространенных причин госпитализации в развитых странах мира среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. По данным ряда исследований, в 30–40% случаев клиника ХСН обусловлена диастолической дисфункцией левого желудочка. Первый тип ДД ЛЖ (нарушение релаксации) характеризуется отсутствием явных клинических проявлений и трудностью диагностики [2].

Метаболический синдром является одним из определяющих факторов развития ДД ЛЖ I типа. Компоненты МС — артериальная гипертензия, нарушения состояния биохимических систем организма (дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, гиперурекимия, изменения гормонального статуса и др.), ожирение — оказывают непосредственное влияние на работу сердечно-сосудистой системы.

По данным ряда исследований, нарушения гемодинамики, наблюдаемые при МС, негативно сказываются на состоянии диастолической функции ЛЖ. В то же время ДД ЛЖ определяет изменения в гемодинамике [4, 9, 10].

По данным исследования Millen и соавт. [6], «удельный вес» влияния гемодинамики на состояние диастолической функции ЛЖ весьма значителен. Так, систолическое артериальное давление (САД) в наибольшей степени коррелировало с ДД ЛЖ независимо от индекса массы миокарда ЛЖ.

По результатам исследования FLEMENGHО у пациентов с ДД ЛЖ оказались достоверно выше показатели ЧСС и САД по сравнению с группой здоровых лиц [5].

Однако на сегодняшний день остаются не до конца изученными механизмы развития диастолических нарушений по типу нарушения релаксации ЛЖ, роль изменения отдельных гемодинамических параметров в формировании ДД ЛЖ. Поиск предикторов и механизмов, приводящих к субклиническим диастолическим изменениям ЛЖ, важен для выявления пациентов с риском развития ХСН, а также своевременной и эффективной терапии диастолических нарушений.

**Цель** работы — изучение особенностей центральной гемодинамики у лиц с МС и ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 31 пациент с МС и латентной ДД ЛЖ (15 мужчин, или 48,4 %; 16 женщин, или 51,6 %; средний возраст — 44,2 года), составившие основную группу исследования, а также 33 пациента с МС (17 мужчин, или 51,5 %; 16 женщин, или 48,5 %; средний возраст — 43,7 года), которые вошли в группу сравнения. Все пациенты были планово госпитализированы в УЗ «4-я городская клиническая больница г. Минска им. Н.Е. Савченко» для проведения бариатрической операции. Критериями исключения явились сопутствующая ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность, врожденные и приобретенные пороки сердца, ФВ ЛЖ < 50%.

Все участники исследования прошли комплексное медицинское и физикальное обследование. Всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в трех режимах: М-, В-модальном и доплеровском на аппарате «Medison SA-8000» при помощи ультразвукового датчика с частотой от 1 до 5 МГц по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [1].

МС диагностировали в соответствии с критериями Международной диабетической федерации (2005) [1]. ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации определяли согласно предложенным диагностическим нормативам Рабочей группы Европейского общества кардиологов при наличии характерных изменений показателей доплер-ЭхоКГ: уменьшение пиковой скорости волны Е (пик  $E < 0,53$  м/с), увеличение пиковой скорости волны А (пик  $A > 0,70$  м/с), уменьшение отношения пиковых скоростей Е/А ( $E/A < 1$ ) [3, 7].

Результаты исследования анализировались на основе программы Statistica 8.0. Числовые результаты представлены в виде среднего значения (М) и ошибки репрезентативности (m). Для сравнения данных между группами применяли t-критерий Стьюдента. Оценка взаимосвязи двух исследуемых групп проводилась вычислением коэффициента корреляции Пирсона (Pearson, r). Достоверными считались результаты при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлены данные о возрасте и основных антропометрических показателях (индекс массы тела — ИМТ, окружность талии — ОТ) исследуемых групп пациентов, а также средние значения основных показателей диастолической функции ЛЖ.

Таблица 1. — Клиническая характеристика обследуемых лиц и значения основных доплер-ЭхоКГ показателей трансмитрального кровотока

Показатель, М±m	Основная группа (МС + ДД ЛЖ), n = 31	Группа сравнения (МС), n = 33
Возраст, годы	44,16±1,69	43,73±1,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	54,33±1,41	50,80±1,69
ОТ, см	161,06±2,40*	140,48±3,57
<i>Доплер-ЭхоКГ показатели трансмитрального кровотока</i>		
пик Е, м/с	0,52±0,03**	0,84±0,11
пик А, м/с	0,71±0,03*	0,55±0,03
Е/А	0,72±0,02**	1,37±0,03
Примечания: 1 — * — достоверность различия показателей при $p < 0,05$ . 2 — ** — достоверность различия показателей при $p < 0,01$ .		

Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту и полу. Средний показатель ОТ в группе «МС + ДД ЛЖ» оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. В результате анализа установлена тенденция к увеличению ИМТ в группе лиц с МС и ДД ЛЖ I типа.

В основной группе нами установлены достоверно более высокие значения показателей САД, диастолического артериального давления (ДАД), среднего артериального давления (АДср.) и пульсового давления (ПД), чем в группе сравнения (таблица 2).

Нами также выявлено статистически значимое увеличение ЧСС ( $p < 0,01$ ) и уменьшение конечно диастолического объема (КДО) ЛЖ ( $p < 0,01$ ) в группе «МС + ДД ЛЖ» по сравнению с «МС». В основной группе отмечалось достоверное уменьшение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ. Установлено статистически значимое небольшое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ в группе лиц с МС и ДД I типа по сравнению с группой пациентов без диастолических нарушений при наличии МС.

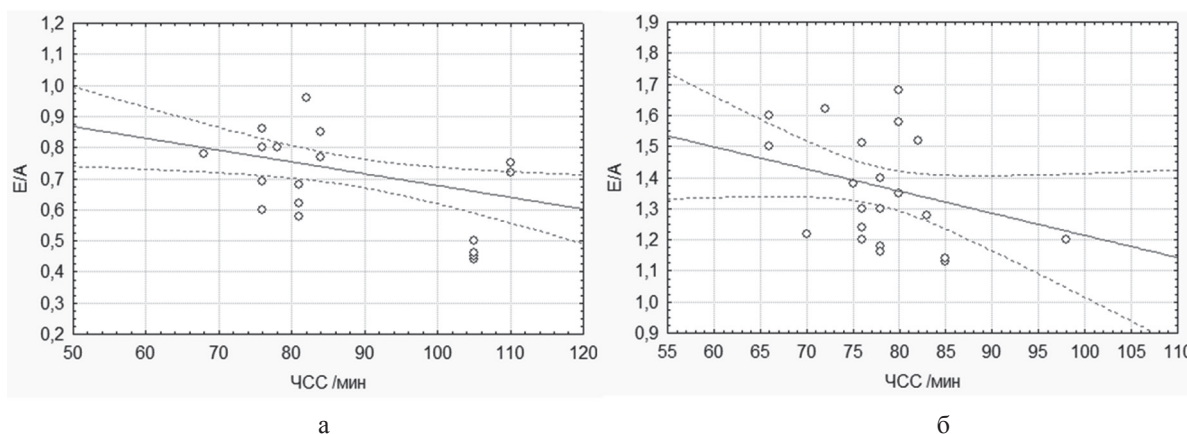
Таблица 2 — Показатели гемодинамики у пациентов с МС

Показатель, М±m	Основная группа (МС + ДД ЛЖ), n = 31	Группа сравнения (МС), n = 33
САД, mmHg	153,84±1,77*	145,61±2,15
ДАД, mmHg	95,68±0,66*	92,09±1,20
АДср., mmHg	115,06±0,95*	109,93±1,46
ПД, mmHg	58,16±1,41*	53,52±1,29
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	87,84±2,64**	77,61±1,27
КДО, мл	139,42±5,66*	155,73±5,91
КСО, мл	50,87±2,64*	60,18±3,73
УО, мл	88,45±3,10	95,00±2,92
МОК, л/мин	7,79±2,02	7,35±1,35
ФВ, %	65,73±1,06*	61,70±0,97

Примечание — \* — достоверность различия показателей при  $p < 0,05$ ; \*\* — при  $p < 0,01$ .

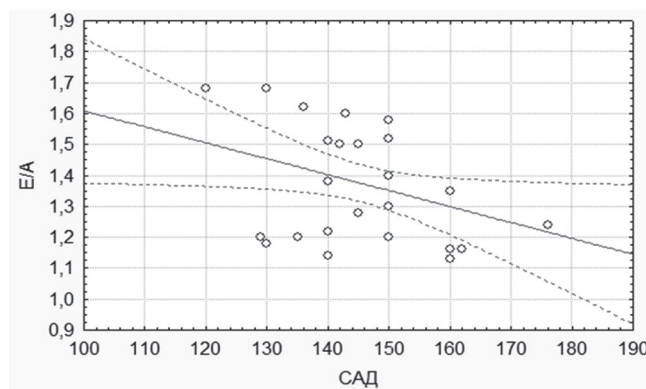
В ходе анализа данных установлена тенденция к снижению ударного объема (УО) в группе «МС + ДД ЛЖ» по сравнению с группой «МС». Статистически значимых различий показателей минутного объема кровотока (МОК) в обеих группах выявлено не было.

С целью определения взаимосвязи между показателями ДД ЛЖ и гемодинамики нами проведен корреляционный анализ, в результате которого установлена достоверная отрицательная связь между ЧСС и соотношением Е/А (рисунок 1) в основной группе исследования ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе сравнения ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1. — Корреляционная связь ЧСС и соотношения Е/А:**  
А) в группе «МС+ДД ЛЖ»; Б) в группе «МС»

Также выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь показателей САД и соотношения Е/А ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) в группе сравнения (рисунок 2).



**Рисунок 2. — Корреляционная связь САД и соотношения Е/А в группе «МС»**

Полученные результаты позволяют предположить, что увеличение ЧСС при развитии нарушения релаксации ЛЖ является одним из возможных компенсаторных механизмов, направленных на сохранение параметров сердечного выброса — МОК, ФВ, УО, который поддерживает перфузию органов и тканей. В то же время увели-

чение ЧСС коррелирует с уменьшением соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока E/A, что говорит об отрицательном влиянии тахикардии на диастолическую функцию ЛЖ. Таким образом, изменения показателей ЧСС связаны с изменениями соотношения E/A, характеризующего состояние диастолической функции ЛЖ. Увеличение ЧСС благоприятствует развитию ДД ЛЖ I типа у лиц с МС.

Отрицательная корреляционная связь значений САД и соотношения E/A у лиц с МС и еще не развившимся нарушением релаксации ЛЖ дает основание также полагать об отрицательном влиянии уровня САД на развитии ДД ЛЖ I типа.

**Заключение.** У лиц с МС и ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации выявлены следующие особенности центральной гемодинамики: более высокие значения САД, ДАД, ПД, АД<sub>ср</sub>, ЧСС и ФВ по сравнению с группой лиц без ДД ЛЖ, но имеющих МС. У пациентов с ДД ЛЖ по типу нарушения релаксации и МС отмечены более низкие значения КДО и КСО, чем у лиц, имеющих МС без сопутствующей ДД ЛЖ. В ходе исследования установлено, что изменения уровней ЧСС и САД у лиц с МС связаны с изменением значений соотношения пиковых скоростей трансмитрального кровотока E/A — показателем, характеризующим состояние диастолической функции ЛЖ. Таким образом, увеличение САД и ЧСС благоприятствуют развитию ДД ЛЖ I типа у пациентов с МС.

#### Литература

1. Митьковская, Н.П. Сердце и метаболический риск / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.И. Данилова. — Минск: Беларус. навука, 2008. — 277 с.
2. Никитин, Н.П. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности / Н.П. Никитин, А.Л. Аляви // Кардиология. — 1998. — Т. 3. — Р. 56–61.
3. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study / L. Caballero [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2015. — Vol. 16, № 9. — P. 1031–1041/
4. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to the presence of diastolic dysfunction / J.M. Krepp [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. — 2014. — Vol. 19, № 6. — P. 552–560.
5. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova [et al.] // Circ Heart Fail. — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 105–112.
6. Relative impact of blood pressure as compared to an excess adiposity on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample with a high prevalence of obesity / A.M. Millen [et al.] // J. Hypertens. — 2014. — Vol. 32, № 12. — P. 2457–2464.
7. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 107–133.
8. Owan, T.E. Epidemiology of diastolic heart failure / T.E. Owan, M.M. Redfield // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2005. — Vol. 47, № 5. — P. 320–332.
9. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis / V. Parisi [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 186. — P. 167–169.
10. Dysglycemia and dyslipidemia models in nonhuman primates: Part I. Model of naturally occurring diabetes / X. Wang [et al.] // J. Diabetes Metab. — 2015. — S. 13:010. — doi:10.4172/2155-6156.

### THE FEATURES OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION BY TYPE OF THE VIOLATION OF RELAXATION

*Solovyov D. A., Prygodina T. A., Mitkovskaya N.P.*

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

Left ventricular diastolic dysfunction by type of the violation of relaxation — subclinical state, which is capable to move in diastolic congestive heart failure. Metabolic syndrome (MS) is the most important factor in determining the development of diastolic dysfunction. The influence of the components of MS on the development of the left ventricular diastolic dysfunction has been insufficiently studied to date. According to several studies disturbances of central hemodynamics observed in the MS have a negative impact on the state of left ventricular diastolic function. At the same time diastolic dysfunction determines the changes in central hemodynamics. The article presents our research results of the features of central hemodynamics in patients with MS and diastolic dysfunction of the left ventricle by type of the violation of relaxation. The role of systolic blood pressure and heart rate levels was revealed as predictors of the left ventricle violation of relaxation.

**Keywords:** left ventricular, diastolic dysfunction, the violation of relaxation, metabolic syndrome, hemodynamics, predictors.

# АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Сукало А.В., Прилуцкая В.А.

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

**Реферат.** В статье представлены результаты мониторинга физического развития доношенных детей крупновесных к сроку гестации, проведена оценка прямых и производных (индекс массы тела, коэффициент гармоничности, Z-score) антропометрических показателей в зависимости от пола детей. При расчете индекса массы тела и показателя Z-score параметров физического развития использовался антропометрический калькулятор программы WHO Anthro 3.2.2. Отражены основные тенденции физического развития детей с крупной массой тела в динамике первого года жизни.

**Ключевые слова:** новорожденный, крупновесный к сроку гестации, физическое развитие, мониторинг.

**Введение.** Физическое развитие (ФР) детей — совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процессы его роста и созревания, обусловлено наследственными факторами в конкретных условиях среды, ухода и воспитания [1]. Оценка роста и физического развития является основным способом скрининга, используемым для оценки здоровья ребенка и правильности его питания. Антропометрия как наиболее универсальный, широко применяемый, атравматичный метод позволяет оценить пропорции, размер и состав тела ребенка в динамике наблюдения. Мониторинг и оценка антропометрических показателей имеет особое значение для детей, рожденных маловесными и крупными [2]. При достижении показателей нормального гармоничного развития высока вероятность того, что ребенок здоров и правильно питается. Выявление отклонений физического статуса ребенка от нормы по данным обследования свидетельствует о нарушении процессов развития и сигнализирует о необходимости диагностического наблюдения и коррекции питания. Таким образом, важность оценки развития состоит в том, что это принципиальный элемент скрининга, в ходе которого оценивается общее благополучие ребенка и успешность вскармливания, выявляются отклонения физического развития, а также контролируется состояние детей с расстройствами, связанными с продолжительностью беременности и ростом плода (P05-P08).

Одним из методов оценки ФР признан метод сигмальных отклонений [2], при котором соматометрические показатели ребенка сопоставляют с данными сигмальных таблиц, включающих среднеарифметические значения признаков для определенной возрастно-половой группы и соответствующие величины среднеквадратических отклонений.

**Цель работы** — анализ особенностей динамики антропометрических показателей детей с крупной массой тела при рождении в динамике первого года жизни.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование проведено на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Группу наблюдения составили 296 доношенных детей, рожденных в 2014–2015 гг. Дети разделены на 2 группы с учетом массы тела при рождении: основная — с массой тела более 4000 г, сравнения — от 3000 до 3600 г. Гестационный возраст детей сравниваемых групп не имел отличий (39,3±0,9 и 39,0±0,9 недели,  $p = 0,853$ ). Критерии исключения: множественные врожденные пороки развития, хромосомные болезни, гемолитическая болезнь новорожденных. В группе крупновесных младенцев достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) рождались мальчики. Внутри групп статистической обработке подвергнуты следующие данные: масса и длина тела, окружность головы ( $O_{гол}$ ), окружность груди ( $O_{гр}$ ), индекс массы тела (ИМТ) и показатель Z-score, отражающий стандартное отклонение ( $\sigma$ ) исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. В зависимости значений Z-score различают среднее ( $\pm 1\sigma$ ), выше среднего ( $+1\sigma - +2\sigma$ ), высокое ( $> +2\sigma$ ), ниже среднего ( $< -1\sigma$ ) и низкое ( $< -2\sigma$ ) ФР. ИМТ и показатели Z-score рассчитаны с помощью программы ВОЗ Anthro3.2.2 [3]. Гармоничность развития оценена по коэффициенту гармоничности (КГ), рассчитанному по следующей формуле [2]:

$$КГ = m / L^3 \text{ (кг/м}^3\text{)},$$

где  $m$  — масса тела при рождении;

$L$  — длина тела при рождении.

При анализе динамики ФР в исследуемых группах оценены прибавки массы и длины тела,  $O_{гол}$  за временные интервалы — 1; 3; 6 и 12 мес. Группы обследованных детей были сопоставимы по видам вскармливания, длительности грудного вскармливания. Статистическая обработка материала осуществлена с помощью пакета программ «StatSoft Statistica 7.0».

**Результаты и их обсуждение.** У макросомов были достоверно выше антропометрические показатели: масса тела ( $p < 0,0001$ ), длина тела ( $p < 0,0001$ ),  $O_{гол}$  ( $p < 0,0001$ ),  $O_{гр}$  ( $p < 0,0001$ ) (таблица 1). ИМТ также был достоверно выше у крупновесных детей ( $p < 0,0001$ ). Z-score массы тела к возрасту макросомов составил  $1,97 \pm 0,51\sigma$ , у новорожденных группы сравнения —  $0,14 \pm 0,49\sigma$  ( $p < 0,001$ ). Показатели массы тела при рождении новорожденных основной группы превышали 90 перцентиль и составили  $96,19 \pm 2,98$  перцентиль, что было достоверно выше аналогичного показателя детей группы сравнения ( $54,72 \pm 17,45$ ,  $p < 0,0001$ ).



Таблица 1. — Показатели ФР при рождении у обследованных детей, М± m

Показатель	Основная группа, n = 155	Группа сравнения, n = 141	P
Масса тела, г	4350,9±281,8	3365,6±236,8	<0,0001
Z-score массы тела к возрасту, $\sigma$	1,97±0,51	0,14±0,49	<0,0001
Длина тела, см	55,82±1,59	52,21±1,60	<0,0001
Z-score длины, $\sigma$	3,26±0,87	1,41±0,86	<0,0001
Окружность головы ( $O_{гол}$ ), см	36,54±1,31	34,60±1,08	<0,0001
Окружность груди ( $O_{гр}$ ), см	35,64±33,34	33,34±1,01	<0,0001
КГ, кг/м <sup>3</sup>	25,06±1,84	23,71±1,78	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	13,99±0,78	12,36±0,74	<0,0001
Z-score ИМТ, $\sigma$	0,43±0,56	-0,88±0,65	<0,0001

Внутригрупповой анализ по половому признаку производных показателей ФР детей основной группы при рождении выявил некоторые особенности. Так, крупновесные девочки имели значимо более высокие показатели по сравнению с мальчиками: Z-score массы тела к возрасту ( $2,19\pm 0,44\sigma$  и  $1,90\pm 0,51\sigma$ ,  $p = 0,0015$ ) и Z-score длины тела ( $3,58\pm 0,82\sigma$  и  $3,15\pm 0,86\sigma$ ,  $p = 0,0065$ ), однако Z-score ИМТ в группах сравнения не отличался ( $0,45\pm 0,66\sigma$  и  $0,42\pm 0,54\sigma$ ,  $p = 0,7912$ ).

Соматометрические показатели 98 младенцев основной группы в возрасте 1 мес. сохранялись достоверно более высокими по сравнению с детьми группы сравнения (таблица 2). Средняя масса тела макросомов в данный возрастной период составила  $5026,3\pm 396,8$  г, длина тела —  $58,00\pm 1,30$  см,  $O_{гол}$  —  $38,41\pm 0,95$  см и  $O_{гр}$  —  $37,34\pm 1,29$  см. Аналогичные показатели у детей группы сравнения достоверно отличались и составили соответственно  $4397,2\pm 581,3$  г,  $55,51\pm 1,98$  см,  $37,26\pm 1,12$  см,  $36,27\pm 1,70$  см. Однако средняя прибавка массы тела за первый месяц жизни составила  $716,70\pm 358,2$  г и была ниже аналогичного показателя детей группы сравнения ( $1034,7\pm 543,9$  г,  $p < 0,0001$ ).

Таблица 2. — Показатели ФР детей обследованных групп в возрасте 1 мес. жизни, М± m

Показатель	Основная группа, n = 98	Группа сравнения, n = 63	p
Массатела, г	5026,3±396,8	4397,2±581,3	<0,0001
Прибавка массы тела, г	716,7±358,2	1034,7±543,9	<0,0001
Z-score массы тела к возрасту, $\sigma$	0,97±0,59	-0,25±0,67	<0,0001
Длина тела, см	58,00±1,30	55,51±1,98	<0,0001
Прибавка длины, см	2,44±0,93	3,16±1,88	0,0021
Z-score длины, $\sigma$	1,79±0,68	0,30±0,82	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	14,94±1,03	14,23±1,31	0,0002
Z-score ИМТ, $\sigma$	0,04±0,75	-0,59±0,82	<0,0001
КГ, кг/м <sup>3</sup>	25,77±1,95	25,65±2,33	0,7123
$O_{гол}$ , см	38,41±0,95	37,26±1,12	<0,0001
Прибавка $O_{гол}$ , см	1,93±1,13	2,50±1,15	0,0031
$O_{гр}$ , см	37,34±1,29	36,27±1,70	<0,0001

Крупновесные девочки характеризовались более высокими показателями по сравнению с мальчиками: Z-score массы тела к возрасту ( $1,18\pm 0,49\sigma$  и  $0,86\pm 0,56\sigma$ ,  $p = 0,0262$ ) и Z-score длины тела ( $2,15\pm 0,55\sigma$  и  $1,69\pm 0,68\sigma$ ,  $p = 0,0085$ ).

Антропометрический мониторинг у 90 трехмесячных детей основной группы продемонстрировал достоверно более высокие средние значения показателей ФР при сопоставлении с детьми группы сравнения (таблица 3). Средняя масса тела обследованных детей в возрасте 3-х мес. жизни составила  $7090,9\pm 771,3$  г, длина тела —  $64,18\pm 2,00$  см,  $O_{гол}$  —  $41,50\pm 0,93$  см и  $O_{гр}$  —  $41,70\pm 1,71$  см. Однако темпы ФР не имели различий. Средняя прибавка массы тела за 3 мес. составила  $2950,9\pm 1258,9$  г, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя детей группы сравнения ( $2860,1\pm 607,6$  г,  $p = 0,6152$ ). Средняя прибавка  $O_{гол}$  за 3 мес. у макросомов была  $5,19\pm 1,49$  см, у младенцев группы сравнения —  $5,74\pm 1,40$  см ( $p = 0,0558$ ). В 3 мес. жизни крупновесные при рождении девочки не имели значимых различий всех анализируемых антропометрических характеристик при сравнении с крупновесными при рождении мальчиками.

Таблица 3. — Показатели ФР детей обследованных групп в возрасте 3-х мес. жизни, М± m

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Масса тела, г	7090,9±771,3	6234,5±656,5	<0,0001
Прибавка массы тела, г	2950,9±1258,9	2860,1±607,6	0,6152
Z-score массы тела к возрасту, σ	1,08±0,88	0,05±0,70	<0,0001
Длина тела, см	64,18±2,00	61,87±2,55	<0,0001
Прибавка длины, см	8,64±2,27	9,54±2,71	0,0379
Z-score длины, σ	1,55±0,96	0,48±0,97	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,23±1,65	16,27±1,29	0,0003
Z-score ИМТ, σ	0,31±1,05	-0,32±0,82	0,0002
КГ, кг/м <sup>3</sup>	26,89±2,85	26,36±2,54	0,261
O <sub>гол</sub> , см	41,50±0,93	40,49±1,08	<0,0001
Прибавка O <sub>гол</sub> , см	5,19±1,49	5,74±1,40	0,0558
O <sub>гр</sub> , см	41,70±1,71	40,48±1,49	0,0002

В возрасте 6 мес. жизни у крупновесных детей были достоверно выше средние показатели массы тела (p = 0,0003) и ИМТ (p = 0,0007) (таблица 4).

Таблица 4. — Показатели ФР детей обследованных групп в возрасте 6 мес. жизни, М± m

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Масса тела, г	8831,4±920,0	7919,1±917,6	0,0003
Прибавка массы тела, г	4522,9±968,6	4524,6±910,3	0,9943
Z-score массы тела к возрасту, σ	1,38±0,77	0,26±0,70	0,0000
Длина тела, см	69,27±2,51	68,90±3,75	0,2804
Прибавка длины, см	13,97±2,41	15,83±3,77	0,0240
Z-score длины, σ	1,336±0,89	0,52±0,96	0,0013
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,40±1,43	16,96±1,66	0,0007
Z-score ИМТ, σ	0,83±0,62	-0,05±0,86	0,0003
КГ, кг/м <sup>3</sup>	26,58±2,33	24,91±3,12	0,0208
O <sub>гол</sub> , см	43,80±1,11	43,50±1,17	0,3853
Прибавка O <sub>гол</sub> , см	8,64±1,03	8,41±2,50	0,7006
O <sub>гр</sub> , см	44,91±1,65	44,19±1,71	0,1536

Темповые характеристики ФР крупновесных детей имели ряд особенностей. Так, прибавка массы тела за анализируемый 6-месячный интервал составила 4522,9±968,6 г и не имела различий с младенцами группы сравнения, а прибавка длины тела оказалась ниже (13,97±2,41 и 15,83±3,77 см, p = 0,0240). Результаты анализа распределения показателей ФР детей с крупной массой при рождении в зависимости от пола младенцев продемонстрировали отсутствие гендерных различий данных характеристик в 6 мес. жизни.

Антропометрические показатели 29 годовалых младенцев основной группы сохранялись достоверно более высокими по сравнению с детьми группы сравнения (таблица 5).

Таблица 5. — Характеристика обследованных детей в возрасте 12 мес. жизни, М± m

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Масса тела, г	11989,3±1315,8	10562,3±1115,8	0,0039
Прибавка массы тела, г	7584,2±1255,8	7177,0±1160,6	0,3588
Z-score массы тела к возрасту, σ	1,95±1,05	0,98±0,84	0,0057
Перцентиль	88,49±14,99	77,90±21,35	0,1869
Z-score массы тела к длине, σ	1,69±0,99	0,68±0,99	0,0081
Перцентиль	87,56±14,88	68,38±26,56	0,0341
Длина тела, см	79,17±3,32	77,52±3,48	0,1902
Прибавка длины, см	23,75±3,62	25,13±4,68	0,3904
Z-score длины, σ	1,56±1,34	1,07±1,18	0,2777

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Перцентиль	78,61±20,90	74,12±24,67	0,6236
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,97±1,62	17,62±1,99	0,0520
Z-score ИМТ, σ	1,46±1,02	0,51±1,08	0,0177
Перцентиль	83,51±17,84	62,84±29,58	0,0418
КГ, кг/м <sup>3</sup>	24,01±2,37	22,82±3,17	0,2647
O <sub>гол</sub> , см	46,23±0,72	45,58±1,67	0,2303
Прибавка O <sub>гол</sub> , см	10,23±1,06	10,78±2,05	0,4186
O <sub>гр</sub> , см	48,00±0,95	47,13±1,61	0,1114

У крупновесных детей в возрасте 1 года были выше средние показатели массы тела (у детей основной группы — 11989,3±1315,8 г, у младенцев группы сравнения — 10562,3±1115,8 г, p = 0,0039). Не выявлено различий в остальных анализируемых антропометрических средних показателях. Однако сохранялись достоверные различия производных показателей физического развития (Z — score массы тела к возрасту, Z — score массы тела к росту, Z — score ИМТ).

#### Заключение:

1. Показатели массы тела доношенных детей, рожденных с массой более 4000 г, превышали 90 перцентиль и составили 96,19±2,98 перцентиль, что достоверно выше показателя детей группы сравнения (54,72±17,45, p<0,0001).

2. При рождении выявлены значимо более высокие уровни Z-score массы тела для возраста, Z-score длины тела и Z-score ИМТ у крупновесных новорожденных по сравнению с показателями детей группы сравнения. При этом средние значения Z-score массы составили 1,97±0,51σ против 0,14±0,49σ детей группы сравнения (p<0,0001). В 1 и 3 мес. жизни у детей с крупной массой тела при рождении сохранялись высокие значения Z-score массы и Z-score длины тела, однако уже с конца неонатального периода показатели Z-score массы тела были ниже значений при рождении. Z-score ИМТ новорожденных с крупной массой тела первоначально составил 0,43±0,56σ, к 6 мес. жизни стал достоверно выше первоначального значения (0,83±0,62σ), к 1 году жизни достиг значений 1,46±1,02σ.

3. Крупновесные девочки при рождении характеризовались более высокими показателями Z-score массы (p = 0,0015) и Z-score длины тела (p = 0,0065) по сравнению с мальчиками. С 3 мес. жизни достоверных различий анализируемых показателей по гендерному признаку не выявлено.

4. Программа ВОЗ Anthro удобна в применении, оптимизирует оценку ФР у новорожденных и детей на 1 году жизни, значительно облегчает работу врача-неонатолога и врача-педиатра.

#### Литература

1. Баранов, А.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.Р. Кучма. — М.: Науч. центр здоровья РАМН, 2008. — 215 с.

2. Большевесные новорожденные дети: проблемы и реабилитация: метод. рекомендации / Г.Ф. Елиневская, А.К. Ткаченко, Б.Л. Елиневский; Бел. гос. мед. ун-т. — Минск: БГМУ, 2002. — 22 с.

3. The WHO ChildGrowthStandards [Электронный ресурс] / World Health Organization. — Режим доступа: <http://www.who.int/childgrowth>. — Дата доступа: 22.02.2016.

### ANTHROPOMETRIC MONITORING OF LARGE FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS ON THE FIRST YEAR OF LIFE

*Sukala A.V., Prilutskaya V.A.*

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

The article presents the results of monitoring of the physical development of term large for gestational age infants. Also the direct and derivatives (body mass index, harmony coefficient, Z-score) anthropometric parameters, depending on the children's sex, were assessed. We used anthropometric calculator program WHO Anthro 3.2.2. for calculating body mass index and Z-score of physical development parameters. The basic trend of physical development of children with a big body weight were reflected in the dynamics of the first year of life.

**Keywords:** newborn, large for gestational age, physical development, monitoring.

Поступила 08.06.2016

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИИ ЭМАЛИ ЗУБОВ *IN VITRO*

Тарасенко О.А.<sup>1</sup>, Халецкая С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский национальный технический университет», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В последнее время наблюдается увеличение распространенности эрозии зубов, что обосновывает актуальность разработки методов ее профилактики и лечения. Считают, что возникновение эрозии обусловлено употреблением в пищу большого количества плодов цитрусовых и их соков. Из удаленных моляров и премоляров человека изготовлено 40 образцов, зафиксированных эпоксидной смолой в цилиндрических формах. Проведена шлифовка и полировка образцов, покрытие периферических частей изолирующим лаком. Исследована эффективность различных препаратов кальция и фтора («R.O.C.S. Medical Minerals», «MI Paste Plus», «Tooth Mousse», «Aquafresh», «Herbal», «Трифторид», «Fluocal solute») при погружении образцов в напиток «CocaCola» в течение 5 мин 4 раза в день 7 дней. Глубину бороздок оценивали с помощью профилографа. Наименьшая глубина деминерализации установлена у образцов, обработанных «R.O.C.S. Medical Minerals» и «MI Paste Plus», статистически значимые различия между препаратами не установлены.

**Ключевые слова:** эрозия зубов, реминерализация.

**Введение.** Некариозные поражения зубов являются актуальной проблемой современной стоматологии. За последние десятилетия распространенность этих заболеваний значительно возросла преимущественно за счет дефектов, возникающих после прорезывания зубов, в т. ч. и за счет эрозии зубов [1, 2]. Считают, что ее возникновение обусловлено употреблением в пищу большого количества плодов цитрусовых и их соков. При этом происходит поверхностная деминерализация твердых тканей зубов. Неорганическая часть эмали состоит в основном из нестехиометрического апатита. Многие кристаллы твердых тканей зуба имеют различные дефекты строения. Эти обстоятельства способствуют повышению кислотной растворимости эмали, для устранения которой предложено использовать реминерализующие препараты, в основном соединения фтора. Их действие основано на замещении гидроксид иона в молекуле гидроксиапатита на фтор и образовании фторапатита, более устойчивого к кислотной деминерализации. При увеличении уровня pH из-за меньшей растворимости в кислотах первым в осадок выпадает фторапатит. При дальнейшем возрастании значения pH осаждаются гидроксиапатит и другие формы апатитов.

Вопросы профилактики и лечения эрозии зубов занимают значимое место в клинической практике.

Имеется опыт успешного лечения эрозии методом сочетанных аппликаций растворов кальция (10% раствор глюконата кальция) и растворов фторидов (2% раствор фторида натрия (20000 ppm)). Этим достигается реминерализация частично деминерализованных твердых тканей зуба и стабилизация патологического процесса. Аппликация длится 20–25 мин. Лечение пациентов проводится ежедневно или через день. Курс лечения составляет 15–20 процедур. Отрицательная сторона этой схемы лечения — необходимость неоднократного посещения врача-стоматолога.

В 90-х гг. XX в. был отмечен положительный эффект домашнего использования фторсодержащих зубных паст с высокой концентрацией фтора — 2500 ppm.

В Российской Федерации несколько лет назад стали производить гель для укрепления зубов «R.O.C.S. Medical Minerals», содержащий биодоступные соединения кальция (кальция глицерофосфат), фосфора, магния (магния хлорид), йода, витаминов B1 и B2, участвующих в регуляции минерального обмена. Комплекс полисахаридов обеспечивает адгезию состава к зубам и длительную экспозицию минерального комплекса. Гель предназначен для профилактики и лечения начальных форм кариеса, лечения повышенной чувствительности зубов, несмотря на отсутствие фтора в его составе.

В 2007 г. компания GC представила новый препарат «Tooth Mousse» — это крем-паста на водной основе, содержащая RECALDENT (CPP-ACP казеин фосфопептид — аморфный кальций фосфат). Препарат содержит биодоступный кальций и фосфор, предназначен для реминерализующей терапии при начальных формах кариеса, а также для усиления слюноотделения у пациентов с эрозией зубов, ксеростомией. Его преимущества заключаются в менее продолжительном воздействии на зубы (5 мин) и возможности домашнего применения. Позже компания представила крем для реминерализации «MI Paste Plus», в состав которого кроме RECALDENT входит фтор в концентрации 900 ppm. Среди показаний к его применению указаны эрозия зубов и кислая среда в полости рта, например, при гастроэзофагеальном рефлюксе. Способ применения аналогичен таковому у препарата «Tooth Mousse». Следует отметить, что согласно рекомендациям ВОЗ, стратегия постоянного применения низких доз фторидов более предпочтительна по сравнению с редким воздействием высоких доз. Кроме того, Европейская комиссия рекомендует ограничить концентрацию фтора в пасте, поступающей в свободную продажу, до 1500 ppm.

За рубежом в научных исследованиях для реминерализации эрозивных поражений активно используются фторид и титан олова, однако используемые концентрации высоки и полученные результаты неоднозначны. Описаны негативные эффекты фторида олова: неприятный вкус, возможность изменения цвета зубов, раздражение тканей периодонта.

В 70-е гг. XX в. проф. А. Кнаппвост предложил метод глубокого фторирования твердых тканей зубов, но широкое клиническое применение данный способ местной фторпрофилактики получил лишь спустя несколько десятилетий. Доступным по цене является препарат «Трифторид», производимый российской фирмой «Омега-

дент». Жидкость содержит фтористый медно-магниевого комплекс, фтористый силикатно-магниевого комплекс. Суспензия содержит гидроксид кальция. При глубоком фторировании с помощью данного препарата в поверхностных порах зуба происходит распад комплексных солей, что приводит к образованию кристаллов фторида магния, фтористого кальция, гидроксифтористой меди, объединенных в геле кремниевой кислоты. Благодаря присутствию ионов фтора в эмали повышается концентрация гидроксифторапатита и фторапатита. Фториды кальция и магния заполняют пространство между гидроксиапатитами эмалевых призм. Показания к применению «Трифторида» включают кариес, некариозные поражения, такие как клиновидный дефект и эрозия, повышенная чувствительность зубов и др.

Применение жидкости «Fluocal solute» (10000 ppm) является традиционным подходом в лечении и профилактике кариеса, несмотря на то, что минерализация кариозных пятен при использовании высоких концентраций фтора происходит на периферии пятна, а при нанесении низких — в центре поражения.

Важным вопросом является режим нанесения реминерализующего препарата. Рекомендации чистить зубы фторпастой или использовать ополаскиватель до употребления кислых продуктов не находят применения в практике, т. к. в этом случае пациенты отмечают нарушение восприятия вкуса.

**Цель работы** — оценка эффективности применения реминерализующих препаратов в профилактике и лечении эрозии эмали *in vitro*.

**Материалы и методы.** У удаленных моляров и премоляров человека алмазным бором турбинным накопником с водовоздушным охлаждением отделяли коронки от корней и распиливали их пополам. Полученные половинки коронок фиксировали вестибулярной стороной в цилиндрические пластмассовые формы диаметром 20 мм и высотой 15 мм с помощью эпоксидной смолы. После отверждения смолы проводили влажную шлифовку и полировку зафиксированных образцов наждачной бумагой, последовательно уменьшая степень абразивности от 600 до 1000, используя при этом пасту карбида кремния с частицами размером 5 мкм [3]. Периферические части образца покрывали изоляционным лаком так, чтобы непокрытой осталась центральная часть. В каждой группе было по 5 образцов. Подготовленные образцы выдерживали в напитке «CocaCola» в течение 5 мин 4 раза в день 7 дней. В группе сравнения (1) после каждого цикла деминерализации образцы промывали водой и выдерживали в ней 30 мин. В группах исследования образцы обрабатывали следующим образом: группа № 2 — гель для укрепления зубов «R.O.C.S. Medical Minerals» наносили на 5 мин после каждого цикла деминерализации, убирали излишки, выдерживали 30 мин, группа № 3 — крем для реминерализации «MI Paste Plus» (900 ppm) наносили на 5 мин после каждого цикла деминерализации, убирали излишки, выдерживали 30 мин, группа № 4 — крем-пасту «Tooth Mousse» наносили на 5 мин после каждого цикла деминерализации, убирали излишки, выдерживали 30 мин, группа № 5 — зубную пасту «Aquafresh» (1450 ppm) наносили на 3 мин после каждого цикла деминерализации, убирали излишки, выдерживали 30 мин, группа № 6 — образцы погружали в ополаскиватель для полости рта «Herbal» (450 ppm) после каждого цикла деминерализации, группа № 7 — перед моделированием эрозии однократно наносили «Трифторид» на 3 мин, группа № 8 — перед моделированием эрозии однократно наносили жидкость «Fluocal solute» (10000 ppm) на 10 мин.

По завершении моделирования эрозии удаляли изоляционный лак и оценивали глубину образовавшихся бороздок путем ощупывания поверхности образца измерительной иглой профилографа-профилометра тип А1 модели 252 (завод «Калибр») в направлении, перпендикулярном продольной оси образовавшейся бороздки. Результаты обрабатывали методами непараметрической описательной статистики и с помощью критерия Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** Глубина деминерализации в группах составила: сравнения — 20 (20; 20) мкм, «R.O.C.S. Medical Minerals» — 10 (10; 10) мкм, «MI Paste Plus» — 10 (10; 10) мкм, «Tooth Mousse» — 20 (20; 20) мкм, «Aquafresh» — 20 (20; 20) мкм, «Herbal» — 20 (20; 20) мкм, «Трифторид» — 15 (15; 20), «Fluocal solute» — 20 (20; 20) мкм.

В результате сравнения наименьшая глубина деминерализации установлена у образцов, обработанных «R.O.C.S. Medical Minerals» ( $p < 0,05$ ) и «MI Paste Plus» (900 ppm) ( $p < 0,01$ ). Различий между «R.O.C.S. Medical Minerals» и «MI Paste Plus» не установлено ( $p > 0,05$ ). Упоминания геля для укрепления зубов «R.O.C.S. Medical Minerals» в зарубежных источниках нами не найдено, поэтому сравнение полученных данных с результатами зарубежных коллег затруднено. В русскоязычной литературе отмечено повышение эмалевой резистентности к деминерализации на 27% после его применения в течение 1 мес.

Сведения об эффективности крема для реминерализации «MI Paste Plus» разноречивы. Так, одно исследование свидетельствует об отсутствии положительного эффекта применения этого препарата [7], другое — о его наличии [5]. Следует отметить, что Wang X. et al. (2011) изучали микротвердость образцов, изготовленных из зубов человека, подвергшихся деминерализации апельсиновым соком, а не глубину деминерализации. Маја А.М. et al. (2014) определяли потерю минеральных веществ с помощью конфокального лазерного микроскопа, сравнивая трехмерное изображение образца до и после обработки 0,5% раствором лимонной кислоты ( $pH = 2,8$ ) и нанесения «MI Paste Plus», что в большей степени соответствует нашему эксперименту. Согласно полученным нами данным, глубина деминерализации эмали уменьшается в 2 раза при его нанесении после каждой кислотной атаки даже при невысокой концентрации фтора — 900 ppm.

Отсутствие положительного эффекта применения крем-пасты «Tooth Mousse», установленное в нашем эксперименте, скорее всего обусловлено отсутствием содержания фтора и совпадает с данными зарубежных коллег [7]. Wang X. et al. (2011) не выявили различий микротвердости образцов, обработанных «Tooth Mousse» и группы сравнения, подвергавшейся только деминерализации, причем микротвердость не зависела от способа

нанесения — до или после кислотной атаки. Видимо, реминерализация, выявленная Willershausen B. et al. (2009) в поверхностном слое эрозивного дефекта, недостаточна для предотвращения дальнейшего растворения эмали при циклическом снижении pH.

Применение фторсодержащей пасты «Aquafresh» в нашем исследовании не оказало статистически значимого эффекта ( $p > 0,05$ ), несмотря на более высокую концентрацию фтора по сравнению с кремом для реминерализации «MI Paste Plus». Полученные нами данные противоречат результатам других авторов [5]. Maja A.M. et al. (2014) использовали зубную пасту, содержащую фторид олова. В нашем исследовании применялась паста с бинарной фтор-системой (0,01% натрия фторида + 0,75% натрия монофторфосфата). Согласно исследованию реминерализующей эффективности фторпаст, названные соединения фтора имеют различия в пределах статистической погрешности.

Погружение образцов в ополаскиватель для полости рта «Herbal» не привело к уменьшению глубины деминерализации эмали ( $p > 0,05$ ) в рамках данного эксперимента, что также противоречит наблюдениям других исследователей [6]. В исследовании Borges A.B. et al. (2014) измеряли глубину деминерализации твердых тканей зубов оптическим профилографом после использования фторида натрия в практически идентичной концентрации — 500 ppm. Однако схема эксперимента предусматривала симуляцию тока искусственной слюны с различной скоростью, что могло оказать влияние на полученный результат.

Использование препарата для глубокого фторирования «Трифторид», имеющего среди показаний к применению лечение эрозии, согласно нашим данным, неспособно эффективно предотвратить растворение эмали кислыми продуктами. Несмотря на небольшое уменьшение значения медианы, статистически значимых различий с группой сравнения не установлено ( $p > 0,05$ ).

Нанесение жидкости «Fluocal solute», содержащей высокую концентрацию фтора, перед циклами деминерализации не смогло уменьшить глубину деминерализации эмали, хотя в литературе описан положительный эффект применения этого препарата при профилактике кариеса гладких поверхностей, на которых обычно локализуется эрозия.

Применяемые профессионально препараты для реминерализующей терапии оказались недостаточно эффективны для защиты эмали от кислых продуктов. Среди средств, используемых пациентом самостоятельно, положительный эффект не имеет прямой зависимости от концентрации фтора.

#### **Заключение:**

1. Препараты кальция и фтора имеют разную эффективность в профилактике и лечении эрозии зубов.
2. Нанесение геля для укрепления зубов «R.O.C.S. Medical Minerals» и крема для реминерализации «MI Paste Plus» уменьшает глубину деминерализации эмали в 2 раза при их использовании после каждой кислотной атаки.

#### **Литература**

1. Некариозные поражения, развившиеся после прорезывания зубов / Ю.А. Федоров [и др.] // Новое в стоматологии. — 1997. — № 10. — С. 67–120.
2. Федоров, Ю.А. Особенности клиники, диагностики и лечения эрозии зубов / Ю.А. Федоров, Н.В. Рубежова // Клиническая имплантология и стоматология. — 2001. — № 3–4. — С. 61–64.
3. Dental materials – Guidance on testing wear: ISO/TS 14569-2. — NY, 1991. — Part. 2: Wear by two- and/or three body contact. — 32 p.
4. Effect of potential remineralizing agents on acid softened enamel / C.P. Turssi [et al.] // Am. J. Dent. — 2011. — № 3. — P. 1658–1658.
5. Enamel erosion and prevention efficacy characterized by confocal laser scanning microscope / A.M. Maja [et al.] // Microsc. Res. Tech. — 2014. — № 6. — P. 439–445.
6. Erosion protection by calcium lactate/sodium fluoride rinses under different salivary flows in vitro / A.B. Borges [et al.] // Caries Res. — 2014. — № 3. — P. 193–199.
7. Preventing erosion with novel agents / X. Wang [et al.] // J. Dent. — 2011. — № 2. — P. 163–170.

### **THE EFFICACY OF REMINERALIZING THERAPY FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF EROSION OF TOOTH ENAMEL *IN VITRO***

*Tarasenko O.A., Haletckaya S.A.*

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;  
Educational Establishment “Belarusian national technical University”, Minsk, Republic of Belarus*

Recently there has been an increasing in the prevalence of dental erosion, which proves the urgency of development of methods for its prevention and treatment. Mostly erosion is caused by eating large quantities of citrus fruits and their juices. 40 samples was made from extracted human molars and premolars and fixed with epoxy in cylindrical forms. After grinding and polishing of samples, the coating by insulating varnish was made. The effectiveness of various remineralizing preparations of calcium and fluorine (“R. O. C. S. Medical Minerals”, “MI Paste Plus”, “Tooth Mousse”, “Aquafresh”, “Herbal”, “Trifluoride”, “Fluocal solute”) was investigated by immersion of the samples in the beverage “CocaCola” for 5 minutes 4 times a day for 7 days. The depth of the grooves was evaluated profilographically. The shallowest depth of demineralization was set in groups “R.O.C.S. Medical Minerals” and “MI Paste Plus”.

**Keywords:** dental erosion, remineralization.

Поступила 30.06.2016

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТБЕЛИВАНИЯ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ

Терехова Н.В.

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

**Реферат.** Внешний вид зубов, улыбки и лица оказывает серьезное влияние на социальную жизнь и взаимоотношения людей. Стойкие нарушения цвета зубов могут провоцировать психоэмоциональный стресс и оказывать негативное воздействие на здоровье человека [3, 4].

Стремительное развитие эстетической стоматологии привело к появлению современных композиционных материалов, керамики, средств для отбеливания твердых тканей зубов. Особую значимость при выборе метода коррекции цвета приобретает максимальное сохранение структуры зуба [2, 5]. В связи с этим процедура отбеливания зубов стала очень популярной в стоматологической практике. Несмотря на большое разнообразие научно-исследовательских работ, вопросы клинической эффективности различных методов отбеливания зубов являются одной из актуальных проблем в стоматологии [1, 3, 4, 6].

**Ключевые слова:** измененные в цвете зубы, отбеливание зубов.

**Цель работы** — изучение клинической эффективности отбеливания девитальных зубов.

**Материалы и методы.** Для выявления причин нарушения цвета зубов нами в 2009 г. обследованы 344 учащихся средних, средних специальных и высших учебных учреждений г. Минска. В зависимости от возраста они были разделены на две группы. Первую группу составили 199 15-летних учащихся, вторую — 145 18-летних учащихся. Методы обследования включали: показатели стоматологического статуса (КПУ, ОНІ-S, GI), основные причины нарушения цвета резцов, клыков и премоляров (зубные отложения; меловые пятна и полосы (неэндемическая крапчатость эмали, гипоплазия эмали) на вестибулярной поверхности коронки зуба, которые определялись визуально; дефекты твердых тканей зуба; пломбы, несоответствующие цвету зуба; измененные в цвете депульпированные зубы; отсутствие каких-либо нарушений цвета). Следует отметить, что показатели «пятно», «дефект», «пломба» оценивались после профессиональной гигиены рта.

Для изучения клинической эффективности методик отбеливания в исследование были включены 62 измененных в цвете депульпированных зубов у 43 человек в возрасте от 18 до 45 лет. На этапе подготовки к отбеливанию зубы подвергались клиническому и рентгенологическому обследованию. Обращалось внимание на отсутствие изменений в периапикальной области и качество пломбирования корневых каналов. При наличии негерметичной корневой пломбы предварительно проводилось эндодонтическое лечение.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 19 человек (30 зубов), в которой проводилось внутрикоронковое отбеливание 35% гелем перекиси водорода Opalescence Endo (Ultradent) по методике «walking bleach technique». Вторую группу составили 24 человека (32 зуба), в которой проводилось профессиональное внутри- и внекоронковое отбеливание 38% гелем перекиси водорода Opalescence Xtra Boost (Ultradent).

**Результаты и их обсуждение.** Среди 15-летних подростков нарушения цвета зубов выявлены в 94±1,7% случаев, среди 18-летних — 89±2,6%. Частота встречаемости причин нарушения цвета зубов представлена в таблице.

Таблица — Частота встречаемости причин нарушения цвета зубов у 15- и 18-летних учащихся г. Минска в 2009 г., абс. (%)

Причины нарушения цвета	15-летние учащиеся, n = 199	18-летние учащиеся, n = 145	Все обследуемые, n = 344
Наличие зубных отложений	165 (82,9%)	110 (75,9%) *p = 0,14	275 (79,9%)
Меловые пятна на вестибулярной поверхности эмали	113 (56,8%)	65 (44,8%) *p = 0,04	178 (51,7%)
Кариозные полости	23 (11,6%)	9 (6,2%) *p = 0,13	32 (9,3%)
Пломбы	13 (6,5%)	14 (9,7%) *p = 0,39	27 (7,8%)
Депульпированные зубы	3 (1,5%)	4 (2,8%) *p = 0,67	7 (2,0%)
Отсутствие нарушений цвета зубов	12 (6,0%)	16 (11,0%) *p = 0,14	28 (8,1%)

Примечание — \* — по сравнению с группой 15-летних учащихся, использовался  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

Окончание таблицы

(n = 344)	Наличие или отсутствие причины нарушения цвета зубов	
	есть	нет
Зубные отложения	275 (79,9%) *(2, 3, 4, 5) p<0,001	69 (20,1%)
Меловые пятна на вестибулярной поверхности эмали (2)	178 (51,7%) *(1, 3, 4, 5) p<0,001	166 (48,3%)
Кариозные полости (3)	32 (9,3%) *(4) – p = 0,58	312 (90,7%)
Пломбы (4)	27 (7,8%)	317 (92,2%)
Депульпированные зубы (5)	7 (2,0%) *(1, 2, 3, 4) p<0,05	337 (98%)

Наиболее распространенной причиной нарушения цвета зубов как в 1-й, так и во 2-й группе являются зубные отложения: их частота встречаемости среди всех обследованных составила 79,9±2,2%. Второй по частоте причиной нарушения цвета зубов являются меловые пятна. Среднее количество обследованных, которые имели меловые пятна на вестибулярной поверхности эмали резцов, клыков и премоляров, составило 51,7±2,7%. С меньшей частотой на изменение цвета влияли кариозные дефекты, пломбы и депульпированные зубы.

В 53,8±3,5% случаев из общего числа обследованных 1-й группы встречалось сочетание двух и более причин изменения цвета зубов, во 2-й группе подобная ситуация наблюдалась в 40,0±4,1% случаев.

До начала отбеливания определялся исходный цвет девитального зуба при помощи гарнитуры искусственных зубов Vita Shade Guide. В 1-й группе (n = 30) удельный вес девитальных зубов: с цветом В4 выявлялся в 3 случаях (10,0%), в 1 случае (3,3%) определялся как В3С2, в 6 (20,0%) — А4, в одном (3,3%) — А35, в 3-х (10,0%) — А4 с серым оттенком в пришеечной области коронки зуба, в 6 (20,0%) — С4, в 3-х случаях (10,0%) — С3С4, в 1 (3,3%) — D3D4, в остальных шести зубах (20,0%) характеризовался как серо-коричневатый и красно-коричневый, что не совпадало с цветовым эталоном. Для статистической обработки разных оттенков зубов мы воспользовались 16-ранговым значением шкалы Vita Shade Guide с очередностью расположения зубов гарнитуры в зависимости от светлоты и насыщенности, рекомендованной фирмой-производителем. Серо-коричневые, серые и красно-коричневые оттенки отмечались как ранг 17. Таким образом, ранг цвета депульпированных зубов до отбеливания в 1-й группе составил Me = 15,5 [15,0/17,0].

После отбеливания 35% гелем перекиси водорода Opalescence Endo (результат фиксировался на 10-й день после курса лечения) выявилось статистически значимое (T: p = 0,001) осветление цвета девитальных зубов Me = 4,3 [3,0/5,0]. Во всех случаях отбеливания был получен желаемый результат, который соответствовал цвету витального симметричного зуба. Коррекция цвета девитальных зубов 1-й группы достигнута в среднем через 2,7 процедуры. Минимальное количество сеансов отбеливания составило 2 процедуры, максимальное — 4.

Через 1 год после отбеливания ранговое значение цвета зубов 1-й группы составлял Me = 7,0 [3,5/8,0], что статистически значимо (T: p<0,001) светлее исходного уровня цвета. Однако цвет зубов 1-й группы через 1 год выявлялся статистически значимо темнее (T: p<0,001) цвета зубов после отбеливания. Стабильный результат отбеливания отмечался в 9 зубах (30,0%), в остальных зубах произошло изменение цвета. Следует отметить, что смещение цвета в сторону более темного оттенка происходит, однако ни в одном случае не наблюдалось возврата к исходному цвету. Чаще всего потемнение наблюдалось в области шейки зуба, где толщина эмали минимальна и окрашенный дентин сильнее всего просвечивает.

Удельный вес цвета девитальных зубов 2-й группы (n = 32) до отбеливания в 7 случаях (21,9%) соответствовал тону В4, в 1 (3,1%) — А4А35, в 10 (31,25%) — А4, в 2-х (6,25%) — А35, в 4-х (12,5%) — А4 с серым оттенком в пришеечной области коронки зуба, в 7 (21,9%) — С4, в 1 зубе (3,1%) характеризовался как серо-коричневатый. Таким образом, исходное значение ранга цвета девитальных зубов во 2-й группе составило Me = 15,0 [13,0/16,0].

После отбеливания 38% гелем перекиси водорода Opalescence Xtra Boost (результат фиксировался на 10-й день после курса лечения) наблюдалось статистически значимое (T: p<0,001) осветление цвета девитальных зубов Me = 5,0 [2,0/5,0]. Во всех случаях отбеливания был получен желаемый результат: идентичный цвету витального симметричного зуба. Коррекция цвета в девитальных зубах 2-й группы достигнута в среднем через 2,9 (SE = 0,14) процедуры. Минимальное количество сеансов отбеливания составило 2 процедуры, максимальное — 5.

Через 1 год после отбеливания ранг цвета зубов 2-й группы составлял Me = 6,0 [3,0/8,0], что статистически значимо (T: p<0,001) светлее исходного уровня цвета. Однако цвет зубов 2-й группы через 1 год статистически значимо стал темнее (T: p<0,001) по сравнению с цветом зубов после отбеливания. Стабильный результат отбеливания отмечался в 7 зубах (21,9%), в остальных зубах произошло изменение цвета. Как и в 1-й группе, во 2-й смещение цвета в сторону более темного оттенка происходило, однако ни в одном случае не наблюдалось возврата к исходному цвету.



Анализ результатов исследования показал отсутствие статистически значимых различий цвета зубов при сравнении двух исследуемых групп до отбеливания (U:  $p = 0,93$ ), после отбеливания (U:  $p = 0,97$ ) и через 1 год после отбеливания (U:  $p = 0,44$ ).

#### **Заключение:**

1. Основной причиной нарушения цвета ( $p < 0,001$ ) являются зубные отложения. У каждого 2-го обследованного на вестибулярной поверхности резцов, клыков и премоляров визуально определялись меловые пятна и полосы. Значительно реже ( $p < 0,05$ ) причиной изменения цвета зубов являлись дефекты твердых тканей зуба, пломбы и депульпированные зубы. Однако именно эти причины в 100% случаев отмечались респондентами как наличие у них нарушения эстетики цвета зубов.

2. Обе методики отбеливания девитальных зубов являются клинически эффективными и не имеют статистически значимых различий эффективности в ближайшие и отдаленные сроки.

#### **Литература**

1. Гринволл, Л. Методики отбеливания в реставрационной стоматологии: илл. рук. / Л. Гринволл. — М.: Изд. дом «Высшее Образование и Наука», 2003. — 304 с.
2. Куделя, М.В. Дисколориты зубов у лиц молодого возраста: причины, частота и зависимость от гигиенического состояния полости рта / М.В. Куделя // Актуальные вопросы клинической стоматологии. — Ставрополь, 2004. — С. 139–140.
3. Луцкая, И.К. Основы эстетической стоматологии / И.К. Луцкая. — Минск: Соврем. шк., 2005. — 332 с.
4. Луцкая, И.К. Основные причины и признаки нарушения цвета постоянных зубов / И.К. Луцкая, Н.В. Терехова // Современная стоматология. — 2004. — № 2. — С. 12–19.
5. Максимовский, Ю.М. Коррекция цвета девитальных зубов / Ю.М. Максимовский, И.М. Макеева, Н.Н. Власова // Стоматология для всех. — 1999. — № 1. — С. 4–6.
6. Дифференцированный подход к выбору метода отбеливания зубов: учеб.-метод. пособие / И.К. Луцкая [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2010. — 21 с.

## **THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF BLEACHING OF THE NONVITAL DISCOLORED TEETH**

*Terehova N.V.*

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

In 30 discolored endodontically treated teeth we have used bleaching gel Opalescence Endo (Ultradent) of “walking bleach technique”. On the next 32 discolored endodontically treated teeth we have used Opalescence Xtra Boost (Ultradent) of “in-office” bleaching. After bleaching Opalescence Endo was statistically significant (T:  $p = 0.001$ ) lightening the color of nonvital teeth  $Me = 4.3$  [3.0/5.0]. The course of treatment in average was 2.7 procedures. After bleaching Opalescence Xtra Boost was statistically significant (T:  $p < 0.001$ ) lightening the color of nonvital teeth  $Me = 5.0$  [2.0/5.0]. The course of treatment in average was 2.9 (SE = 0.14) procedures. A year later, the result of the bleaching with the material Opalescence Endo were stable in 9 teeth (30.0%), with Opalescence Xtra Boost — in 7 teeth (21.9%). Both methods of teeth bleaching are clinically effective and have no statistically significant differences in the immediate and long-term periods of treatment.

**Keywords:** discolored teeth, dental bleaching.

Поступила 31.05.2016

## **ЧАСТОТА И ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ФЛЕГМОНОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОКОЛОЧЕЛЮСТНЫХ ТКАНЯХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ МЕДИАСТИНИТАМИ**

*Тесевич Л.И., Черченко Н.Н.*

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

**Реферат.** У 10 обследованных пациентов с одонтогенными медиастинитами выявлен преимущественный вектор распространения контактным путем одонтогенных флегмон из околочелюстных тканей области нижней челюсти и шеи. Полученные данные указывают, что для возможного развития одонтогенного медиастинита ключевым моментом является вовлечение в гнойно-воспалительный процесс глубоких клетчаточных пространств (околотрахеальных и околопищеводных) верхне-бокового отдела передней области шеи.

**Ключевые слова:** одонтогенные флегмоны околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи, одонтогенный медиастинит.

**Введение.** Причиной возникновения одонтогенных флегмон в околочелюстных тканях области нижней челюсти и шеи являются остеомиелиты нижней челюсти, обусловленные наличием очагов острой или хронической одонтогенной инфекции в виде различных форм верхушечных или маргинальных периодонтитов зубов (чаще в области моляров и премоляров, реже — фронтальной группы зубов) [1, 2]. Наиболее частым путем проникновения и дальнейшего распространения инфекции из одонтогенных очагов нижней челюсти в окружающие ткани дна полости рта и шеи является контактный, т. е. вовлечение в гнойный воспалительный процесс по протяжению непосредственно прилежащих друг к другу клетчаточных пространств и анатомических областей

[4, 7]. Очевидно, что топографо-анатомические особенности взаимоотношения этих клетчаточных пространств и областей создают возможность для дальнейшего распространения такого флегмонозного процесса и должны учитываться при лечении пациентов с такой патологией. Следует учитывать, что расположение органов грудной полости не соответствует верхним границам груди: купола плевры с верхушками легких распространяются в пределы шеи, а плоскость верхнего отверстия грудной клетки наклонена вперед (поэтому вырезка грудины расположена на уровне II или III грудного позвонка) [5]. Выше уровня рукоятки грудины средостение анатомо-топографически связано с клетчаточными пространствами шеи, поэтому с нашей точки зрения условно можно говорить об клетчаточных пространствах верхнего средостения на уровне I–III грудных позвонков как о шейном отделе верхнего средостения (переднего или заднего). Вовлечение в гнойно-воспалительный процесс шейного отдела средостения (с наличием соответствующих ранних клинико-рентгенологических симптомов), по нашему мнению, свидетельствует о развитии верхнего медиастинита (переднего или тотального). Ранее нами было установлено, что при наличии у пациента варианта флегмоны дна полости рта с вовлечением в гнойно-воспалительный процесс 5 и более клетчаточных пространств околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи с горизонтальным задним-внутренним преимущественным вектором распространения флегмонозного процесса (в крыловидно-нижнечелюстное и окологлоточное пространства), вероятность развития одонтогенного медиастинита верхнего (шейного) отдела средостения может составлять до 33,3% случаев [6].

**Цель работы** — определение частоты и преимущественной направленности распространения контактным путем разлитых остеофлегмон в околочелюстных тканях области нижней челюсти и шеи с развитием одонтогенного медиастинита с учетом особенностей топографо-анатомического взаимоотношения клетчаточных пространств этой зоны.

**Материалы и методы.** Изучен архивный и клинический материал гнойного отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска, на базе которого с 2008 по 2014 гг. проходили стационарное специализированное лечение взрослые пациенты с одонтогенными остеофлегмонами околочелюстных тканей нижней челюсти, в т. ч. и с распространением их на область тканей шеи и средостения. Всем пациентам с подозрением одонтогенного медиастинита проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование: интерпретировались клинические субъективные и объективные симптомы флегмонозного процесса и их динамика; в динамике выполнялись общие и биохимические анализы крови, анализы мочи; электрокардиограмма; осуществлялось рентгенологическое обследование: ортопантомограмма нижней челюсти, обзорная рентгенография органов грудной клетки, рентгенокомпьютерная томография околочелюстных тканей нижней челюсти, шеи и органов средостения в динамике. На основании совокупности полученных данных определялись: распространенность и локализация гнойного процесса (вовлечение клетчаточных пространств дна полости рта и соседних смежных клетчаточных пространств или областей лица, шеи и отделов средостения, варианты локализации флегмонозного процесса с статистическим подсчетом процентного соотношения вовлеченных в него отдельных клетчаточных пространств и областей), характер его дальнейшего распространения в 3-х пространственных измерениях (одно-, двусторонний, преимущественно горизонтальный (передний-задний; медиальный-латеральный), преимущественно вертикальный (верхний-нижний), смешанный) по протяженности с учетом особенностей анатомо-топографического взаимоотношения вовлеченных в гнойно-воспалительный процесс клетчаточных пространств и выявлением преимущественного вектора распространения флегмонозного процесса, т. е. в каком направлении флегмона может распространяться контактным путем с частотой не менее 50% случаев [6]. Такие пациенты в обязательном порядке консультировались врачом-торакальным хирургом, и лечение их (в т. ч. оперативное вмешательство при хирургической обработке гнойного очага с медиастинитомией) и дальнейшее наблюдение осуществлялось совместно. Во время хирургической обработки гнойно-воспалительного процесса у таких пациентов окончательно визуально подтверждались локализация и распространенность флегмонозного процесса и наличие одонтогенного медиастинита верхнего (шейного) и грудного отделов средостения (т. е. передний или задний верхний, передний или задний нижний или тотальный медиастиниты с учетом соответствующего раздела классификации А.Я. Иванова [3]) с осуществлением адекватного дренирования клетчаточных пространств и областей челюстно-лицевой области, шеи и средостения, вовлеченных в гнойно-воспалительный процесс.

**Результаты и их обсуждение.** В 2008–2014 гг. в гнойном отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска находился на стационарном лечении 11921 пациент с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, из них 6207 (52,06%) — с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами. У 695 (11,2%) из них отмечались одонтогенные флегмоны околочелюстных тканей нижней челюсти, в т. ч. и с распространением их на область тканей шеи (462 мужчины (66,5%) 18–76 лет и 233 женщины (33,5%) 20–85 лет). Среди них у 10 (1,4%) пациентов (6 мужчин (60,0%) 21–73 лет и 4 женщины (40,0%) 31–84 лет) диагностированы одонтогенные остеофлегмоны околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи с дальнейшим распространением гнойно-воспалительного процесса контактным путем на клетчаточные пространства верхнего (шейного) отдела средостения с развитием медиастинита. Распространенность и варианты локализации разлитых остеофлегмон околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи, а также частота вовлечения отдельных клетчаточных пространств и областей при развитии одонтогенного медиастинита (верхний передний или задний, тотальный) шейного отдела средостения у таких пациентов приведены в таблицах 1, 2.

У данных пациентов с одонтогенными флегмонами околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи с развитием одонтогенного медиастинита верхнего (шейного) отдела средостения флегмона дна полости рта (в раз-

личных ее вариантах) встречается в 100% случаев (причем в 70% имеется двустороннее поражение тканей) с вовлечением глубоких околонижнечелюстных пространств (крыловидно-нижнечелюстного, окологлоточного, корня языка в 100; 100 и 20% случаев соответственно). При этом глубокие пространства верхне-бокового отдела передней области шеи (околотрахеальные и околопищеводные) вовлекаются в 100% случаев (причем в 80% случаев имеет место двустороннее поражение тканей). В 50% случаев развивался только передний, а в 40,0% случаев — тотальный (передний-задний) медиастинит верхнего (шейного) отдела средостения.

Таблица 1. — Частота вовлечения отдельных клетчаточных пространств и областей околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи в зависимости от распространенности остеофлегмонозного процесса при развитии одонтогенного медиастинита

Топографическая локализация клетчаточного пространства или области, вовлеченных в одонтогенный флегмонозный процесс			Количество вовлеченных пространств и областей, % от всего количества случаев
Поднижнечелюстное	одностороннее		10 (10,3%)
	с другой стороны		7 (7,2%)
Крыловидно-нижнечелюстное	одностороннее		10 (10,3%)
	с другой стороны		3 (3,1%)
Окологлоточное	одностороннее		10 (10,3%)
	с другой стороны		3 (3,1%)
Заглоточное	непарное		1 (1,0%)
Подподбородочное	непарное	9 (9,3%)	
Корень языка	непарное	2 (2,1%)	
Околоушно- жевательное	одностороннее		3 (3,1%)
	с другой стороны		0
Щечная	одностороннее		1 (1,0%)
	с другой стороны		0
Зачелюстное	одностороннее		0
	с другой стороны		0
Верхне-бокового отдела передней области шеи	поверхностные	одностороннее	3 (3,1%)
		с другой стороны	3 (3,1%)
	глубокие	одностороннее	10 (10,3%)
		с другой стороны	8 (8,2%)
Верхний (шейный) отдел средостения	передний		9 (9,3%)
	задний		5 (5,2%)
ВСЕГО: 10 пациентов			97 (100%)

Таблица 2. — Распространенность и варианты локализации разлитых остеофлегмон околочелюстных тканей нижней челюсти и шеи при развитии одонтогенного медиастинита

Локализация флегмонозного процесса (клетчаточные пространства или области)	Количество пациентов, % от общего количества пациентов
Односторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстное + подподбородочное) + корня языка + крыловидно-нижнечелюстное + окологлоточное + глубокие верхне-бокового отдела передней области шеи с одной стороны + передние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Односторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстное) + крыловидно-нижнечелюстное + окологлоточное с одной стороны + глубокие верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передне-задние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Односторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстное + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстное + окологлоточное + околоушно-жевательная с одной стороны + глубокие верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передне-задние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)

## Окончание таблицы 2

Локализация флегмонозного процесса (клетчаточные пространства или области)	Количество пациентов, % от общего количества пациентов
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + корня языка + крыловидно-нижнечелюстное с одной стороны + окологлоточное с одной стороны + глубокие верхне-бокового отдела передней области шеи с одной стороны + передние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстное с одной стороны + окологлоточное с одной стороны + глубокие верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передние верхнего (шейного) отдела средостения	2 (20,0%)
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстные с двух сторон + окологлоточные с двух сторон + щечная с одной стороны + околоушно-жевательная с одной стороны + глубокие и поверхностные верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстное с одной стороны + окологлоточное с одной стороны + заглоточное + глубокие верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + задние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстные с двух сторон + окологлоточные с двух сторон + глубокие и поверхностные верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передне-задние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Двухсторонняя флегмона дна полости рта (поднижнечелюстные с двух сторон + подподбородочное) + крыловидно-нижнечелюстные с двух сторон + окологлоточные с двух сторон + околоушно-жевательная с одной стороны + глубокие и поверхностные верхне-боковых отделов передней области шеи с двух сторон + передне-задние верхнего (шейного) отдела средостения	1 (10,0%)
Всего	10 (100%)

Преимущественными векторами распространения флегмонозного процесса у таких пациентов являются: вертикальный-нижний (в поднижнечелюстное пространство), горизонтальный (передний (в подподбородочное пространство), задний-внутренний (в крыловидно-нижнечелюстное и окологлоточное пространства)) (до 100; 90; 100 и 100% всех случаев соответственно) с последующим вертикальным нижним (в глубокие пространства (околотрахеальные и околопищеводные) верхне-бокового отдела передней области шеи и верхнего (шейного) отдела средостения) в 100% случаев, с 70% вероятностью перехода на противоположную сторону через подподбородочное клетчаточное пространство (с последующим горизонтальным задним направлением распространения процесса в поднижнечелюстное пространство), а также в 80% через глубокие клетчаточные пространства передней области шеи. У 2 пациентов (20%) с гнилостно-некротическим характером гнойно-воспалительного флегмонозного процесса отмечалось дальнейшее распространение медиастинита на клетчаточные пространства грудного нижнего отдела средостения с развитием одно- и двухсторонней эмпием плевральной полости, для дренирования которых возникла необходимость в торакотомии и торакоцентезе.

Такие особенности распространения флегмонозного процесса контактным путем, по нашему мнению, обусловлены вирулентностью патогенной одонтогенной микрофлоры; влиянием силы тяжести гнойного инфильтрата в зависимости от вертикального или горизонтального положения головы пациента; наличием анатомических структур (отрогов клетчатки и фасций, сосудов, нервов с сопровождающей их клетчаткой), способствующих общению соседних клетчаточных пространств головы и шеи. При этом из-за выраженного коллатерального отека такой клетчатки «анатомо-топографические ворота» между соседними пространствами становятся шире, что увеличивает вероятность дальнейшего распространения разлитого гнойно-воспалительного процесса. Результаты исследований показывают, что для возможного развития медиастинита верхнего (шейного) отдела средостения ключевым моментом является вовлечение в гнойно-воспалительный процесс глубоких клетчаточных пространств (околотрахеальных и околопищеводных) верхне-бокового отдела передней области шеи.

Это согласуется с данными других исследователей, которые указывают на основные пути распространения контактным путем таких флегмонозных процессов вдоль глотки и пищевода в задние отделы средостения, а вдоль сосудисто-нервного пучка шеи и трахеи — в передние отделы средостения [1, 4, 7].

**Заключение.** Результаты исследований, которые целесообразно учитывать в прогнозировании течения одонтогенного флегмонозного процесса окологлоточных тканей области нижней челюсти и шеи с развитием одонтогенного медиастинита и выборе тактики хирургического лечения таких пациентов, показывают, что преимущественными векторами распространения контактным путем одонтогенных флегмон в клетчаточные пространства и области окологлоточных тканей нижней челюсти и шеи при развитии медиастинита верхнего (шейного) отдела средостения являлись: вертикальный-нижний, горизонтальный (передний и задний-внутренний (до 100; 90 и 100% всех случаев соответственно) с последующим вертикальным нижним в 100% случаев и горизонтальным задним в 70–80% случаев при распространении процесса на другую сторону.

Пациентам с одонтогенными флегмонами дна полости рта с вовлечением 5 и более околонижнечелюстных клетчаточных пространств с преимущественным задним-внутренним (в крыловидно-нижнечелюстное и окологлоточное пространства) вектором его распространения целесообразно проводить в динамике ядерно-магнитно-резонансную компьютерную томографию (или рентгенокомпьютерную томографию) тканей дна полости рта, шеи и зоны передне-заднего верхнего (шейного) отдела средостения для выявления возможного распространения гнойно-воспалительного процесса в глубокие клетчаточные пространства верхне-бокового отдела передней области шеи (околотрахеальные и околопищеводные) и более ранней верификации возможного развития медиастинита.

Выявленный преимущественный вектор распространения контактным путем одонтогенных флегмон из окологлоточных тканей области нижней челюсти и шеи показывает, что для возможного развития медиастинита верхнего (шейного) отдела средостения ключевым моментом является вовлечение в гнойно-воспалительный процесс глубоких клетчаточных пространств (околотрахеальных и околопищеводных) верхне-бокового отдела передней области шеи.

#### Литература

1. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / М.М. Соловьев, О.П. Большаков. — М.: Изд-во «Медпресс», 2001. — 230 с.
2. Бондаровец, А.А. Структура одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи: материалы науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы современной медицины», Минск, май 2008 г. / А.А. Бондаровец, Л.И. Тесевич // *Argmedica*. — 2008. — № 3 (4). — С. 151–152.
3. Итоги обсуждения классификации острых одонтогенных воспалительных заболеваний / Н.Н. Бажанов [и др.] // *Стоматология*. — 1990. — № 3. — С. 87–89.
4. Козлов, В.А. Одонтогенный медиастинит: патогенез, клиника, диагностика, исходы / В.А. Козлов, О.А. Егорова // *Мед. академ. журн.* — 2004. — № 4. — С. 73–78.
5. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / С.И. Елизаровский, Р.Н. Калашников. — М.: Медицина, 1979. — 512 с.
6. Тесевич, Л.И. Топографо-анатомические векторы и частота распространения одонтогенных флегмон окологлоточных тканей нижней челюсти и шеи / Л.И. Тесевич, Н.Н. Черченко // *Стоматолог*. — 2013. — № 4 (11). — С. 41–51.
7. Тяжелые осложнения одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области (тромбофлебит вен лица, тромбоз кавернозного синуса, одонтогенный медиастинит): учеб.-метод. пособие / И.О. Походенько-Чудакова [и др.]. — Витебск: ВГМУ, 2010. — 158 с.

### FREQUENCY, TOPOGRAPHIC AND ANATOMICAL VECTORS OF SPREADING OF THE PHLEGMONOUS PROCESS IN THE ADMAXILLARY TISSUES THE LOWER JAW AND NECK IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC MEDIASTITIS

*Tesevich L.I., Cherchenko N.N.*

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

The purpose of investigation — to determine the frequency and direction of propagation prevail by contact of spilled osteophlegmons of admaxillary tissues of the mandible and neck with the development of odontogenic mediastinitis taking into account topographic features of the anatomic relationships cellular spaces of the area. We surveyed 10 patients with odontogenic mediastinitis and the primary propagation vectors of the phlegmonous process spreading by the contact way in cellular spaces of admaxillary tissues the lower jaw and neck for odontogenic mediastinitis formation were revealed. These data indicate that involvement the deep cellular spaces (perioesophageal and peritracheal) of neck anterior region in inflammatory processes is key moment for odontogenic mediastinitis formation by the contact way.

**Keywords:** odontogenic phlegmons of the admaxillary tissues the lower jaw and neck; odontogenic mediastinitis.

Поступила 21.07.2016

# АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВ *ABC*, *GST* С ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОК С ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ И ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Третьяк И.Ю., Демидчик Ю.Е., Костюк С.А.

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

**Реферат.** Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, важным компонентом лечения которого является системная химиотерапия. При этом наиболее частые механизмы формирования устойчивости к цитостатической терапии взаимосвязаны с изменением экспрессии глутатион-S-трансфераз (*GST*) и белков семейства *ABC*-транспортеров. В статье освещен вопрос оценки риска прогрессирования опухолевого процесса на фоне полихимиотерапии с включением антрациклинов, на основании определения экспрессии генов семейств *ABC*, *GST* у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным раком молочной железы

**Ключевые слова:** первично-диссеминированный, отечно-инфильтративный рак молочной железы, *ABC*-транспортеры, глутатион-S-трансферазы.

**Введение.** Рак молочной железы является актуальной медико-социальной проблемой в большинстве стран мира. К сожалению, до сих пор РМЖ достаточно часто выявляется в запущенной стадии. Так, в Республике Беларусь в 2014 г. III стадия заболевания установлена у 18,7%, IV стадия — у 6,7% из вновь выявленных пациенток [1]. Согласно классификации TNM, первичные карциномы молочной железы с распространением на кожу классифицируются как T4. В отечественной литературе карциномы T4 также называют отечно-инфильтративной формой рака молочной железы [2]. Таким образом, под отечно-инфильтративной формой рака молочной железы понимают варианты местно-распространенного рака, сопровождающиеся отеком и/или гиперемией кожи молочной железы [2]. Первично-диссеминированный рак молочной железы представляет собой опухолевый процесс с наличием отдаленных метастазов (IV стадия рака молочной железы). Согласно современным представлениям при раке молочной железы требуется использование программы комплексного лечения с включением системной химиотерапии. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 258 от 11.03.2012 об утверждении клинических протоколов «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», в первой линии полихимиотерапии обычно применяют антрациклинсодержащие схемы. В связи с этим изучение молекулярных механизмов, вовлеченных в развитие резистентности к цитостатической терапии, в частности с включением антрациклинов, является важным и перспективным в лечении РМЖ. При этом особый интерес в определении внутривидовых различий в реакциях на противоопухолевое лечение представляют глутатион-S-трансферазы (*GST*) и белки семейства *ABC*-транспортеров. Полагается, что *GST* участвуют в развитии лекарственной устойчивости с помощью прямого детоксифицирующего действия, а также как ингибитор MAP-киназного пути (митоген активированные белки) [3]. *ABC* белки (ATP Binding Cassette transporters, АТФ-зависимые транспортеры) принимают участие в формировании лекарственной устойчивости опухолевых клеток путем активация выброса противоопухолевых лекарственных средств из клетки [4]. Таким образом, выбор направления исследования обусловлен необходимостью изучения и понимания молекулярных механизмов, способствующих лекарственной устойчивости, оказывающих влияние на течение опухолевого процесса.

**Цель работы** — повышение эффективности оценки ответа опухоли к цитостатической терапии на основании определения экспрессии генов семейств *ABC*, *GST* у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным раком молочной железы

**Материалы и методы.** Определение экспрессии генов семейств *ABC*, *GST* выполнено у 37 пациенток с установленным в 2009–2013 гг. диагнозом «рак молочной железы с T4N любая M0», у 61 пациентки с установленным в 2009 г. — 1 полугодии 2014 г. диагнозом «рак молочной железы IV стадии», которым назначали цитостатическую терапию с включением антрациклинов на 1-м этапе специального лечения.

В качестве материала для исследования использовали парафин-фиксированные срезы образцов опухолевой ткани пациенток. Определение экспрессии генов семейств *ABC*, *GST* производилось путем оценки количества матричной РНК (мРНК) методом обратной-транскрипционной ПЦР (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени. В качестве референсного гена выбран ген *HGUS* (human  $\beta$ -glucoronidase) из числа «генов домашнего хозяйства» (housekeeping genes), которые являются однокопийными и экспрессируются во всех клетках человека. Полученную в результате обратной транскрипции кДНК применяли для постановки TaqMan ПЦР в режиме реального времени с участием специально подобранных пар праймеров и зондов для целевых генов и референсного house-keeping гена *HGUS*.

Расчет процента уровня нормализованной экспрессии генов проводился по формуле:

$$2^{-(Ct \text{ интересующего гена образца} - Ct \text{ гена } HGUS \text{ образца})} \times 100\%,$$

где *Ct* — пороговый цикл (cycle threshold).

Для описания количественных переменных в случае распределения, отличного от нормального, вычисляли медиану и размах (Me (min...max)). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и от-

носительных частот. Статистический анализ групп проводился следующим образом: для категориальных признаков — с помощью критерия Х2-Пирсона. Сравнительный анализ количественных показателей в двух группах проводился с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Из-за возможного влияния конфаундеров результаты однофакторного анализа могут быть смещены, соответственно для уточнения истинных эффектов использовали более либеральные критерии исключения при многофакторном анализе, в частности  $p > 0,3$  [5]. Многофакторный анализ для сравнения двух групп осуществлялся с помощью логистической регрессии: для каждой переменной отклика строилась предварительная модель на множестве исследуемых показателей, которая затем редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения (backward stepwise) на основе информационного критерия ВИС. После получения окончательной модели рассчитывалось отношение шансов и доверительные интервалы путем экспоненцирования соответствующего коэффициента регрессии и его доверительного интервала для каждого показателя из окончательной модели. Вычисления выполнены в пакете R; версия R 3.1.1.

В связи высоким процентом отсутствия экспрессии генов *GSTM1* (63,3%) и *ABCG2* (43,9%) у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным раком молочной железы при статистической обработке данные гены рассматривались как номинальные.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ взаимосвязи экспрессии генов семейств *ABC*, *GST* с ответом опухоли на химиотерапию с включением антрациклинов проведен у 61 пациентки с первично-диссеминированным раком молочной железы и у 37 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ. Следует отметить, что выявлена достоверная ассоциация степени распространенности опухолевого процесса (первично-диссеминированный против отечно-инфильтративного) и ответа опухоли на цитостатическую терапию с включением антрациклинов — риск прогрессирования был статистически значимо выше у пациенток с IV стадией РМЖ ( $p < 0,001$ ).

Далее анализировали влияние характеристик опухолевого процесса на ответ опухоли на цитостатическую терапию с включением антрациклинов. Эффективность химиотерапии оценивали по критериям RECIST 1,1. Ответы опухоли на специальное лечение были разделены на 2 группы: полный или частичный ответ, или стабилизация (достижение контроля над опухолью) против прогрессирования. У пациенток с первично-диссеминированным и отечно-инфильтративным раком молочной железы не установлено взаимосвязи отсутствия контроля над опухолью с гормон-рецепторным статусом, молекулярно-генетическими подтипами, степенью злокачественности опухоли ( $p > 0,05$ ) (таблица 1).

Таблица 1. — Ассоциация характеристик опухолевого процесса пациенток с первично-диссеминированным и отечно-инфильтративным раком молочной железы с ответом опухоли на полихимиотерапию

Характеристики опухолевого процесса	Отсутствие контроля над опухолью (прогрессирование)	
	первично-диссеминированный рак молочной железы	отеечно-инфильтративный рак молочной железы
	p	p
Молекулярно-генетический подтип опухоли	0,769	0,149
Гистологическая степень злокачественности (Nottingham)	0,99	0,632
Эстроген-рецепторный статус опухоли	0,936	0,461
Прогестерон-рецепторный статус опухоли	0,348	>0,99

На 2-м этапе исследования анализировали взаимосвязи экспрессии генов *ABC*, *GST* с ответом опухоли на цитостатическую терапию с включением антрациклинов у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным РМЖ. В результате однофакторного анализа (таблица 2) можно сделать вывод, что вероятность прогрессирования при цитостатической терапии выше при отсутствии экспрессии гена *GSTM1* ( $p = 0,092$ ). Для других генов семейства *GST*, а также для генов семейства *ABC* не выявлено влияния экспрессии на достижение контроля над опухолью при химиотерапии.

При многофакторном анализе вероятность прогрессирования (отсутствия достижения контроля над опухолью) при полихимиотерапии с включением антрациклинов у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным РМЖ возрастала с увеличением экспрессии гена *ABCC5* (ОШ 1,1 (95% ДИ 1,04–1,3),  $p = 0,009$ ), при отсутствии экспрессии гена *GSTM1* (ОШ 3,8 (95% ДИ 1,2–13,1),  $p = 0,026$ ), экспрессии гена *GSTT1* менее 25% (ОШ 5,4 (95% ДИ 1,6–22,9),  $p = 0,012$ ), а также при наличии диссеминированного опухолевого процесса (M1) (ОШ 17,4 (95% ДИ 4,0–124,1),  $p < 0,001$ ) (таблица 3). Чувствительность модели — 0,92 (95% ДИ 0,81–1,00), специфичность — 0,58 (95% ДИ 0,46–0,69), эффективность — 0,67 (0,57–0,76). Произведена внутренняя валидизация модели методом бутстрэп.

Таблица 2. — Ассоциация экспрессии *ABC*, *GST* с достижением контроля над опухолью при цитостатической терапии с включением антрациклинов

Ген	Полный + частичный ответ + стабилизация, n = 72	Прогрессирование, n = 26	p
<i>ABCC2</i>	0 (0...18,2)	0,1 (0...1,6)	0,400
<i>ABCC5</i>	1,8 (0...28,7)	2,1 (0,1...35,4)	0,272
<i>ABCA12</i>	2,5 (0...263,9)	1,9 (0,1...34,4)	0,372
<i>ABCC1</i>	4,3 (0...59)	3,4 (0,3...17,1)	0,143
<i>ABCG2</i> >0, n (%)	39 (54%)	16 (62%)	0,516
<i>GSTP1</i>	114,5 (9,6...1956,2)	113,4 (13,4...1611,1)	0,612
<i>GSTM1</i> >0, n (%)	30 (48%)	6 (23%)	<b>0,092</b>
<i>GSTT1</i>	16,6 (0...417)	14,4 (0...114,1)	0,187

Таблица 3. — Многофакторный анализ ассоциации экспрессии *ABC*, *GST* с вероятностью прогрессирования при химиотерапии с включением антрациклинов

Переменная	b	ОШ (95% ДИ ОШ)	p
<i>ABCC5</i>	0,1	1,1 (1,04–1,3)	0,009
<i>GSTM1</i> =0	1,3	3,8 (1,2–13,1)	0,026
<i>GSTT1</i> <25%	1,7	5,4 (1,6–22,9)	0,012
Первично-диссеминированный против отечно-инфильтративного РМЖ	2,9	17,4 (4,0–124,1)	<0,001

С использованием полученных данных построена номограмма, предсказывающая вероятность прогрессирования опухолевого процесса при полихимиотерапии с включением антрациклинов на основании определения экспрессии генов *ABCC5*, *GSTM1*, *GSTT1* с учетом стадии опухолевого процесса (рисунок)

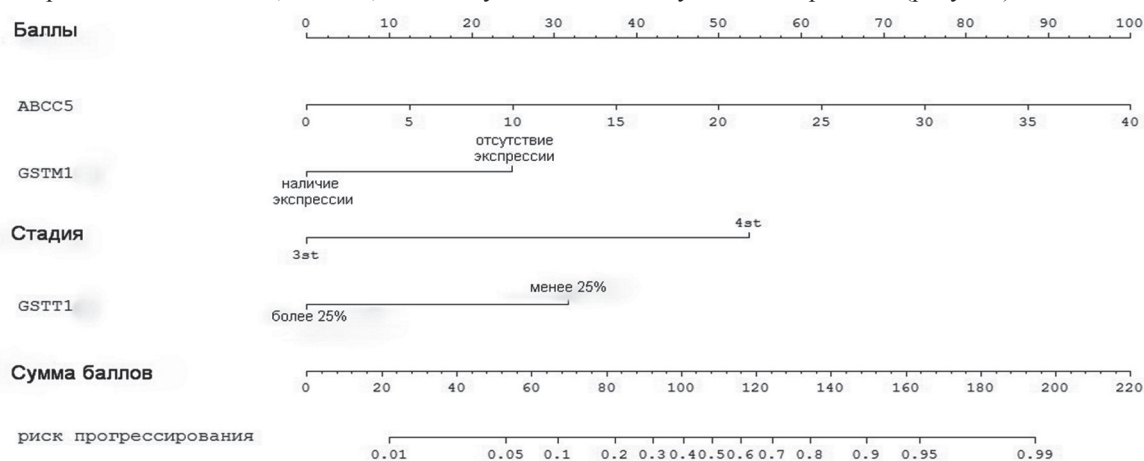


Рисунок — Номограмма, предсказывающая вероятность прогрессирования опухолевого процесса при полихимиотерапии с включением антрациклинов на основании определения экспрессии генов *ABCC5*, *GSTM1*, *GSTT1* с учетом стадии опухолевого процесса

При использовании номограммы результат достигается следующим образом:

- на основании полученных результатов об уровне экспрессии гена *ABCC5* производится отметка на оси «*ABCC5*», из данной точки возводится перпендикуляр, в месте пересечения которого с осью «Баллы» определяется соответствующее количество баллов;
- с использованием данных о наличии/отсутствии экспрессии гена *GSTM1* производится отметка на оси «*GSTM1*», из которой возводится перпендикуляр, в месте пересечения с осью «Баллы» определяется соответствующее количество баллов;
- на основании полученных результатов об уровне экспрессии гена *GSTT1* (>25%, ≤25%) производится отметка на оси «*GSTT1*», из данной точки возводится перпендикуляр, в месте пересечения которого с осью «Баллы» определяется соответствующее количество баллов;



- с учетом данных о степени распространенности опухолевого процесса (отечно-инфильтративная форма РМЖ — III стадия или IV стадия заболевания) также производится отметка на оси «Стадия», из которой возводится перпендикуляр и в месте пересечения с осью «Баллы» определяется соответствующее количество баллов;

- полученные баллы суммируются. На строке «Сумма баллов» отмечается полученное значение и из данной точки опускается перпендикуляр, в месте пересечения которого с осью «риск прогрессирования» определяется вероятность прогрессирования опухолевого процесса при полихимиотерапии с включением антрациклинов.

Полученные данные о влиянии экспрессии гена *ABCC5* на ответ опухоли на неoadъювантную полихимиотерапию с включением антрациклинов согласуются с результатами исследования Park et al. [66], в котором отмечено наличие связи между экспрессией *ABCC5*, *ABCA12*, *ABCA1*, *ABCC13*, *ABCB6*, *ABCC11* и более низким эффектом неoadъювантной химиотерапии у пациенток с РМЖ ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании впервые выявлена взаимосвязь между отсутствием экспрессии гена *GSTM1*, низкой экспрессией гена *GSTT1* и риском прогрессирования при ПХТ с включением антрациклинов у пациенток, страдающих РМЖ. Точный молекулярный механизм, объясняющий данное явление, остается неясным. Можно было ожидать, что отсутствие экспрессии *GST*, а соответственно снижение ферментативной деятельности, приведет к лучшему ответу на химиотерапию. Однако имеется ряд сообщений, что при нулевых генотипах *GSTT1/GSTM1* отмечен худший ответ на химиотерапию при различных локализациях неопластического процесса [7]. Имеется гипотеза, что сниженная активность *GST* и, следовательно, меньшее потребление глутатиона в *GST*-катализируемых реакциях приводят к более высокому уровню глутатиона, который блокирует апоптоз и способствует пролиферации опухолевых клеток [8].

**Заключение.** Таким образом, в ходе исследования установлено, что у пациенток с отечно-инфильтративным и первично-диссеминированным РМЖ уровни экспрессии генов *ABCC5*, *GSTM1*, *GSTT1* ассоциированы с чувствительностью опухоли к антрациклинам ( $p < 0,05$ ). Разработанная номограмма, предсказывающая вероятность чувствительности опухоли к химиотерапии с включением антрациклинов на основании определения экспрессии генов *ABCC5*, *GSTM1*, *GSTT1* с учетом стадии опухолевого процесса, обладает чувствительностью 0,92, специфичностью 0,58 и эффективностью 0,67.

#### Литература

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск, 2015. — 204 с.
2. Портной, С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы / С.М. Портной // Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы: материалы Рос. науч.-практ. конф., Томск. 24–25 сент. 2008 г. — [Опубл. в журн.] Сиб. онкол. журн. — 2008. — № 2, прил. — С. 14–22.
3. Hannay, J. Molecular mechanisms of escape from chemosensitivity / J. Hannay, D. Yu // J. Med. Sci. — 2004. — Vol. 24, № 5. — P. 237–242.
4. Блохин, Д.Ю. Причины ограниченной эффективности противоопухолевой терапии с позиции клеточной биологии / Д.Ю. Блохин // Рос. биотерапевт. журн. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 18–23.
5. Regression methods in biostatistics: linear, logistic, survival, and repeated measures models, 2<sup>nd</sup> edition / E. Vittinghoff [et al.]. — Springer, 2012. — 509 p.
6. Park, S. Gene expression profiling of ATP-binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients / S. Park, C. Shimizu // Breast Cancer Res. Treat. — 2006. — Vol. 99, № 1. — P. 9–17.
7. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis / Q. Xiao [et al.] // Ann. Hematol. — 2014. — Vol. 93, № 8. — P. 1381–1390.
8. Raised blast glutathione levels are associated with an increased risk of relapse in childhood acute lymphocytic leukemia / P. R. Kearns [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 97, № 2. — P. 393–398.

### ASSOCIATION OF ABC, GST GENE EXPRESSION WITH TUMOR RESPONSE TO CYTOTOXIC THERAPY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY AND METASTATIC BREAST CANCER

*Tratsiak I.Yu., Demidchik Yu.E., Kostiuk S.A.*

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

Breast cancer is one of the most common cancer, an important component of which treatment is systemic chemotherapy. The most frequent mechanisms of resistance to cytostatic therapy correlated with a change of expression of glutathione-S-transferase (GST) protein and ABC-transporter family. The article highlights the issue of evaluation of tumor response to cytotoxic therapy with anthracyclines on the basis of *ABC*, *GST* genes expression in patients with inflammatory and metastatic breast cancer.

**Keywords:** metastatic, inflammatory breast cancer, ABC-transporters, glutathione-S-transferase.

Поступила 19.07.2016

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Трисветова Е.Л., Паторская О.А.

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

**Реферат.** Нарушения ритма и проводимости сердца являются частыми проявлениями патологии сердечно-сосудистой системы у мужчин молодого возраста с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), однако до настоящего времени отсутствуют исследования частоты встречаемости различных аритмий у таких пациентов, отсутствуют прогностические признаки и алгоритмы для скрининга аритмического синдрома у молодых мужчин.

**Ключевые слова:** аритмический синдром, дисплазия соединительной ткани, мужчины призывного возраста, прогностическая модель.

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения отмечает преобладание сердечно-сосудистой патологии в экономически развитых странах, а проблема нарушений ритма и проводимости сердца является одной из основных в современной кардиологии в виду высокой распространенности и значительного риска внезапной смерти [1]. Прижизненная диагностика заболеваний сердца, протекающих латентно, у лиц молодого возраста вызывает трудности, первой клинической манифестацией нередко выступает внезапная смерть [2]. Проблема ДСТ представляет интерес для клинической кардиологии, поскольку изменения сердца и сосудов проявляются у пациентов в молодом возрасте [3]. Вопрос об особенностях вариабельности ритма сердца и частоте аритмий ранее рассматривался лишь для ДСТ в целом [4]. Результаты исследований показали, что распространенность аритмий и изменения параметров сердечного ритма у лиц с марфаноидной внешностью встречаются чаще по сравнению с популяционными [5]. Нарушения сердечного ритма и проводимости при других синдромах и фенотипах не исследовались. Таким образом, до сих пор недостаточно изучена частота встречаемости различных аритмий у пациентов с ДСТ, отсутствуют прогностические признаки и алгоритмы для скрининга аритмического синдрома у молодых мужчин.

**Цель работы** — создание прогностической модели аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с дисплазией соединительной ткани и оценка эффективности ее применения в клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное исследование 135 мужчин в возрасте 18–27 лет (средний возраст — 20,5 года, 95% ДИ 20,5:21,3 года) на базе терапевтических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Диагностику ДСТ выполняли по результатам оценки фенотипа, антропометрических и инструментальных методов, выявляющих нарушение строения внутренних органов. Инструментальные исследования включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма (ВСР), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой морфометрических и гемодинамических характеристик, ультразвуковую оценку функционального состояния эндотелия. Статистический анализ выполнен в программе анализа данных AtteStat (13.1). Нормальность распределения признаков в группах проверяли при помощи критериев Колмогорова, Смирнова, Шапиро–Уилка, асимметрии, эксцесса, D-критерия Д'Агостино. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка (95% ДИ) для данных с нормальным распределением, медиана (95% ДИ) — для остальных данных. Достоверность различий между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни (доверительная вероятность 0,95). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена, при этом сильной связь считали при наличии коэффициента корреляции 0,7–0,99, средней — 0,3–0,69, слабой — 0,01–0,29. Прогностическая модель построена методом математического моделирования с многомерным статистическим анализом с проведением неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания степени вероятности в прогнозе диапазона. Для определения эффективности применения прогностической модели использовали показатели специфичности, чувствительности, положительной и отрицательной прогностической значимости.

**Результаты и их обсуждение.** Для выявления признаков ДСТ провели осмотр 135 мужчин призывного возраста, из которых основную группу составили 117 мужчин с признаками ДСТ, группа сравнения (18 человек) представлена практически здоровыми мужчинами с признаками дисморфогенеза менее 5, без внутрисердечной патологии и аномалий других внутренних органов. Обе группы были сопоставимы по возрасту (21 год (95% ДИ 20–22 года) и 19,5 года (95% ДИ 18–22 года) соответственно,  $p < 0,05$ ).

Антропометрические показатели основной группы составили: средний рост — 181,3 см (Q25:75 180,0–182,7 см) достоверно не отличался от группы сравнения (180,0±1,15 см (95% ДИ 177,6–182,5 см),  $p > 0,05$ ); средняя масса тела — 74,4 кг (Q25:75 72,3–76,4 кг) достоверно меньше, чем в группе сравнения (81,9±3,07 кг, 95% ДИ 74,9–88,9 кг,  $p < 0,05$ ); средний индекс массы тела — 22,6 кг/м<sup>2</sup> (Q25:75 22,0–23,2 кг/м<sup>2</sup>) достоверно меньше группы сравнения (25,2±0,75 кг/м<sup>2</sup>, 95% ДИ 23,5–26,9 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Средний индекс пропорциональности составил 50,1% (Q25:75 49,2–50,9%) достоверно меньше, чем в группе сравнения (53,5±0,87%, 95% ДИ 51,5–55,4%,  $p < 0,01$ ), что указывает на уменьшение соотношения окружности грудной клетки и роста пациентов с признаками ДСТ за счет уплощения и уменьшения окружности грудной клетки (в основной группе — 90,9±0,71 см, 95% ДИ 89,5–92,3 см, в группе сравнения — 96,4±2,06 см, 95% ДИ 91,7–101,1 см,  $p < 0,01$ ).

В среднем у пациентов с ДСТ выявлено 12 признаков из 200 (Q25:75 10,9–12,7), причем количество признаков у пациентов с неклассифицируемым фенотипом (Ме 11,5, Q25:75 8,8–15,2) достоверно превышало их

число у пациентов с марфаноидной внешностью (Me 7, Q25:75 7,0–8,5,  $p < 0,05$ ). Установлена достоверная сильная корреляционная связь между числом морфогенетических признаков и баллами системного вовлечения соединительной ткани у пациентов с неклассифицируемым фенотипом ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

К наиболее распространенным у пациентов основной группы относились следующие малые аномалии сердца: ПМК — 57,4%, аномально расположенные хорды левого желудочка — 76,5%, другие варианты встречали редко (11,3%). Чаще встречали одиночные аномалии и сочетание из двух малых аномалий сердца (по 44,4%), реже — сочетание трех (7,8%) или четырех (3,4%) аномалий.

Эхокардиографические морфометрические показатели укладывались в нормальные диапазоны, гемодинамические показатели не выходили за рамки нормальных значений, вместе с тем различались у лиц с ДСТ и в группе сравнения. Результаты сопоставления морфометрического (ультразвукового) и гемодинамического исследования сердца показали достоверное увеличение ширины аорты на уровне аортального клапана ( $p < 0,05$ ), тенденцию к увеличению толщины межжелудочковой перегородки в диастолу ( $p = 0,06$ ), статистически достоверное уменьшение ширины нисходящей части аорты ( $p < 0,01$ ), конечного диастолического объема левого желудочка ( $p < 0,05$ ), диаметра левого предсердия ( $p < 0,05$ ) и снижение ударного объема ( $p < 0,01$ ) у лиц с ДСТ по отношению к группе сравнения.

Уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка и снижение ударного объема у лиц с ДСТ является свидетельством невыраженной диастолической дисфункции левого желудочка вследствие структурных изменений внеклеточного матрикса, характерных для ДСТ, ригидности миофибрилл кардиомиоцитов, приводящей к неспособности левого желудочка наполняться из-за неполного расслабления в фазу диастолы и, как следствие, невозможности поддерживать адекватный потребностям ударный объем [2]. Свой вклад в этот процесс вносит обнаруженное у пациентов с ДСТ уменьшение диаметра левого предсердия, которое обусловлено влиянием экстракардиальных факторов (изменение формы грудной клетки) и уменьшением притока крови вследствие депонирования крови в венозной системе, причинами которого являются структурные изменения стенок вен нижних конечностей, нарушения функционирования клапанов вен нижних конечностей и дисфункция вегетативной нервной системы [3]. У пациентов с ДСТ при антропометрическом исследовании выявлено уменьшение соотношения окружности грудной клетки и роста (средний индекс пропорциональности — 50,1%,  $p < 0,01$ ) за счет уплощения и уменьшения окружности грудной клетки ( $90,9 \pm 0,71$  см,  $p < 0,01$ ). Большая ширина аорты на уровне аортального клапана у пациентов с ДСТ обусловлена структурными изменениями внеклеточного матрикса, а именно нарушениями строения подэндотелиального слоя, состоящего из рыхлой тонкофибрилярной соединительной ткани, и окончательных эластических мембран, эластических и коллагеновых волокон, погруженных в аморфное вещество, приводящими к уменьшению эластичности и увеличению жесткости аортальной стенки [4, 6].

Показатели, характеризующие суммарное состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ДСТ, находились в пределах нормальных значений, при ортостатической пробе происходило их достоверное снижение (SDNN Me 103,6 мс, 95% ДИ 93,4–115,1; 80,9 мс, 95% ДИ 74,5–95,3 соответственно,  $p < 0,01$ ). Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ДСТ характеризуется преобладанием парасимпатических влияний (RMSSD Me 73,1 мс, 95% ДИ 50,7–91,7; pNN50 20,3 $\pm$ 1,7%, 95% ДИ 16,8–23,8; HF Me 38,9 nU, 95% ДИ 37–42,7; LF/HF 1,23 $\pm$ 0,07, 95% ДИ 1,1–1,4) на фоне снижения симпатических влияний (LF 46,5 $\pm$ 1,2 nU, 95% ДИ 44–49). При ортостатической пробе у данной группы пациентов отмечается достоверное снижение парасимпатических влияний до нормальных величин (RMSSD Me 31,1 мс, 95% ДИ 26–37,7; pNN50 Me 3,8%, 95% ДИ 2,3–6,1; HF Me 28 nU, 95% ДИ 25,5–31,1; LF/HF 1,7 $\pm$ 0,1, 95% ДИ 1,5–1,9;  $p < 0,01$ ).

У пациентов с ДСТ снижение временных показателей, характеризующих суммарное состояние вегетативной нервной системы, свидетельствует о вегетативной недостаточности и снижении компенсаторно-адаптационных механизмов. Высокие значения временных показателей ВСП, отвечающих за парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, отражают избыточное влияние вегетативной нервной системы на сердечный ритм, напряжение в ее работе, которое с течением времени приводит к истощению [6].

Нарушение функции эндотелия выявили в 96,2% случаев в группе пациентов с ДСТ, что достоверно превышало показатели группы сравнения (26,7%,  $p < 0,05$ ), нормальная функция эндотелия составила 3,8% случаев. У пациентов с ДСТ изменение диаметра плечевой артерии (ПА) (Me 4,8%, Q25:75 2,33–6,74) достоверно отличалось от показателей пациентов группы сравнения ( $10,3 \pm 0,59\%$ , 95% ДИ 9,02–11,57;  $p < 0,001$ ) при проведении пробы с реактивной гиперемией (РГ). Достоверных отличий показателей скоростей кровотока и пробы с нитроглицерином получено не было. При оценке исходного диаметра ПА в подгруппах установлено, что диаметр плечевой артерии в группе с избыточной вазодилатацией был достоверно меньше по сравнению с нормальной и недостаточной вазодилатацией ( $p < 0,01$ ). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между исходным диаметром ПА и общим процентом увеличения диаметра ПА при проведении пробы с РГ (коэффициент Пирсона -0,34;  $p < 0,05$ ). При наибольшем исходном диаметре происходит снижение адаптационного расширительного резерва сосуда, при меньшем диаметре — адаптационный расширительный резерв сохранен.

При сопоставлении типа нарушений функции эндотелия при ДСТ установили, что гиперэргическая реакция чаще встречалась у лиц с синдромом ПМК (16,7%) по сравнению с марфаноидной внешностью и неклассифицируемым фенотипом (по 5,6%), инерционная — с марфаноидной внешностью (38,9%) по сравнению с синдромом ПМК (22,1%) и неклассифицируемым фенотипом (11,1%).

Таким образом, у пациентов с ДСТ отмечается дисфункция эндотелия, в результате которой ограничивается адекватная реакция эндотелия ПА на изменения диаметра, и компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов (увеличение ЧСС и АД). Отсутствие изменений при проведении пробы с нитроглицерином свидетельствует о сохранности эндотелий-независимой вазодилатации.

При стандартном электрокардиографическом исследовании в 12 отведениях у пациентов с ДСТ синусовый ритм определили у большинства обследованных (97,4%), реже встречался несинусовый (правопредсердный) ритм, синусовая и дыхательная аритмия и миграция водителя ритма из синусового узла по предсердиям, что достоверно не отличалось от пациентов группы сравнения.

У 29,9% пациентов с ДСТ выявлены нарушения ритма: часто — синусовая брадикардия (19,3%), синусовая тахикардия (7,9%), реже — наджелудочковая (1,8%) и желудочковая (0,9%) экстрасистолия. Нарушения проводимости выявлены у 53,6% пациентов: часто встречались синдром ранней реполяризации желудочков (31,6%), неполная и полная блокада правой ножки пучка Гиса (14,9%), реже — АВ-блокада I ст. (0,9%), синдром СLC (2,6%), замедление внутрипредсердного проведения (1,8%) и нарушения процессов реполяризации левого желудочка (1,8%). Частота встречаемости синдрома ранней реполяризации желудочков у пациентов с ДСТ достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало таковую у пациентов группы сравнения. У 79,5% пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков при ЭхоКГ определили аномально расположенные хорды левого желудочка.

При суточном мониторинге ЭКГ у пациентов с ДСТ наблюдали достоверное увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений (76 уд./мин, 95% ДИ 75–79 уд./мин) по отношению к группе сравнения (71 уд./мин, 95% ДИ 67–76 уд./мин,  $p < 0,05$ ) и достоверно меньшее число эпизодов синусовой брадикардии — 5, 95% ДИ 3–15 (группа сравнения — 130, 95% ДИ 27–182,  $p < 0,01$ ). Циркадный индекс у пациентов с ДСТ и группы сравнения находился в пределах нормальных значений, однако у пациентов с ДСТ выявили тенденцию к его уменьшению — 1,3, 95% ДИ 1,28–1,36 (группа сравнения — 1,42, 95% ДИ 1,35–1,45;  $p = 0,08$ ), что может свидетельствовать о вегетативной недостаточности, которая определена у этой группы пациентов при анализе ВРС.

Нарушения ритма выявлены у 89,9% пациентов с ДСТ, достоверно часто встречали наджелудочковую экстрасистолию (79,7%), реже — желудочковую (39,1%,  $p < 0,01$ ). У 18,8% лиц с ДСТ диагностированы паузы продолжительностью более 1800 мс, которые достоверно чаще были обусловлены СА-блокадой II ст. (53,8%,  $p < 0,05$ ), АВ-блокадой II ст. типа Мобитц 1 и 2 (30,8%), эпизодами выраженной синусовой брадикардии (15,4%). Эпизоды миграции водителя ритма из синусового узла по предсердиям выявлены у 31,9% пациентов с ДСТ, достоверно чаще, чем при стандартном ЭКГ (6,1%,  $p < 0,01$ ).

На основании результатов клинико-инструментального исследования разработана прогностическая модель и алгоритм для скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ (таблица).

Таблица — Функциональная прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ

Наименование признака	Наименование диапазона признака	Диагностический коэффициент
Возраст	21–24 года	+1
Количество признаков ДСТ	11-15	+1
Антропометрические данные		
Рост	выше 167 см	+1
Вес	68–85 кг	+2
	86–100 кг	+1
ИМТ	21–25 кг/м <sup>2</sup>	+3
Окружность грудной клетки	82–91 см	+1
Окружность запястья	15,5–16,5 см	+1
	18,5–19 см	-1
Длина 2 пальца	7–8 см	-1
Отношение рост/размах рук	менее 1	+2
Длина стопы	24–25 см	+3
	28–29 см	-1
Высота свода стопы	0,5–1,5 см	+1
ЭКГ		
Ритм	несинусовый	+12
ЧСС	менее 60	+1
	более 91	+4
QRS	более 0,1 с	+2
QRST	0,36-0,6 с	+1

## Окончание таблицы

Эхокардиография		
Диаметр аорты на уровне аортального клапана	менее 24 мм	+1
	более 30 мм	+2
Левое предсердие	более 36 мм	+3
КДО	121–150 мл	+2
	151–160 мл	+6
КСО	30–50 мл	+2
УО	более 91 мл	+5
ФВ	более 71%	-1
ПМК	есть	+1
МР	есть	+1
АРХ	нет	-1
ПТК	есть	+4
ВСП		
SDNN фоновая	более 120 мс	+12
rMSSD фоновая	более 100 мс	+16
pNN50 фоновая	более 20%	+4
LF/HF фоновая	менее 1,4	+3
	1,41–1,5	-1
SDNN ортостатическая	более 90 мс	+3
rMSSD ортостатическая	более 40 мс	+6
pNN50 ортостатическая	2–6%	-1
	более 6%	+5
LF/HF ортостатическая	менее 1,5	+6
Проба с РГ		
Диаметр ПА исходный	2,8–3,5 мм	-1
	4,3–4,6 мм	+12
Скорость в ПА исходная	0,91–1,2 м/с	+3
% увеличения диаметра ПА	менее 0%	+5
	9–13%	-1
% увеличения скорости в ПА	менее 0%	+13

Способ использования прогностической модели: выделить наименования диапазонов соответственно сведениям, имеющимся у обследуемого; суммировать соответствующие им диагностические коэффициенты. Суммирование производить в приведенном порядке, достижение суммы -10 баллов означает отсутствие угрозы возникновения аритмического синдрома. При достижении суммы +10 имеется низкая вероятность, +15 — средняя, +20 — высокая вероятность аритмического синдрома.

Прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ была внедрена в работу учреждений здравоохранения г. Минска, опробована на 101 пациенте в возрасте 18–27 лет (средний возраст  $22,1 \pm 1,3$  года, 95% ДИ 20,5–23,4). Чувствительность прогностической модели составила 94,2%, специфичность — 71,4%, прогностическая ценность положительного результата — 95,3%, прогностическая ценность отрицательного результата — 62,5%. Полученные показатели свидетельствуют о высокой чувствительности прогностической модели, отрицательный ответ позволяет сделать вывод, что наличие данного состояния маловероятно, а также о высокой специфичности прогностической модели, что позволяет использовать ее как в клинических, так и в эпидемиологических исследованиях. Возможность почти безошибочной постановки диагноза позволяет пациенту избежать рискованных процедур. Прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ показала хорошую воспроизводимость в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях.

**Заключение.** Функциональная прогностическая модель аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ДСТ позволяет определить вероятность нарушений ритма сердца с использованием антропометрических и эхокардиографических данных, результатов ЭКГ, определения ВСП и пробы с РГ. Высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость прогностической модели определяют ее валидность.

## Литература

1. Сердечные стимулы службы [Электронный ресурс] // Мед. вестн. — 2015. — № 14. — Режим доступа: www.medvestnik.by/ru/officially/view/serdechnye-stimuly-sluzhby-12977-2015. — Дата доступа: 15.09.2015.
2. Комплексная программа курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в аспекте профилактики ранней внезапной смерти / Г.И. Нечаева [и др.] // Рос. семейный врач. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 37–43.
3. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани. Национальные клинические рекомендации / Белорус. науч. о-во кардиологов; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: Доктор Дизайн, 2015. — 59 с.
4. Сторожаков, Г.И. Ложные хорды левого желудочка сердца / Г.И. Сторожаков, И.Г. Блохина, Г.Е. Гендлин // Кардиология. — 1994. — № 8. — С. 75–80.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. — СПб.: Ольга, 2007. — 80 с.

## APPLICATION OF PREDICTIVE MODEL OF ARRHYTHMIC SYNDROME IN MEN OF MILITARY AGE WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CLINICAL PRACTICE

*Trisvetova E.L., Patorskaya O.A.*

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

Violations of heart rhythm and conduction are common manifestations of diseases of the cardiovascular system in young men with connective tissue dysplasia, there are no up-to-date studies of various arrhythmias frequency in patients with connective tissue dysplasia, no prognostic features and algorithms for arrhythmic syndrome screening in young men. Purpose — to develop a predictive model of arrhythmic syndrome in men of military age with connective tissue dysplasia and to evaluate the effectiveness of its application in clinical practice.

**Keywords:** arrhythmic syndrome, connective tissue dysplasia, men of military age, the predictive model.

Поступила 24.05.2016

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

*Устинович А.А., Устинович К.Н.*

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

**Реферат.** В статье представлены современные данные об особенностях клинической картины острого воспаления среднего уха у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Установлено, что симптомы интоксикации наблюдались только у половины детей. Также у детей первых месяцев жизни острый средний отит характеризуется неспецифичностью общих симптомов, развивается на фоне ОРВИ (98,5%) и других инфекционных проявлений (51,9%). Установлена высокая сопряженность отита с аллергией и анемией в данной возрастной группе.

**Ключевые слова:** острый средний отит, новорожденный, дети раннего возраста, клинические особенности, анемия, аллергия.

**Введение.** Актуальность проблемы острого среднего отита (ОСО) у новорожденных и детей первых месяцев жизни обусловлена сохраняющейся высокой частотой данной патологии во всех странах мира, не имеющей тенденции к снижению [1]. Кроме того, повторные средние отиты нередко являются причиной нарушения функционального состояния органа слуха, что в данной возрастной группе способствует задержке речевого развития. Заболевания среднего уха, развивающиеся в первые месяцы жизни, имеют ряд особенностей, затрудняющих проведение своевременных, целенаправленных лечебно-диагностических мероприятий, и в то же время требуют незамедлительных действий как в плане диагностики, так и в выборе лечебной тактики [2, 3].

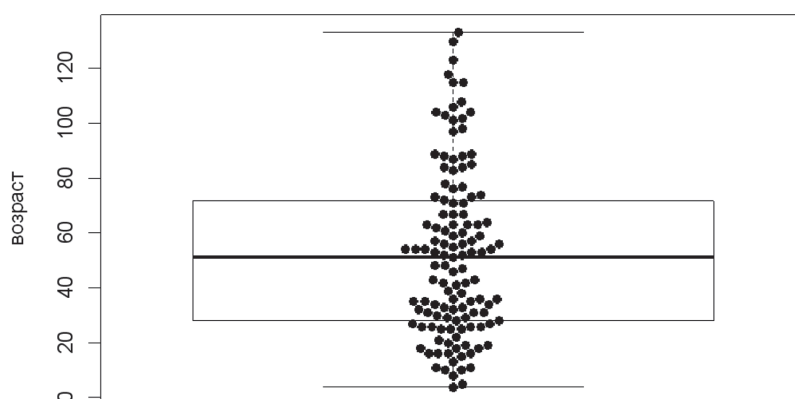
**Цель работы** — изучение особенностей клинических проявлений ОСО и характера сопутствующей патологии у новорожденных и детей первых месяцев жизни.

**Материалы и методы.** Для исследования были сформированы 2 группы пациентов. Группу I составили 124 ребенка 0–4 мес. жизни, находившиеся на лечении в УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска с диагнозом «острый средний отит». Из них 5 детей были госпитализированы с этим диагнозом дважды (129 эпизодов болезни).

Для анализа частоты и характера сопутствующей отиту патологии была сформирована группа II. Методом случайной выборки нами отобраны МКСП 2000 детей аналогичного возраста, находившихся на лечении в УЗ «3-я ДГКБ». Из нее были исключены дети с ОСО.

Проанализирована медицинская документация — медицинская карта стационарного пациента (форма 003/у) и результаты динамического наблюдения за пациентами. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Статистический анализ качественных параметров проведен при помощи критерия  $\chi^2$ . Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст детей основной группы на момент госпитализации составил 54 дня (4–133).



**Рисунок — распределение детей основной группы по возрасту**

Мальчики болели в 1,5 раза чаще девочек (75 и 54 эпизода соответственно), что согласуется с данными других авторов [4]. В 88 случаях болезни выявлялась гнойная форма ОСО, в 41 — негнойная; в 61 случае процесс был двусторонним, в 68 — односторонним. Сочетание форм ОСО представлено в таблице 1.

**Таблица 1. — Сочетание форм ОСО у обследованных детей**

Форма ОСО	Количество детей	
	абс.	%
Двусторонний процесс		
Гнойный – гнойный	15	11,6
Гнойный – негнойный	22	17,1
Негнойный – негнойный	24	18,6
Односторонний процесс		
Гнойный – норма	51	39,5
Негнойный – норма	17	13,2
Всего	129	100

Отоскопическая картина в момент обращения была разнообразной: от легкой гиперемии барабанной перепонки с незначительной ее инфильтрацией и нечеткими опознавательными знаками до резко выраженной гиперемии, инфильтрации и отсутствием визуализации опознавательных контуров.

Реакции со стороны надкостницы не было выявлено ни у одного из наблюдаемых нами пациента.

На 1-м этапе работы мы провели сравнительный анализ заболеваний, предшествующих и сопутствующих ОСО. Для выявления возможной сопряженности с ними острого отита мы сравнили структуру заболеваний, сопутствующих отиту в группе I, со структурой заболеваний госпитализированных в стационар детей данной возрастной группы без отита (группа II).

Поскольку дети обеих групп набирались по мере текущего поступления в стационар, т. е. не являлись выборочными, следует полагать, что результаты отражают истинное положение вещей.

В 127 из 129 (98,5%) случаев заболевания отит развился на фоне ОРВИ. Родители обращались к ЛОР-врачу в среднем на 4-й день заболевания. Поводом служило наличие одного или нескольких из перечисленных симптомов: беспокойство, кашель, насморк, гноетечение из уха, повышение температуры тела.

Более чем у половины детей, а именно в 67 случаях из 129 эпизодов болезни (51,9%), во время воспаления среднего уха были проявления других инфекционных заболеваний: в 16 случаях (12,4%) — пневмония, в 29 (22,5%) — изолированный бронхит, в 37 (28,7%) — другие инфекционно-воспалительные заболевания (конъюнктивит, омфалит, пиодермия, ИМВП). Кандидоз полости рта выявлен в 35 (27,1%) наблюдениях.

Неинфекционная патология сопутствовала ОСО у 100 из 124 детей (80,6%).

Нами выявлена высокая частота аллергических состояний (таблица 2), которые зафиксированы у 58 младенцев группы I (46,8 против 29,4% в группе II,  $\chi^2 = 16,76$ ;  $p < 0,000$ ). Так, изолированная пищевая аллергия выявлена у 45 детей (36,0%), изолированная медикаментозная — у 4 (3,2%), атопический дерматит неуточненной природы — у 1 (0,8%). Сочетание пищевой и медикаментозной аллергии наблюдалось у 8 (6,4%) детей, у поло-

вины из которых (4 ребенка — 3,2%) она реализовалась в атопический дерматит (таблица 3). Атопический дерматит как исход пищевой аллергии зафиксирован в 18 наблюдениях (14,5%), а изолированной медикаментозной — в 2 (1,6%).

Анемия диагностирована у половины наблюдаемых детей с отитами (50,8 против 25,6% в группе II,  $\chi^2 = 37,97$ ;  $p < 0,000$ ).

Таблица 2. — Сопутствующая патология у обследованных детей

Инфекционная патология						
Патология	Группа I, n = 129		Группа II, n = 2000		Статистическая достоверность	
	абс.	%	абс.	%	$\chi^2$	P
ОРИ	127	98,5	1200	60,0	76,3	<0,000
Пневмония	16	12,4	243	12,2	0,01	0,932
Бронхит	29	22,5	328	16,4	3,21	0,073
ЛГИ	37	28,7	615	30,8	0,24	0,621
Молочница	35	27,1	349	17,5	7,68	0,006
Неинфекционная патология						
Патология	Группа I, n = 124		Группа II, n = 2000		$\chi^2$	P
Аллергия	58	46,8	587	29,4	16,76	<0,000
Анемия	63	50,8	511	25,6	37,77	<0,000
Нарушение питания	11	8,9	165	8,25	0,06	0,808

Как видно из таблицы, пневмония и локализованные бактериальные инфекции (конъюнктивит, омфалит, пиодермия, ИМВП) встречались примерно с одинаковой частотой в обеих группах, а кандидоз полости рта в полтора раза чаще ( $\chi^2 = 7,68$ ;  $p = 0,006$ ).

Таким образом, при сопоставимой частоте бактериальных инфекций в обеих группах анемия у детей с отитами встречалась почти в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, что свидетельствует о ее тесной взаимосвязи с ОСО.

Таблица 3. — Структура аллергической патологии у обследованных детей

Вид аллергии	Группа I, n = 124		Группа II, n = 2000	
	абс.	%	абс.	%
Пищевая аллергия	45	36,0	340	17,0
Медикаментозная аллергия	4	3,2	43	2,2
Пищевая + медикаментозная	8	6,4	5	0,3
Атопический дерматит	21	16,8	204	10,2

Нами установлена достоверно более высокая частота аллергических состояний в основной группе, чем в группе сравнения, что позволяет отнести их к факторам риска развития отитов в данной возрастной группе.

Таким образом, нами установлено, что у детей первых месяцев жизни острый средний отит развивается на фоне ОРИ (98,5%) и других инфекционных заболеваний (51,9%) и характеризуется высокой сопряженностью с кандидозом полости рта ( $\chi^2 = 7,68$ ;  $p = 0,006$ ), аллергией ( $\chi^2 = 16,76$ ;  $p < 0,000$ ) и анемией ( $\chi^2 = 37,97$ ;  $p < 0,000$ ).

Вторым этапом исследования явился анализ клинических проявлений болезни с учетом формы отита. Данные приведены в таблице 4.

Статистически значимых межгрупповых различий нами не получено, что позволило изучать клинические особенности болезни без учета формы отита.

При анализе клинической картины установлено, что симптомы интоксикации (лихорадка, нарушение толерантности к пище, изменение поведения) выявлялись лишь у части детей. Лихорадка отмечалась в 63 случаях (50,4%) заболевания. Подъемы температуры до фебрильных цифр продолжительностью от 1 до 4 дней зафиксированы в 29 клинических случаях (23,2%); в 18 (14,4%) из них фебрильная лихорадка в последующем сменилась субфебрильной температурой, длящейся от 1 до 3 дней. Подъемы температуры не выше 38°C в течение от 1 до 5 дней отмечены в 34 случаях (27,2%) заболевания (таблица 5).



Таблица 4. — Клинические проявления болезни с учетом формы отита

Клинические проявления	Гнойный процесс, n = 84		Негнойный процесс, n = 41		Статистическая достоверность	
	абс.	%	абс.	%	$\chi^2$	P
Лихорадка	47	55,3	26	63,4	0,75	0,387
Фебрильная лихорадка	18	21,4	11	26,8	0,50	0,480
Субфебрильная лихорадка	19	22,6	15	36,6	2,84	0,092
Снижение аппетита	31	36,9	16	39,0	0,05	0,818
Срыгивания	38	45,2	8	19,5	0,04	0,843
Уплощенная весовая кривая	31	36,9	20	48,8	1,61	0,205
Беспокойство	40	47,6	27	65,9	3,68	0,055
Вялость	9	10,7	7	17,1	1,00	0,318

Таблица 5. — Особенности лихорадочного периода у детей с ОСО

Вид лихорадки	Количество наблюдений, n = 125	
	абс.	%
Фебрильная	29	23,2
Субфебрильная	34	27,2
Фебрильная–субфебрильная	18	14,4
Всего	63	50,4

Нарушение толерантности к пище в виде снижения аппетита зафиксировано в 47 эпизодах болезни (37,6%). В 43 случаях (34,4%) снижение аппетита сопровождалось отсутствием прибавок в массе (уплощенная весовая кривая) длительностью от 2 до 14 дней, в среднем — 5,6 дня.

У 8 детей (6,4%) уплощенная весовая кривая на протяжении 1–8 дней (в среднем — 5,3 дня) зафиксирована при отсутствии субъективных жалоб на ухудшение аппетита (таблица 6). Срыгивания выявлены в 56 случаях болезни (44,8%).

Изменение поведения в виде выраженного беспокойства наблюдалось в 26 случаях (20,8%), умеренное — в 42 (33,6%), вялость — в 16 наблюдениях (12,8%).

Таблица 6. — Признаки нарушения толерантности к пище

Вид нарушения	Количество наблюдений, n = 125	
	абс.	%
Снижение аппетита	47	37,6
Срыгивания	56	44,8
Уплощенная весовая кривая	51	40,8

**Заключение.** Таким образом, в результате наших исследований установлено, что у детей первых месяцев жизни острый средний отит развивается на фоне ОРИ (98,5%) и других инфекционных заболеваний (51,9%), что, безусловно, маскирует клинические проявления отита в данной возрастной группе и характеризуется высокой сопряженностью с кандидозом полости рта ( $\chi^2 = 7,68$ ;  $p = 0,006$ ), аллергией ( $\chi^2 = 16,76$ ;  $p < 0,000$ ) и анемией ( $\chi^2 = 37,97$ ;  $p < 0,000$ ). Симптомы интоксикации (повышение температуры, ухудшение толерантности к пище, изменение поведения) наблюдаются менее чем у половины пациентов данной возрастной группы и не зависят от его формы ( $p > 0,05$ ), что диктует необходимость обязательного осмотра у врача-оториноларинголога при госпитализации детей данной возрастной категории.

#### Литература

1. Косяков, С.Я. Острый средний отит / С.Я. Косяков, И.Б. Анготоева // Леч. врач. — 2008. — № 8. — С. 19–23.
2. Минасян, В.С. Особенности клинического течения острого среднего отита у новорожденных и грудных детей / В.С. Минасян // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 91–93.

3. Сапожников, Я.М. Современные возможности оториноларингологии в диагностике тугоухости при остром среднем отите у грудных детей и детей раннего возраста / Я.М. Сапожников, В.С. Минасян, А.С. Мхитарян // Вестн. оториноларингологии. — 2011. — № 6. — С. 16–19.

4. Самсыгина, Г.А. Острый средний отит у детей: принципы диагностики и антибактериальной терапии / Г.А. Самсыгина, В.С. Минасян [Электронный ресурс] // Педиатрия. — 2007. — Т. 9, № 1. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/8313>. — Дата доступа: 16.09.2013.

## CLINICAL FEATURES OF THE ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN OF THE FIRST FOUR MONTHS OF AGE

*Ustinovich A.A., Ustinovich K.N.*

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

The article presents modern data on variants of the clinical features of the acute inflammation of the middle ear in neonates and infants. Clinical presentation of the disease was assessed. Only half of children had intoxication symptoms. Acute otitis media (AOM) in children of first months of life is characterized by nonspecific general symptoms, develops on the background of acute respiratory disease (98.5%) and other infectious pathology (51.9%). High incidence of allergy and anemia in infants with AOM was revealed.

**Keywords:** acute otitis media, newborn, infants, clinical features, anemia, allergy.

Поступила 16.05.2016

## ПРИМЕНЕНИЕ 3D-РЕКОНСТРУКЦИИ ОЧАГОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ДЛЯ ОПИСАНИЯ И АНАЛИЗА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

*Федулов А.С., Каранетян Г.М., Косик И.И., Далидович А.В., Глинский А.В.*

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

**Реферат.** Рассеянный склероз — тяжелое неврологическое заболевание с невыясненной этиологией, в патогенезе которого основная роль, предположительно, отводится иммунному фактору. Заболеванию присущи хроническое, прогрессирующее течение, сопровождаемое широким спектром клинических проявлений [1]. Диагностика рассеянного склероза направлена на выявление его основных проявлений: аутоиммунного воспаления и многоочагового поражения нервной системы. Поэтому в диагностический процесс кроме опроса пациента, неврологического осмотра, иммунологических и биохимических исследований включены инструментальные исследования, способные визуализировать очаги демиелинизации [2]. Среди них наиболее совершенным на сегодняшний день является магниторезонансная томография (МРТ) [3]. Однако традиционные подходы к интерпретации результатов МРТ-исследований ограничивают широкие возможности заложенного в его основу физического метода. Подготовка заключения о состоянии и стадии патологического процесса опирается на наличие объективной информации о количестве очагов демиелинизации, их локализации, размерах и активности. Чтобы добыть эту информацию традиционным способом диагност должен проанализировать и сопоставить минимум по 35–40 срезов в трех ортогональных проекциях. Учитывая, что нередко приходится иметь дело с многоочаговыми поражениями, можно сравнить решение подобной работы с необходимостью мысленно сложить пространственную мозаику из многих десятков отдельных элементов. Задача еще более усложняется при оценке динамики патологического процесса, когда необходимо проделать то же самое как минимум для двух разнесенных по времени состояний пациента. Трудоемкость и рутинность подобной работы не может не сказаться на точности результатов анализа.

Между тем диагностический процесс существенно упрощается, а результат становится более объективным и наглядным при использовании компьютерных методов трехмерной реконструкции [4].

**Ключевые слова:** 3D-визуализация, рассеянный склероз, МРТ-диагностика, очаги демиелинизации, объемные параметры.

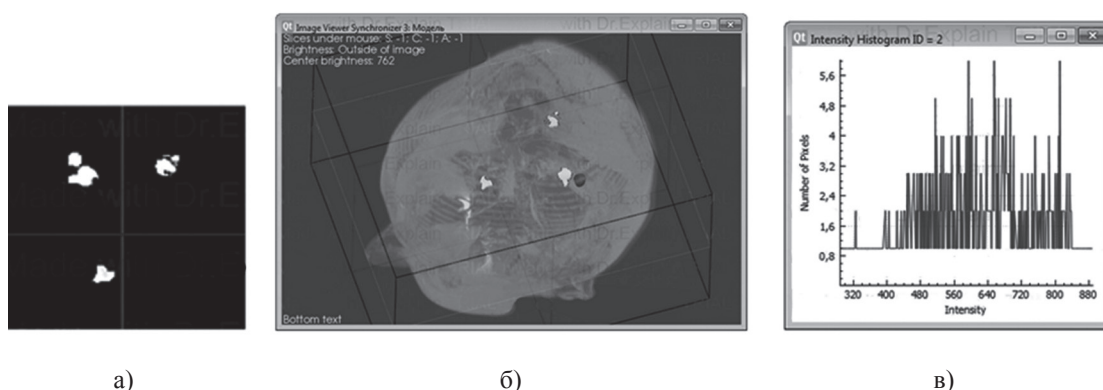
**Цель работы** — демонстрация сути и возможностей метода трехмерной интерпретации МРТ-исследования, анализ динамики патологического процесса у пациента с установленным диагнозом «рассеянный склероз», сопоставление результатов анализа с заключением, полученным традиционным методом.

**Материалы и методы.** В качестве материала исследования использовались данные пациентов с диагнозом «рассеянный склероз», полученные в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с применением МРТ. Данные включали МРТ-серии в виде файлов формата Dicom и составленные стандартным способом заключения специалиста-нейрорентгенолога. Dicom-серии обрабатывались программно реализованным методом трехмерной реконструкции очаговых образований. В завершении проводился обсчет объемных параметров очагов демиелинизации.

В кратком изложении алгоритм метода трехмерной реконструкции выглядел следующим образом. Вначале области интереса (в нашем случае очаги демиелинизации) выделяются на каждом горизонтальном срезе загруженной МРТ-серии. Выделение производится интерактивно. Для этого с помощью курсора специалист проводит линию через максимальный диаметр очага, который для программы становится диаметром анализируе-

мой области. Таким образом ограничивается количество перебираемых программой пикселей и при этом исключается возможность выпадания из анализируемого пространства точек, принадлежащих очагу. По параметрам пикселей, которые лежат непосредственно под обозначенным отрезком, автоматически рассчитывается средняя яркость и стандартное отклонение. После чего методом разрастания области также автоматически выделяется регион, состоящий из пикселей, яркость которых находится в диапазоне, близком к рассчитанной средней яркости. В диапазон включаются только те пиксели, яркость которых равна средней яркости  $\pm$  константа, умноженная на рассчитанное уже значение стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Константа задается пользователем интерактивно один раз в начале процедуры. Значение константы определяется в зависимости от контрастности очагов демиелинизации. Чаще всего наилучшие по точности результаты выделения очагов получаются при константе, равной 2,5, т. е. программа помечает пиксели как принадлежащие очагу, если их значения яркости отличаются от рассчитанной средней яркости не более чем на  $2,5\sigma$ . Выделенные по данному условию очаги будут показаны на каждом горизонтальном срезе в бинарном виде (рисунок 1а). Бинарные изображения имеют только два уровня яркости: строго черный (яркость равна 0) получают пиксели фона, строго белый (яркость равна 255) получают пиксели патологических очагов. Затем после анализа соседних срезов программа определяет области связности, т. е. на соседних срезах находятся бинарные регионы, в состав которых входит хотя бы по одной точке с одинаковыми по вертикальной оси координатами. Эти области связности воспринимаются программой как лежащие в разных горизонтальных срезах части одного очага и по ним строится объемная модель очага демиелинизации (рисунок 1б).

Локализацию каждого очага определяет ее центр масс (координаты геометрического центра трехмерного объекта). Активность очага характеризуется псевдоцветом. Здесь используется прямая зависимость между активностью очага и его яркостью на экране монитора, поэтому цвет объектам присваивается автоматически в зависимости от их яркости. Наиболее активные, имеющие высокую яркость очаги получают различные оттенки красного цвета, имеющие низкую яркость — зеленого. На черно-белом рисунке 1б это отражается различными оттенками серого. По рисунку видно, что градации серого зрительно разделить сложнее, чем градации цвета. Именно поэтому в программе очаги раскрашиваются. По каждому очагу строилась гистограмма яркости, иллюстрирующая структуру поражения в объеме очага (рисунок 1в).



а) — МРТ-срез с выделенными на нем очагами в бинарном виде; б) — на черно-белой картинке объемно-реконструированного изображения очаги разного цвета имеют разные уровни серого; в) — гистограмма распределения яркости в объеме очага

**Рисунок 1. — Объемная реконструкция очагов демиелинизации**

Для описания клинической картины сформирован набор численных параметров с учетом основных признаков рассматриваемой патологии. Так, к первому основному признаку — наличию очагов демиелинизации — ставятся в соответствие параметры — количество очагов и их идентификационные номера. Локализация очагов характеризовалась параметром «центр масс». С помощью 3 координат центра масс (по сути геометрического центра объекта) указывается положение очага в пространстве. При этом начало координат может задаваться интерактивно, т. е. исследователь вручную задает на изображении точку, четко фиксируемую во всех трех плоскостях. Относительно нее автоматически рассчитывается положение центра масс. Такой точкой может быть, например, край глазницы. Этот прием необходим, чтобы избежать зависимости абсолютных значений координат очага от изменения положения пациента. Это очень важно при сравнении разнесенных по времени МРТ-исследований. Размеры очагов задавались их объемами и площадями поверхности. Для оценки активности вводились абсолютные и относительные параметры яркости: «Интегральная яркость» — вычисляется как сумма яркостей всех пикселей области; «Средняя яркость» — вычисляется как частное от деления интегральной яркости на количество пикселей области; «Относительная яркость» — вычисляется как частное от деления средней яркости области на среднюю яркости фона. Следует особо подчеркнуть, что при вычислении средней яркости фона не учитываются яркости очагов демиелинизации. Таким образом, при появлении новых ярких очагов средняя яркость фона не увеличится.

Также необходимо пояснить, что относительные параметры яркости используются для того, чтобы при сравнении двух состояний избежать возможной зависимости от аппаратных особенностей (типа томографа, величины магнитного поля) разнесенных по времени МРТ-исследований.

**Результаты и их обсуждение.** В качестве примера работы с реальными изображениями рассмотрим анализ МРТ-исследования пациента с установленным диагнозом «рассеянный склероз». Провести анализ предстоит по двум сериям, одна из которых получена до лечения, другая — после. МРТ-исследования разнесены во времени. Второе проведено спустя 1 год, после первого.

Исследование проведено по протоколу: T1W, T2W — аксиальные, T2W — сагитальное.

После введения контраста: T1W — аксиальное, T1W — корональное, T1W — сагитальное.

Контрастное вещество Омнискан, производитель GE Healthcare.

Толщина слоя 5–6 мм, зазор между слоями (20% от толщины слоя) — 1–1,2 мм.

Стандартный анализ МРТ-исследования до лечения выявил наличие очагов демиелинизации в теменных, лобных, височных, затылочных долях, мозжечке и стволе общим количеством 153. Размеры очагов колебались от 2 до 19 мм<sup>2</sup>. Введение контрастного вещества показало наличие одного активного очага в правой теменной доле размером 3 мм<sup>2</sup>.

Анализ второго исследования дал следующие результаты: наличие очагов демиелинизации в теменных, лобных, височных, затылочных долях, мозжечке и стволе общим количеством 162. Размеры очагов колебались от 2 до 19 мм<sup>2</sup>. Введение контрастного вещества показало наличие двух очагов накопления: по одному в правой лобной и правой теменной долях размерами 6 и 11 мм<sup>2</sup> соответственно.

Трехмерная реконструкция очагов демиелинизации (рисунки 2, 3) позволила сопоставить состояние патологического процесса в целом и детальнее оценить его динамику.

Уже первичное визуальное исследование правой части головы по цвету сразу позволило выделить присутствие на исходном изображении двух активных очагов в лобной и теменной долях правой половины мозга (рисунок 2, №№ 1, 2). При традиционном послойном анализе диагност выделил лишь один очаг. Исследование этого же участка на изображении, полученном после лечения, также выявило два активных очага (в лобной и теменной областях), подтвердив заключение традиционного анализа. При этом трехмерная реконструкция дополнительно показала, что активность проявляют другие очаги (рисунок 3, №№ 3, 4). Однако это не вновь образованные новые очаги. Они присутствовали и при первом исследовании, но не накапливая активно контрастное вещество, а очаги № 1 и № 2 в течение года утратили активность, хотя второй при этом увеличился в размерах.

По такому же алгоритму проводилась предварительная оценка состояния левой половины мозга. Опуская подробную демонстрацию этой части анализа, отметим лишь, что активных очагов при этом не было выявлено ни в данных первого, ни в данных второго МРТ-исследований.

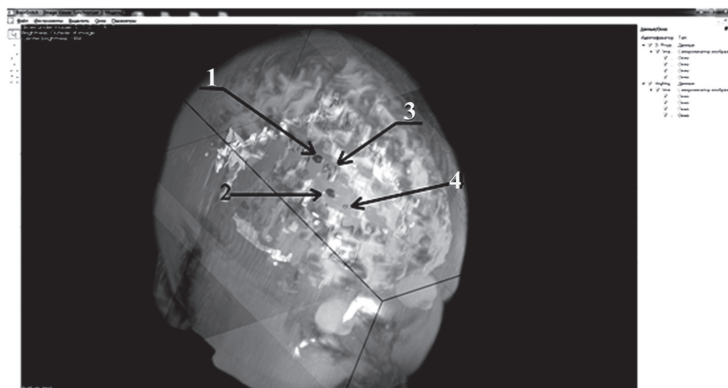


Рисунок 2. — Изменение ракурса картины первого исследования

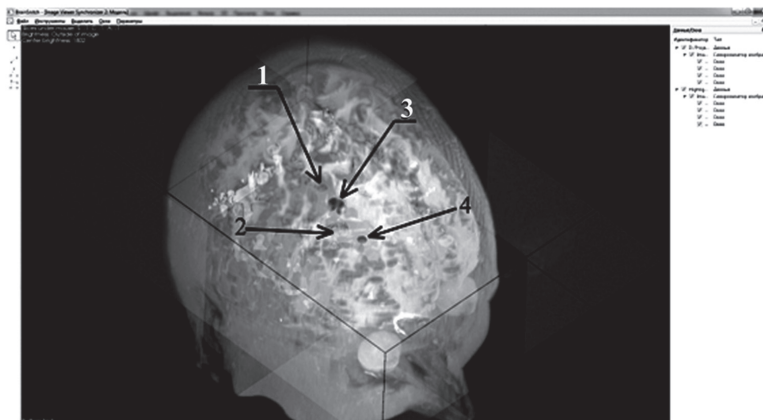


Рисунок 3. — Тот же ракурс для картины второго исследования

К сожалению, в черно-белой реконструкции не так заметно, чем в цвете, но все равно видно, что общая картина за счет миграции несколько меняется и по количеству очаговых образований, и по форме, и по размерам. Часть очагов в течение года слились, другая часть за счет ремиссии отдельных участков уменьшилась. Более точное заключение о состоянии очагов строится на детальном анализе полученных численных значений основных параметров.

В данной статье в силу очень большого количества очагов приводить результаты по каждому из них не имеет смысла. Ограничимся лишь общими выводами относительно динамики патологического процесса в целом.

По результатам обработки обнаружено, что общее количество очагов возросло с 55 до 80. При этом плоских очагов (тело которых не пересекает одновременно два или более соседних МРТ-среза) было 34, стало 38. Объемных (лежащих в двух и более соседних МРТ срезах) было 21, стало 42. Общая площадь поверхности плоских очаговых образований изменилась, значительно увеличившись с 491,54 до 676,75 мм<sup>2</sup>, также изменился общий объем очагов, увеличившись с 13 931,28 до 14 666,11 мм<sup>3</sup>, среднее интегральное значение относительной яркости практически не изменилось — было 2,85 стало 2,81 (разница в пределах статистической погрешности). Последний параметр определяет яркость объекта относительно фоновой области (без очагов), т. е. показывает реальную интенсивность объекта, нивелируя при этом изменения условий МРТ-исследования, в связи с которыми меняется яркость объектов.

На основе полученных данных можно сравнить результаты анализа МРТ-исследования, полученные традиционным методом и методом объемной реконструкции.

Прежде всего обращают на себя внимание явные отличия в количестве обнаруженных очагов. Стандартным методом на МРТ-серии до лечения было зафиксировано 153 очага, методом 3D-реконструкции — 55 очагов. После лечения стандартным методом обнаружено 162 очага против 80 при объемной визуализации. Очевидно, столь великая разбежка с результатами традиционного анализа (почти в три раза меньше, чем в первой серии, и почти в два раза меньше, чем во второй) связана с тем, что, оперируя исключительно плоскими срезами, диагност считал составные части одного объемного очага как отдельные, лежащие на разных уровнях объекты. Таким образом чисто визуальный метод анализа сложных многоочаговых случаев дает ощутимую погрешность, а, следовательно, искажает оценку степени активности патологического процесса.

Традиционный метод также выявил на МРТ-серии, полученной до лечения, на один активный очаг меньше, чем это сделал объемный метод. Вероятнее всего, здесь сказался человеческий фактор — при большой площади поражения возможности человека по выявлению перепадов яркости уступает возможностям программы. Кроме того, программа цветом помогает зафиксировать внимание исследователя на проблемных участках.

Метод 3D-реконструкции по сравнению с традиционным предоставил дополнительную информацию относительно размеров и локализации очагов. Увеличение общей площади поверхности при практически неизменном общем объеме очагов свидетельствует о том, что рост количества обнаруживаемых очагов произошел не столько за счет появления новых, сколько за счет распада старых на отдельные составляющие вследствие процесса частичной ремиелинизации.

Отсутствие активизации патологии подтверждено и сохранением значения суммарной средней интенсивности очагов, подсчет которой с применением нового метода не составляет труда. Причем объективность этого параметра не падает при сравнении двух МРТ-серий, проведенных на разных аппаратных базах или при разных величинах магнитного поля.

Важной особенностью трехмерной реконструкции является также возможность получения гистограммы распределения яркости не на плоскости, а в объеме очага. Это позволяет оценить структуру поражения и проследить динамику ее изменения в результате лечения или в процессе развития патологии.

**Заключение.** Очаговое поражение центральной нервной системы — важнейший признак рассеянного склероза. По наличию очагов демиелинизации, по их размерам, локализации, структуре можно судить не только о наличии заболевания, но и о его стадии. Однако данные патологические проявления отличаются непостоянством размеров, формы и мест появления. Нередко демонстрируя блуждающий характер, одни центры демиелинизации могут исчезнуть совсем, в то время как на новом месте появляются другие. Традиционная процедура анализа МРТ-исследования опирается на эмпирические выводы диагноста, в значительной степени основанные на его зрительном восприятии отдельных элементов, а не целостной картины. При наличии одиночных очагов это не существенно сказывается на точности интерпретации МРТ-картины, но при большом объеме поражения вероятность ошибочных заключений возрастает. Описанный в статье метод анализа МРТ-исследования с помощью трехмерной реконструкции очагов позволяет резко уменьшить вероятность ошибки и при этом предоставляет ряд дополнительных преимуществ:

- обеспечивается возможность быстрой визуальной и численной оценки состояния патологии в целом;
- снижается степень нагрузки диагноста за счет использования набора сервисных средств, позволяющих переходить от анализа градаций серого к выявлению цветовых различий;
- предоставляется возможность анализа структуры поражения целого очага в объеме, а не его части на плоскости.

#### Литература

1. Тринберг, Д.А. Клиническая неврология: пер. с англ. / Д.А. Тринберг, М.Дж. Аминоф, Р.П. Саймон; под общ. ред. О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 520 с.

2. Пантюк, И.В. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии / И.В. Пантюк, Н.С. Буко, Т.В. Венглинская; под ред. С.А. Лихачева. — Минск: Геопринт, 2008. — Вып. 10. — С. 185–195.
3. Рожкова, З.З. Современные методы магнитно-резонансной томографии для диагностики рассеянного склероза / З.З. Рожкова // Междунар. невролог. журн. — 2008. — № 2 (18).
4. Недзьведзь, А.М. Анализ изображений для решения задач медицинской диагностики / А.М. Недзьведзь, С.В. Абламейко. — Минск: ОИПИ НАНРБ, 2012. — 240 с.

### 3D-RECONSTRUCTION OF AREAS OF DEMYELINATION FOR MULTIPLE SCLEROSIS RESEARCH AND ANALYSIS

*Fedulov A.S., Karapetyan G.M., Kosik I.I., Dalidovich A.V., Glinsky A.V., Kishkurno A.S., Tsvirko V.N.*  
*Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus*

Magnetic resonance imaging (MRI) is a critically important tool for assessing the status and dynamics of the pathological process of multiple sclerosis. But there are difficulties with the correct interpretation of the MRI results when brain tissue have multifocal lesions. The article discusses the possibility of a more accurate analysis of MRI with the use of 3-D visualization.

**Keywords:** multiple sclerosis, MRI, neuroimaging, 3D-visualization.

Поступила 17.05.2016

### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ХИМИЧЕСКОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ «МИГРОФИЛ ХО» ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КУЛЬТЫ ЗУБА ПОД ИСКУССТВЕННУЮ КОРОНКУ

*Чистякова Г.Г., Сахар Г.Г.*

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

**Реферат.** Восстановление коронок зубов после эндодонтического лечения является одним из важнейших этапов в практике врача-стоматолога-ортопеда и врача-стоматолога общей практики. В последнее время широкое распространение получили методы прямого восстановления культи зуба с использованием анкерных штифтов и композитных материалов, которые применяются непосредственно в полости рта пациента. В настоящей статье дана оценка непосредственных и ближайших результатов клинической эффективности применения нового отечественного композиционного материала химического отверждения «Мигрофил ХО» в качестве кор-материала для восстановления культи зуба под искусственную коронку. По выбранной методике восстановлены 24 культи зубов.

**Ключевые слова:** композиционный материал, анкер, культя.

**Введение.** Восстановление культи зуба после эндодонтического лечения можно определить как реставрацию, применяемую для восстановления сильно разрушенного зуба до формы, пригодной для препарирования зуба под искусственную коронку [1, 2].

К положительным аспектам восстановления культи зуба с использованием композиционных материалов можно отнести хорошее краевое прилегание реставрации, а также адгезивное соединение с твердыми тканями зуба, что в совокупности положительно влияет на его прочность и срок службы [3].

В настоящее время восстановление культи зуба под искусственную коронку с использованием пломбировочных материалов происходит двумя основными методами:

1. С помощью системы, состоящей из трех базовых элементов: штифт, цемент для фиксации штифта, пломбировочный материал для восстановления коронковой или культевой части зуба.

2. Без штифтов с использованием специальных композитных цементов (кор-материалов) и гибкой керамики. Для формирования культи зуба под искусственную коронку из композиционных материалов существует ряд способов: свободная формовки, матричные технологии, а также использование стандартных заводских заготовок (колпачки-формеры).

В последнее время широкое распространение получают методы прямого восстановления культи зуба с применением специальных композиционных материалов (кор-материалов). Эти материалы отличаются высокими прочностными характеристиками, что важно, т. к. они служат опорой для фиксированных ортопедических конструкций [2, 4].

По мнению ряда авторов, идеальный материал для восстановления культи зуба должен обладать следующими свойствами: биосовместимостью, кариесстатической активностью, иметь хорошую адгезию к тканям зуба, адекватную прочность на сжатие, изгиб, растяжение, низкую термодиффузивность, коэффициент терморасширения, сопоставимый с таковым коэффициентом у дентина, стабильностью размеров, легкостью замешивания, достаточным временем отверждения для формирования культи зуба, хорошим показателем долговечности при хранении, рентгеноконтрастностью, возможностью наслаивания материала, эстетичностью, совместимостью с временными цементными материалами.

Для восстановления культи зуба может быть использовано большое многообразие композитных материалов. Композитные материалы популярны для восстановления культи зуба [5] из-за внешнего вида [6], возможности осуществить восстановление культи зуба и препарирование под искусственную коронку за одно посещение, а также из-за надежного показателя адгезии (11–28 МПа) [7] при применении в сочетании с праймер-адгезивной системой для дентина.

В настоящее время совместно с кафедрой химических технологий вяжущих материалов БГТУ и Гродненским научно-исследовательским институтом азотной промышленности и органического синтеза разработан новый отечественный пломбирочный композиционный материал химического отверждения «Мигрофил ХО». Изучены физико-механические и химические свойства в соответствии с ГОСТ 31574-2012 «Материалы стоматологические полимерные восстановительные» и проектом ТУ ВУ 500028540.015-2015. Получено регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.103328.

Результаты испытаний основных свойств композиционного материала химического отверждения «Мигрофил ХО» и кор-материала по литературным данным сведены в таблицу 1. Значения показателей свойств композиционного материала «Мигрофил ХО» представлены в таблице как среднее арифметическое по результатам 3 измерений.

Таблица 1. — Свойства композиционного материала химического отверждения «Мигрофил ХО» и кор-материала

Наименование показателя	Значение показателя «МигрофилХО»	Кор-материал, литературные данные
Предел прочности при диаметральной разрыве, МПа	315,4	168–224
Предел прочности при изгибе, МПа	82,6	56,2–90,8
Рабочее время, мин	2,0±20"	2.30"±20"
Время отверждения, мин	3,6±20"	3.40"±20"

Композиционный материал химического отверждения «Мигрофил ХО» отвечает основным требованиям, предъявляемым к полимерным восстановительным стоматологическим материалам. Представленные показатели основных свойств отечественного материала «Мигрофил ХО» в сопоставлении с литературными данными по кор-материалам для восстановления культи зуба под искусственную коронку (таблица 1) позволяют обосновать возможность его использования в качестве кор-материала.

**Цель работы** — изучение клинической эффективности нового отечественного композиционного материала химического отверждения «Мигрофил ХО» для восстановления культи зуба под искусственную коронку.

**Материалы и методы.** Для исследования был использован «Мигрофил ХО» в 24 клинических случаях у мужчин (6) и женщин (12) в возрасте 18–65 лет. Разрушенный зуб или корень зуба подготавливали под анкерный штифт и фиксировали последний на стеклоиономерный цемент. Оставшиеся ткани зуба протравливали 37% гелем ортофосфорной кислоты в течение 30 с. Затем гель смывали водой, а ткани зуба высушивали воздухом. Далее материал приготавливали согласно инструкции производителя и моделировали культу зуба методом свободной формовки с применением стандартных матриц. После чего смоделированную культу препарировали под выбранную искусственную коронку. Подготовленные культуры покрывали провизорными коронками.

**Результаты и их обсуждение.** Отечественный композиционный материал химического отверждения во время формирования культи под искусственные коронки подтвердил высокие технологические свойства: просто, хорошо пакуется и прилипает к анкерным штифтам, имеет достаточное рабочее время для моделировки культи зуба, не прилипает к инструменту, легко поддается обработке дентальными вращающимися инструментами.

Оценка клинической эффективности восстановления культи зуба под искусственную коронку композиционным материалом химического отверждения «Мигрофил ХО» проводилась непосредственно после ее восстановления и в ближайшие сроки до 1 мес. (на время изготовления постоянной конструкции). В указанные сроки оценивали целостность восстановленной культи и краевую адаптацию по критериям качества пломб (Каральник Д.М., 1981) в нашей модификации. Визуально с помощью зеркала стоматологического 080-030 и зонда стоматологического углового l=15 мм 080-001 (конусность — 2%) производства «Струм» при движении кончика зонда поперек культи и границы с твердыми тканями зуба оценивали следующие параметры:

- наличие или отсутствие пор;
- наличие сколов и трещин;
- наличие щели между материалом и твердыми тканями зуба:

А — видимой щели нет, культура из композиционного материала плотно прилегает к твердым тканям зуба по всему периметру;

Б — имеется видимая щель, зонд при движении задерживается, однако на глубину не проникает;

В — зонд проникает на глубину до 1 мм;

Г — зонд проникает на глубину более 1 мм.

Данные, полученные в результате исследований, подвергались статистической обработке с использованием программы Statistica 10.

Непосредственно после восстановления культи зубов жевательной группы у мужчин (9) и у женщин (12) культи имели целостное строение: отсутствовали трещины, сколы, оценка краевой адаптации соответство-

вала критерию «А». Поры были выявлены в 12,5% случаев, доверительный интервал (ДИ) 95% составил -0,73–25,73%, нулевая гипотеза остается в силе. Явление образования пор носит незакономерный характер и является статистически незначимым. Образование пор, выявленных непосредственно после восстановления культей зубов композиционным материалом, мы связываем с погрешностью на этапе формовки материала. Выявленные поры были устранены сразу после их обнаружения.

Как свидетельствуют ближайшие результаты клинической эффективности использования композиционного материала «Мигрофил ХО» для восстановления культей зубов, спустя 1 мес. (перед фиксацией постоянных коронок) все культы (24) имели целостное строение и видимых изменений не выявлено.

Анализ краевой адаптации восстановленных культей зубов (у мужчин и женщин) показал, что ни одна из восстановленных культей не имела щели между тканями зуба и композиционным материалом как непосредственно после формирования культей, так и перед фиксацией коронок на постоянный цемент (в течение 1 мес.). Полученные результаты исследования сведены в таблицу 2.

Таблица 2. — Оценка качества восстановленной культи зуба с использованием композиционного материала «Мигрофил ХО»

Критерий оценки качества восстановленной культи зуба	Мужчины		Женщины	
	непосредственно после восстановления	через 1 мес.	после восстановления	через 1 мес.
Культя без видимых изменений	9	10	12	14
Наличие пор	1	0	2	0
Наличие сколов	0	0	0	0
Наличие трещин	0	0	0	0
Наличие щели на границе культи–зуб	0	0	0	0
Итого	10	10	14	14

**Заключение.** Анализ ближайших результатов показал, что композитный материал химического отверждения «Мигрофил ХО» обладает хорошим краевым прилеганием к твердым тканям зуба и может быть использован для восстановления культи зуба под искусственную коронку. Восстановленные культы зубов материалом «Мигрофил ХО» легко подвергаются обработке и по своим высоким прочностным характеристикам соответствуют международным стандартам.

Использование материала «Мигрофил ХО» для восстановления культи зуба под искусственную коронку позволит улучшить качество лечения и уменьшить число осложнений после протезирования. Относительно невысокая стоимость материала даст возможность врачам-стоматологам чаще использовать его в своей практике.

#### Литература

1. Радлинский, С. Виды прямой реставрации зубов / С. Радлинский // ДентАрт. — 2004. — № 1. — С. 33–40.
2. Чистякова, Г.Г. Использование стекловолоконных штифтов «Армодент» при восстановлении коронковой части зуба после эндодонтического лечения / Г.Г. Чистякова // Образование, организация, профилактика и новые технологии в стоматологии: сб. ст. посвящен 50-летию стоматолога ф-та БГМУ. — Минск, 2010. — С. 162–164.
3. Мурадов, М.А. Особенности прямого восстановления культевой части зуба с применением кор-материалов / М.А. Мурадов // Клини. стоматология. — 2005. — № 4. — С. 10–15.
4. Fundamentals of fixed prosthodontics / Н.Т. Schillingburg [et al.]. — 3<sup>rd</sup> ed. — Chicago: Quintessence, 1997. — 185 p.
5. Christensen, G.J. Product use survey 1995 / G.J. Christensen, R.P. Christensen // Clin. Res. Ass. Newsletter. — 1995. — Vol. 19, № 10. — P. 3.
6. Combe, E.C. Dental biomaterials / E.C. Combe, F.J. Burke. — London: Kluwer Academic Publishers, 1999. — P. 39–344.
7. Combe, E.C. Contemporary resin-based composite material for direct placement restorations: packables, flowable and others / E.C. Combe, F.J. Burke // Dent. Update. — 2000. — Vol. 27, № 7. — P. 326–336.

## EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF A NEW DOMESTIC COMPOSITE MATERIAL CHEMICAL CURING “MIGROFIL XO” TO RESTORE THE TOOTH STUMP BY AN ARTIFICIAL CROWN

*Chistyakova G.G., Sakhar G.G.*

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

Restoration of crowns of teeth after endodontic treatment is one of the most important stages in the practice of orthopedic doctor dentist and general dentist. Recently, widely used method of direct reduction of the tooth stump with anchor pins and composite materials, which are applied directly to the patient's mouth. This article assesses the clinical



efficacy of a new domestic composite material chemical curing “Migrofil CW” as the core material, to restore the tooth stump by an artificial crown. A recovery of 24 stumps of teeth on the selected method.

The results showed that the domestic composite material chemical curing “Migrofil XO” has good adhesion to the hard tissues of the tooth stump sufficiently strong and easily handled, and the low cost of the material will allow a greater number of dentists use it in their practice.

**Keywords:** composite material, anchor stump.

Поступила 16.06.2016

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Шаруба С.В.

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

**Реферат.** Последние научные данные указывают на то, что успешность терапии ревматоидного артрита зависит не только от своевременной диагностики и последующего раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов, но и эрадикации имеющихся артритогенных инфекционных агентов, которые могут влиять на дальнейшее течение и эффективность лечения заболевания. Одним из таких возбудителей, по мнению ряда исследователей, является широко распространенный респираторный патоген *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, ревматоидный артрит, *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Введение.** Терапия ревматоидного артрита всегда являлась достаточно сложной задачей. Ее эффективность во многом зависит от возможностей своевременной диагностики и раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов с целью достижения ремиссии или I ст. активности заболевания, т. н. лечения до достижения цели (treat-to-target) [1]. Традиционно применяемые средства не всегда позволяли добиться таких результатов. Ситуация улучшилась в XXI в., когда были разработаны и внедрены в клиническую практику моноклональные антитела, ингибирующие важнейшие провоспалительные цитокины или эффекторные клетки иммунной системы [2]. Тем не менее гетерогенность такого грозного заболевания как ревматоидный артрит зачастую обуславливает отсутствие или слабый эффект даже от применения биологических агентов и нередко в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными средствами. Некоторые варианты ревматоидного артрита не отвечают на данную терапию вследствие того, что в отсутствие этиотропной терапии эффективно контролировать заболевание лишь адекватной патогенетической терапией не всегда возможно. Этиология ревматоидного артрита на сегодняшний день мало изучена. Однако вирусно-бактериальная теория до сих пор остается актуальной. В этой связи наибольшее внимание исследователей привлекает хламидийная инфекция. Доказано, что представители семейства *Chlamydiaceae* способны запускать и поддерживать воспалительный процесс в костно-суставной системе благодаря их структурно-функциональным особенностям, а именно способности к длительной персистенции в органах и тканях, наличию собственной антииммунной стратегии, уникальному жизненному циклу, состоящему из внутриклеточной и внеклеточной фаз [3, 4]. Неспособность иммунной системы элиминировать данные возбудители и постоянная стимуляция ее антигенами этих бактерий при наличии генетической предрасположенности способствует неконтролируемой аутоиммунной агрессии к собственным антигенам соединительной ткани с развитием воспалительных заболеваний суставов (реактивных артритов, спондилоартритов и ревматоидного артрита) [5]. Наиболее изученным в данном аспекте представителем семейства *Chlamydiaceae* является *Chlamydia trachomatis*. Однако по последним научным данным возбудителя внебольничных пневмоний с видовым названием *Chlamydomphila pneumoniae* также следует рассматривать как триггерного агента развития воспалительных артропатий, в частности ревматоидного артрита [6]. Учитывая вышеизложенное, справедливо предположить, что включение антибактериальной терапии в схемы лечения пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, может увеличить эффективность терапии.

**Цель работы** — оценка эффективности антибактериальной терапии ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Материалы и методы.** В Республиканском ревматологическом центре были обследованы 16 пациентов обоего пола (11 женщин и 5 мужчин) с диагнозом «ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*». Обследование пациентов включало: опрос, объективный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР) соскобов из полости рта и уретры (цервикального канала), образцов синовиальной жидкости, иммуноферментный анализ крови (ИФА).

Диагноз «ревматоидный артрит» был выставлен согласно критериям Американского колледжа ревматологии — ACR (1987) и Европейской противоревматической лиги — EULAR (2010). Связь ревматоидного артрита с данной инфекцией подтверждалась методом обнаружения ДНК возбудителя в соскобах из полости рта, уретры, образцах синовиальной жидкости или определением специфических антител в крови методом ИФА. В полости рта *Chlamydomphila pneumoniae* была выявлена у 11 пациентов, в синовиальной жидкости — у 2, видоспецифические антитела IgA и IgG в диагностическом титре обнаружены у 2 пациентов и у 1 пациента возбу-

тель найден в материале из полости рта и в уретральном соскобе одновременно. У всех пациентов были исключены другие возможные артритогенные инфекции: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *HSV*, *CMV*, *EBV*.

Средний возраст пациентов составил 47,3 года (39,2–55,5). Средняя длительность заболевания — 2,0 года (0,6–3,4). Из 16 пациентов 13 имели серопозитивный вариант и 3 пациента — серонегативный вариант ревматоидного артрита. Артрит с лихорадкой протекал у 9 пациентов из 16. Других внесуставных проявлений инфекции ни у одного пациента выявлено не было. Для лечения ревматоидного артрита 6 пациентов уже принимали базисные противовоспалительные средства или глюкокортикостероиды перорально и 10 пациентов — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). После верификации диагноза назначалась следующая терапия:

1. Антибактериальная (последовательное назначение 3-х антибактериальных препаратов по 10 дней каждый из следующих групп: макролиды, фторхинолоны, тетрациклины). Схема антибиотикотерапии соответствовала рекомендациям лечения пациентов с реактивными артритами урогенной (хламидийной) этиологии согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения РБ № 522 от 10.05.2012.

2. Нестероидные противовоспалительные средства в среднетерапевтических дозах в течение длительного времени.

3. Глюкокортикостероиды внутрисуставно по показаниям.

Отменялись все ранее назначенные базисные противовоспалительные средства, кроме сульфасалазина. Пациенты, принимавшие глюкокортикостероиды, продолжали их прием с постепенным уменьшением дозы до полной отмены препарата в течение всего срока наблюдения (таблица 1).

Таблица 1. — Лекарственная терапия пациентов с ревматоидным артритом

Лекарственное средство	Количество пациентов
Азитромицин	11
Левифлоксацин	13
Доксициклин	13
Офлоксацин	3
Спирамицин	4
Джозамицин	1
Кларитромицин	1
Глюкокортикостероиды внутрисуставно	2
Глюкокортикостероиды перорально	4
Сульфасалазин	2
НПВС	16

Эффективность терапии ревматоидного артрита оценивалась по динамике лихорадочного синдрома, оценке боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, утренней скованности в суставах, выраженной в мин, числу болезненных и припухших суставов, определением ДНК возбудителя методом ПЦР в реальном времени или титров антител методом ИФА крови, уровню СОЭ, С-реактивного протеина, а также по индексу активности заболевания DAS28 и критериям эффективности терапии EULAR.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel и Statistica 10 (серийный номер: VXXR207F383402FA-V). Нормальность распределения изучаемых признаков оценивалась по критерию Холмогорова–Смирнова. Достоверность отличий параметрических данных по t-критерию Стьюдента. Непараметрических данных: количественных — по критерию Вилкоксона и качественных данных — по критерию Фишера для связанных групп.

**Результаты и их обсуждение.** Через 60 дней после окончания курса антибактериальной терапии все пациенты проходили контрольное обследование на наличие инфекции *Chlamydia pneumoniae* методом ПЦР в соскобах из полости рта, уретры, образцах синовиальной жидкости или проведением ИФА крови. В итоге ДНК возбудителя не обнаружена ни у одного пациента (таблица 2).

До назначения терапии видоспецифические иммуноглобулины А и G к инфекции *Chlamydia pneumoniae* методом ИФА крови были выявлены у 2 пациентов. После курса антибиотикотерапии у них в повышенном титре сохранялся только IgG как свидетельство перенесенной инфекции (таблица 3).

Также с целью оценки эффективности терапии учитывались клинические данные: динамика лихорадочного синдрома, длительность утренней скованности в суставах, динамика боли по ВАШ. Учитывались показатели общего анализа крови (общее количество лейкоцитов, СОЭ по Вестергрену) и биохимического анализа крови (содержание С-реактивного протеина) пациентов до и после лечения.

Таблица 2. — Результаты обследования пациентов на наличие инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* до и после лечения

Метод исследования	Количество пациентов с положительным результатом до лечения	Количество пациентов с положительным результатом после лечения
ПЦР соскобов из полости рта (уретры)	12	0
ПЦР синовиальной жидкости	2	0

Таблица 3. — Динамика титров антител к инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* до и после лечения

	Титры антител до лечения, Ед/мл	Титры антител после лечения, Ед/мл	Референтные значения, Ед/мл
Первый пациент	IgA — 1,36 IgG — 121,33	IgA — 0,75 IgG — 95,99	IgA $\geq$ 1,1 — положительный IgG $\geq$ 22 — положительный
Второй пациент	IgA — 1,22 IgG — 69,48	IgA — 0,16 IgG — 67,35	

Нормализации температуры тела удалось добиться у 8 лихорадящих пациентов из 9. Продолжающееся повышение температуры тела у 1 пациента после лечения, по-видимому, обусловлено тем, что он прекратил прием противовоспалительных средств сразу после окончания курса антибактериальной терапии.

Было выявлено статистически и клинически значимое снижение общего количества лейкоцитов в крови пациентов до и после лечения (М до лечения  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ , после — М  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Уменьшение утренней скованности в суставах (в среднем на 37 мин). Уменьшение боли в суставах по ВАШ (в среднем на 29,8 мм). Уменьшение СОЭ и содержания С-реактивного протеина (в среднем СОЭ на 10,2 мм/ч, С-реактивного протеина на 30,4 мг/л). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. — Клинико-лабораторные данные пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* до и после лечения

Признак	До лечения	После лечения	Значение p
Лихорадка	9	1	<0,005
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	М 9,2 (6,0–12,4)	М 8,3 (6,7–9,9)	<0,001
Утренняя скованность, мин	Ме 60,0 (30,0–60,0)	М 23,1 (8,4–37,7)	<0,001
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	М 60,6 (47,2–74,0)	М 30,8 (14,7–46,8)	<0,001
Содержание С-реактивного протеина в крови, мг/л	М 46,7 (10,6–82,8)	М 16,3 (0–36,1)	<0,005
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	М 32,2 (17,9–46,4)	М 22,0 (12,1–31,8)	<0,001

По результатам определения числа болезненных и припухших суставов по методике 28/28, величине СОЭ и содержанию С-реактивного протеина в крови рассчитывался основной индекс активности ревматоидного артрита DAS28 до и после терапии с последующей оценкой эффективности лечения ревматоидного артрита по критериям EULAR.

Согласно DAS28, ремиссии или I ст. активности заболевания удалось достичь 8 пациентам из 16. Хороший эффект терапии по критериям EULAR отмечен у 8 пациентов из 16, умеренный эффект — у 5 и лишь у 3 пациентов, согласно этим критериям, терапия была неэффективной (исходное значение индекса DAS28 у них соответствовало высокой активности заболевания).

Из 6 пациентов, принимавших базисную противовоспалительную терапию или глюкокортикостероиды без значимого эффекта до назначения антибактериальной терапии, 4 пациента достигли I ст. активности заболевания после ее окончания. Результаты представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5. — Активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом согласно индекса DAS28 до и после лечения

Количество пациентов	Значение DAS28			
	<2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)	от 3,2 до 5,1 (умеренная активность)	>5,1 (высокая активность)
До лечения	0	1	8	7
После лечения	5	3	6	2

Таблица 6. — Эффективность терапии пациентов с ревматоидным артритом согласно критериев Европейской противоревматической лиги (DAS28)

	Хороший эффект (уменьшение DAS28 >1,2 при конечном значении индекса <3,2)	Умеренный эффект (уменьшение DAS28 > 0,6<1,2 при конечном значении индекса <3,2 –5,1)	Без эффекта (уменьшение DAS28 <0,6 или от 0,6–1,2 при конечном значении индекса >5,1)
Количество пациентов	8	5	3

**Заключение.** Вышеизложенное позволяет сделать выводы, что месячный курс антибактериальной терапии с последовательным назначением препаратов 3-х групп (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины) эффективен в лечении пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*. Эрадикации возбудителя удалось добиться у всех 16 пациентов. Данная терапия приводит к улучшению как клинических (нормализации температуры тела, уменьшению числа болезненных и припухших суставов, утренней скованности и боли в них), так и лабораторных показателей (снижение лейкоцитов в крови, содержания С-реактивного белка, СОЭ), что позволяет достигнуть ремиссии или I ст. активность заболевания (8 пациентов из 16 согласно индексу DAS28). Данная терапия эффективна в половине случаев (у 8 пациентов из 16 по критериям EULAR) и показана этой категории пациентов.

#### Литература

1. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Науч.-практ. ревматология. — 2013. — № 6. — С. 609–622.
2. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
3. Hammerschlag, M.R. The intracellular life of *Chlamydiae* / M.R. Hammerschlag // Semin. Pediatr. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 13, № 4. — P. 239–246.
4. Karyagina, A.S. Effector Proteins of *Chlamydiae* / A.S. Karyagina, A.V. Alexeevsky, S.A. Spirin // Mol. Biol. — 2009. — Vol. 43, № 6. — P. 897–916.
5. *Chlamydia pneumoniae* present in the human synovium are viable and metabolically active / H.C. Gerard [et al.] // Microb. Pathog. — 2000. — Vol. 29, № 1. — P. 17–24.
6. Сорока, Н.Ф. Инфекция *Chlamydia pneumoniae* при ревматических заболеваниях / Н.Ф. Сорока, С.В. Шаруба // Здоровоохранение. — 2015. — № 10. — С. 69–78.

### THE EFFICACY OF ANTIBIOTIC THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE INFECTION

Sharuba S.V.

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

Recent scientific findings indicate that successful treatment of rheumatoid arthritis not only depends on timely diagnosis and subsequent early administration disease-modifying antirheumatic drugs, but also the eradication of the existing arthritogenic infectious agents that can influence the further course of the disease and effectiveness of treatment. One of these agents, in the opinion of some researchers, is a widespread respiratory pathogens *Chlamydia pneumoniae*. The aim of this study to assess the efficacy of antibiotic therapy in patients with rheumatoid arthritis, associated with *Chlamydia pneumoniae* infection.

**Keywords:** antibiotic therapy, rheumatoid arthritis, *Chlamydia pneumoniae*.

Поступила 13.06.2016

## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Шепетько М.Н.

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

**Реферат.** Анализируется группа пациентов с немелкоклеточным раком легкого с позиции возникновения другого новообразования.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, первично-множественные синхронные опухоли, первично-множественные метасинхронные опухоли, клинические группы диспансерного наблюдения.

**Введение.** Рак легкого (РЛ) представляет огромную медико-социальную проблему и является основной причиной смерти во всем мире. Появление новых диагностических методов исследования, совершенствование техники выполнения хирургических операций на грудной полости, разработка и внедрение новых схем противоопухолевой терапии улучшили качество и продолжительность жизни пациентов с данной патологией. За последние десятилетия внимание врачей-онкологов стала привлекать проблема существования нескольких злокачественных новообразований в организме одного и того же пациента, или т. н. первично-множественных неоплазий, или первично-множественных новообразований. Увеличение числа первично-множественных опухолей (ПМО) можно связать с увеличением продолжительности жизни пациентов после лечения первичной злокачественной опухоли, тщательным динамическим наблюдением за пациентами, перенесшими злокачественное новообразование, и повышенную онкологическую настороженность врачей в отношении возникновения рецидива болезни и появления новообразования другой локализации, биологическими свойствами некоторых злокачественных неоплазий [1, 3, 4]. В настоящее время под первичной множественностью опухолей понимают независимое возникновение и развитие у одного пациента двух или более новообразований.

Согласно международным критериям, к первично-множественным новообразованиям относятся опухоли «одинаковой» или «различной» гистоструктуры, возникшие в различных органах, а также возникшие в одном и том же органе, но с разной гистологической структурой. Основным критерием для определения первичной множественности опухолей является то, чтобы они не являлись метастазами первичной опухоли (Петров Н.Н., 1947). Ханов А.М. считает, что выявление и регистрация первично-множественных новообразований происходит в основном тремя путями:

1. Обнаружение одновременно существующих опухолей.
2. Выявление опухоли и установление ретроспективно по анамнестическим данным факта первого новообразования.
3. Выявление последующей опухоли при диспансерном наблюдении, что требует длительной и качественной диспансеризации онкологических пациентов [4].

Накопление в популяции пациентов с РЛ поставило перед клиницистами задачу динамического наблюдения, выявления раннего рецидива и прогрессирования заболевания. Однако с течением времени обнаружилась тенденция к появлению у леченных пациентов с РЛ другой доброкачественной или злокачественной опухоли.

**Цель работы** — оценка частоты возникновения первично-множественных новообразований у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

**Материалы и методы.** В материал для исследования вошли наблюдения за 276 пациентами с гистологически верифицированным немелкоклеточным РЛ, находившимися на лечении в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 2003 по 2015 гг. Анализируемая группа пациентов была строго отобрана в соответствие с четкими гистологическими критериями (ВОЗ, 3-е изд., 1999) немелкоклеточного рака легкого, куда вошли пациенты с плоскоклеточным раком и аденокарциномой. В группу вошли пациенты, подвергнутые хирургической операции различного объема с установленной стадией 1–4 НМРЛ по международной классификации TNM/pTNM (7-е изд., 2009). Данные онкологического анамнеза о существующем другом онкологическом процессе учитывались при формировании группы. Все пациенты отслеживались в течение указанного периода в соответствие с 3-й клинической группой диспансерного наблюдения.

После хирургического лечения в алгоритм контрольного обследования в обязательном порядке входили оценка существующих симптомов, осмотр кожных покровов, пальпация периферических лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки, дополненная компьютерной томографией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, пальцевое исследование прямой кишки, для женщин — гинекологический осмотр. В зависимости от появления или изменения объективных и субъективных симптомов обследование могло быть дополнено фиброгастроскопией (ФГДС), фиброколоноскопией (ФКС), анализом крови на простатспецифический антиген (ПСА).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 7.0 и MS Excel. Выживаемость пациентов исследуемой группы рассчитывалась от дня хирургической операции до даты смерти пациента или даты установления контакта во время контрольного осмотра методом Каплан–Мейера.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст пациентов анализируемой группы, состоящей из 276 пациентов, составил 61,4 года (36–92 года), соотношение мужчин и женщин распределилось как 1:3 (22,8% женщин и 77,2% мужчин). С 2003 по 2015 гг. 3-летняя выживаемость составила 64%, 5-летняя — 49%, 10-летняя — 23%. Медиана выживаемости в течение 10 лет равнялась 46,8 мес. (рисунки).

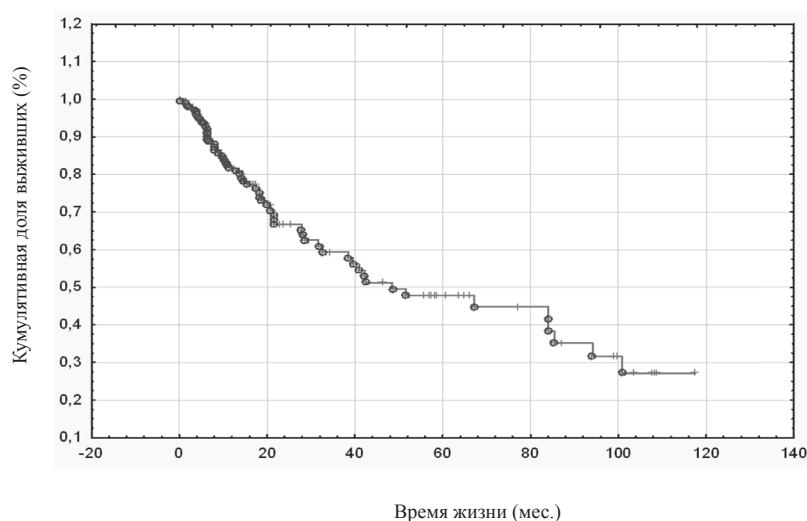


Рисунок — Выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого

У 27 (9,8 %) пациентов с немелкоклеточным раком легкого в различные сроки были диагностированы другие злокачественные новообразования: базалиома и гистиоцитомы кожи, рак губы, рак гортани, рак легкого, рак пищевода и желудка, рак прямой и ободочной кишки, рак надпочечников, рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак простаты, рак мочевого пузыря, рак лоханки и мочеточника (таблица).

Таблица — Частота встречаемости других злокачественных новообразований у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Системы органов/нозологическая единица	Количество пациентов/частота встречаемости, %
<b>Новообразования кожи</b>	4 (1,4%)
Базалиома	2
Гистиоцитомы кожи	1
Рак нижней губы	1
<b>Новообразования органов дыхания</b>	6 (2,2%)
Рак гортани	1
Рак легкого	5
<b>Новообразования органов пищеварения</b>	6 (2,2%)
Рак желудка	2
Рак пищевода	1
Колоректальный рак	3
<b>Опухоли эндокринные</b>	1 (0,4%)
Рак надпочечников, яичника	1
<b>Опухоли женской репродуктивной системы</b>	5 (1,8%)
Рак молочной железы	1
Рак шейки матки	2
Рак эндометрия	1
<b>Урологические опухоли</b>	5 (1,8%)
Рак простаты	3
Рак мочевого пузыря	1
Рак мочеточника лоханки	1
<b>Всего</b>	<b>27 (9,8%)</b>

Доброкачественные процессы диагностированы у 9 (3,2%) пациентов. Среди них наиболее часто встретились фибромиома матки — 4 пациентки, полип цервикального канала — 1, дисплазия эндометрия — 1, кисты печени — 1, поликистоз почек — 1, полипоз прямой кишки — 1 пациент. Следовательно, если не учитывать двух единичных случаев поликистоза почек и кист печени в нашем исследовании первично-множественные новообразования доброкачественного и злокачественного характера встретились у 36 (13%) пациентов анализируемой группы, средний возраст которых составил 64,2 года в возрастном диапазоне 48–92 года (24 мужчины, 12 женщин).

Наиболее частым вариантом ПМЗО было сочетание двух неоплазий. Рак яичника, рак надпочечника и немелкоклеточный рак легкого встретился в одном наблюдении. Синхронность ПМЗО, когда одна опухоль диагностируется от другой в срок менее полугода, наблюдался в 1,8% случаев, в остальных 11,2% опухоли носили ме-

тахронный характер или вторая опухоль диагностировалась от первой в срок более 6 мес. Из них немелкоклеточный рак легкого был первой злокачественной опухолью у 30 пациентов, второй опухолью только в 6 случаях.

У пациентов с ПМЗО в 5,4% случаев (15 пациентов) установлена I ст. рака легкого, в 2,2% (6 пациентов) — II ст., в 1,8% (5 пациентов) — III ст. и в 0,4% (1 пациент) — IV ст. немелкоклеточного рака легкого в качестве второй опухоли.

Следовательно, наиболее частыми злокачественными новообразованиями другой локализации в нашем исследовании были новообразования легкого и ЖКТ, далее идут по частоте встречаемости опухоли женской репродуктивной системы, урологические у мужчин и новообразования кожи. Из новообразований доброкачественного характера чаще всего диагностировались фибромиомы матки и полипы различных локализаций.

**Заключение.** Анализ приведенных данных показывает, что в 13% случаев у пациентов с немелкоклеточным РЛ встречаются злокачественные и доброкачественные новообразования множественного характера. Из них, несмотря на существующий рак легкого, в легочной ткани может с течением времени развиться другой рак иной гистоструктуры и дифференцировки. Вторым по частоте обнаружения был рак желудка. В эпидемиологическом исследовании Н.А. Артемова приводит результаты, согласно которым с 1990 по 2007 гг. от 5 до 9% отмечен рост ПМЗО, одной из которых является рак легкого. При этом ПМЗО чаще всего сочетается с двумя опухолями, которые у мужчин сочетаются с раком легкого (21,5%), кожи, желудка и гортани. У женщин с опухолью в легком в этом исследовании ПМЗО сочетались с новообразованиями кожи, молочной железы, желудка, прямой кишки [2].

Учитывая полученные результаты, можно сделать неоднозначный вывод о том, что возраст пациентов, заболевших РЛ, результаты лечения, качество контрольного обследования влияют на своевременную выявляемость не только рецидива и прогрессирования первой опухоли, но и второй злокачественной опухоли. Критическими органами в отношении поиска новообразований другой локализации при раке легкого по-прежнему остаются на первом месте органы дыхания, пищеварительный тракт, органы женской и мужской репродуктивной системы. Почти четверть пациентов старшей возрастной категории с немелкоклеточным раком легкого переживают 10-летний срок наблюдения после соответствующего лечения. За этот период частота возникновения злокачественного новообразования у данной категории пациентов может быть такая же, как и частота возникновения злокачественных новообразований в общей популяции, а именно рака легкого у мужчин, рака кожи, рака желудка, новообразований женской и мужской репродуктивной системы. Знания о возможности развития других новообразований у онкологических пациентов позволит клиницистам не допустить фатальных ошибок в их диагностике на поздних стадиях. Своевременное лечение другой злокачественной опухоли позволит увеличить продолжительность и качество жизни онкологических пациентов.

#### Литература

1. Multiple primary malignancies in patients with non-small cell lung cancer / S. Fujita [et al.] // Intern Med. — 2015. — Vol. 54, № 3. — P. 325–331.
2. Артемова, Н.А. Стратегия лучевого лечения рака легкого: клинко-эпидемиологическое исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Н.А. Артемова; ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова». — Минск, 2009. — 45 с.
3. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск: ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», 2013. — 373 с.
4. Ханов, А.М. Современные представления о первично-множественных опухолях. Классификации. / А.М. Ханов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestviennyje-opuholi.html>. — Дата доступа 13.05.2016.

### PRIMARY-MULTIPLE TUMORS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

*Shapetska M.N.*

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

This article includes information that relates multiple primary tumors in patients with lung cancer.

276 patients with lung cancer were analyzed from the perspective of the developing of other neoplasms.

The analysis demonstrates in patients with non-small cell lung cancer another tumors arise in 13% of cases. In spite of existing lung cancer, other cancer may develop in a pulmonary tissue at first. The second most frequent tumors was stomach cancer.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, multiple synchronous primary tumors, metachronous multiple primary tumors, clinical groups of follow-up.

Поступила 28.07.2016

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ  
ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ КОНТУРНОЙ КОРРЕКЦИИ

Анисович М.В., Петрова С.Ю., Ильюкова И.И.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В данной работе анализируются токсикологические методы исследования в соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами в Республике Беларусь и международными требованиями. На основе выбранных критериев гигиенической безопасности исследуются изделия медицинского назначения из новых материалов, в частности медицинских изделий для инъекционной контурной коррекции (филеров).

**Ключевые слова:** филеры, гиалуроновая кислота, гиалуронат натрия, гидрогель, цитотоксичность, пирогенность, острая токсичность.

**Введение.** Прогресс в области разработки и применения изделий медицинского назначения, а также внедрение новых материалов в практическое здравоохранение требует пересмотра и внедрения новых методов оценки их гигиенической безопасности. Особенно остро этот вопрос касается имплантируемых изделий и изделий объемной контурной пластики, изделий, содержащих наноматериалы. В последнем случае возникает много вопросов к применяемым методам определения безопасности изделий, они часто изготовлены из новых или модифицированных материалов и длительный срок контактируют с внутренней средой организма. В практику широко внедряются изделия, содержащие лекарственные средства, изделия, предназначенные для подкожного введения, внутрь суставов, изделия для диагностики *in vitro*.

Кроме того, в методы исследований, применяемые в международной практике, внесены многие изменения, ужесточены требования к условиям проведения экспериментов. В настоящее время странами-участницами Евразийского экономического союза (ЕАЭС) подписано Соглашение о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий, положения которого направлены на гармонизацию законодательств в сфере обращения медицинских изделий, установление общих требований безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, единых правил их регистрации и организации мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий. Соглашение предусматривает формирование с 1 января 2016 г. общих для государств-членов ЕАЭС рынков лекарственных средств и медицинских изделий, что позволит существенно упростить доступ на рынок ЕАЭС медицинских изделий, повысить их качество и конкурентоспособность.

Осуществление мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий по единым правилам позволит своевременно выявлять и принимать соответствующие меры в ЕАЭС в отношении фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных медицинских изделий и их поставщиков. В результате принятия единых правил регистрации снизятся временные издержки производителей медицинских изделий, что сделает медицинские изделия более доступными для населения.

**Цель работы** — анализ токсикологических методов исследования в соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами в Республике Беларусь и международными требованиями; экспертиза изделий медицинского назначения из новых материалов, в частности медицинских изделий для инъекционной контурной коррекции (филеров), на основе выбранных критериев гигиенической безопасности.

**Материалы и методы.** В работе проведены санитарно-гигиенические исследования высокоэластичных гидрогелей (филеров) на основе гиалуроновой кислоты (образец 1, Anteis SA, Швейцария), гиалуроновой кислоты с лидокаином (образцы 2, 3, Anteis SA, Швейцария), а также на основе гиалуроната натрия с содержанием гидроксиапатита (образец 4, EUMATERIALS s.r.l, Италия).

Определение гемолитического действия проводилось в опытах *in vitro* с оценкой реакции суспензии эритроцитов на добавление изотонического раствора, приготовленного из нативного образца путем добавления в него хлористого натрия в количестве 9 мг на 1 см<sup>3</sup> раствора.

Исследование *in vitro* цитотоксического действия вытяжек из образцов в изотонический раствор выполнены на первичной культуре эмбриональных фибробластов мыши. Культивирование производилось в питательной среде, содержащей 90% DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), 10% FBS (Fetal Bovine Serum), 0,1% AAS (Antibiothic-antimycotic solution). В качестве положительного контроля использовали 1%-й этанол. Плотность посева в эксперименте — 5000 клеток на 1 см<sup>2</sup>. В каждой экспериментальной группе подсчет производился в трех лунках. Условия культивирования: 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

Токсикологические эксперименты проведены на половозрелых белых крысах и кроликах.

Изучение пирогенности стерильных вытяжек из типовых образцов проводили в опытах на кроликах, не альбиносах (3 особи), которым вводили в ушную вену стерильную вытяжку температурой +37°C в количестве 10 мл/кг массы тела кроликов. Условия моделирования — температура +37±2°C, экспозиция 72±2 ч. Приготовление вытяжки: модельная среда — 0,9% раствор хлорида натрия, соотношение — полное заполнение.

Изучение острой токсичности типовых образцов в нативном виде в опытах на белых мышках массой 18–20 г, которым однократно внутрибрюшинно вводили исследуемые образцы в количестве 10,0 мл/кг массы тела.



Оценка общего состояния животных (поведение, подвижность, поедание корма, состояние шерстяного покрова) проводилась сразу после введения, затем через 1; 2; 4 и 24 ч, затем 2 раза в день в течение 14 сут наблюдения.

Изучение сенсibiliзирующей активности изучали на волонтерах, которым на внутреннюю поверхность локтевого сгиба фиксировали на 24 ч фрагменты испытуемых образцов, закрытых марлевыми салфетками с полиэтиленовой пленкой. Реакцию учитывали через 1; 24 и 48 ч.

Обработка данных производилась методами вариационной статистики. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выбор и оценка любого материала или медицинского изделия, предназначенного для применения в медицинской практике, требует системного подхода к оценке биологического действия. Разработку изделия осуществляют на основе информированного и документально засвидетельствованного решения с учетом преимуществ и недостатков различных пригодных материалов и методов исследования. Для обеспечения гарантии того, что изделие в готовом виде будет функционировать в соответствии с назначением и его применение будет безопасно для человека, в плане разработки изделия предусматривают оценку его биологического действия [1].

При исследованиях и интерпретации результатов оценки биологического действия учитывают химический состав материалов, включая условия, а также вид, степень, частоту и продолжительность контакта изделия или его частей с организмом человека. Следуя вышесказанному, медицинские изделия для выбора соответствующих исследований подразделяют на категории. Согласно классификации медизделий филеры относятся к имплантируемым изделиям категории С — изделия постоянного контакта — одно-, многократного или непрерывного использования, контакт которых превышает 30 сут [1]. Любые исследования *in vitro* или *in vivo* проводят, основываясь на применении конечного продукта и выполнении лабораторных требований, при последующей интерпретации результатов исследований компетентными специалистами. При возможности исследования *in vitro* проводят до начала исследований *in vivo*.

Таким образом, согласно национальным [2–5] и международным [1, 5, 6] техничеcко-нормативным правовым актам была проведена батарея токсикологических тестов, включавшая в себя на 1-м этапе — определение гемолитического, цитотоксического действия *in vitro*, на 2-м этапе — изучение острой внутрибрюшинной токсичности, пирогенного, сенсibiliзирующего действия образцов *in vivo*.

При изучении гемолитического действия образцов в опытах *in vitro* установлено, что гемолитическое действие составляет для образца № 1 — 0,56%, № 2 — 0,73%, № 3 — 0,34%, № 4 — 0,74%, что позволяет сделать вывод о том, что филеры не оказывают гемолитического действия, т. к. допустимый уровень гемолиза — не более 2%.

Результаты исследования цитотоксического действия вытяжек из образцов на первичной культуре эмбриональных фибробластов *in vitro* представлены в таблице 1.

Визуальная оценка фибробластов в эксперименте показала, что клетки, культивируемые на стекле, и клетки, культивируемые в присутствии вытяжек из образцов, морфотипически и количественно не различаются. В присутствии этанола (положительный контроль) наблюдается подавление количественного роста фибробластов. Таким образом, исследованные образцы не обладают цитотоксическим действием (0 — по шкале цитотоксичности).

Таблица 1. — Воздействие образца на среднее число клеток в ростовой среде

Срок экспозиции, сут	Среднее число клеток/30 мм <sup>2</sup> в разные сроки, сут					
	образец № 1 (вытяжка)	образец № 2 (вытяжка)	образец № 3 (вытяжка)	образец № 4 (вытяжка)	озотонический раствор (контроль)	отанол 1% (положительный контроль)
0	928,8±39	934,9±33	987,7±42	885,3±97	938±51,9	946±6,3
2	1511,4±19	1498,8±68	1512,1±33	1463,8±67	1523±33,3	1220*±27,1
5	2890,4±77	2714,8±87	2745,4±54	2897,7±99	2851±36,8	1041*±48,4
8	3910,7±43	3815,4±97	3956,1±87	3948,1±78	3867±56,5	461*±37,8

При изучении пирогенного действия образцов показано, что сумма повышений температуры у кроликов по сравнению с исходной температурой после инъекции исследуемых образцов изделий медицинского назначения для инъекционной контурной коррекции не превышает гигиенический норматив, который составляет не более 1,4°C. Результаты приведены в таблице 2.

При изучении острой токсичности через 4 и 24 ч после внутрибрюшинного введения белым мышам образцов изделий медицинского назначения для инъекционной контурной коррекции в нативном виде клинических симптомов интоксикации и гибели животных не отмечалось. На протяжении всего периода наблюдений поведение подопытных животных не отличалось от контроля.

По окончании эксперимента по оценке сенсibiliзирующего действия, изученного на волонтерах, которым на внутреннюю поверхность локтевого сгиба фиксировали марлевые салфетки, пропитанные исследуемы-

ми образцами изделий медицинского назначения для инъекционной контурной коррекции, установлено отсутствие видимых изменений кожи и субъективных симптомов раздражения кожи.

Таблица 2. — Результаты испытаний на пирогенность

Кролики масса, г	Показатели ректальной температуры					Сумма повышения температуры у трех кроликов, °С
	до введения		после введения			
	за 60 мин	за 30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	
образец № 1						
3800	39,1	39,1	39,2	39,3	39,1	+0,5
4550	39,0	39,0	38,9	38,9	39,0	
3700	39,0	39,0	39,2	39,2	39,0	
образец № 2						
3850	39,5	39,5	39,6	39,8	39,6	+0,7
4600	39,4	39,4	39,5	39,6	39,5	
3800	39,2	39,2	39,3	39,4	39,3	
образец № 3						
3700	39,1	39,1	39,2	39,2	39,1	+0,4
4650	39,0	39,0	38,9	38,9	39,0	
3800	39,0	39,0	39,2	39,2	39,0	
образец № 4						
3780	39,2	39,1	39,1	39,3	39,1	+0,5
3960	39,0	39,1	38,9	38,8	39,0	
3980	39,0	39,1	39,1	39,2	39,0	

**Заключение.** В соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами в Республике Беларусь и международными требованиями были выбраны критерии гигиенической безопасности для оценки имплантируемых медицинских изделий, на основании чего выполнена батарея тестов *in vitro* (1-й этап исследований) и *in vivo* (2-й этап исследований). Оценка безопасности филеров показала, что исследуемые образцы не оказывают цитотоксического, гемолитического действия в экспериментах *in vitro*, не обладают пирогенным, сенсибилизирующим действием, не токсичны при внутривенном введении.

На основании исследований можно сделать вывод, что представленные образцы изделий для инъекционной контурной коррекции (филеры) соответствуют требованиям безопасности данного вида медицинских изделий.

#### Литература

1. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 1: Оценка и исследование: ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 / Biological evaluation of medical devices. Part.1: Evaluation and testing (IDT): ISO 10993-1:2003. — Введ. 06.08.2009 (взамен ГОСТ Р ИСО 10993.1-99). — М.: Стандартинформ, 2009. — 19 с.
2. СНИП. Требования к изделиям медицинского назначения и медицинской технике: утв. постановлением МЗ РБ, 16 дек. 2013 г., № 128 // Охрана труда. Здоровоохранение. — 2014. — № 1. — С. 8–19.
2. Гигиенический норматив «Показатели безопасности изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления»: утв. постановлением МЗ РБ, 16 дек. 2013 г., № 128.
3. Инструкция 1.1.10-12-41-2006 «Гигиеническая оценка изделий медицинского назначения, медицинской техники и материалов, применяемых для их изготовления»: утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 22 нояб. 2006, № 154. — Минск, 2006. — 27 с.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь, Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств, гл. 8: Пирогенность (определение исходной и максимальной температуры). — Минск, 2006.
5. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 11: Исследования общетоксического действия: ГОСТ Р ИСО 10993-11-2009 / ISO 10993-11:2006 Biological evaluation of medical devices. Part 11: Tests for systemic toxicity (IDT). — Введ. 20.10.2009 (взамен ГОСТ Р ИСО 10993.1-99). — М.: Стандартинформ, 2010. — 27 с.
6. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 5: Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*: ГОСТ Р ИСО 10993-1-2009 / Biological evaluation of medical devices. Part.1: Testa for *in vitro* cytotoxicity (IDT): ISO 10993-1:2003. — Введ. 02.12.2009 (взамен ГОСТ Р ИСО 10993.1-99). — М.: Стандартинформ, 2010. — 16 с.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF THE SAFETY OF MEDICAL PRODUCTS FOR INJECTION CONTOUR CORRECTION

*Anisovich M.V., Petrova S.U., Ilyukova I.I.*

*Republican Unitary Enterprise "The Scientific & Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus*

In this paper, an analysis of the toxicological research methods in accordance with the technical normative legal acts of the Republic of Belarus and international standards and, based on the selected hygienic safety criteria, conducted a study of medical devices made of new materials, such as medical devices for the injection contour correction (spies).

**Keywords:** fillers, hyaluronic acid, sodium hyaluronate, a hydrogel, cytotoxicity, pyrogenicity, acute toxicity.

Поступила 23.05.2016

## ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБЩЕГО СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

*Бобок Н.В., Балашенко А.А.*

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

**Реферат.** Данными официальной статистики и результатами углубленных обследований подтверждается негативная динамика состояния здоровья детей и подростков за последние десятилетия. На фоне высокой общей заболеваемости возрастает уровень хронических форм патологии. Здоровье детей формируется под влиянием как генетических, так и средовых факторов, но основная нагрузка на формирующийся организм ребенка в возрасте 6–17 лет обусловлена школьным обучением.

**Ключевые слова:** здоровье, индекс «нездоровья», группы здоровья, патологическая пораженность, дети и подростки.

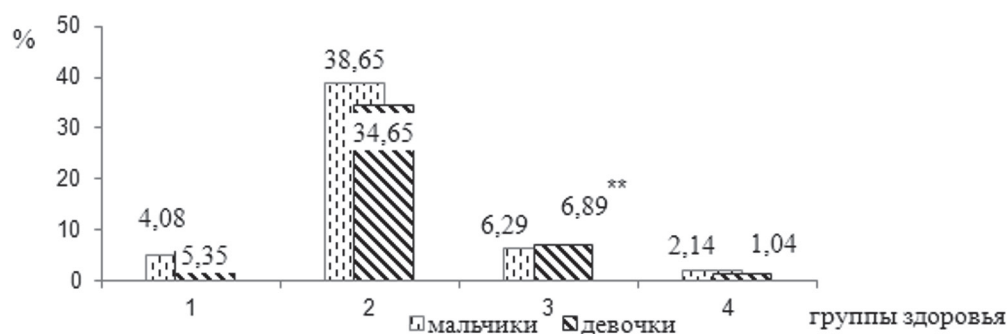
**Введение.** Обоснованную тревогу вызывает состояние здоровья детского населения, особенно школьников, поскольку наиболее выраженный рост заболеваемости отмечается на возрастном отрезке, совпадающем с периодом получения систематического образования. Именно в этот возрастной период, как правило, формируется и профиль потенциальных рисков для здоровья (за исключением генетически обусловленных). В процессе школьного обучения число детей, имеющих хронические заболевания, увеличивается в среднем на 20%. При этом охрана здоровья подрастающего поколения является важнейшей задачей, поскольку фундамент здоровья взрослых закладывается в детском возрасте. Многочисленными исследованиями доказано существенное влияние целого комплекса меняющихся социальных условий и факторов окружающей среды на здоровье подрастающего поколения [1, 2]. Здоровье современных школьников характеризуется ростом социально обусловленных и социально значимых заболеваний, в т. ч. психических расстройств, нарушений обмена веществ, болезней эндокринной, нервной системы и органов чувств, системы кровообращения, а также существенным ростом хронической патологии [3, 4]. Недооценка отклонений в данный период может сказаться в последующие годы при выборе будущей трудовой деятельности. Учитывая особенности формирования здоровья современных детей и подростков, объективная оценка состояния их здоровья в динамике обучения является актуальной.

**Цель работы** — оценка состояния здоровья учащихся в динамике 8 лет обучения (с I по II ступень) в учреждении общего среднего образования г. Минска.

**Материалы и методы.** Для понимания особенностей реагирования организма ребенка на внешнесредовые факторы осуществлено ретроспективное изучение состояния здоровья 145 учащихся (75 мальчиков и 70 девочек) с использованием методик, являющихся не только информативными и неинвазивными, но и экономичными, и позволяющими диагностировать донозологические состояния при массовых гигиенических исследованиях. Также проанализированы патологическая пораженность и индекс «нездоровья» учащихся индивидуализирующим и генерализирующим методами. Оценка физического развития учащихся осуществлена по республиканскому стандарту с применением метода индексов и центильных таблиц [5]. Первичная и статистическая обработка данных проводилась с использованием программного продукта «Microsoft Excel 2010». Для оценки достоверности полученных результатов использован критерий Стьюдента.

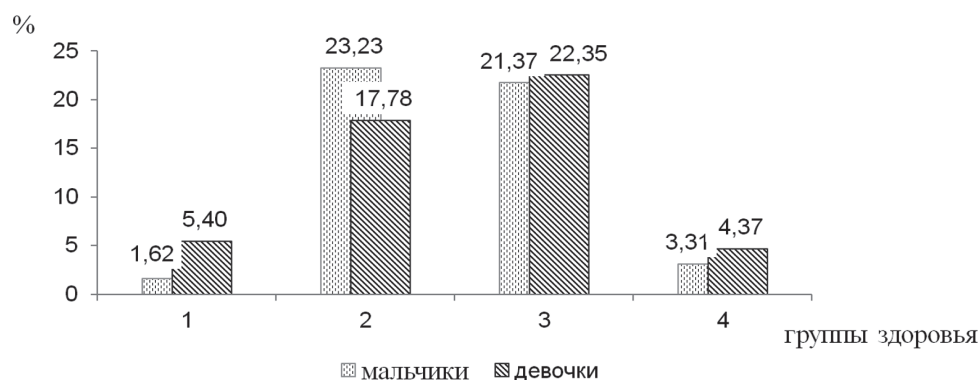
**Результаты и их обсуждение.** Распределение детей по группам здоровья позволило констатировать, что уже в начале обучения в среде школьников практически каждый третий ребенок характеризовался наличием одного или нескольких функциональных нарушений (II группа здоровья): 38,65% мальчиков и 34,65% девочек. Вместе с тем за анализируемый период обучения (с 1-го по 9-е классы) наряду с незначительным уменьшением числа школьников II группы здоровья отмечен значимый рост числа детей с хронической патологией: с 6,29 до 21,37% у мальчиков и с 6,89 до 22,35% у девочек,  $p < 0,01$  (рисунки 1, 2).

В структуре патологической пораженности учащихся на всех ступенях обучения преобладают заболевания костно-мышечной системы и органов кровообращения: 17,93 и 11,38% — на I ступени обучения, 21,7 и 14,34% — на II ступени соответственно. Вместе с тем обращает на себя внимание увеличение в 5 раз у мальчиков (с 4,83 по 24,03%) и в 3 раза у девочек (с 7,59 по 19,29%) патологических состояний органа зрения в динамике обучения.



\*\* — достоверность различий с аналогичным показателем на II ступени обучения,  $p < 0,01$

**Рисунок 1. — Распределение школьников по группам здоровья на I ступени обучения**



**Рисунок 2. — Распределение школьников по группам здоровья II ступени обучения**

Комплексная оценка здоровья дает только его качественную характеристику, не учитывая при этом число измененных органов и систем: школьники, отнесенные к одной и той же группе здоровья, могут иметь количественно разные уровни «утраты здоровья», поэтому в целях наиболее объективного отражения степени «потери здоровья» каждым ребенком использован интегральный количественный показатель — индекс «нездоровья» (Инз), учитывающий как число выявленных отклонений по органам и системам, так и выраженность патологического процесса [6]. За период обучения с I по II ступень степень «потери здоровья» учащимися увеличилась в 2 раза: с 9,52 до 20,31%,  $p < 0,05$ . При этом индивидуальные показатели «нездоровья» колебались от 0 до 28,7%.

При оценке уровня и гармоничности физического развития учащихся установлено преобладание на всех ступенях обучения средне гармонично развитых мальчиков и девочек: 44,21% на I ступени обучения и 38,83% на II ступени. В то же время отмечается достоверное уменьшение числа детей с гармоничным физическим развитием ниже среднего (с 18,73 до 4,34%,  $p < 0,05$ ) при одновременном увеличении в 10 раз количества школьников со средним резко дисгармоничным физическим развитием, обусловленным избытком массы тела (ИМТ) II ст.: с 3,52 до 30,24%,  $p < 0,001$ . Значимых гендерных различий выявлено не было. Показатели, характеризующие физическое развитие школьников на I и II ступенях обучения, представлены в таблице.

Таблица — Динамика уровня физического развития учащихся за период обучения

Пол	Количество детей	Уровень физического развития, %					
		среднее дисгармоничное (ДМТ I ст.)	ниже среднего гармоничного	среднее гармоничное	выше среднего гармоничного	среднее дисгармоничное (ИМТ I ст.)	среднее резко дисгармоничное (ИМТ II ст.)
I ступень обучения							
д	70	2,58	9,01*	15,22	8,3	7,64	1,42*
м	75	2,31	9,72	29,0	5,53	5,22	2,1**
всего	145	5,88	18,73*	44,21	13,82	13,86	3,52***

## Окончание таблицы

Пол	Количество детей	Уровень физического развития, %					
		среднее дисгармоничное (ДМТ I ст.)	ниже среднего гармоничного	среднее гармоничное	выше среднего гармоничного	среднее дисгармоничное (ИМТ I ст.)	среднее резко дисгармоничное (ИМТ II ст.)
II ступень обучения							
д	65	2,33	1,2	20,21	10,12	7,0	11,61
м	64	1,61	3,14	18,62	4,71	0,82	18,63
всего	169	3,94	4,34	38,83	14,83	7,82	30,24
Примечания: 1 — * — достоверность различий с аналогичным показателем на II ступени обучения, $P < 0,05$ . 2 — ** — достоверность различий с аналогичным показателем на II ступени обучения, $P < 0,01$ . 3 — *** — достоверность различий с аналогичным показателем на II ступени обучения, $P < 0,001$ .							

**Заключение.** Таким образом, полученные достоверные данные (рост числа резко дисгармонично развитых школьников за счет избытка массы тела, хронизация патологических состояний, ухудшение индекса «нездоровья» учащихся) убедительно свидетельствуют о неблагоприятной динамике состояния здоровья школьников за период обучения. Вместе с тем в современном обществе школа представляет собой социальный институт, обязательный для каждого ребенка, что диктует необходимость создания в учреждениях образования здоровьесберегающего пространства, разработки комплекса мероприятий преморбидной и первичной профилактики.

**Литература**

1. Гигиена детей и подростков: учеб. / Под ред. В.Р. Кучмы. — М.: Медицина, 2001. — 382 с.
2. Системный подход к здоровьесбережению в условиях модернизации системы образования / Н.Ф. Фарино [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.М. Соколов. — Минск, 2006. — Вып. 8. — С. 142–145.
3. Адаптационный потенциал, социальная адаптированность и вегетативная устойчивость современных школьников / Г.В. Лавриненко [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.М. Соколов. — Минск, 2007. — Вып. 10. — С. 115–121.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке в республике Беларусь в 2014 году: гос. доклад. — Минск, 2015. — 174 с.
5. Ляликов, С.А. Таблицы оценки физического развития детей Беларуси: метод. рекомендации / С.А. Ляликов, С.Д. Орехов. — Гродно, 2000. — 67 с.
6. Сбор, обработка и порядок представления информации для гигиенической диагностики и прогнозирования здоровья детей в системе «Здоровье – среда обитания»: инструкция 2.4.2.11-14.26-2003. — Минск, 2003. — С. 11–12.

**CHANGING OF THE PUPILS' HEALTH DURING THE EDUCATION AT SCHOOL**

*Babok N.V., Balashenko A.A.*

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

Negative changing of the children's and teenagers' health is confirmed by data of official statistics and results of profound inspections for the last decades. The health of children is formed under influence of both genetic, and environmental factors, but the school factors are very important for the health of 6–17 years old children too. Estimation of the health of pupils for 8 educational years in the school was done. Results of the research of the health of 145 pupils (75 schoolboys and 70 schoolgirls) have confirmed needs of the development of the long-term prophylactic programs for improvement of a state of the pupils' health in the conditions of establishments of the education.

**Keywords:** health, index of "illness", groups of health, pathological prevalence, children and teenagers.

Поступила 13.05.2016

**СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАДИКАЛЬНО ПРОЛЕЧЕННЫМ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Богомазова Е.В., Воронец О.А.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Гродницe, Республика Беларусь*

**Реферат.** Исследование качества жизни в настоящее время становится все более актуальным в медицинской науке и практике. Однако в большинстве исследований учитываются только клинические факторы, состо-

яние здоровья пациента и упускаются социальные характеристики, которые также оказывают влияние на функционирование и благополучие пациента.

В статье ставится задача исследовать взаимосвязь социальных факторов и показателей качества жизни беременных с радикально пролеченным высокодифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ).

Авторами выделены основные социальные характеристики данной категории женщин, оказывающие непосредственное влияние на функционирование во время беременности. Определены категории женщин, которые нуждаются в комплексе мероприятий социальной и психологической направленности для улучшения субъективно ощущаемого физического, психологического и социального благополучия.

**Ключевые слова:** высокодифференцированный рак щитовидной железы, качество жизни, беременность.

**Введение.** Республика Беларусь входит в тройку европейских стран с высоким уровнем заболеваемости раком щитовидной железы. При этом злокачественные новообразования щитовидной железы наблюдаются у женщин приблизительно в 4,3 раза чаще, чем у мужчин [1].

Пациенты с онкологической патологией подвергаются длительному стрессовому воздействию, нарушающему нормальное функционирование человека, приводящему к дезадаптации и снижению качества жизни, а когда речь идет о беременных, в анамнезе которых отмечается онкологическое заболевание, ситуация усложняется. Беременность на фоне явных или скрытых нарушений вследствие радикального лечения рака может вызывать еще большие нарушения функционирования. Оценка взаимосвязи социальных характеристик и показателей качества жизни у женщин с радикально пролеченным высокодифференцированным РЩЖ позволит выделить категории женщин, у которых данная ситуация по субъективной оценке вызывает значительные ограничения и нарушения функционирования.

**Цель работы** — исследование взаимосвязи социальных факторов и показателей качества жизни беременных с радикально пролеченным высокодифференцированным РЩЖ.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в группе беременных с выявленным и радикально пролеченным до наступления беременности высокодифференцированным раком щитовидной железы ( $n = 60$ ). Средний возраст в группе составил  $29,9 \pm 0,5$  года.

Для исследования качества жизни женщин использовались методики: экспресс-методика для оценки качества жизни NAIF и методика SF-36 Health Status Survey. Для выявления статистически достоверных различий между показателями использовался U-критерий Манна–Уитни. Для определения связи между показателями качества жизни и социальными характеристиками в исследуемой группе рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена.

**Результаты и их обсуждение.** Для выявления взаимосвязи с показателями качества жизни в ходе исследования были выделены следующие социальные характеристики: возраст, семейное положение, образование, планирование беременности, беременность по счету, возраст на момент операции, время с момента операции, вид хирургического лечения.

Проведенный анализ позволил выявить в I триместре беременности достоверные взаимосвязи между показателем планирования беременности и такими показателями качества жизни, как интегральный показатель ( $R = -0,328$ ;  $p < 0,05$ ), физическая мобильность ( $R = -0,352$ ;  $p < 0,015$ ), эмоциональное состояние ( $R = -0,436$ ;  $p < 0,01$ ), жизненная активность ( $R = -0,371$ ;  $p < 0,01$ ), общее состояние здоровья ( $R = -0,309$ ;  $p < 0,05$ ), психическое здоровье ( $R = -0,425$ ;  $p < 0,01$ ); между показателем возраста и эмоциональным состоянием ( $R = -0,342$ ;  $p < 0,01$ ), интегральным показателем ( $R = -0,280$ ;  $p < 0,05$ ), познавательной функцией ( $R = -0,287$ ;  $p < 0,05$ ), ролевым физическим функционированием ( $R = -0,289$ ;  $p < 0,05$ ), социальным функционированием ( $R = -0,278$ ;  $p < 0,05$ ); между показателем возраста на момент операции и познавательной функцией ( $R = -0,275$ ;  $p < 0,05$ ), ролевым физическим функционированием ( $R = -0,351$ ;  $p < 0,01$ ).

Во II триместре беременности достоверные взаимосвязи были отмечены между показателем планирования беременности и ролевым эмоциональным функционированием ( $R = -0,319$ ;  $p < 0,05$ ), психическим здоровьем ( $R = -0,318$ ;  $p < 0,05$ ); между показателем возраста и социальными функциями ( $R = -0,320$ ;  $p < 0,05$ ), ролевым физическим функционированием ( $R = -0,393$ ;  $p < 0,01$ ); между семейным положением и физической мобильностью ( $R = -0,365$ ;  $p < 0,01$ ), экономическим положением ( $R = -0,321$ ;  $p < 0,05$ ), ролевым эмоциональным функционированием ( $R = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ), социальным функционированием ( $R = -0,308$ ;  $p < 0,05$ ), жизненной активностью ( $R = -0,275$ ;  $p < 0,05$ ), интенсивностью боли ( $R = -0,278$ ;  $p < 0,05$ ); между показателем опыта предыдущих родов и эмоциональным состоянием ( $R = -0,300$ ;  $p < 0,05$ ), социальной функцией ( $R = -0,296$ ;  $p < 0,05$ ), интегральным показателем ( $R = -0,285$ ;  $p < 0,05$ ), между возрастом на момент операции и ролевым физическим функционированием ( $R = -0,326$ ;  $p < 0,05$ ).

В III триместре беременности достоверные взаимосвязи были выявлены между показателем планирования беременности и такими показателями качества жизни, как интегральный показатель ( $R = -0,273$ ;  $p < 0,05$ ), эмоциональное состояние ( $R = -0,324$ ;  $p < 0,05$ ), ролевое физическое функционирование ( $R = -0,291$ ;  $p < 0,05$ ), ролевое эмоциональное функционирование ( $R = -0,341$ ;  $p < 0,01$ ), жизненная активность ( $R = -0,324$ ;  $p < 0,05$ ), общее состояние здоровья ( $R = -0,288$ ;  $p < 0,05$ ), психическое здоровье ( $R = -0,299$ ;  $p < 0,05$ ); между семейным положением и интегральным показателем ( $R = -0,327$ ;  $p < 0,05$ ), физической мобильностью ( $R = -0,366$ ;  $p < 0,01$ ), эмоциональным состоянием ( $R = -0,313$ ;  $p < 0,05$ ), познавательными функциями ( $R = -0,289$ ;  $p < 0,05$ ), физическим функционированием ( $R = -0,328$ ;  $p < 0,05$ ), социальным функционированием ( $R = -0,296$ ;  $p < 0,05$ ), жизненной активностью ( $R = -0,369$ ;  $p < 0,01$ ), интенсивностью боли ( $R = -0,313$ ;  $p < 0,05$ ).

В послеродовом периоде достоверные взаимосвязи отмечены между показателем планирования беременности и такими показателями качества жизни, как интегральный показатель ( $R = -0,272$ ;  $p < 0,05$ ), эмоциональное состояние ( $R = -0,454$ ;  $p < 0,01$ ), жизненная активность ( $R = -0,269$ ;  $p < 0,05$ ); между образованием и физической мобильностью ( $R = -0,292$ ;  $p < 0,05$ ), хирургическим лечением и физической мобильностью ( $R = -0,300$ ;  $p < 0,05$ ); между семейным положением и психическим здоровьем ( $R = -0,255$ ;  $p < 0,05$ ).

Также был проведен сравнительный анализ показателей качества жизни женщин с разными социальными и клиническими характеристиками.

Показатели качества жизни снижаются с увеличением возраста женщин. Ряд показателей качества жизни в I триместре достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у женщин в возрасте до 30 лет по сравнению с женщинами от 31 до 40 лет. Это такие показатели, как интегральный (72,02 (62,02–80,65); 63,09 (52,97–76,19) соответственно), эмоциональное состояние (75,0 (57,14–87,5); 58,92 (53,57–75,0)), познавательная функция (77,14 (70,0–88,57); 68,57 (54,28–80,0)), ролевое физическое функционирование (87,5 (25,0–100,0); 37,5 (0,0–75,0)), психическое здоровье (72,0 (58,0–86,00); 64,0 (48,0–72,0)). Данная тенденция сохраняется и во II триместре беременности. Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) выявлены по показателю ролевого физического функционирования (75,0 (50,0–100,0); 37,5 (25,0–62,5)) и социальных функций (65,36 (57,14–76,19); 57,14 (50,0–61,9)). В III триместре беременности и в послеродовом периоде не выявлено достоверных различий между женщинами разных возрастных категорий.

Значительным фактором, влияющим на качество жизни, является факт планирования или непланирования беременности. Так, среди женщин, планировавших рождение ребенка, показатели качества жизни выше на протяжении беременности и послеродового периода по сравнению с женщинами, в чьи планы это не входило. В I триместре беременности по ряду показателей были выявлены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами, среди которых интегральный показатель (72,02 (58,3–82,14); 62,2 (54,17–69,64) соответственно), физическая мобильность (69,05 (61,9–81,0); 59,52 (51,19–64,29)), эмоциональное состояние (75,0 (57,14–89,29); 57,14 (48,21–71,43)), сексуальная функция (85,71 (64,28–92,86); 60,71 (53,57–82,14)), экономическое положение (100 (85,71–100,0); 85,71 (57,14–85,71)), жизненная активность (60,0 (50,0–75,0); 47,5 (27,5–57,5)), общее состояние здоровья (69,5 (60,0–77,0); 52,0 (51,0–64,5)), психическое здоровье (72,0 (64,0–88,0); 54,0 (42,0–72,0)). Во II триместре беременности различия ( $p < 0,05$ ) выявлены по показателям ролевого эмоционального функционирования (100 (66,66–100); 50,0 (33,3–83,3)) и психического здоровья (72,0 (64,0–84,0); 64,0 (60,0–72,0)). В III триместре различия ( $p < 0,05$ ) выявлены по показателям эмоционального состояния (78,57 (67,86–89,29); 67,85 (41,07–82,14)), ролевого физического функционирования (25,0 (0,0–75,0); 0,0 (0,0–25,0)), общего состояния здоровья (67,0 (62,0–77,0); 57,0 (50,0–72,0)), ролевого эмоционального функционирования (100,0 (66,6–100,0); 33,3 (0,0–100,0)), жизненной активности (60,0 (50,0–65,0); 45,0 (40,0–65,0)), психического здоровья (72,0 (60,0–80,0); 64,0 (52,0–72,0)). В послеродовом периоде достоверно выше ( $p < 0,05$ ) показатели эмоционального состояния (83,92 (67,85–89,29); 67,85 (42,85–78,57)) и жизненной активности (65,0 (47,5–75,0); 55,0 (35,0–65,0)) у женщин, планировавших беременность, по сравнению с женщинами, в чьи планы не входила беременность и рождение ребенка.

В I триместре не отмечается достоверных различий между женщинами, состоящими и несостоящими в браке, однако стоит отметить, что замужние женщины имеют более высокие показатели психологического компонента здоровья (психическое здоровье, жизненная активность, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование) по сравнению с женщинами, не состоящими в браке. Во II триместре между замужними и незамужними женщинами отмечаются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по показателям физической мобильности (65,09 (57,14–76,19); 52,38 (47,61–61,9) соответственно) и экономического положения (87,71 (85,71–100,0); 71,42 (57,14–85,71)). Данная тенденция сохраняется и в III триместре, достоверные различия ( $p < 0,05$ ) выявлены по показателям физической мобильности (61,9 (53,57–73,81); 52,38 (42,85–57,14)), эмоционального состояния (78,57 (66,07–89,29); 67,85 (46,42–75,0)), познавательной функции (74,29 (62,85–84,29); 71,42 (57,14–74,29)), физического функционирования (65,0 (45,0–80,0); 50,0 (40,0–55,0)), интенсивности боли (84,0 (74,0–100,0); 62,0 (51,0–84,0)), социального функционирования (87,5 (62,5–100,0); 75,0 (62,5–75,0)) и жизненной активности (60,0 (50,0–70,0); 45,0 (45,0–55,0)).

При оценке влияния времени с момента операции на качество жизни следует отметить, что большинство показателей качества жизни выше у женщин со сроком заболевания от 3 до 10 лет. В III триместре беременности отмечаются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по показателям физической мобильности (63,1 (57,14–73,81); 57,14 (47,61–66,67)), эмоционального состояния (88,93 (71,42–92,86); 78,57 (67,85–85,7)), экономического положения (85,71 (85,71–100,0); 71,42 (42,85–85,7)), ролевого эмоционального функционирования (100,0 (66,6–100,0); 71,42 (42,85–85,71)) между женщинами со сроком заболевания от 3 до 10 лет и женщинами, у которых с момента операции прошло менее 3 лет. Также у женщин со сроком заболевания от 3 до 10 лет по сравнению с женщинами, у которых с момента операции прошло более 10 лет, в III триместре беременности отмечаются более высокие ( $p < 0,05$ ) показатели: интегральный показатель (72,02 (63,69–76,19); 57,73 (55,92–66,6)), эмоциональное состояние (83,93 (71,43–92,86); 48,21 (35,71–67,86)), общее состояние здоровья (72,0 (67,0–82,0); 62,0 (47,0–67,0)), психическое здоровье (76,0 (68,0–80,0); 62,0 (48,0–72,0)).

При оценке влияния на качество жизни такого показателя, как возраст на момент операции, не было отмечено существенных различий между выделяемыми группами за исключением показателя общего состояния здоровья (58,5 (47,0–65,0); 67,0 (57,0–77,0)) в III триместре, где он достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у женщин, на момент операции которым было более 18 лет.

**Заключение.** Таким образом, выявлена взаимосвязь социальных характеристик с показателями качества жизни. Среди основных социальных характеристик, имеющих взаимосвязь с показателями качества жизни, следует выделить такие, как возраст, планирование беременности, семейное положение, время с момента операции.

Анализ показателей качества жизни женщин с разными социальными характеристиками позволил выделить категории, которые нуждаются в комплексе мероприятий социальной и психологической направленности для улучшения субъективно ощущаемого физического, психологического и социального благополучия: женщины в возрасте старше 30 лет; женщины, не планировавшие беременность; женщины, не состоящие в браке; женщины, длительность заболевания у которых менее 3 и более 10 лет.

Использование и учет полученных результатов исследования специалистами во время ведения беременности пациенток с радикально пролеченным высокодифференцированным раком щитовидной железы позволит повысить эффективность мероприятий и улучшить показатели их качества жизни.

#### **Литература**

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск: ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», 2014. — 382 с.

### **SOCIAL ASPECTS OF THE QUALITY OF LIFE OF PREGNANT WOMEN WITH RADICALLY TREATED HIGH-DIFFERENTIATED CANCER OF THE THYROID GLAND**

*Bogomazova E.V., Voronets O.A.*

*State Institution "National Science & Practice Centre of Medical Assessment & Rehabilitation",  
Gorodiche, Republic of Belarus*

The study of the quality of life becomes more and more actual in medical science and practice now. However in the most of the studies are only clinical factors, a state of health of the patient are considered and social characteristics which also exert impact on functioning and well-being of the patient are missed.

In article authors set a task to explore interrelation of social factors and indicators of the quality of life of pregnant women with radically treated high-differentiated cancer of a thyroid gland.

Authors have selected the main social characteristics of this category of women exerting direct impact on functioning during pregnancy. Defined categories of women who need a set of measures of social and psychological orientation for improving the subjectively perceived physical, psychological and social well-being.

**Keywords:** the high-differentiated cancer of a thyroid gland, quality of life, pregnancy.

Поступила 11.07.2016

### **ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

*Волох Е.В., Кот П.В., Борисова Т.С.*

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

**Реферат.** В статье рассматривается сравнительная характеристика оптимальной и фактической организации здоровьесберегающего образовательного пространства в современной школе. Продемонстрирована возможность использования метода математического моделирования для оценки соответствия образовательного пространства в учреждениях образования гигиеническим требованиям.

**Ключевые слова:** здоровьесберегающее образовательное пространство, математическое моделирование, расписание учебных занятий, педагогическая тактика.

**Введение.** Создание здоровьесберегающего образовательного пространства — главная цель планируемой и проводимой совместной работы педагогов и врачей-гигиенистов, направленной на сохранение и укрепление здоровья учащихся. При этом должны затрагиваться все направления функционирования учреждения образования. Наиболее обширными и важными являются экологическая и эмоционально-поведенческая части здоровьесберегающего образовательного пространства, которые включают условия предметно-пространственной среды, организацию образовательного процесса, в т. ч. физического воспитания, технологии и режимы обучения, условия питания и медицинского обеспечения учащихся [2]. При гигиенической оценке здоровьесбережения образовательного пространства важно воссоединить все его параметры в единую систему анализа информации. Достижение этой цели возможно при использовании математического моделирования оптимальной организации здоровьесберегающего образовательного пространства как эталона для последующего сравнительного анализа фактического уровня организации здоровьесбережения в школах.

**Цель работы** — сравнительная характеристика существующей системы организации образовательного пространства в школе с идеальной, полученной с помощью метода математического моделирования.

**Материалы и методы.** В основу исследования положено математическое моделирование здоровьесберегающего образовательного пространства, которое в данном случае учитывало качество организации режима учебного дня и тип педагогической тактики. Качество организации образовательного процесса оценивалось по

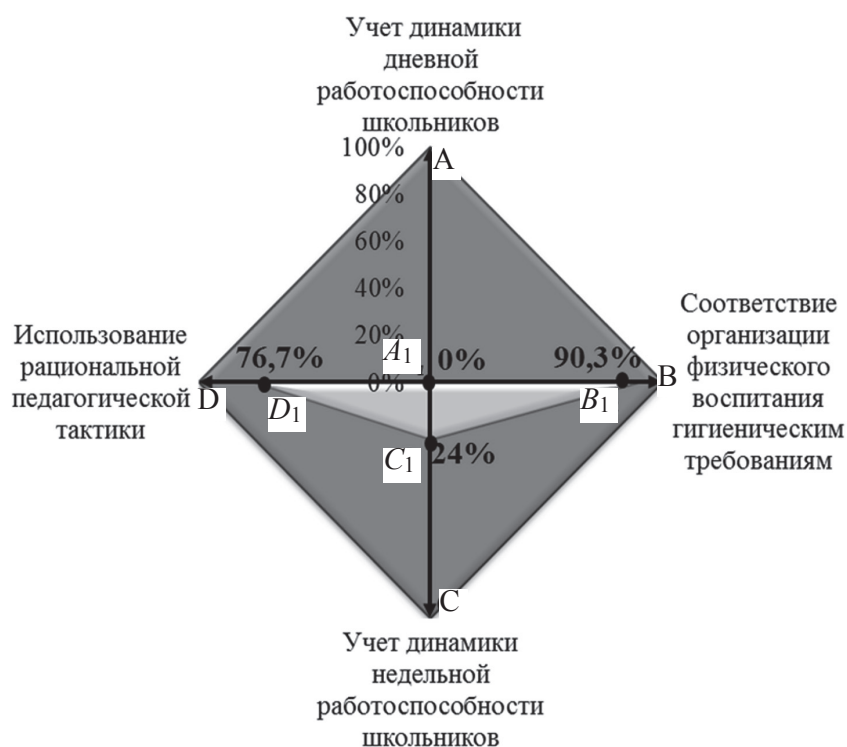


соответствию расписаний учебных занятий гигиеническим требованиям [1]. В ходе работы было изучено 155 расписаний учебных занятий для учащихся 5–11-х классов общеобразовательных учреждений г. Минска. Психологический аспект педагогической тактики исследовался с помощью диагностической анкеты качества урока у 86 учащихся 6-х классов учреждений общего среднего образования г. Минска.

**Результаты и их обсуждение.** Гигиеническая оценка расписаний учебных занятий проводилась по трем основным параметрам: учет динамики дневной, недельной работоспособности школьников и организация физического воспитания учащихся. Анализ учета динамики дневной работоспособности при составлении расписания детей и подростков показал, что все исследуемые расписания учебных занятий не соответствуют гигиеническим требованиям по расположению предметов, требующих большого умственного напряжения, сосредоточенности и внимания в течение дня. Только в 24% случаев изменение учебной нагрузки в течение недели соответствовало физиологически обусловленной динамике работоспособности учащихся. Организация физического воспитания соответствовала гигиеническим требованиям в 90,3% расписаний.

При анализе данных диагностической анкеты качества урока установлено, что 76,7% обследуемых школьников обучаются в условиях рациональных педагогических методик. Тем не менее почти каждый 4-й школьник (23,3%) на момент оценки качества урока находился в условиях стрессовой педагогической тактики.

На рисунке изображена идеальная модель здоровьесберегающего образовательного пространства в виде радиальной диаграммы. В полярной системе координат на 4-х лучах (*A*, *B*, *C* и *D*) расположены анализируемые параметры и доли соответствия их гигиеническим требованиям (%).



■ Оптимальный уровень здоровьесбережения образовательного пространства

■ Фактически достигнутый уровень здоровьесбережения образовательного пространства

**Рисунок — Сравнительный анализ фактически существующего и максимально достижимого уровней организации образовательного пространства учащихся**

Степень соответствия фактически существующей образовательной среды отражена в виде треугольника  $B_1C_1D_1$ . Идеальные (100% соответствующие гигиеническим требованиям) математически смоделированные условия обучения — в виде четырехугольника  $ABCD$ .

На рисунке видно, что проекция фактической среды и идеальной не соответствуют. Вместо ожидаемого четырехугольника наблюдается треугольник вследствие элиминации угла  $A_1$ , обусловленной отсутствием единиц наблюдения, соответствующих гигиеническим требованиям по параметру учета динамики дневной работоспособности школьников.

Сопоставление площадей вышеуказанных фигур (фактической с идеальной) соотносится как 1:5, это показывает, что для достижения идеальных модельных характеристик образовательного пространства необходимо улучшить санитарно-гигиеническое состояние последнего в 5 раз. При этом для приведения отдельных параметров к желаемым характеристикам, соответствующим гигиеническим требованиям, необходимо улучшить

организацию физического воспитания на 9,7%, учет динамики дневной работоспособности — на 100%, учет динамики недельной работоспособности — на 76%, рационализировать используемую педагогическую тактику — на 23,3%.

**Заключение.** Сопоставление фактического уровня образовательной среды с идеально смоделированным наглядно представляет объем и структуру необходимых корректирующих мероприятий по созданию здоровьесберегающего образовательного пространства в современной школе, что определяет математическое моделирование как один из эффективных методов управления санитарно-эпидемиологическим благополучием подрастающего поколения.

#### Литература

1. Санитарные нормы и правила «Требования для учреждений общего среднего образования»: утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27.12.2012, № 206.
2. Солтан, М.М. Медико-гигиеническое сопровождение образовательного процесса в современных условиях: учеб.-метод. пособие / М.М. Солтан, Т.С. Борисова. — Минск: БГМУ, 2014. — 72 с.

### APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF HEALTH SAVING EDUCATIONAL SPACE IN MODERN SCHOOL ON THE BASIS OF MATHEMATICAL MODELING

*Volakh E.V., Kot P.V., Borisova T.S.*

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

The article discusses comparative characteristics of optimal and actual organization of health saving educational space in the modern school. It is demonstrated the ability to use the method of mathematical modeling to assess compliance of educational space in accordance with hygienic requirements in educational institutions.

**Keywords:** health saving educational space, mathematical modeling, schedule training sessions, pedagogical tactics.

Поступила 12.05.2016

### РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ СОВРЕМЕННЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН

*Вязьмин А.М.<sup>1</sup>, Щавелева М.В.<sup>1</sup>, Мардас Д.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Проблема беременности и родов у женщин, рожаящих впервые, в современных социально-демографических условиях становится все более актуальной. Важной демографической особенностью является увеличение числа малодетных семей. В этой связи благоприятный исход каждой беременности и формирование у женщины позитивной репродуктивной установки на повторную беременность и роды является важнейшей задачей как для здравоохранения, так и для государства.

**Ключевые слова:** рождаемость, первородящая женщина, базовые репродуктивные установки, скорректированные репродуктивные установки, репродуктивное поведение.

**Введение.** Множество факторов риска, влияние внешних и внутренних стрессов на первородящую женщину, несомненно, инициируют целый комплекс проблем, связанных с внутриутробным развитием плода, течением беременности и родов [1].

Особенности течения первой беременности и первых родов связаны с возрастом женщины. В 80-е гг. XX в. появились многочисленные работы, посвященные проблемам подросткового материнства [2]. Это было связано с тем, что во всех странах, включая Беларусь, произошло омоложение брака, значительно снизился возраст вступающих в сексуальные отношения вне брака, возросло число беременностей у подростков. В работах отечественных и зарубежных исследователей отмечено, что доля нормальных родов у юных первородящих женщин составляет примерно 30%, у них достоверно чаще развиваются анемии, гестозы, аномалии родовой деятельности, послеродовые эндометриты [3].

Другой возрастной группой первородящих, требующих особого внимания, являются женщины старшего репродуктивного возраста. По данным зарубежной литературы, к ним относятся женщины старше 35 лет. В Беларуси возрастными первородящими являются женщины, достигшие 30 лет. Основанием для выделения этой группы служат данные о постепенном снижении функции репродуктивной системы после данного возраста [4].

Многие авторы указывают на то, что неблагоприятным фактором является не сам возраст, а сопутствующая ему экстрагенитальная патология, частота которой увеличивается с возрастом и колеблется от 55 до 60% [5].

За последние 20 лет максимум рождений постепенно сместился в возрастную группу 21–30 лет. Физиологическое развитие организма в этом возрасте дает возможность полноценного осуществления репродуктивной функции. В то же время, несмотря на то, что первородящие женщины данной возрастной группы чаще соматически здоровы, частота осложнений беременности и родов у них довольно высока. По данным литературы, сре-

ди всех осложнений родов ведущее место занимают несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, травмы мягких тканей родовых путей [6].

Это заставляет думать о том, что частота осложнений беременности и родов обосновывается не столько возрастом первородящих, сколько самим фактом абсолютно нового для женщины состояния — беременность и роды. Это определение требует пересмотра взглядов на проблему первых родов, разработки и внедрения новых, более совершенных технологий для повышения адаптационного потенциала и резервных возможностей организма женщины, рожаящей впервые. В то же время не надо забывать, что именно первородящие женщины являются резервом повышения рождаемости.

Исход первой беременности и первых родов является интегрированным показателем как репродуктивного поведения, так и репродуктивного здоровья женщины. Неблагоприятный исход первой беременности и первых родов определяет последующее состояние здоровья женщины, ее репродуктивные возможности, соматическое здоровье родившихся детей и их репродуктивный потенциал.

Сегодня нет единого алгоритма и детально разработанного комплексного подхода к вопросу медико-социального, психолого-педагогического профилактического сопровождения первородящей женщины. В обязательный перечень мероприятий, направленных на подготовку женщины к родам, входит посещение групповых теоретических занятий в женской консультации, на которых присутствуют как первородящие, так и повторнородящие женщины. Не существует системы мероприятий, направленных на комплексное повышение репродуктивной грамотности первородящей женщины, обучение необходимым практическим навыкам, индивидуальную работу с женщиной, основанную на обработке ее личного репродуктивного опыта.

Такую систему необходимо разрабатывать с учетом углубленного анализа репродуктивных установок, уровня образованности, социальной настроенности первородящих женщин.

С целью анализа поведения первородящих женщин, изучения репродуктивных установок, формирования медико-социальной характеристики женщин, готовящихся к рождению первого ребенка, нами было проведено пилотное исследование на базе УЗ «5-я ГКБ» г. Минска.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие первородящие женщины. Объем выборки составил 1000 человек. Из исследования были исключены женщины с многоплодной беременностью. При сборе научной информации использовался анкетный метод. Вопросы в анкете были разделены на два основных блока: медико-социальная характеристика первородящих и вопросы, позволяющие провести анализ их репродуктивных установок. Анкеты заполняли сами женщины в условиях анонимности респондента. Для статистической обработки данных использовался программный пакет для статистического анализа «Statistica 6.1». Накопление, хранение и дальнейшая обработка данных проводилась с использованием приложения Microsoft Office Excel.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования был получен срез по следующим основным позициям: возраст, материальный доход, уровень образования, состояние здоровья, характер внутрисемейных отношений, репродуктивные установки первородящих.

По результатам анализа ответов респондентов на вопросы первого блока установлено, что возраст обследуемых колебался от 18 до 37 лет, а средний возраст составил  $27,1 \pm 0,8$  года.

При этом большинство первородящих женщин (78%) имеют высшее образование, 19% — среднее специальное, 3% — незаконченное высшее образование. К моменту зачатия и в период вынашивания настоящей беременности 89% женщин состояли в браке.

Средний возраст начала половой жизни составил  $18 \pm 0,6$  года. У большинства женщин (53%) данная беременность оказалась первой, 29% отмечали наличие в анамнезе аборт, 18% — неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши (рисунок 1).

- первая беременность
- аборт
- неразвивающаяся беременность

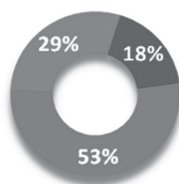


Рисунок 1. — Репродуктивный анамнез исследуемых первородящих женщин

Среди опрошенных первородящих 47% болеют острыми заболеваниями, 34% — имеют хроническое заболевание и лишь 19% указали, что ничем не болеют (рисунок 2).

- редко болеют
- имеют хроническое заболевание
- ничем не болеют

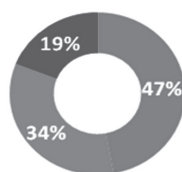


Рисунок 2. — Оценка уровня здоровья исследуемых первородящих женщин

Большая часть опрошенных (89%) отметила, что с наступлением данной беременности характер их внутрисемейных отношений улучшился, у 11% — не изменился.

Следующий блок вопросов был посвящен изучению репродуктивных установок первородящих. В проведенном нами пилотном исследовании репродуктивное поведение женщин анализировалось путем изучения базовых репродуктивных установок (желаемое число детей), скорректированных репродуктивных установок (планируемое число детей), а также причин и факторов, влияющих на формирование репродуктивных предпочтений и ожиданий.

Выяснилось, что 95% первородящих подтвердили запланированный характер данной беременности. Желание родить ребенка для 72% опрошенных явилось осознанным запланированным решением, 19% женщин объясняют желание родить ребенка своим уже достаточно зрелым возрастом, 4% — желанием супруга. Только 5% опрошенных беременность не планировали, но на аборт не решились.

Анализ желаемого числа детей дает представление о сформировавшейся модели семьи и помогает оценить репродуктивный потенциал первородящих. По данным опроса, желаемое число детей составило 2–3 ребенка на одну первородящую. В то же время планируемое число детей в среднем по выборке составило 1–2 ребенка, что в 2 раза меньше показателя желаемого числа детей. Анализ планируемого числа детей является показателем изменения индивидуальных репродуктивных установок под воздействием условий среды. В этой связи анализ репродуктивных установок первородящих показателен тем, что позволяет предположить возможность достижения эффекта мер государственного стимулирования именно с целью воздействия на сокращение разрыва между желаемым и ожидаемым числом детей.

**Заключение.** Оценка результатов пилотного исследования позволяет сделать некоторые предварительные заключения. Возраст и образовательный уровень современной первородящей женщины делает ее восприимчивой к любого рода информации, направленной на повышение репродуктивной грамотности.

Обращает на себя внимание тот факт, что средний возраст начала половой жизни современной первородящей женщины 19 лет, а средний возраст исследуемых — 27 лет, что скорее всего свидетельствует о том, что 8 лет, ведя активную сексуальную жизнь, она не планирует рождение ребенка. Однако, как показало исследование, за эти 8 лет у 47% уже была беременность, которая закончилась абортom либо самопроизвольным выкидышем, что говорит о недостаточном уровне репродуктивной грамотности, отсутствии должного отношения к собственному здоровью. Это, к сожалению, дополняется тем, что к 27 годам 34% уже имеют хронические заболевания, поэтому данный восьмилетний отрезок времени необходимо попытаться сократить (путем более позднего вступления в половую жизнь или более раннего рождения ребенка) и заполнить мероприятиями, направленными на повышение уровня репродуктивной грамотности.

Анализ данных, полученных из 2-го блока анкетных вопросов, дает возможность предположить, что формируется выраженная тенденция осознанного планирования только одного ребенка. Принимая во внимание тот факт, что семья с одним ребенком пока ещё не стала доминантой в сознании современных молодых семей, можно утверждать, что меры государственного стимулирования, направленные на повышение престижа и социального статуса многодетной семьи, актуальны.

Не уменьшая значимости материальной поддержки социально уязвимых семей, семей уже имеющих 3 и более детей, мы полагаем, что значимые векторы семейно-демографической политики необходимо направлять на молодую семью, планиующую рождение первого ребенка. Одним из таких векторов является репродуктивная грамотность будущих родителей, воздействуя на уровень которой можно достигнуть значительных результатов в повышении рождаемости и укреплении института семьи в Республике Беларусь.

#### Литература

1. Малеева, Т.М. Социально-экономические факторы рождаемости: эмпирические изменения и вызовы социальной политике / Т.М. Малеева, О.В. Сиянская // SPERO. Социальная политика: экспертиза, рекомендации, обзоры. — 2006. — № 5. — С. 70–72.
2. Правовые последствия беременности и родов у несовершеннолетних / Е.С. Михайлин [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 7. — С. 63–67.

3. Гусина, А.А. Пренатальный скрининг и возможности раннего прогнозирования осложнений и неблагоприятных исходов беременности: обзор литературы / А.А. Гусина, Н.Б. Гусина, О.В. Прибушена // Репродуктивное здоровье. Вост. Европа. — 2013. — № 1. — С. 47–49.

4. Роль перинатального материнского стресса в формировании психосоматического статуса детей первого года жизни / Е.А. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 9–16.

5. Ведение физиологических и осложненных родов / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 4–10.

6. Организация медико-социальной помощи женщинам и охрана материнства: учеб. пособие / В.С. Лучкевич [и др.]. — СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2005. — 81 с.

## REPRODUCTIVE FACILITIES OF PRIMIPARA AT THE PRESENT DAY

*Vyazmin A.V.<sup>1</sup>, Schaveleva M.V.<sup>1</sup>, Mardas D.V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Institution of Health “5<sup>th</sup> Municipal Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

In the sociodemographic conditions at the present day the problem of pregnancy and childbirth among the women giving birth for the first time is becoming more and more actual. The increase of quasi-planned families is an important demographic feature in Belarus. Thereby the favorable outcome of each pregnancy is a major task for medicine and for the state in general.

**Keywords:** childbirth, primipara, basic reproductive facilities, adjusted reproductive facilities, reproductive behavior.

Поступила 21.07.2016

## ОЦЕНКА УСЛОВИЙ РАБОТЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СОТРУДНИКАМИ ПОДСТАНЦИЙ Г. МИНСКА

*Гурко И.Н., Котовская Л.С.*

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

**Реферат.** Оценка удовлетворенности медицинских работников условиями труда является актуальным направлением оптимизации медицинской помощи населению. В работе проведен анализ оценки удовлетворенности по некоторым аспектам работниками подстанций скорой помощи г. Минска, изучены различия в зависимости от пола, возраста, образования и должности респондентов.

**Ключевые слова:** удовлетворенность, скорая медицинская помощь, условия работы.

**Введение.** Результаты социологических исследований материального положения и условий труда медицинских работников, степени их удовлетворенности своей работой и профессией имеют исключительно важное значение для изучения их трудовой мотивации [1]. Удовлетворенность трудом — это положительное эмоциональное состояние, вызванное реализацией потребности в труде (его содержательной или процессуальной сторонами) [2]. Человек, который удовлетворен своей работой, выполняет ее более добросовестно и ответственно [3]. Анализ удовлетворенности трудом позволяет руководству выявлять уровни и установки мотивации работников по отношению к выполняемой ими работе и занимаемой должности. Поиск причин изменения ее уровня выявляет факторы, влияющие на эти показатели [4].

**Цель работы** — изучение удовлетворенности персонала службы скорой медицинской помощи условиями труда по различным аспектам в зависимости от пола, возраста, образования и занимаемой должности.

**Материалы и методы.** Исследование — выборочное, единовременное. Выборка — 150 сотрудников подстанций скорой медицинской помощи г. Минска. Методы — социологический, статистический. Была разработана анкета, включающая в себя различные аспекты оценки условий труда, состоящая из 16 вопросов. Обработка полученных данных происходила в программах MS Excel, Statistica. Для анализа данных использовали метод вычисления критерия соответствия  $\chi^2$ . Статистически достоверным принимали уровень коэффициента при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования оценивались различия в удовлетворенности условиями работы в зависимости от пола, возраста, образования и занимаемой должности респондентов.

Анкетированные давали оценку условий работы по следующим критериям: взаимоотношения в коллективе, отношения с пациентами, удовлетворенность работой диспетчеров, оборудованием, лекарственным обеспечением, состоянием транспорта, режимом работы, уровнем заработной платы, а также определяли, нравится ли им работать на подстанции.

Одними из важнейших факторов удовлетворенности условиями труда являются взаимоотношения с коллегами и пациентами. В оценке сложившихся отношений между коллегами ответы распределились следующим образом: 67,3% респондентов довольны ими, 22,7% — не всегда довольны и только 6% не устраивают их отношения с коллегами. Отношения с пациентами 50,7% респондентов характеризуют как нейтральные, 33,3% считают их уважительными, 11,3% — неуважительными, 4,7% — конфликтными.

Работа бригад скорой медицинской помощи во многом зависит от работы диспетчеров. Сотрудники бригад оценивают работу диспетчеров следующим образом: 50% респондентов ответили, что не всегда довольны работой диспетчеров, 30% удовлетворены их работой, 14,7% считают, что диспетчеры плохо выполняют свою работу.

Из числа опрошенных 56,0% считают, что бригады недостаточно оснащены современным оборудованием, 31,3% считают оснащение достаточным. В оценке обеспеченности бригад достаточным количеством и ассортиментом лекарственных средств 48,7% уверены, что их достаточно, и 42% считает, что недостаточно. Удовлетворены состоянием транспорта 46,0% опрошенных, такое же количество респондентов не удовлетворено.

Режим работы в бригаде устраивает 81,3% респондентов, не устраивает — 6,7%.

Из всего числа опрошенных мужчины составили 50,7%, женщины — 49,3%. В ответах респондентов отмечаются гендерные различия в оценке отношений с пациентами. Женщины чаще определяют отношения с пациентами как уважительные, чем их коллеги-мужчины (таблица 1).

Таблица 1. — Распределение ответов респондентов на вопрос «Какие преимущественно отношения складываются с пациентами?» в зависимости от пола

Варианты ответов		Пол		Статистическая значимость
		мужчины	женщины	
распределение ответов, %	уважительные	22,4	44,6	$\chi^2 = 8,7$ , $p < 0,05$
	нейтральные	60,5	40,5	
	неуважительные	11,8	10,8	
	конфликтные	5,3	4,1	

В оценке остальных критериев различий в зависимости от пола не отмечается.

В выборке наибольшая доля респондентов в возрасте от 21 до 30 лет (60,7%), 17,3% — от 31 до 40 лет, наименьший удельный вес имеют опрошенные в возрасте старше 60 лет (0,7%). Различий в оценке в зависимости от возраста не выявлено.

Среди респондентов 20,7% лиц имеют высшее медицинское образование, 45,3% — среднее медицинское, студенты медицинского университета составили 30,7%. Отмечаются различия в оценке взаимоотношений с коллегами, удовлетворенности работой диспетчеров, оснащением бригад оборудованием, состоянием транспорта и режимом работы (таблица 2).

Таблица 2. — Распределение ответов респондентов в зависимости от образования по отдельным вопросам

Вопрос	Варианты ответов	Образование			Статистическая значимость
		высшее	среднее	студент БГМУ	
Довольны ли Вы отношениями с коллегами?	доволен, %	80,7	55,9	78,3	$\chi^2 = 14,5$ , $p < 0,05$
	не всегда, %	12,9	32,4	13,0	
	не доволен, %	3,2	10,3	2,2	
	затрудняюсь, %	3,2	1,4	6,5	
Довольны ли Вы работой диспетчеров?	доволен, %	25,8	23,5	39,1	$\chi^2 = 12,5$ , $p < 0,05$
	не всегда, %	61,3	50,0	45,7	
	не доволен, %	12,9	14,7	15,2	
	затрудняюсь, %	—	11,8	—	
Оснащена ли бригада оборудованием?	да, %	54,8	33,8	13,0	$\chi^2 = 15,6$ , $p < 0,01$
	нет, %	38,7	55,9	69,6	
	затрудняюсь, %	6,5	10,3	17,4	
Довольны ли Вы состоянием транспорта?	да, %	71,0	51,5	32,6	$\chi^2 = 11,9$ , $p < 0,05$
	нет, %	22,6	42,6	54,3	
	затрудняюсь, %	6,5	5,9	13,0	
Устраивает ли Вас режим работы?	да, %	93,6	69,1	91,4	$\chi^2 = 13,2$ , $p < 0,05$
	нет, %	3,2	10,3	4,3	
	затрудняюсь, %	3,2	20,6	4,3	

Сотрудники со средним медицинским образованием чаще недовольны или не всегда довольны взаимоотношениями в коллективе, а также режимом работы, чем респонденты, имеющие другое образование.

Удовлетворенность оборудованием и состоянием транспорта выше у опрошенных, имеющих высшее образование. Работу диспетчеров выше оценивают студенты БГМУ.

Из числа опрошенных 20,0% респондентов работают врачами, 30,0% — фельдшерами, выезжающими самостоятельно (ФВС), 40,0% — фельдшерами, 10,0% — санитарями.

Различия в зависимости от занимаемой должности отмечаются по следующим позициям: отношения с пациентами, удовлетворенность оборудованием, лекарственными средствами, состоянием транспорта и режимом работы (таблица 3).

Таблица 3. — Распределение ответов респондентов в зависимости от занимаемой должности по отдельным вопросам

Вопрос	Варианты ответов	Должность				Статистическая значимость
		врач	ФВС	фельдшер	санитар	
Как Вы оцениваете отношения с пациентами?	уважительные, %	43,3	35,6	26,7	33,3	$\chi^2 = 12,5$ , $p < 0,05$
	нейтральные, %	53,3	40,0	58,3	46,7	
	неуважительные, %	3,3	13,3	13,3	13,3	
	конфликтные, %	—	11,1	1,7	6,7	
Довольны ли Вы набором лекарств?	да, %	63,3	44,4	45,0	46,7	$\chi^2 = 52,9$ , $p < 0,001$
	нет, %	36,7	48,9	43,3	26,7	
	затрудняюсь, %	—	6,7	11,7	26,7	
Оснащена ли бригада оборудованием?	да, %	56,7	26,7	21,7	33,3	$\chi^2 = 17,4$ , $p < 0,01$
	нет, %	36,7	66,7	61,7	40,0	
	затрудняюсь, %	6,6	6,6	16,6	26,7	
Довольны ли Вы состоянием транспорта?	да, %	70,0	42,2	48,3	33,3	$\chi^2 = 26,8$ , $p < 0,001$
	нет, %	23,3	46,7	46,7	53,3	
	затрудняюсь, %	6,7	11,1	5,0	13,4	
Устраивает ли Вас режим работы?	да, %	93,4	73,3	78,3	93,3	$\chi^2 = 59,7$ , $p < 0,001$
	нет, %	3,3	11,1	6,7	—	
	затрудняюсь, %	3,3	15,6	15,0	6,7	

Врачи чаще, чем лица, занимающие другие должности на подстанции, определяют отношения с пациентами как уважительные. Среди опрошенных врачей ни один не определил свои отношения с пациентами как конфликтные, а фельдшеры, выезжающие самостоятельно, в 11,1% случаев отметили их как таковые. Также врачи чаще других довольны набором медикаментов, оснащением бригад оборудованием, состоянием транспорта и режимом работы.

Из числа опрошенных 52,0% отметили, что им нравится работать на подстанции, 44,0% — не всегда и только 2% респондентов их работа не нравится. При этом 85,3% опрошенных считают, что заработная плата не соответствует сложности работы, только 10,7% — соответствует. По данным позициям опроса статистически значимых различий в оценке в зависимости от пола, образования и занимаемой должности не отмечается.

**Заключение.** Изучение показателей удовлетворенности условиями труда является одним из важнейших компонентов оптимизации рабочего процесса. Имеются гендерные различия в оценке отношений с пациентами. Различия в зависимости от возраста респондентов не выявлены. Выявлены различия в зависимости от образования респондентов в вопросах о взаимоотношениях в коллективе, об обеспеченности бригад оборудованием и транспортом, удовлетворенности работой диспетчеров и режимом работы. В зависимости от занимаемой должности выявлены достоверные различия в отношениях с пациентами, удовлетворенности оснащением бригад оборудованием, состоянием транспорта, обеспеченностью лекарственными средствами, а также режимом работы.

#### Литература

1. Татарников, М.А. Трудовая мотивация медицинских работников / М.А. Татарников // Главврач. — 2007. — № 5. — С. 15–19.
2. Мотивация персонала в современной организации: учеб. пособие / Под общ. ред. С.Ю. Трапицына. — СПб.: Книж. Дом, 2007. — 240 с.
3. Семенов, Д.С. Удовлетворенности трудом и смыслом жизненных ориентаций у врачей и среднего медицинского персонала / Д.С. Семенов // Педагогическое образование в России. — 2014. — № 9. — С. 212–217.
4. Жуйкова, М.А. Удовлетворенность трудом как объект социологического изучения / М.А. Жуйкова // Вестн. Удмурт. ун-та. — 2014. — № 3. — С. 18–22.

## WORKING CONDITION'S EVALUATION BY EMERGENCY STATION'S EMPLOYEE'S

Girko I.N., Kotovskaya L.S.

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

Evaluation of employee's contentment is significant way of optimization of medical help. There is analysis of employee's contentment on some criteria, were learned the differences according to the sex, age, education and positions.

**Keywords:** contentment, working conditions, emergency medical aid.

Поступила 13.05.2016

## ОТРАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ В МИНСКЕ В 2008–2012 гг.

Гришенкова Л. Н.<sup>1</sup>, Борисевич С.Н.<sup>1</sup>, Дорошко В.Н.<sup>2</sup>, Комиссаров К.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственный комитет судебных экспертиз, Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Представлены результаты ретроспективного исследования всех случаев острых экзогенных отравлений у детей с летальным исходом по материалам Государственной службы медицинских судебных экспертиз г. Минска за 2008–2012 гг. За 5 лет в Минске от отравлений погибло 10 детей. Все случаи проанализированы по полу, возрасту, виду отравляющих веществ, обстоятельствам наступления смерти.

**Ключевые слова:** отравление, дети, смерть, лекарственные средства.

**Введение.** В последние десятилетия вследствие накопления в окружающей современной человека среде огромного количества потенциально токсических веществ проблема острых экзогенных отравлений у детей приобрела особую актуальность [2, 6, 8]. Культурный, интеллектуальный, производственный и репродуктивный потенциал общества в значительной степени определяется уровнем здоровья детей и подростков, что обуславливает социально-экономическое и медицинское значение проблемы.

По данным ВОЗ, доминирующую позицию в структуре подростковой смертности занимают внешние причины [8]. Резерв в снижении смертности детского населения заключается в целенаправленном воздействии на ее предотвратимые причины [1]. Для разработки мер по преодолению негативных последствий нужна своевременная и достоверная информация о масштабах и тенденциях явления.

В связи с тем, что судебно-медицинский эксперт встречается с уже произошедшим несчастным случаем, его важнейшая роль с точки зрения профилактики, прежде всего, заключается в информировании общества о наиболее типичных обстоятельствах наступления смерти от внешних причин.

**Цель работы** — изучение частоты и структуры смерти детей от отравлений в г. Минске за 2008–2012 гг.; определение частоты смерти детей от отравлений; изучение структуры смерти от отравлений по видам и возрастным группам детей; анализ современных особенностей наступления смерти от отравлений в детском возрасте в условиях крупного промышленного города.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили архивные данные журналов регистрации умерших, заключения экспертов и результаты судебно-химического исследования отделов общих экспертиз №№ 1–3 Главного управления по г. Минску и Минской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз за 2008–2012 гг. При расчете частоты смертности детского населения использовались демографические характеристики Национального статистического комитета Республики Беларусь [3]. Данные обрабатывались стандартным пакетом статистических программ Microsoft Excel 2010. Метод исследования — статистико-аналитический.

Возраст исследуемой группы определялся законом Республики Беларусь от 19.11.1993 № 2570-ХІІ «О правах ребенка» с изменениями и дополнениями (согласно Конвенции ООН (1989) о правах ребенка, принятой в Беларуси): под ребенком понимается физическое лицо до достижения им возраста 18 лет (совершеннолетия).

**Результаты и их обсуждение.** За 2008–2012 гг. в Минске произведено 31443 судебно-медицинских вскрытия, из них зарегистрировано 247 случаев аутопсий детей и подростков, что составило 0,79% от общего числа аутопсий. Среди всех случаев аутопсий детей на долю насильственной смерти пришлось 53,44% (n = 132), или 0,42% от всех судебно-медицинских вскрытий. В структуре причин насильственной смерти детей ведущее место принадлежит различным видам механической асфиксии (n = 52; 39,39%), на 2-м месте — падение с высоты (n = 24; 18,18%), далее располагается автомобильная травма (n = 19; 14,39%), на 4-м месте — отравления (n = 10; 7,58%). Доля отравлений от всех случаев судебно-медицинских аутопсий детей составила 4,05%.

Частота смертности детей (на 100000 детского населения в г. Минске) от отравлений составила: в 2008 г. — 0,65; 2009 г. — 0,64; 2010 г. — 0,96; 2011 г. — 0,32; 2012 г. — 0,63. Таким образом, мы наблюдаем повышение частоты смертельных исходов от отравлений у детей в 2010 г. и снижение в 2011 г.

Гендерно-возрастная характеристика пострадавших представлена в таблице 1. В основу выделения возрастных групп детей положена периодизация развития личности по Э. Эриксону (1963) с учетом школьного возраста и выделением подросткового периода [7]. При анализе гендерной структуры данной группы умерших соотношение погибших мальчиков и девочек составило 1:1.



Таблица 1. — Распределение умерших детей по возрасту и полу в Минске в 2008–2012 гг.

Возраст, годы	<1	1–2	3–5	6–11	12–14	15–17	Итого
Мальчики	–	–	–	2	1	2	5
Девочки	1	–	1	–	–	3	5
Итого	1	–	1	2	1	5	10

Возрастной диапазон умерших детей колебался от новорожденности до 18 лет. Каждый второй ребенок, подвергшийся острому отравлению, находился в возрасте 15–17 лет. Полученные результаты соответствуют литературным данным о резком увеличении числа отравлений у подростков старше 15 лет [2]. Таким образом, расчет среднего возраста погибших детей явился бы некорректным.

При анализе возрастных различий летальности среди лиц мужского и женского пола было выявлено, что в возрасте 6–14 лет погибали только мальчики. По литературным данным, во всех возрастных категориях отравление чаще встречается среди лиц мужского пола, но среди детей старшего возраста это различие выражено ярче. Это может быть объяснено гендерными различиями в социализации и тем фактом, что мальчикам чаще свойственно рискованное поведение [6, 8].

Большое профилактическое значение имеет анализ обстоятельств, при которых происходит острое отравление. Важным является наличие рядом с пострадавшим лиц, способных оказать доврачебную помощь. Практически у всех умерших смерть наступила в условиях неочевидности произошедшего, при этом дети подвергались опасности дома и около него. Чаще всего несчастные случаи и суициды происходили в квартире ( $n = 7$ ; 70,0%). В единичных случаях происшествия имели место в комнате блока общежития, лестничной площадке, во дворе дома. В ряде случаев на основании имеющихся документальных данных установить детальные обстоятельства отравления не представлялось возможным.

Таким образом, чаще всего отравление детей происходит в домашних условиях, причем особенно высокому риску дети подвергаются в тех случаях, когда ядовитые вещества хранятся в местах, легко доступных для детей, или в неподходящих для этого емкостях. К опасным местам хранения лекарств относятся сумочки, холодильники и полки в ванной комнате [8].

В 7 наблюдениях умершие дети и подростки были доставлены в судебно-медицинский морг с места происшествия и в 3 случаях из медицинских учреждений. Столь незначительное количество смертельных отравлений у детей в условиях крупного промышленного города свидетельствует о доступности не только неотложной медицинской, но и высококвалифицированной токсикологической помощи.

Анализ сезонности смертельных отравлений у детей показал, что в 5 наблюдениях (50%) смерть наступила зимой, по 2 случая (20%) было выявлено летом и осенью и 1 случай (10%) весной. Полученные нами сведения не совпадают с данными доступной литературы, где отмечается наибольшее количество отравлений у детей в весенне-летний период в связи с уменьшением родительского контроля [6]. На наш взгляд, преобладание смертельных отравлений в школьный период может косвенно свидетельствовать о проблемах во взаимоотношениях со сверстниками в организованных коллективах.

Путь поступления яда в организм в 4 наблюдениях был пероральным, в 4 — ингаляционным (аэрогенным), в 1 случае — парентеральным (внутривенным) и в 1 — трансплацентарным.

Приоритетная роль в судебно-медицинской диагностике конкретного вида отравления принадлежит результатам судебно-химического исследования. Распределение наблюдений по видам отравляющих веществ в соответствии с общепринятой судебно-медицинской классификацией ядов представлено в таблице 2.

Таблица 2. — Распределение случаев смерти детей в зависимости от вида отравляющего вещества в Минске в 2008–2012 гг.

Этиологический фактор	2008	2009	2010	2011	2012	Итого
1. Едкие яды	–	–	–	–	–	–
2. Деструктивные яды	–	–	–	–	–	–
3. Гемотропные яды	1	1	1	–	–	3
- окись углерода	1	1	1	–	–	3
4. Функциональные яды	1	1	2	1	2	7
- отравление смесью лекарственных средств	1	–	1	–	–	2
- миорелаксант центрального действия (баклофен)	–	–	–	1	–	1
- наркотическое вещество (морфин)	–	1	–	–	–	1
- бытовой углеводородный газ (изобутан)	–	–	1	–	–	1
- этанол	–	–	–	–	1	1
- неустановленное лекарственное средство с кардиотоксическим действием	–	–	–	–	1	1
Всего	2	2	3	1	2	10

Анализ структуры данной группы умерших детей по видам отравлений демонстрирует, что в 7 случаях (70%) смерть наступила от отравления функциональными ядами, из них в 4 случаях (40%) к летальному исходу привело отравление лекарственными средствами. Отравление окисью углерода явилось причиной смерти в 3 наблюдениях (30%). Среди токсических веществ, явившихся этиологическими факторами отравлений, не отмечено едких и деструктивных ядов.

Особый интерес представляет случай смертельного отравления изобутаном мальчика 12 лет, который был обнаружен в подъезде с пакетом на голове; рядом находился баллон с газом. Изобутан используется в газовых зажигалках и баллонах заправки к ним. Очевидно, подросток вдыхал газ из баллона с целью получения легкого наркотического эффекта.

Подростковая токсикомания компонентами бытового сжиженного газа (т. н. сниффинг) приобрела значительное распространение в последние годы, однако в доступной судебно-медицинской литературе встречаются лишь единичные описания подобных наблюдений. Это объясняется неудовлетворительной материально-технической базой многих судебно-химических лабораторий и недостаточной подготовкой экспертов-химиков в вопросах диагностики острых ингаляционных отравлений. Кроме того, в ряде случаев в результате поверхностного непрофессионального осмотра места происшествия сотрудниками правоохранительных органов и судебно-медицинскими экспертами из поля зрения могут ускользать важные детали, позволяющие заподозрить острое ингаляционное отравление и в дальнейшем выбрать правильную тактику исследования трупа [5].

Помимо острой гипоксии за счет вытеснения кислорода во вдыхаемом воздухе все углеводородные газы или их смеси могут вызвать мерцательную аритмию и в течение нескольких минут привести к смерти. Еще одна возможная причина летальных исходов — синдром внезапной рефлекторной остановки дыхания: подросток не успевает даже снять пакет, смерть наступает мгновенно. Последний сценарий развития событий представляется весьма вероятным и в рассматриваемом случае. Примечательно, что при судебно-гистологическом исследовании у подростка был обнаружен хронический гепатит с портальным фиброзом до III ст.

В связи с неоднородностью структуры отравлений у детей различного возраста нами были рассмотрены следующие возрастные группы:

- возраст до 1 года — умер 1 ребенок (10%): острое отравление этиловым спиртом (антенатальная гибель плода 39–40 недель гестации, концентрация этанола в крови 2,9%);
- возраст 1–14 лет — погибло 4 ребенка (40%): отравление окисью углерода (2 случая смерти на пожаре: девочка 4 лет и мальчик 6 лет); единичные случаи отравления изобутаном (обстоятельства отравления представлены выше) и неустановленным кардиотоксическим ядом (мальчик 7 лет, по клиническим данным и результатам дополнительных исследований предполагаемым ядом, указанным в медицинской карте, является этацизин в дозе 6 таблеток);
- возраст 15–17 лет — умерло 5 детей (50%): 2 случая отравления 16-летних девушек смесью лекарственных средств (в одном наблюдении это были клозапин и карбамазепин (девushка была найдена в комнате общежития, дополнительная информация об обстоятельствах дела отсутствует); в другом — амлодипин, циннаризин, преднизолон, фенobarбитал, анальгин (завершенный суицид после ссоры с родственниками); единичные случаи смерти от отравления баклофеном (юноша 16 лет найден во дворе дома), морфином (девushка 17 лет найдена в квартире со следами инъекции в правой локтевой ямке), окисью углерода (погиб юноша 16 лет и его родители, в квартире сотрудниками Министерства чрезвычайных ситуаций была обнаружена неисправная газовая колонка).

Таким образом, если у детей более младшего возраста отравления являются результатом возрастной любознательности и невнимательности родителей, то в группе детей 15–17 лет это сознательный прием лекарственных препаратов, в т. ч. психоактивных веществ с целью суицида или получения наркотического эффекта. По результатам нашего исследования в данной возрастной группе преобладают отравления лекарственными средствами. Очевидно, по роду смерти данные отравления являются суицидами. Преднамеренные отравления лекарственными средствами с целью суицида чаще носят полимедикаментозный характер, в наших наблюдениях — в виде случайной комбинации лекарственных препаратов. Это может свидетельствовать о мгновенном принятии решения подростками, находившимися в состоянии аффекта. Однако следует помнить и о том, что подростки, особенно из малообеспеченных слоев, нередко экспериментируют с различными химическими веществами, используя их как суррогаты наркотиков.

Среди причин аутоагрессивного поведения, отражающих социальную дезадаптацию подростков, по данным литературы, на 1-м месте — проблемы в отношениях с родителями, на 2-м — трудности взаимоотношений с друзьями, на 3-м — со сверстниками в школе [2].

Результаты исследования диктуют необходимость совершенствования системы мониторинга острых отравлений у детей и подростков, а также могут служить основой для формирования групп повышенного риска и проведения профилактических мероприятий. Профилактика смерти детей от отравлений должна носить комплексный характер (государственные, общественные и медицинские мероприятия при активном межведомственном взаимодействии) и проводиться с учетом преобладающих видов отравлений у детей в каждой возрастной группе.

#### **Заключение:**

1. В Минске за 2008–2012 гг. отмечено 10 случаев смерти детей от острых отравлений, что составило 4,05% от всех судебно-медицинских аутопсий детей и 7,58% от всех случаев насильственной смерти детей.

2. В структуре смерти детей от отравлений ведущее место принадлежит отравлению лекарственными средствами (40%), на 2м- месте — отравление окисью углерода (30%).
3. Каждый второй погибший ребенок находился в возрасте 15–17 лет.
4. Высокий уровень предотвратимости летальных исходов от отравлений у детей и подростков свидетельствует об актуальности разработки и повышения эффективности комплекса мероприятий по их профилактике.

#### Литература

1. Баранов, А.А. О резервах снижения смертности детского населения России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.Г. Ильин // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2006. — Т. 5, № 5. — С. 5–7.
2. Отравления химической этиологии детей и подростков города Архангельска и основные пути их профилактики / Ж.Л. Варакина [и др.] // *Экология человека*. — 2013. — Т. 1. — С. 48–53.
3. Дети и молодежь Республики Беларусь [Электронный ресурс]: стат. сб. / Нац. стат. комитет Респ. Беларусь. — Минск, 2012. — Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by>. — Дата лоступа: 10.06.2014.
4. Коротун, В.Н. Современное состояние проблемы суицидов детского и подросткового возраста (медико-социальные аспекты) / В.Н. Коротун, Н.В. Сивогривова, В.И. Перминов // *Проблемы экспертизы в медицине*. — 2003. — Т. 3, № 11. — С. 37–39.
5. Кошак, К.В. Острые отравления бутаном в судебно- медицинской практике, проблемы экспертной диагностики острых ингаляционных отравлений. [Электронный ресурс] / К.В. Кошак, Т.С. Шахворостова, В.В. Немхин. — Режим доступа: <http://sudmedsib.ru/books/book2/19/205.pdf>. — Дата доступа: 10.05.2016.
6. Эпидемиология острых экзогенных отравлений среди детского населения г. Омска и области (анализ ситуации, опыт десятилетнего периода 2000–2009 гг.) / А.А. Фадеев [и др.] // *Токсикологич. вестн.* — 2011. — № 4. — С. 9–13.
7. Эрикссон, Э. Детство и общество. — Изд. 2-е, перераб. и доп.; пер. с англ. — СПб.: Ленато, АСТ, Фонд «Университетская книга». 1996. — 592 с.
8. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе / D. Sethi [et al.]; ed. F. Racioppi. — Rome: WHO, 2009. — 98 p.

#### FATAL POISONINGS IN CHILDREN IN MINSK (2008–2012)

Grishenkova L.N.<sup>1</sup>, Borisevich S.N.<sup>1</sup>, Doroshko V.N.<sup>2</sup>, Komissarov K.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Committee of Judicial Examinations, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of retrospective study of all the cases of acute exogenous poisonings with fatal outcome in children, based on the data of State medical forensic service of the Republic of Belarus (Minsk department) for the period 2008–2012. Over 5 years only 10 children died. All the cases were analyzed according to sex, age, kind of toxic agents and circumstances of poisonings.

**Keywords:** poisoning, children, death, medicaments.

Поступила 20.06.2016

#### ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ С УЧЕТОМ ХАРАКТЕРА ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Дзержинская Н.А.<sup>1</sup>, Шевчук Л.М.<sup>2</sup>, Пишегорода А.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье представлены результаты исследования влияния многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья населения территориально-промышленного комплекса с учетом комбинированного действия и характера повреждающего действия загрязняющих химических веществ. Исследовано загрязнение атмосферного воздуха территориально-промышленного комплекса за 2009–2014 гг., определены критические органы и системы в соответствии с характером повреждающего действия химических веществ, выбрасываемых предприятием химической промышленности, расположенным в территориально-промышленном комплексе. Определены основные группы заболеваний, частота возникновения которых может быть увеличена в соответствии с характером повреждающего действия загрязняющих химических веществ. Рассчитаны значения индексов опасности для критических органов и систем в условиях комбинированного воздействия загрязняющих химических веществ. Исследованы уровни общей заболеваемости взрослого населения территориально-промышленного комплекса за 2009–2014 гг.

**Ключевые слова:** многокомпонентное загрязнение атмосферного воздуха, заболеваемость населения, влияние загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья, комбинированное действие.

**Введение.** Качество окружающей среды определяет состояние здоровья населения на популяционном уровне, несмотря на профессиональную и возрастную принадлежность. Атмосферный воздух является значимой составляющей среды обитания человека и оказывает многовекторное влияние на состояние здоровья человека, которое может быть реализовано как непосредственно при вдыхании атмосферного воздуха, так и за счет

миграции вредных веществ из атмосферы в почву, воду, накопления в продуктах питания. Загрязнение атмосферного воздуха находится на 2-м месте после социально-экономических факторов в структуре экономических потерь валового внутреннего продукта развитых стран от смертности и заболеваемости населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания [4]. Возрастание степени загрязнения атмосферного воздуха (при прочих равных условиях) проявляется увеличением заболеваемости населения острыми респираторными инфекциями на 6–7% за счет неспецифического влияния [7]. При этом реальное воздействие загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения крупных населенных пунктов реализуется за счет одновременного действия нескольких десятков загрязняющих химических веществ, присутствующих в концентрациях, в большинстве случаев не превышающих значений гигиенических нормативов [3, 6]. В связи с этим гигиеническая оценка эффектов воздействия загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья населения должна проводиться с учетом комбинированного действия и эффектов суммации загрязняющих химических веществ.

**Цель работы** — выявление эффектов влияния многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха с учетом характера повреждающего действия химических веществ, входящих в состав загрязнения.

**Материалы и методы.** Данные о качественном и количественном составе загрязнения атмосферного воздуха территориально-промышленного комплекса (перечень веществ, их концентрации на территории жилой застройки) получены лабораторным и расчетным методами. При определении нагрузки на критические органы и системы в соответствии с характером повреждающего действия химических веществ, входящих в состав загрязнения, рассчитаны значения индексов опасности при хроническом воздействии для основных органов и систем.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе степени загрязнения атмосферного воздуха исследуемого территориально-промышленного комплекса установлено, что в атмосферном воздухе одновременно присутствует 42 загрязняющих химических вещества. При оценке по изолированным концентрациям превышений значений гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе не установлено. Среди указанных веществ выделены ведущие по содержанию в атмосферном воздухе химические вещества, загрязняющие атмосферный воздух. В соответствии с характером повреждающего действия данных химических веществ определены критические органы и системы, а также группы заболеваний в соответствии с МКБ-10, которые могут отражать эффекты воздействия многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха на состояние здоровья населения (таблица 1).

Таблица 1. — Критические органы и системы в соответствии с характером повреждающего действия приоритетных загрязняющих химических веществ

Наименование вещества	Критические органы и системы	Группы заболеваний в соответствии с МКБ-10
Азота диоксид	Слизистые оболочки, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, кровь	H01, H10, H16, J31, J20.9, J21.9, J42, J47, J43.9, R00.1, D75
Аммиак	Органы дыхания, центральная нервная система	D75, G47, F48.0, J31, J03, J35.0, H10, H10.4, H10.9
Сера диоксид	Органы дыхания, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт	J31, H10.3, H10.9, R11, J18.0, J47, I73, J44, K29.5, K29.6, K29.7, G64
Ацетальдегид	Слизистые оболочки, органы дыхания, системные эффекты	H10, R25.1, J31, J18.0, R51,
Углерод оксид	Системные эффекты, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система	G44.1, G44.2, R51, R42, G47.0, R11, F81.9, L50.3, G25, I47.0, R00.0
Углеводороды алициклические	Центральная нервная система, кровь	R45.1, G96, G98, H81.4, G90, R43, L81.4, R56, R56.8
Диметилбензол (Ксилол) (смесь изомеров о-, м-, п)	Системные эффекты, слизистые оболочки, репродуктивная система, развитие	H10.2, H10.3, R42, G44.2, R51, F51.1, F48.0, G64, N92.6
Углеводороды ароматические	Кровь, системные эффекты	R45.1, G96, G98, H81.4, R25.2, R56, R56.8, K92.2, R04, D64.9, D64.2
Ацетальдегид	Слизистые оболочки, органы дыхания, системные эффекты	H10, R25.1, J31, J18.0, R51,
Формальдегид	Слизистые оболочки, органы дыхания, системные, репродуктивная система	H10, J31, J40, J41, J68.0, R51, G44, J04, R11, J45, R49.0, Q00- Q07, G64, I73

## Окончание таблицы 1

Наименование вещества	Критические органы и системы	Группы заболеваний в соответствии с МКБ-10
Фталевый ангидрид	Слизистые, системные эффекты	H10, K29, J04, J31, J02, H81.4, R42, I95, G44, R51
Уксусная кислота	Слизистые оболочки, кожа, кровь	H10, J20, J40, J41, J31, J04, J37, J20, J40, J41, L23
Скипидар (терпетинное масло)	Слизистые оболочки, системные эффекты, почки	H10, G44, R51, J31, J30, J37, R55, H81, H82, F18, N30, N39.3, R30.9
Углеводороды предельные C <sub>11</sub> –C <sub>19</sub>	Центральная нервная система	R45.1, G96, G98, H81.4, G90, R43, L81.4
Свинец и его неорганические соединения (в пересчете на свинец)	Нервная система, сердечно-сосудистая система, развитие, кровь	D64.9, D55, G62, E30.0, F81, F83
Сероводород	Системные эффекты, нервная система	R51, G44, R11, I73, G64
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	Органы дыхания, сердечно-сосудистая система, слизистые оболочки	J44, J60–J70, J20, J40, J45, I20–I25, J04, J31

В соответствии с характером повреждающего действия содержащихся в атмосферном воздухе химических веществ рассчитаны значения индексов опасности для критических органов и систем при хроническом воздействии (таблица 2).

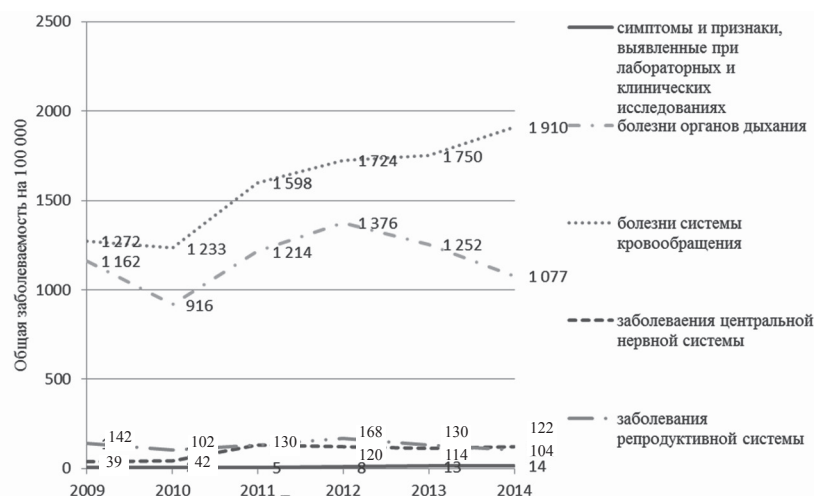
Таблица 2. — Диапазон значений индексов опасности при хроническом воздействии для основных критических органов и систем за 2009–2014 гг.

Критические органы и системы	Диапазон значений индексов опасности
Системные эффекты	1,8–3,02
Слизистые оболочки	1,5–2,8
Органы дыхания	1,6–2,3
Репродуктивная система	0,8–2,2
Центральная нервная система	1,01–1,6
Сердечно-сосудистая система	1,05–1,4

Полученные значения индексов опасности оцениваются как «низкие» (от 0,1 включительно до 1) и «средние» (от 1 включительно до 5). Это свидетельствует о формировании тенденции к росту фонового уровня заболеваемости для органов и систем, значения индексов опасности для которых достигают «средних»: системные эффекты, слизистые оболочки, органы дыхания, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система [5].

Уровни общей заболеваемости взрослого населения по группам заболеваний, выделенных в соответствии с характером повреждающего действия основных органов и систем, представлены на рисунке.

Среди выделенных групп заболеваний ведущие позиции занимают болезни системы кровообращения, органов дыхания, что является характерным для структуры заболеваемости взрослого населения Республики Беларусь. Заболевания органов дыхания и кровообращения являются заболеваниями многофакторной природы. Многими исследованиями установлено, что в формирование заболеваемости и смертности взрослого населения от болезней органов дыхания и кровообращения значительную роль играет загрязнение атмосферного воздуха [1, 2]. Группа заболеваний «симптомы и признаки, выявленные при лабораторных и клинических исследованиях» отражает повреждающее действие химических веществ, представленное системными эффектами. Низкие уровни заболеваемости в данной группе при высоких значениях индексов опасности связаны с тем, что системные эффекты включают в себя неспецифические общетоксические эффекты (головокружение, вялость, тошнота, сонливость, головная боль и т. п.), которые не регистрируются при исследовании состояния здоровья по обращаемости населения или входят как один из симптомов в другие группы заболеваний. Повреждающее действие на слизистые оболочки для исследуемых химических веществ не представлено группой заболеваний, т. к. заболевания слизистых классифицируются в соответствии с их локализацией и входят в группы заболеваний органов пищеварения, органов дыхания, болезней глаза и его придаточного аппарата.



**Рисунок — Динамика общей заболеваемости взрослого населения территориально-промышленного комплекса за 2009–2014 гг. по группам заболеваний, выделенных в соответствии с характером повреждающего действия основных органов и систем**

**Заключение.** Загрязнение атмосферного воздуха территориально-промышленного комплекса представлено многокомпонентной смесью, химические вещества в которой содержатся в концентрациях, не превышающих значений гигиенических нормативов. Длительное низкодозовое воздействие многокомпонентного химического загрязнения атмосферного воздуха оказывает повреждающее действие на состояние здоровья населения. Однонаправленное действие некоторых химических веществ, входящих в состав загрязнения, формирует нагрузку на отдельные органы и системы, что определено путем расчета индексов опасности при хроническом воздействии в соответствии с характером повреждающего действия химических веществ, входящих в состав загрязнения. Наибольшие значения индексов опасности установлены для органов дыхания, слизистых оболочек и системных эффектов. Значения индексов опасности свидетельствуют о тенденции к росту фоновой заболеваемости для данных органов и систем. Общая заболеваемость взрослого населения в наибольшей степени отражает накопление в популяции повреждающих эффектов от хронического воздействия низкодозового многокомпонентного химического загрязнения атмосферного воздуха. Анализ уровней общей заболеваемости населения, подвергающегося воздействию многокомпонентного загрязнения атмосферного воздуха, выявил общие тенденции для значений индексов опасности и уровней заболеваемости населения территориально-промышленного комплекса. Оценка непосредственных эффектов от воздействия химических веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, по значениям уровней заболеваемости затруднена, т. к. заболеваемость — это инертный многофакторный показатель, который формируется на протяжении длительного времени. Кроме того, классификация характера повреждающего действия загрязняющих химических веществ при определении индексов опасности для критических органов и систем отличается принципов классификации заболеваний по группам в соответствии с МКБ-10, что также затрудняет установление причинно-следственных связей между многокомпонентным загрязнением атмосферного воздуха и эффектами его воздействия на популяционном уровне.

#### Литература

1. Clancy, L. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study / L. Clancy [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9341. — P. 1210–1214.
2. Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution Is a Risk Factor for Stroke: Meta-Analytical Evidence / H. Scheers [et al.] // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46, № 1. — P. 3058–3066.
3. Аскарлов, Р.А. Роль загрязнения атмосферного воздуха в формировании здоровья населения города с крупным нефтехимическим комплексом / Р.А. Аскарлов, З.Ф. Аскарлова, А.О. Карелин. — Уфа: Гилем, 2013. — 159 с.
4. Зайцева, Н.В. Методические подходы к оценке результативности и экономической эффективности риск-ориентированной контрольно-надзорной деятельности роспотребнадзора / Н.В. Зайцева, П.З. Щур, Д.А. Кирьянов // *Анализ риска здоровью*. — 2014. — № 1. — С. 7–9.
5. Методика оценки риска здоровью населения факторов среды обитания [Электронный ресурс]: инструкция по применению № 025-1211: утв. зам. министра здравоохранения Республики Беларусь 08.06.2012. — Режим доступа: [http://www.rspch.by/Docs/instr\\_025-1211.rar](http://www.rspch.by/Docs/instr_025-1211.rar). — Дата доступа: 13.11.2015.
6. Сенотрусова, С.В. Загрязнение атмосферы и состояние здоровья населения промышленных городов / С.В. Сенотрусова. — СПб.: Астерион, 2004. — 245 с.
7. Филонов, В.П. Эколого-эпидемиологическая оценка риска для здоровья человека качества атмосферы / В.П. Филонов, С.М. Соколов, Т.Е. Науменко. — Минск: ТРАНСТЭК, 2001. — 187 с.

## HEALTH EFFECTS OF MULTICOMPONENT AIR POLLUTION ACCORDING TO THE DAMAGING EFFECTS OF THE POLLUTANTS

Dziarzhynskaya N.A.<sup>1</sup>, Sheuchuk L.M.<sup>2</sup>, Pshegroda A.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Republican Unitary Enterprise "The Scientific & Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Results of studying health effects of the multicomponent air pollution in territorial-industrial complex according to the damaging effects of the pollutants represented in the article. Air pollution for period 2009–2014, critical organs and systems in accordance with the nature of the damaging effects of chemical substances established. Danger indexes for critical organs and systems determined.

**Keywords:** multicomponent air pollution, morbidity, the impact of air pollution on health, combined action.

Поступила 19.05.2016

## МНОГОЛЕТНЯЯ И ГОДОВАЯ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ В БЕЛАРУСИ

Дронина А.М., Бандацкая М.И., Чистенко Г.Н., Данилюк Ю.С., Кудина В.А.

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

**Реферат.** Высокий социально-экономический ущерб от сальмонеллезов связан не только с заболеваемостью населения, но и с широким распространением сальмонелл среди сельскохозяйственных животных и птиц, что приводит к необходимости дополнительных затрат в пищевой промышленности. В 2015 г. в Беларуси было выявлено почти 3,5 тыс. пациентов с сальмонеллезом, что составило 21% от всех лиц с острыми кишечными инфекциями и около 500 бактерионосителей. По интенсивности эпидемического процесса среди кишечных инфекций в 2015 г. сальмонеллезы занимают 2-е место после ротавирусной инфекции. В настоящее время в мире зарегистрирована циркуляция более 2500 сероваров сальмонелл. Отдельные из них являются доминирующими, получившими распространение во всем мире. В Европе эпидемический процесс сальмонеллезов претерпел эволюцию с несколькими пиками эпидемического неблагополучия, вызванными различными сероварами сальмонелл. Моноэтиологический рост заболеваемости в 80-е гг. XX в. был обусловлен сменой доминирующего серовара на *S. Enteritidis* и значительным увеличением продуктов птицеводства среди факторов передачи инфекции.

Характер эпидемического процесса сальмонеллезов во многом определяется типовым составом сальмонелл, вызывающих заболевания у людей и животных. В связи с этим изучение этиологической структуры сальмонеллезов, на изменения которой в последние годы указывают многие исследователи, представляет особый интерес [1, 4, 5].

**Ключевые слова:** сальмонеллез, сальмонеллы, *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, многолетняя динамика, годовая динамика.

**Цель работы** — изучение проявлений эпидемического процесса и этиологической структуры сальмонеллезов в Беларуси.

**Материалы и методы.** В работе использованы материалы официальной регистрации заболеваемости сальмонеллезами населения Республики Беларусь за 1990–2015 гг. Для исключения влияния случайных факторов динамические ряды проверяли на «выскакивающие» величины по критерию Шовене. Многолетнюю тенденцию заболеваемости определяли методом наименьших квадратов и оценивали по среднему темпу прироста (Тпр.). Цикличность оценивали по отношению к параболе 1-го порядка. Годовую динамику заболеваемости и заболеваемость в возрастных группах населения изучали в течение последнего полного цикла с 1999 г. по настоящее время по типовой и групповым кривым, построенным по среднемуголетним помесечным данным за годы благополучия и неблагополучия по отношению к прямолинейной тенденции ( $y = -1,0576x + 62,738$ ). Годами благополучия считали годы, показатели которых были ниже линии тенденции (1999–2007, 2014), неблагополучия — соответственно те годы, показатели которых были выше линии тенденции (2008–2013, 2015). Для выявления сезонного подъема применяли метод Пуассона. Значимость различий сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента (*t*). Для установления причинно-следственной связи между предполагаемым фактором (среднемесячная температура воздуха) и заболеваемостью сальмонеллезами использовали метод ранговой корреляции Спирмена. Этиологическая структура сальмонеллезов изучена за 2009–2015 гг. среди пациентов ( $N = 27949$ ), у которых диагноз был подтвержден бактериологическим методом по данным официальной регистрации. Доверительные интервалы (ДИ) определяли методом Клоппера–Пирсона. Экстенсивные показатели были представлены как % (95% ДИ) [2, 6].

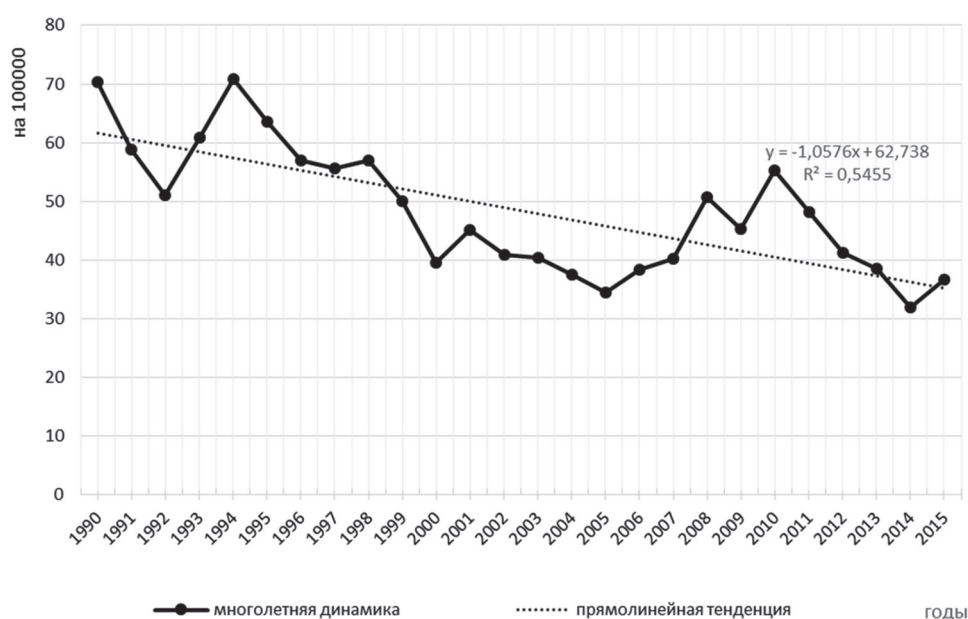
В процессе исследования этиологическую структуру сальмонеллезов (2009–2015 гг.) сопоставляли с аналогичными данными за период 60–70-х гг. XX в. (предыдущий период), опубликованными в работах Н.И. Лебедева и соавт. [3].

**Результаты и их обсуждение.** В Беларуси сальмонеллезы регистрируются с 1960 г. Отрезок времени с 1990 по 2015 гг. длительностью 26 лет характеризовался среднемуголетним показателем заболеваемости в 2,9 раза выше, чем в 1960–1989 гг. ( $48,5 \pm 0,70$  на 100000) и умеренной тенденцией к снижению заболеваемости

( $y = -1,0576x + 62,738, R^2 = 0,55$ ; Тгр. = -2,2%,  $p < 0,0001$ ). В многолетней динамике заболеваемости сальмонеллезом в 1990–2015 гг. были выявлены 2 полных периода: с середины 1990 до середины 1998 гг. — длительностью 8 лет и с амплитудой 21,94 на 100000, с середины 1998 до середины 2014 гг. — длительностью 16 лет и с амплитудой 26,31 на 100000. В настоящее время в многолетней динамике наблюдается фаза роста заболеваемости, 2015 г. является годом неблагоприятия (рисунок).

Таким образом, многолетняя цикличность заболеваемости сальмонеллезом в 1990–2015 гг. характеризовалась длительными периодами с 8 до 16 лет со средней амплитудой колебаний заболеваемости в 1,52 раза больше, чем цикличность заболеваемости сальмонеллезом в 1960–1989 гг. ( $24,13 \pm 0,49$  против  $15,97 \pm 0,42$  на 100000,  $p < 0,05$ ), которая характеризовалась периодами длительностью с 3 до 13 лет [7].

Годовая динамика заболеваемости сальмонеллезом была типичной для *S. Enteritidis* и кишечных инфекций, ведущим путем передачи которых является пищевой, но имели место и некоторые особенности.



**Рисунок — Многолетняя динамика и прямая тенденция заболеваемости сальмонеллезом в Беларуси (1990–2015 гг.)**

По среднемуголетним данным минимальные показатели заболеваемости регистрировались в зимние месяцы (с декабря по февраль), с марта начинался рост заболеваемости, максимальные показатели достигались к июлю–августу, осенью заболеваемость снижалась. Сезонный подъем продолжался 9,5 мес. — с марта по декабрь. При этом 64,1% заболеваемости было обусловлено круглогодичными факторами, сезонная надбавка составила 35,9%.

Подобная динамика объясняется уменьшением времени, которое необходимо для накопления инфицирующей дозы в пищевом продукте, при повышении температуры окружающей среды. Это подтверждает установленная нами прямая корреляционная зависимость между среднемесячной температурой и показателями заболеваемости за 2006–2014 гг. (коэффициент корреляции Спирмена = 0,83; 95%ДИ 0,72–0,93).

Динамика заболеваемости в годы эпидемического благополучия и неблагоприятия была очень схожей, отличия состояли лишь в меньшей интенсивности сезонного подъема в годы эпидемического благополучия (2,4 и 2,6 для лет эпидемического благополучия и неблагоприятия соответственно), а также началом и окончанием сезонного подъема в годы благополучия на месяц раньше. В годы эпидемического благополучия круглогодичная заболеваемость (25,8 на 100000, 95%ДИ 24,78–26,79) была лишь на 7% ниже, чем в годы эпидемического неблагоприятия (27,6 на 100000, 95%ДИ 26,52–28,63) ( $p > 0,05$ ), а сезонная заболеваемость (14,3 на 100000, 95%ДИ 13,58–15,08) на четверть ниже ( $p < 0,05$ ), чем годы неблагоприятия (19,0 на 100000, 95%ДИ 18,16–19,91).

Известно, что эпидемический процесс сальмонеллезом, вызываемых различными сероварами сальмонелл, имеет особенности, поэтому на следующем этапе исследования изучалась этиологическая структура сальмонеллезом в Беларуси в 2009–2015 гг.

У пациентов с сальмонеллезом ( $N = 28186$ ) клинический диагноз был подтвержден бактериологически в 99,2% случаев (от 98,7% в 2009 г. до 100,0% в 2015 г.). Были выделены сальмонеллы В, С, D, E и редких групп. Сальмонеллы группы D были выделены в 86,9% случаев (95%ДИ: 86,52–87,32) от 83,0%, в 2014 г. до 90,8%, в 2011 г. Сальмонелл группы D были представлены *S. Enteritidis* от 91,4% в 2011 г. до 99,3% в 2010 г.; 2-е место по частоте выделения занимали сальмонеллы группы В — 9,2% (95%ДИ: 8,83–9,51) от 5,4%, в 2011 г. до 14,5%, в 2014 г. В этой группе доминировали изоляты серовара *S. Typhimurium* (88,1%, от 77,4%, в 2009 г. до 93,1%, в 2014 г.). Сальмонеллы групп С и E выделялись от пациентов редко (2,8%, 95%ДИ: 2,61–3,01 и 0,9%, 95%ДИ: 0,79–1,01 соответственно). С 2011 г. отмечается последовательное увеличение доли серогруппы В. В 2014 и



2015 гг. доли серогруппы В были статистически значимо выше, чем во все предшествующие годы и составили 14,5% (95%ДИ: 13,27–15,84) и 14,0% (95%ДИ: 12,84–15,21) по сравнению с 2013 г. (8,9%; ДИ 8,01–9,89). Доля серовара *S. Typhimurium* в группе В увеличилась до 93,1 и 93,0% в 2014 и 2015 гг. соответственно (таблица).

Таблица — Динамика этиологической структуры сальмонелл, выделенных от пациентов с сальмонеллезами в Беларуси (2009–2015 гг.)

Группа		2009 (N = 4315)	2010 (N = 5219)	2011 (N = 4552)	2012 (N = 3866)	2013 (N = 3635)	2014 (N = 2982)	2015 (N = 3380)
В	абс.	341	429	245	318	324	433	473
	% (95% ДИ)	7,9 (7,11–8,75)	8,2 (7,49–9,0)	5,4 (4,76–6,08)	8,2 (7,38–9,14)	8,9 (8,01–9,89)	14,5 (13,27–15,84)	14,0 (12,84–15,21)
С	абс.	160	111	132	114	129	62	76
	% (95% ДИ)	3,7 (3,16–4,32)	2,1 (1,75–2,76)	2,9 (2,43–3,43)	2,9 (2,44–3,53)	3,5 (2,97–4,02)	2,1 (1,6–2,66)	2,2 (1,78–2,81)
D	абс.	3740	4603	4135	3403	3123	2475	2815
	% (95% ДИ)	86,7 (85,62–87,67)	88,2 (87,29–89,06)	90,8 (89,96–91,66)	88,0 (86,96–89,03)	85,9 (84,74–87,03)	83,0 (81,6–84,33)	83,3 (81,98–84,53)
E	абс.	71	65	34	25	30	10	15
	% (95% ДИ)	1,6 (1,29–2,07)	1,2 (0,96–1,58)	0,7 (0,52–1,04)	0,6 (0,42–0,95)	0,8 (0,56–1,18)	0,3 (0,16–0,62)	0,4 (0,25–0,73)
Редкие	абс.	3	11	3	6	29	2	1
	% (95% ДИ)	0,1 (0,01–0,2)	0,2 (0,11–0,38)	0,1 (0,01–0,19)	0,2 (0,06–0,34)	0,8 (0,53–1,14)	0,1 (0,01–0,24)	0,05 (0,0–0,16)

В 97,4% случаев изоляты были типированы до серовара. Всего от пациентов с сальмонеллезом были выделены сальмонеллы 67 сероваров. Доминирующими сероварами во все годы были *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* в 83,6 (95%ДИ: 83,15–84,02) и 8,1% (95% ДИ: 7,76–8,40) случаев соответственно. В структуре сероваров сальмонелл, выделенных от заболевших лиц сальмонеллезом в Беларуси в 2009–2015 гг., удельный вес серовара *S. Enteritidis* колебался от 80,5% (95%ДИ: 79,13–81,83) в 2015 г. до 87,6% (95% ДИ: 86,70–88,5) в 2010 г., *S. Typhimurium* — от 4,8% (95% ДИ: 4,19–5,45) в 2011 г. до 13,5% (95%ДИ: 12,31–14,79) в 2014 г. Удельный вес других возбудителей сальмонеллезом (*S. Blegdam*, *S. London*, *S. Virchow*, *S. Brandenburg*, *S. Infantis*, *S. Panama*, *S. Manhattan*, *S. Manchester*, *S. Derby* и др.) составлял в среднем 8,3% (ДИ: 8,01–8,66) от 5,2% (95% ДИ: 4,43–6,06) в 2014 г. до 12,2% (95% ДИ: 11,26–13,18) в 2011 г. В 2014 и 2015 гг. доли изолятов серовара *S. Typhimurium* были статистически значимо выше, чем во все предшествующие годы и составили 13,5 (95% ДИ: 12,31–14,79) и 13,0% (95% ДИ: 11,90–14,20) по сравнению с 2013 г. (8,0%; ДИ 7,09–8,88).

В течение 2009–2015 гг. среди населения Беларуси заболевания сальмонеллезом ежегодно вызывали 21–44 серовара сальмонелл. Всего же за современный период от людей были выделены сальмонеллы, принадлежащие к 67 сероварам, за исключением редко встречающихся. Следует отметить, что в 60–70-х гг. XX в. количество сероваров сальмонелл, циркулирующих среди людей на территории Беларуси, было примерно такое же — 65. Выделенные серовары сальмонелл принадлежали к четырем серологическим группам — В, С, D, E.

Несмотря на относительно широкий типовой состав сальмонелл, подавляющее большинство заболеваний в современный период было обусловлено сальмонеллами одного серовара — *S. Enteritidis*.

Таким образом, в течение всех лет наблюдения современного периода самым значимым сероваром сальмонелл в эпидемическом процессе сальмонеллезом был серовар *S. Enteritidis*. Сальмонеллы этого серовара занимали резко доминирующее положение в структуре возбудителей сальмонеллезом, несмотря на существенные различия в уровнях заболеваемости этими инфекциями. Так, в 2014 г. заболеваемость сальмонеллезом в Республике Беларусь была в 1,5 раза ниже, чем в 2011 г., а доля *S. Enteritidis* в структуре выделенных сальмонелл в эти годы существенно не различалась и составляла соответственно 81,3 и 83,0%.

В предыдущем периоде характер этиологической структуры существенно отличался от современного периода. Рост заболеваемости сальмонеллезом в отдельные годы (1961–1962 гг.) был обусловлен в основном сальмонеллами серовара *S. Typhimurium* (их доля в общем числе возбудителей составляла 82,7–85,9%). В последующие годы (1963–1965) подъем заболеваемости был вызван сальмонеллами других сероваров (*S. Anatum*, *S. Derby*, *S. Heidelberg*), а значимость *S. Typhimurium* в эпидемическом процессе резко уменьшилась. Очередной подъем заболеваемости сальмонеллезом (1972–1973 гг.) был связан с завозом на территорию Республики Беларусь сальмонелл серовара *S. Oranienburg*, которые в известной мере обусловили увеличение числа лиц с сальмонеллезом и стали доминирующими в группе ведущих сероваров. Кроме того, в 1973 г. на рост заболеваемости оказали влияние вновь выделенные серовары (*S. Texas*, *S. Coeln*, *S. Essen*, *S. Hessarek*, *S. Birkenhead*) [3].

Во все изучаемые годы предыдущего периода доминирующими сероварами сальмонелл были: *S. Typhimurium*, *S. Anatum*, *S. Heidelberg*, *S. Derby*, *S. Newport*, *S. London*, *S. Enteritidis*, *S. Mission*, *S. Choleraesuis*, *S. Oranienburg*. Суммарно сальмонеллы этих сероваров вызывали около 90% всех случаев заболевания сальмонеллезом населения Республики Беларусь.

Особенностью современного периода является то, что более 90% всех случаев заболевания сальмонеллезом вызывается сальмонеллами всего лишь двух сероваров — *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, доля которых в этиологической структуре сальмонеллезов существенно не менялась, несмотря на колебания годовых показателей заболеваемости [1, 4, 5].

Если исходить из традиционных оценок этиологической структуры сальмонеллезов, когда к доминирующим относят 10–12 сероваров сальмонелл, то в современном периоде вслед за *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* последующие ранговые места занимали *S. Blegdam*, *S. London*, *S. Virchow*, *S. Infantis*, *S. Panama*, *S. Derby*, *S. Manhattan*. В этой группе лишь два серовара (*S. London*, *S. Derby*) входили в группу доминирующих сероваров в предыдущем периоде. *S. Manhattan* в предыдущем периоде не определялись вовсе. При этом доля сальмонелл этих сероваров в этиологической структуре сальмонеллезов в современном периоде не превышала 1%, что не дает оснований относить их к доминирующим сероварам.

**Заключение.** Многолетняя динамика заболеваемости сальмонеллезом в Беларуси характеризовалась умеренной тенденцией к снижению заболеваемости (Тпр. = -2,2%) и периодичностью 8–16 лет. Несмотря на тенденцию к снижению, сальмонеллез остается актуальной проблемой, занимая 2-е место по уровню заболеваемости и составляя пятую часть гастроэнтеритов. В годовой динамике заболеваемости сальмонеллезом максимальные показатели регистрировались в летний период (июль–август), годовая динамика определяется температурой окружающей среды. Выявленные типичные характеристики эпидемического процесса для антропонозных кишечных инфекций могут свидетельствовать о большей значимости человека как источника инфекции в распространении заболевания, а также путей передачи и факторов риска распространения, типичных для антропонозов. Учитывая, что доля *S. Enteritidis* в структуре пациентов с сальмонеллезом в последние годы в Беларуси составила 83,6%, описанные проявления эпидемического процесса в большей мере отражают закономерности эпидемического процесса сальмонеллеза *Enteritidis*.

В Республике Беларусь в современный период возбудителями сальмонеллезом у людей ежегодно являются 21–44 серовара сальмонелл из четырех серологических групп — В, С, D, E. Суммарное количество сероваров сальмонелл, циркулирующих среди населения, за исключением редко встречающихся, составляет 67. Большинство заболеваний (87,8–94,8%) обусловлено сальмонеллами двух сероваров *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, при этом доля *S. Enteritidis* в структуре выделенных возбудителей составляет 80,5–87,6%. В 2014 и 2015 гг. увеличилось выделение изолятов серовара *S. Typhimurium* по сравнению с предшествующими годами (13,0–13,5%).

#### Литература

1. Костенко, Ю.Г. Проблема пищевого сальмонеллеза в России: объективный взгляд и пути решения / Ю.Г. Костенко, М.В. Храмов, А.Д. Давлеев // Все о мясе. — 2012. — № 1. — С. 28–31.
2. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2000. — 320 с.
3. Лебедев, Н.И. Сальмонеллезы: эпидемиология, клиника и профилактика / Н.И. Лебедев. — Минск, 1980. — 111 с.
4. Наконечный, И.В. Эколого-эпизоотические аспекты формирования серопейзажа и биоценологические особенности циркуляции сальмонелл в природных экосистемах юго-запада Украины / И.В. Наконечный, А.И. Наконечный // Ученые записки УО ВГАВМ. — 2011. — Т. 47, вып. 2. — С. 63–67.
5. Региональные аспекты эпидемического процесса сальмонеллезом / Н.В. Медведева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 6. — С. 30–34.
6. Эпидемиологическая диагностика: учеб. пособие / Г.Н. Чистенко [и др.]; под ред. Г.Н. Чистенко. — Минск, 2007. — 148 с.
7. Эпидемический процесс и этиологическая структура сальмонеллезом в Республике Беларусь / А.М. Дронина [и др.] // Мед. панорама. — 2015. — № 9. — С. 37–42.

## LONG-TERM AND MONTHLY DYNAMICS OF MORBIDITY AND ETIOLOGICAL STRUCTURE OF SALMONELLOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Dronina A.M., Bandatskaya M.I., Chistenko G.N., Danilyuk Yu.S., Kudina V.A.

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

The salmonellosis epidemic process pattern was specified in Belarus in 1990–2015: the moderate trend to morbidity descends in long-term dynamics (-2.2%), periodicity is 8–16 years, the seasonal rise is from March to December, all-year-round morbidity is 64.1%, the seasonal increase is 35.9% in monthly dynamics. The etiological salmonellosis structure in the Republic of Belarus in 2009–2015 compared to the 60–70s of the XXth century is characterized by distinguishing of 67 *Salmonella*'s serovars among people, having salmonellosis, except for the 4 rare serogroups — В, С, D, E. The majority of diseases (87.8–94.8%) is caused by *S. Enteritidis* and *S. Typhimurium*, where *S. Enteritidis* percentage is 80.5–87.6%.

**Keywords:** salmonellosis, salmonella, *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, long-term dynamics, monthly dynamics.

Поступила 13.05.2016

## ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС БОЛЕЗНИ ЛАЙМА В ПЕРВОМАЙСКОМ РАЙОНЕ г. МИНСКА

Дронова А.М.<sup>1</sup>, Гузовская Т.С.<sup>1</sup>, Рашкевич И.И.<sup>3</sup>, Белова Е.Ю.<sup>3</sup>, Семижон О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии», Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Центр гигиены и эпидемиологии Первомайского района г. Минска», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Болезнь Лайма является природно-очаговой инфекцией, передаваемой клещами. Участки природной очаговости этой инфекции приурочены к лесным ландшафтам и совпадают с природными очагами клещевого энцефалита, что объясняется общностью природных резервуаров (теплокровные позвоночные) и переносчиков. Заболеваемость характеризуется четко выраженной летне-осенней сезонностью, совпадающей с периодом наибольшей активности клещей. Болезнь Лайма наиболее распространена в России (регионы: Северо-Западный, Уральский, Дальневосточный, Западно-Сибирский), а также регистрируется в Северной Америке, Европе, Азии, Австралии. В Европейских странах в первом десятилетии XXI в. ежегодно выявляется около 85000 случаев клещевых боррелиозов [2, 4].

Циркуляция возбудителя болезни Лайма установлена в 120 районах нашей страны. Наиболее активные природные очаги болезни Лайма были выявлены на территориях Пружанского, Каменецкого и Ивацевичского районов Брестской области, Копыльского, Борисовского и Березинского районов Минской области, а также в некоторых районах Гомельской области [1].

Представляют определенный интерес особенности эпидемического процесса болезни Лайма в г. Минске, где отсутствуют природные и антропогенные очаги этого заболевания, однако отмечается высокая активность нападения клещей в сезон.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, боррелии, эпидемический процесс, многолетняя динамика, годовая динамика.

**Цель работы** — определение специфики проявления эпидемического процесса болезни Лайма в Первомайском районе г. Минска с 2001 по 2015 гг.

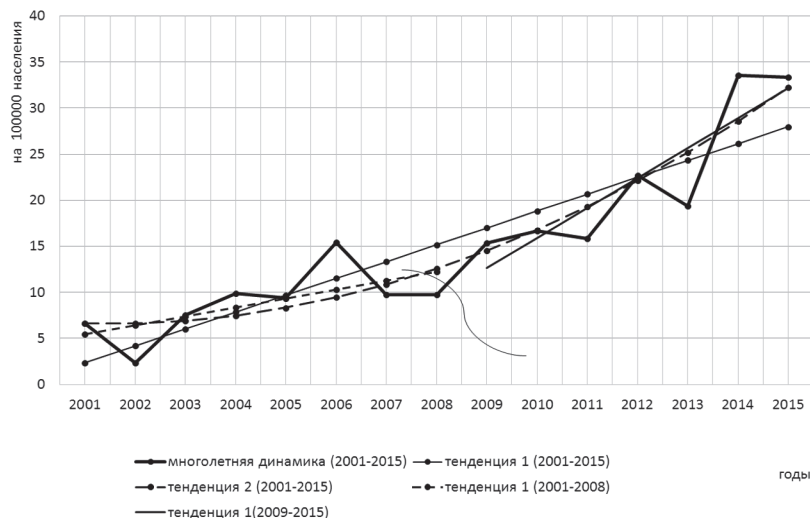
**Материалы и методы.** В работе использованы материалы официальной регистрации заболеваемости болезнью Лайма населения Первомайского района г. Минска за 2001–2015 гг. Для исключения влияния случайных факторов динамические ряды проверяли на «выскакивающие» величины по критерию Шовене. Многолетнюю тенденцию заболеваемости определяли методом наименьших квадратов и оценивали по среднему темпу прироста (Тпр.). Цикличность оценивали по отношению к параболе 2-го порядка. Годовую динамику заболеваемости населения изучали по типовой и групповым кривым, построенным по среднесезонным месячным данным за годы с низкой (2001–2008 гг.) и годы с высокой заболеваемостью (2009–2015 гг.). Для выявления сезонного подъема применяли метод Пуассона. Для установления групп риска заражения все население Первомайского района было сгруппировано по возрасту: дети 0–2 лет (2,8%), 3–6 лет (3,3%), 7–17 лет (11,3%), 18 лет и старше (82,6%). Группа риска определялась по экстенсивным, интенсивным показателям и показателю относительного риска. Значимость различий сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ). Доверительные интервалы (ДИ) определяли методом Клоппера–Пирсона. Экстенсивные показатели были представлены как % (ДИ 95%). Для оценки интенсивности эпидемического процесса болезни Лайма был использован индекс обращаемости населения — отношение количества обратившихся в медицинские учреждения в связи с нападением клещей к количеству зарегистрированных случаев болезни Лайма на определенной территории в год [5].

**Результаты и их обсуждение.** В Беларуси болезнь Лайма регистрируется с 1996 г. Показатели заболеваемости колебались с 0,67 в 1996 г. до 12,9 в 2014 г. В Первомайском районе г. Минска многолетняя динамика характеризовалась колебаниями заболеваемости от 2,36 в 2002 г. до 33,59 в 2014 г., среднесезонным уровнем 15,17 случая на 100000 населения, выраженной тенденцией к росту ( $y = 1,8297x + 0,5309$ ;  $R^2 = 0,8063$ , Тпр. = 12,1%). Выраженная тенденция к росту заболеваемости болезнью Лайма в районе свидетельствует об увеличении силы действия причинных факторов, влияющих на эпидемический процесс постоянно (активность природных очагов, риски заражения, природные факторы). Максимальный и минимальный показатели различались в 14,2 раза. Наиболее точно силу действия постоянных факторов отражает парабола 2-го порядка ( $y = 0,1404x^2 - 0,4167x + 6,8955$ ,  $R^2 = 0,8763$ ), (рисунок 1). Прогнозируемые уровни заболеваемости болезнью Лайма на 2016 г. должны быть в пределах от 21,0 до 34,9 на 100000 населения по параболе 2-го порядка.

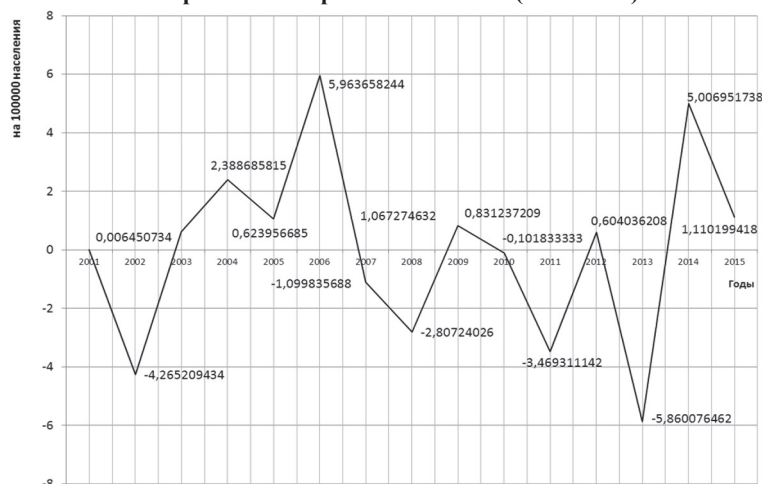
По отношению к параболе 2-го порядка в многолетней динамике заболеваемости болезнью Лайма были выявлены 3 полных периода: 2001–2006 гг. — длительностью 6 лет и амплитудой 10,23 на 100000 населения, 2007–2009 гг. — длительностью 3 года и амплитудой 3,64 на 100000 населения и 2010–2012 гг. — длительностью 2 года и амплитудой 4,07 на 100000 населения. В настоящее время в многолетней динамике наблюдается фаза роста заболеваемости, 2015 г. является годом неблагоприятия (рисунок 2).

Однако с учетом выраженного роста заболеваемости населения болезнью Лайма с 2009 г. были определены годы с низким (2001–2008 гг.) и годы с высоким уровнем заболеваемости (2009–2015 гг.). Среднесезонные показатели статистически значимо отличались друг от друга — 8,84 [ДИ 95%: 4,85; 12,82] и 22,41 [ДИ 95%: 16,11; 28,70] на 100000 населения соответственно. В 2001–2008 гг. многолетняя динамика характеризовалась колебаниями заболеваемости от 2,36 в 2002 г. до 15,41 в 2006 г., среднесезонным уровнем 8,84 случая на 100000 населения, выраженной тенденцией к росту ( $y = 0,9758x + 4,4441$ ;  $R^2 = 0,4217$ , Тпр. = 11,0%). В 2009–2015 гг.

многолетняя динамика характеризовалась колебаниями заболеваемости от 15,35 в 2009 г. до 33,59 в 2014 г., среднемноголетним уровнем 22,41 случая на 100000 населения, выраженной тенденцией к росту ( $y = 3,2623x + 9,3566$ ,  $R^2 = 0,784$ ,  $T_{пр.} = 14,6\%$ ).



**Рисунок 1. — Многолетняя динамика и тенденции заболеваемости болезнью Лайма в Первомайском районе г. Минска (2001–2015)**



**Рисунок 2. — Многолетняя периодичность заболеваемости болезнью Лайма в Первомайском районе г. Минска по параболе 2 порядка (2001–2015)**

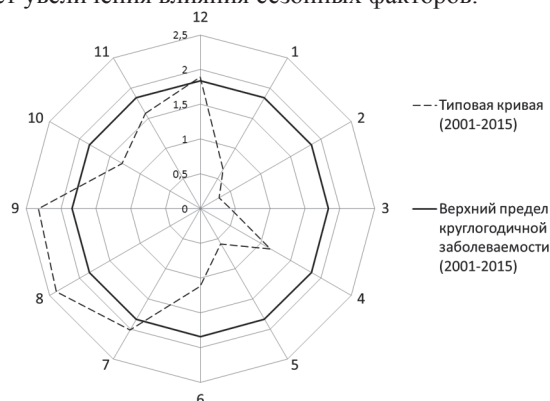
Выраженный рост заболеваемости болезнью Лайма населения Первомайского района г. Минска связывают с улучшением лабораторной диагностики, увеличением обращаемости населения за медицинской помощью и изменением природно-климатических факторов, благоприятно влияющих на размножение переносчиков возбудителя, а также циркуляции возбудителя в природных очагах.

Заболеваемость болезнью Лайма населения в Первомайском районе г. Минска с 2001 по 2015 гг. регистрировалась во все месяцы. Были отмечены колебания заболеваемости от 0,31 на 100000 населения в феврале до 2,39 на 100000 населения в августе, а также подъем заболеваемости в конце декабря — 1,89 на 100000 населения. Сезонный подъем имел две волны — с 24 июля по 14 октября длительностью почти 3 мес. и с 25 декабря по 1 января длительностью 1 неделя. Доля сезонной надбавки составила 8%. Распределение заболеваемости в течение года было различным в годы с высоким и низким уровнями заболеваемости. Так, в 2001–2008 гг. минимальные показатели были характерны для февраля (0,12 на 100000), максимальные показатели — для августа (1,88 на 100000). Сезонный подъем длился 4 мес. — с 22 июня по 5 октября. Доля сезонной надбавки составила 16,9%. В 2009–2015 гг. минимальные показатели были характерны для апреля (0,46 на 100000), максимальные показатели — для сентября и декабря (3,62 и 3,75 на 100000 соответственно). Сезонный подъем начинался на 1 неделю позже, однако и заканчивался на 3 мес. позже, продолжался 7 мес., имел два пика — в сентябре и декабре. Пик в сентябре соответствует сезонной активности клещей с учетом инкубационного периода, а пик в декабре, вероятно, связан с поздней обращаемостью за медицинской помощью после начала клинических проявлений. Начало сезонного подъема совпадает с началом сезонного подъема в годы с низким уровнем заболеваемости (14 июля) и сезонный подъем продолжается до начала января (6,5 мес.). Доля сезонной надбавки в 2009–2015 гг. увеличилась и составила 39,2% (рисунки 3, 4).

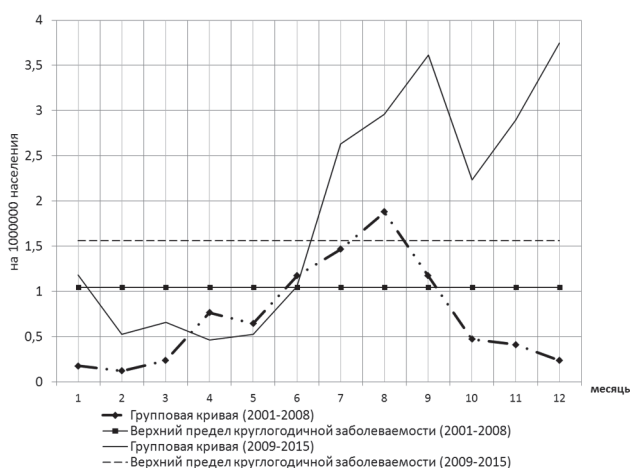
Анализ многолетней динамики круглогодичной и сезонной заболеваемости позволяет утверждать, что заболеваемость формируется в основном под действием круглогодичных факторов. До 2009 г. доля сезонных

факторов была менее 40%, за исключением 2006 г. С 2009 г. доля сезонных факторов увеличилась, достигая в 2012–2014 гг. почти 65–68%, что подтверждается при анализе сезонной и круглогодичной заболеваемости в каждом году.

Круглогодичная заболеваемость в различные годы почти не меняется, а сезонная заболеваемость растет в годы с высокими уровнями заболеваемости. Таким образом, заболеваемость в годы с высокими уровнями заболеваемости формируется за счет увеличения влияния сезонных факторов.



**Рисунок 3. — Годовая динамика заболеваемости болезнью Лайма в Первомайском районе г. Минска (2001–2015)**



**Рисунок 4. — Годовая динамика заболеваемости болезнью Лайма в Первомайском районе г. Минска (2001–2008 и 2009–2015 гг.)**

В Первомайском районе с 2001 по 2015 гг. в эпидемический процесс вовлекались чаще взрослые, чем дети. Взрослые составляли 89,6% [ДИ 95%: 86,5; 92,1], дети — 10,4% [ДИ 95%: 7,9; 13,5] в структуре заболевших болезнью Лайма. Среднемноголетняя заболеваемость в группе взрослых была значительно выше, чем у детей, и составила 16,5 [ДИ 95%: 14,9; 18,0] против 9,03 [ДИ 95%: 6,6; 11,5] на 100000 населения у детей. Относительный риск заболеть у взрослых составил 1,8 [ДИ 95%: 1,36; 2,44] по сравнению с группой детей. Среди лиц 0–17 лет чаще вовлекались в эпидемический процесс дети 7–17 и 3–6 лет (45,1% [ДИ 95%: 31,1; 59,7] и 39,2% [ДИ 95%: 25,8; 53,9] соответственно). Дети 0–2 лет составили 15,7% [ДИ 95%: 7,1; 28,6] заболевших. Однако, учитывая различия в численном составе групп, среднемноголетняя заболеваемость у детей 3–6 лет была статистически значительно выше, чем у школьников (18,6 [ДИ 95%: 10,5; 26,8] против 6,3 [ДИ 95%: 3,7; 8,9] на 100000 населения соответственно). Относительный риск заболеть у 3–6-летних детей составил 2,97 [ДИ 95%: 1,63; 5,40] по сравнению с 7–17-летними детьми. Практически таким же был относительный риск у взрослых по сравнению с группой школьников — 2,62 [ДИ 95%: 1,72; 3,98]. Среди детей 0–2 лет до 2005 г. случаи заболевания не выявлялись, в 2006–2015 гг. заболело 8 детей, что составило 1,6% в структуре всех заболевших лиц. Среднемноголетняя заболеваемость в группе 0–2 года (8,7 [ДИ 95%: 2,7; 14,8] на 100000 населения) значительно не отличалась от заболеваемости в группах 3–6 и 7–17 лет.

Таким образом, группами риска заражения возбудителем болезни Лайма в районе являлись взрослые и дети 3–6 лет (среднемноголетняя заболеваемость 16,5 и 18,6 на 100000 населения соответственно, относительный риск заболеть — 2,62 и 2,97 по сравнению с группой 7–17 лет), составляя 93,7% от всех случаев заболевания болезнью Лайма в районе в 2001–2015 гг. Высокая интенсивность вовлечения в эпидемический процесс этих групп населения, видимо, обусловлена посещением лесов, лесопарковых зон и эндемичных территорий.

По данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья обращаемость населения в связи с нападением клещей в 2003–2005 гг. составила 15082 человека в год. В 2007–2014 гг. в Беларуси в связи с нападением клещей обратились в среднем 41459 человек в год, т. е. обращаемость населения уве-

личилась в 2,7 раза. Среднегодовое значение показателя обращаемости населения в 2007–2014 гг. составил 436,4 на 100000 населения. Однако с 2008 по 2012 гг. обращаемость имела тенденцию к росту, а с 2013 г. отмечается снижение обращаемости населения в связи с нападением клещей [1].

В г. Минске в 2007–2014 гг. показатель обращаемости населения значительно не отличался от среднереспубликанского и составил 509,5 на 100000 населения, т. е. примерно 1/4 часть пострадавших в стране обращается за помощью в г. Минске (9260 человек в год). В 2014 и 2015 гг. в г. Минске за помощью обратились 13678 и 8744 человека, укушенных клещами (713,4 и 453,2 на 100000 населения). По данным Минского городского центра гигиены и эпидемиологии, в 2014 и 2015 гг. в Минске было зарегистрировано 419 и 400 случаев болезни Лайма (21,85 и 21,9 на 100000 населения) соответственно. Таким образом, индекс обращаемости населения в г. Минске составил 32,6 обратившихся на один случай болезни Лайма в 2014 г. и значительно не отличался от индекса обращаемости в Беларуси (35,4 на 1 случай). В 2015 г. индекс обращаемости в г. Минске уменьшился по сравнению с 2014 г. на 1/3 и составил 21,9 на 1 случай.

Комплекс санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами, предусматривает обработки акарицидами территорий наибольшего риска нападения клещей на человека [3]. В 2014 г. в стране было обработано против клещей 14921,62 км<sup>2</sup>, что составило 7,2% от общей площади территории Беларуси. В 2013 г. противоклещевыми обработками были охвачены 4,9% территории страны [1].

Несмотря на выраженную тенденцию к росту заболеваемости болезнью Лайма, отмечаются предпосылки к снижению интенсивности эпидемического процесса (увеличение площади, подвергающейся акарицидным обработкам, снижение обращаемости населения). Однако в 2014 г. в Беларуси бактериофорность (боррелии) иксодовых клещей сохранялась высокой и составила 32,8%, в клещах также были обнаружены антигены вируса клещевого энцефалита (14,2%), *Rickettsia spp.* (41,1%), *Anaplasma spp.* (6,8%) [1].

Необходимо помнить, что наибольший риск инфицирования человека в Беларуси сохраняется возбудителями болезни Лайма — боррелиями. Боррелии инокулируются со слюной клеща в первые сутки после присасывания. Можно предположить, что 400 случаев болезни Лайма, выявленных в Минске в 2015 г., составляют 5% от количества инфицированных боррелиями лиц, как было установлено ранее в странах Европы. Известно, что в Европе инфицирование происходит в 1–25% случаев присасываний бактериофорных клещей [7]. Бактериофорность клещей в Беларуси в среднем составляет 32,8%. Прогностическое количество обратившихся после нападения клещей лиц в Минске должно составить 97560,9–2439024,3 человека, что в 11,2–278,9 раза больше реально обратившихся лиц после укусов клещей. Таким образом, количество укушенных клещами лиц минимум в 11 раз больше, чем количество лиц, обратившихся по этому поводу в медицинские учреждения города в 2015 г. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения просветительной работы, направленной на повышение обращаемости населения после нападения клещей и назначения им антибиотикопрофилактики, которая снижает риск инфицирования боррелиями взрослых в 12 раз по сравнению с лицами, не получившими антибиотикопрофилактику [6].

**Заключение.** Многолетняя динамика заболеваемости болезнью Лайма в Первомайском районе г. Минска с 2001 по 2015 гг. характеризовалась выраженным ростом по параболе 2-го порядка и цикличностью 2–6 лет. Годовая динамика формировалась под влиянием в большей мере круглогодичных (92%) и меньшей — сезонных факторов (8%). Сезонный подъем выявлен в типичное для болезни Лайма время с июля по октябрь длительностью 3 мес. В годы с высокими уровнями заболеваемости (2009–2015 гг.) отмечается значимое увеличение силы влияния постоянных факторов в многолетней динамике (среднегодовое значение заболеваемости — 22,41 на 100000 населения, Тпр. = 14,6%) и увеличение влияния сезонных факторов почти до 40% за счет увеличения интенсивности и продолжительности до 7 мес. сезонного подъема, который имел два пика (в сентябре и декабре) и продолжался с июля по январь.

Группами риска заражения возбудителем болезни Лайма в районе являлись взрослые и дети 3–6 лет (среднегодовое значение заболеваемости — 16,5 и 18,6 на 100000 соответственно, относительный риск — 2,62 и 2,97 по сравнению с группой 7–17 лет), составляя 93,7% от всех случаев заболевания болезнью Лайма в районе в 2001–2015 гг.

Количество укушенных клещами лиц минимум в 11 раз больше, чем количество лиц, обратившихся по этому поводу в медицинские учреждения города в 2015 г. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения просветительной работы, направленной на повышение обращаемости населения после нападения клещей и назначения им антибиотикопрофилактики.

#### Литература

1. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь / А.Л. Веденьков [и др.]. — Минск, 2014. — 32 с.
2. Самойлова, Т.И. Арбовирусы и арбовирусные инфекции в Республике Беларусь: состояние проблемы / Т.И. Самойлова // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. — Минск: ГУ РНМБ, 2013. — Вып. 6. — С. 71–78.
3. Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами»: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь 07.12.2012, № 192. — Минск: РЦГЭ и ОЗ, 2012. — 10 с.

4. Шишова, Т.В. Особенности мирового распространения возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов / Т.В. Шишова, С.Р. Шляпина // Клещевые боррелиозы: материалы науч.-практ. конф. — Ижевск, 2002. — С. 319–322.
5. Эпидемиологическая диагностика: учеб. пособие / Г.Н. Чистенко [и др.]; под ред. Г.Н. Чистенко. — Минск, 2007. — 148 с.
6. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis / S. Warshafsky [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2010. — Vol. 65, № 6. — P. 1137–1144.
7. Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis / Ed. P. Oschmann [et al.]. — Bremen: UNI-MED Verl., 1999. — 144 p.

## EPIDEMIC PROCESS OF LYME DISEASE IN THE PERVOMAYSKY DISTRICT OF MINSK CITY

*Dronina A.M.<sup>1</sup>, Guzovskaya T.S.<sup>1</sup>, Rashkevich I.I.<sup>3</sup>, Belova E.Yu.<sup>3</sup>, Semizon O.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Institution “The Centre of Hygiene & Epidemiology of Minsk”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*State Institution “The Centre of Hygiene & Epidemiology of Pervomaysky District of Minsk”, Minsk, Republic of Belarus*

The Lyme disease epidemic process pattern was specified in Pervomaysky District of Minsk in 2001–2015: the moderate trend to morbidity of parabola 2 orders increases in long-term dynamics, periodicity is 2–6 years, the seasonal rise is from July to October, all-year-round morbidity is 92.0%, the seasonal increase is 8.0% in monthly dynamics. Adult and children aged 3 to 6 years were a high-risk group of Lyme disease (mean annual incidence rate 16.5 и 18.6 per 100000, the relative risk of 2.97 and 2.62 compared with the group of 7–17 years).

**Keywords:** Lyme disease, borrelia, epidemic process, long-term dynamics, monthly dynamics.

Поступила 13.05.2016

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПОДРОСТКОВ: АСПЕКТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

*Занкевич И. Г., Борисова Т. С.*

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

**Реферат.** В статье представлены результаты диагностики образа жизни подростков. Выявлены приоритетные поведенческие факторы риска: курение, употребление алкогольных напитков, недостаточный уровень физической активности. Изложены некоторые аспекты формирования малоподвижного образа жизни, питания, репродуктивного и сексуального здоровья. Обоснована необходимость своевременной диагностики поведенческих факторов риска как основы сохранения здоровья подрастающего поколения.

**Ключевые слова:** поведение, здоровье, гигиена, подростки, риск.

**Введение.** Здоровье людей — главная визитная карточка социально-экономической зрелости, культуры и преуспевания любого государства. Базисом гармоничной жизнедеятельности человека является здоровый образ жизни, определяемый его повседневным мотивированным поведением. Фундамент здоровья взрослого населения страны закладывается в детском и подростковом возрасте.

Подростковый возраст является тем этапом жизни, в период которого формируются психохарактерологические особенности личности, отмечается наивысший потенциал для физического и интеллектуального развития, формируется образ и стиль жизни, социальные навыки и жизненные приоритеты. Именно в этот период подростки наиболее уязвимы к определенным поведенческим факторам риска, т. к. несмотря на достаточный уровень валеограмотности и здравосозидающей мотивированности, их образ жизни нередко сопряжен с желанием испытать все новое на себе либо обусловлен доминирующей физической, социальной, экономической или культурной средой окружения, поэтому диагностика поведенческих факторов риска и их своевременное устранение является основой сохранения здоровья подрастающего поколения, играет важную роль в определении физического и интеллектуального потенциала будущих трудовых ресурсов и демографической основы государства.

**Цель работы** — на основе комплексной гигиенической диагностики состояния здоровья и образа жизни подростков выделить приоритетные поведенческие факторы риска как основу для разработки эффективной системы оздоровления и профилактики.

**Материалы и методы.** Проанкетировано 300 учащихся 5–11-х классов общеобразовательных учреждений г. Минска с помощью анкет-опросников «Унифицированная анкета для мониторинга поведенческих факторов риска», адаптированных для каждой возрастной категории учащихся. Статистическая обработка осуществлена с помощью компьютерной программы MS Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Образ жизни характеризует особенности повседневной деятельности подростков, охватывающих учебную активность, бытовую жизнедеятельность, включая различные формы проведения досуга, а также уровень удовлетворения материальных и духовных потребностей, степень участия в общественной жизни, отражая нормы и правила поведения индивида в обществе [1].

Отношение человека к своему здоровью проявляется в действиях и поступках, выражается мнениями и суждениями относительно причин, влияющих на его психическое и физическое благополучие. При исследова-

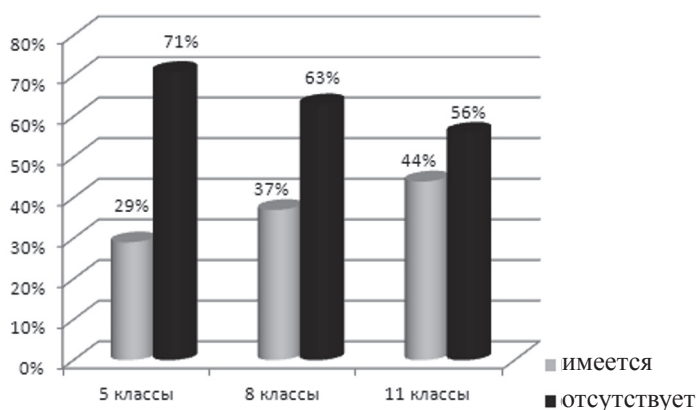
нии отношения индивида к собственному здоровью весьма важным аспектом является субъективная оценка или самооценка человеком своего состояния здоровья как своеобразный индикатор и регулятор его здоровьесберегающего поведения [2].

В ходе исследования установлено, что более половины (77%) обследованных оценивает состояние своего здоровья как хорошее и скорее хорошее (рисунок 1).



**Рисунок 1.** — Распределение учащихся по результатам самооценки собственного состояния здоровья

Около 1/3 подростков осознает, что недостаточно уделяет внимания собственному здоровью. У 36% школьников регистрируются хронические заболевания. По мере взросления хроническая патология имеет тенденцию к нарастанию (рисунок 2).



**Рисунок 2.** — Хроническая патология в возрастной структуре подростков

Большинство учащихся к факторам, ухудшающим состояние их здоровья, относит экологические условия, качество питания и условия обучения.

В шкале жизненных ценностей лидирует дружба — 64%, затем следует здоровье — 62%, образование и знания — 53%, любовь и семья — по 51%.

Основу здоровьесберегающей жизненной позиции составляет должная степень валеограмотности. Подростки хорошо осведомлены о составляющих здорового образа жизни, на что указывает рейтинг распределения, по их мнению, основных факторов, благоприятно влияющих на состояние здоровья человека, в порядке убывания их вклада в формирование здоровья: правильное питание, достаточная физическая активность, отказ от вредных привычек, полноценный отдых, благоприятные экологические условия, хорошие условия труда и отдыха, взаимопонимание в семье и коллективе, качественное медицинское обслуживание и на последнем месте материальное благополучие. Однако, несмотря на понимание роли рационального питания в обеспечении оптимальной жизнедеятельности, 80,4% учащихся указывает на несоблюдение ими режима питания. Питание подростков нерегулярное: завтракают и ужинают дома всего лишь 48% учащихся, систематически обедают в школе 75%, остальные используют домашнее питание либо организуют питание самостоятельно. Рацион подростков весьма разнообразен, вместе с тем наблюдается превалирование высокоуглеводных продуктов, таких как бутерброды и выпечка, являющихся фактором риска развития «болезней цивилизации» и ежедневно присутствующих у 49% респондентов. Как следствие, у 39% обследованных школьников регистрируется отклонение массы тела от должной: у 21% отмечается ее избыток и у 18% — недостаток.

Подростки с целью коррекции несбалансированного фактического питания употребляют витаминно-минеральные комплексы, однако около 1/3 из них не чаще 1 раза в год или не употребляет вовсе.

Почти все опрошенные убеждены в важности для поддержания здоровья адекватной физической нагрузки, при этом 93% респондентов отметили, что ведут преимущественно «сидячий образ жизни». Для компенсации недостатка двигательной активности только около половины опрошенных прибегает к активным видам деятельности: 1–2 раза в неделю работает по дому либо совершает прогулки на свежем воздухе, занимается физи-



ческими упражнениями и спортом в рамках учебной программы. При этом 41% учащихся свой досуг преимущественно проводит за экраном телевизора или монитора, 25% — посвящает кружкам и дополнительным занятиям, остальные используют разнопланово. Во время каникул 29% респондентов остаются дома, 25% — отдыхают на даче или в деревне, 18% ездят в туристические поездки, 15% — навещают родственников, 11% — отдыхают в санаториях, лагерях, домах отдыха. Подрабатывают в период каникул 2% учащихся.

В режиме дня учащихся отмечается недостаток не только двигательного компонента, но и пассивного отдыха, необходимого для восстановления работоспособности. Среди учащихся выпускных классов продолжительность сна 8 ч и более имеет место только у 22%. У большинства регистрируется дефицит сна, обусловленный значительной учебной нагрузкой (большой продолжительностью учебных занятий, подготовкой домашних заданий либо дополнительными занятиями с репетиторами).

В ходе исследования выявлены некоторые особенности формирования психоэмоционального статуса подростков. Около 50% учащихся систематически испытывает чувство напряженности, сильной подавленности и стресса. Стресс в их среде чаще всего обусловлен особенностями взаимоотношений со сверстниками, учителями, родителями, а также степенью неудовлетворенностью жизнью. Преобладание в эмоциональной сфере негативных переживаний приводит к развитию состояния тревожности и растерянности — одного из ведущих факторов риска формирования психосоматической патологии.

Для снятия усталости и напряженности подростки используют разнообразные средства (рисунок 3). При этом большинство опрошенных предпочитает пассивные формы релаксации, такие как сон, чтение, просмотр телепередач, компьютерные игры либо общение со сверстниками.



Рисунок 3. — Распределение средств снятия усталости и стресса среди учащихся

Подростковый период характеризуется бурным скачком полового созревания и первыми сексуальными отношениями, характер проявления которых имеет гендерные различия. Среди старшеклассников, имевших сексуальный опыт, преобладают мальчики (6,5%) по сравнению с девочками (1,9%). При этом независимо от половой принадлежности 100% из них использует индивидуальные средства предохранения от ИППП, СПИДа и нежелательной беременности.

Поведение подростков в контексте здоровья в значительной мере связано и с уровнем их медицинской информированности о вреде для здоровья пагубных привычек, о факторах риска наиболее распространенных заболеваний, о правилах оказания первой медицинской помощи и других аспектах валеограмотности. Навыки самоконтроля здоровья в своей повседневной жизни используют более половины опрошенных, чаще всего это выражается в измерении артериального давления (38,3%), частоты пульса (25%), температуры тела (55%), контроле собственного веса (87%) и умении определять начальные симптомы заболеваний (28%). Вместе с тем в ходе исследования установлено, что 22% учащихся владеет техникой искусственного дыхания и непрямого массажа сердца, 38% — может оказать первую медицинскую помощь при ожогах и кровотечениях, 21% — помощь утопающим.

Несмотря на то, что ценность здоровья для подавляющего большинства респондентов является, бесспорно, значимой, саморазрушающее поведение широко распространено в их среде. Курение является одним из ведущих факторов риска развития заболеваний. Согласно данным исследования, среди опрошенных курят 11%, из них: постоянно курят 2%, от случая к случаю — 9%. Доля респондентов, бросивших курить, составила 15%. Доля учащихся, которые несколько раз в месяц употребляют легкие вина, составляет 9,3%, крепкие алкогольные напитки — 8,5%, пиво — 18,5%. Пробовали наркотические и/или токсические вещества 4% подростков. Около 20% школьников отличается рискованным поведением на дороге, способны нарушить правила дорожного движения и технику безопасности при работе с движущимися, вращающимися оборудованием и электроприборами.

Многие подростки, имеющие поведенческие факторы риска, предпринимают попытки изменения и коррекции образа жизни: 8% опрошенных пытались бросить курить, 39% — похудеть, 4% — увеличить вес,

55% — снизить потребление жиров, соли и сахара, 63% — увеличить физическую активность, 11% — уменьшить потребление алкоголя.

**Заключение.** Здоровье человека более чем на 50% зависит от его образа жизни. Здоровье современных подростков во многом определяется уровнем их валеограмотности и особенностями повседневной жизнедеятельности, включая различные формы проведения досуга, степень удовлетворенности материальными и духовными ценностями, состояние психоэмоционального статуса и напрямую зависит от здоровьесозидательной деятельности.

В анализируемой подростковой среде широко распространены поведенческие факторы риска (нерациональные питание и режим дня, наличие вредных привычек, малоподвижный образ жизни), своевременная диагностика которых имеет крайне важное значение для планирования профилактических и коррекционных мероприятий.

В сохранении и укреплении здоровья детей, подростков и молодежи приоритетной должна стать роль образовательных программ нового поколения, направленных на формирование здорового образа жизни культуры здоровья, мотивации и личной ответственности за собственное здоровье и здоровье окружающих.

#### Литература

1. Паффенбаргер, Р.С. Здоровый образ жизни / Р.С. Паффенбаргер, Э. Ольсен. — Киев: Олимпийская литература, 1999. — 319 с.
2. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблему, пути решения / А.А. Баранов // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 5–8

### BEHAVIORAL RISK FACTORS IN ADOLESCENTS: ASPECTS OF HYGIENIC DIAGNOSIS

*Zankevich I. G., Borisova T. S.*

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

The article contains the results of teenagers' lifestyle diagnosis. Priority behavioral risk factors: smoking, drinking alcohol, lack of physical activity have been identified. It sets out some aspects of the formation of a sedentary lifestyle, nutrition, reproductive and sexual health. The necessity of timely diagnosis of behavioral risk factors is shown to be a basis for preserving the health of the young generation.

**Keywords:** behavior, health, hygiene, adolescents, risk.

Поступила 22.07.2016

### ШУМ НА РАБОЧИХ МЕСТАХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Кот П.В., Кураш И.А.*

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

**Реферат.** Проанализирована заболеваемость с временной утратой трудоспособности болезнями системы кровообращения на предприятии легкой промышленности, условия труда на котором характеризуются воздействием производственного шума с уровнями, превышающими гигиенические нормативы.

**Ключевые слова:** производственный шум, болезни системы кровообращения, заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

**Введение.** Болезни системы кровообращения являются одной из важнейших причин утраты трудоспособности в работоспособном возрасте и основной причиной смертности в мире [4].

Высокая распространенность и постоянная тенденция к росту заболеваемости болезнями системы кровообращения являются проблемой для всех развитых стран мира, причем лидирующими нозоформами являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни [5]. В Республике Беларусь за период с 2005 по 2014 гг. первичная заболеваемость болезнями сердечно-сосудистой системы возросла на 140 случаев на 100000 населения и составила 2957 случаев на 100000 населения [1, 2].

Основным вредным фактором производственной среды, уровни которого превышают гигиенические нормативы, по данным органов государственного санитарного надзора Республики Беларусь остается шум (в 2013 г. превышение гигиенических нормативов по шуму зафиксировано на 33,9% обследованных рабочих мест, в 2014 г. — 28,3%). Шум оказывает специфическое действие на слуховой анализатор и неспецифическое — на центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую систему организма и способен приводить к увеличению количества патологий данных систем [6].

Учитывая высокую значимость сердечно-сосудистой патологии и большое количество рабочих мест в нашей стране, не соответствующих гигиеническим нормативам по шуму, был проведен анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности болезнями системы кровообращения на «шумном» производстве.

**Цель работы** — оценка условий труда работников предприятия легкой промышленности, анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности и заболеваемости с временной утратой трудоспособности по группе болезней системы кровообращения.

**Материалы и методы.** Материалами для анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности послужили формы государственной статистической отчетности «Форма 4 — нетрудоспособность» за 2012–2014 гг. Применялся санитарно-статистический метод. Рассчитанные показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности сравнивались со среднегодовыми нормирующими показателями по республике и по предприятиям легкой промышленности [3]. Оценка условий труда проведена методом санитарного описания, информация получена из актов проверок предприятия и протоколов лабораторно-инструментальных замеров, предоставленных территориальным центром гигиены и эпидемиологии. Обработка материала проведена с использованием программы MS Excel 2010.

**Результаты и их обсуждение.** Предприятие, на котором оценивалась заболеваемость с временной утратой трудоспособности, специализируется на производстве шерстяных и полушерстяных тканей и пряжи и относится к предприятиям легкой промышленности. В основном на работников данного производства воздействует постоянный шум, эквивалентные уровни которого колебались от 76 до 95 дБА. По данным органов государственного санитарного надзора, из обследованных рабочих мест на предприятии не соответствовало гигиеническим нормативам 70,5%.

При анализе заболеваемости с временной утратой трудоспособности использовались такие показатели, как число случаев временной нетрудоспособности на 100 работников, число дней временной нетрудоспособности на 100 работников и средняя длительность одного случая заболевания, которые по среднемноголетним данным за 2012–2014 гг. составили 65 случаев на 100 работников, 824,6 дня на 100 работников и 12,7 дня соответственно. Первый показатель заболеваемости оценивался как «ниже среднего» по шкале Е.Л. Ноткина [7], второй — как «средний». Все рассчитанные показатели заболеваемости по предприятию превышают среднегодовые нормирующие показатели по республике, а показатели число дней временной нетрудоспособности и средняя длительности одного случая превышают среднегодовые нормирующие показатели по предприятиям легкой промышленности. Таким образом, мы можем говорить о том, что на выбранном нами предприятии регистрировался повышенный уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

Болезни системы кровообращения вносят значительный вклад в структуру заболеваемости с временной утратой трудоспособности и занимают 4-е ранговое место по числу случаев временной нетрудоспособности (7,4%) и 5-е ранговое место по числу дней временной нетрудоспособности (9,8%).

Для сравнительного анализа основных показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности по группе заболеваний системы кровообращения был рассчитан среднемноголетний интегрирующий коэффициент Розенфельда по данному предприятию, по предприятиям легкой промышленности и по республике в целом [3]. Среднемноголетний интегрирующий коэффициент Розенфельда по группе болезней системы кровообращения на предприятии (19,68) превышает нормирующие коэффициенты Розенфельда по предприятиям легкой промышленности (16,7) в 1,2 раза и в 1,1 раза по республике в целом (18,3), что с учетом превышения гигиенических нормативов по шуму дает право выделить данную группу заболеваний как возможную производственно обусловленную.

Наибольший вклад в структуру заболеваемости болезнями системы кровообращения вносят хроническая ишемическая болезнь сердца (25% по числу дней временной нетрудоспособности, 18% по числу случаев временной нетрудоспособности), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (24% по числу дней временной нетрудоспособности, 9 % по числу случаев временной нетрудоспособности); болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (14% по числу дней временной нетрудоспособности, 19% по числу случаев временной нетрудоспособности), стенокардия (11% по числу дней временной нетрудоспособности, 8% по числу случаев временной нетрудоспособности).

**Заключение.** Исследование позволяет предположить, что повышенные уровни заболеваемости болезнями системы кровообращения на предприятии легкой промышленности формируются за счет воздействия производственного шума, превышающего гигиенические нормативы, который, выступая в качестве стресс-фактора, вызывает расстройства регуляции функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

#### Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2006 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2007. — 277 с.: табл.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 с.: табл.
3. Критерии оценки и показатели производственно обусловленной заболеваемости для комплексного анализа влияния условий труда на состояние здоровья работников, оценки профессионального риска: инструкция по применению № 062-1109: утв. 24.11.2009 / Разраб.: Р. Д. Клебанов [и др.]. — Минск, 2009. — 32 с.
4. Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Кардиология», Белор. науч. о-во кардиологов. — Минск: Доктор Дизайн, 2010. — 20 с.
5. Постановление Совета Министров Республики Беларусь «Государственная программа «Кардиология» на 2011–2015 годы» от 04.03.2011 № 268.
6. Роль эпидемиологических исследований в осуществлении отбора работников, подвергающихся воздействию шума и вибрации, для проведения медицинской профилактики / Т.М. Рыбина [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Г.Е. Косяченко. — Минск, 2013. — Вып. 23. — С. 68–72.
7. Толкачева, Н.А. Мониторинг состояния здоровья работающих: метод. рекомендации / Н.А. Толкачева, О.А. Гвоздь. — Минск: БГМУ, 2014. — 44 с.

## INDUSTRIAL NOISE AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF PRODUCTION-RELATED DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

*Kot P.V., Kurash I.A.*

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

The article discusses the results of the analysis of morbidity with temporary disability of cardiovascular pathology at the enterprise of light industry. The working conditions of the enterprise are characterized by the influence of industrial noise exceeding the hygienic standards.

**Keywords:** industrial noise, disorders of cardiovascular system, morbidity with temporary disability.

Поступила 10.06.2016

## ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Кускова С.П.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»,  
Городище, Республика Беларусь*

**Реферат.** Необходимость реализации Государственных программ по демографической безопасности обуславливает актуальность вопросов по изучению состояния здоровья населения. Анализ показателей инвалидности необходим для принятия управленческих решений по повышению качества и эффективности профилактической, лечебной и реабилитационной помощи, для оценки потребности в ее различных видах. Изучены показатели, характеризующие уровень первичной инвалидности населения в возрасте 18–59 (54) лет по классам болезней терапевтического профиля в регионах республики за 2005–2014 гг. Отмечены колебания среднегодового показателя первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста на 10000 населения в регионах страны по классам болезней терапевтического профиля.

**Ключевые слова:** трудоспособный возраст, инвалидность, регионы, классы болезней.

**Введение.** Изменение демографической структуры, прогнозируемая демографическая нагрузка в связи со старением населения Республики Беларусь, необходимость реализации Государственных программ по демографической безопасности и созданию безбарьерной среды жизнедеятельности физически ослабленных лиц обуславливают современную актуальность вопросов по изучению состояния здоровья населения. Важнейшими показателями состояния здоровья населения являются заболеваемость и инвалидность. Анализ этих показателей необходим для принятия управленческих решений по планированию и прогнозированию сети учреждений здравоохранения, по повышению качества и эффективности профилактической, лечебной и реабилитационной помощи, для оценки потребности в ее различных видах [1]. Знание региональных особенностей процесса формирования инвалидности необходимо также для принятия оптимальных управленческих решений при формировании эффективной регионально ориентированной политики в сфере здравоохранения и социальной защиты населения [2].

**Цель работы** — изучение структуры первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста (18–59 (54) лет) вследствие отдельных классов болезней терапевтического профиля в регионах Республики Беларусь за 2005–2014 гг.

**Материалы и методы.** Объект исследования — показатели, характеризующие уровень первичной инвалидности населения трудоспособного возраста (18–59 (54) лет) в регионах Республики Беларусь за п 2005–2014 гг. по классам болезней терапевтического профиля. При этом использованы материалы базы данных информационной системы «Инвалидность», функционирующей в ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации». Рассчитаны экстенсивные и интенсивные показатели первичной инвалидности населения трудоспособного возраста по классам болезней терапевтического профиля по регионам республики. Математическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической ( $M$ ), стандартной ошибки средней арифметической ( $m$ ), достоверности разницы ( $p$ ) по критерию Стьюдента. Обработка осуществлялась с помощью пакета программ статистической обработки материала MS Excel, Statistica8.0

**Результаты и их обсуждение.** В 2005–2014 гг. в республике впервые признано инвалидами 515220 человек. Из них 210366 — лица трудоспособного возраста, в их числе по последствиям терапевтической патологии 158513 человек, что составило 75,3% от числа первичной инвалидности трудоспособного населения. (таблица 1).

Согласно таблице 1, уровень первичной инвалидности взрослого населения в 2014 г. снизился по сравнению с 2005 г. на 9,82%, в возрасте 18–59 (54) лет — на 9,06%. В среднем ежегодно инвалидность устанавливали 21037 лицам в возрасте 18–59 (54) лет, в их числе 15851 человек — вследствие терапевтической патологии. В течение 10 лет число впервые признанных инвалидами снизилось с 23557 человек в 2005 г. до 20573 в 2014 г. т. е. на 23,5%.

Динамика интенсивного показателя первичной инвалидности населения трудоспособного возраста по регионам республики представлена в таблице 2.

Таблица 1. — Динамика первичной инвалидности взрослого населения Республики Беларусь по годам

Годы	Показатели			
	взрослое население		трудоспособный возраст	
	абс. число	на 10000	абс. число	на 10000
2005	52049	66,69	23557	41,38
2006	52602	53,81	22752	39,71
2007	46833	48,13	21132	36,69
2008	44615	45,98	19273	33,36
2009	44968	46,48	18947	30,54
2010	46962	49,40	19276	33,40
2011	50394	53,10	21011	37,58
2012	60584	63,95	21890	39,37
2013	59297	62,65	21955	39,79
2014	56926	60,14	20573	37,63
Среднее за год	51522	55,03	21037	48,94

Таблица 2. — Показатели первичной инвалидности в возрасте 18–59 (54) лет на 10000 населения по всем классам болезней в регионах Беларуси за 2005–2014 гг., М±m

Годы	Регионы / показатели							
	Республика Беларусь	Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	Минская область	Могилевская область	Минск
2005	41,38	44,02	38,14	47,78	38,43	40,84	40,82	39,14
2014	37,63	37,57	40,14	41,60	37,09	40,92	38,24	31,18

Как следует из представленной таблицы, в Витебской и Минской областях интенсивный показатель первичной инвалидности повысился: в Витебской области — на 5,2%, в Минской — на 0,2%. По сравнению с республикой интенсивный показатель первичной инвалидности населения в возрасте 18–59 (54) лет был ниже в Брестской, Гродненской областях и г. Минске, выше — в Гомельской, Могилевской, Витебской, Минской.

По последствиям болезней терапевтического профиля впервые инвалидами в трудоспособном возрасте в 2005 г. было признано 17437 человек, что составило 74,2% от общего числа, впервые вышедших на инвалидность, в 2014 г. — 15676 человек, или 76,2 % от общего числа лиц трудоспособного возраста, впервые вышедших на инвалидность.

При анализе показателей причин первичной инвалидности лиц в возрасте 18–59 (54) лет выявлено увеличение показателей по классу новообразования — 10,38‰, болезни эндокринной системы — 1,56‰ (таблица 3).

В нозологической структуре первичной инвалидности трудоспособного населения республики повысился удельный вес классов новообразования, болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения.

Таблица 3. — Динамика показателей первичной инвалидности по классам болезней населения Беларуси трудоспособного возраста, 2005–2014 гг.

Классы болезней	Уровень первичной инвалидности, ‰									
	годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Туберкулез	1,01	1,06	0,91	0,97	0,84	0,82	0,96	0,97	0,85	0,71
Новообразования	10,14	10,16	9,87	9,51	9,45	9,45	10,05	10,23	10,63	10,38
Болезни крови	0,097	0,066	0,056	0,043	0,050	0,040	0,064	0,047	0,07	0,06
Болезни эндокринной системы	1,47	1,17	1,00	0,83	0,95	1,19	1,48	1,85	1,76	1,56
Болезни системы кровообращения	11,56	11,37	10,22	9,45	9,19	9,28	10,00	10,24	11,24	10,74
Болезни органов дыхания	0,82	0,71	0,60	0,49	0,48	0,40	0,44	0,49	0,50	0,41
Болезни органов пищеварения	1,48	0,37	1,29	1,15	1,14	1,30	1,42	1,27	1,12	1,12

## Окончание таблицы 3

Классы болезней	Уровень первичной инвалидности, ‰									
	годы									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	3,61	3,56	3,18	2,55	2,50	2,60	2,87	3,19	3,48	2,99
Болезни мочеполовой системы	0,53	0,49	0,42	0,40	0,42	0,43	0,44	0,46	0,49	0,39
Психические расстройства	2,21	1,95	1,83	1,44	1,47	1,58	1,66	1,61	1,67	1,62
Болезни нервной системы	2,12	2,02	2,01	1,77	1,71	1,94	2,35	2,29	2,08	1,98
Болезни гена	0,95	0,79	0,69	0,60	0,46	0,49	0,95	1,07	1,20	1,14
Болезни уха и сосцевидного отростка	0,097	0,096	0,08	0,64	0,054	0,055	0,079	0,112	0,09	0,09
Травмы	4,60	4,30	3,97	3,57	3,55	3,39	4,26	4,14	3,97	3,47
Профессиональные болезни	0,088	0,058	0,031	0,073	0,042	0,035	0,034	0,002	0,01	0,00
Врожденные аномалии	0,38	0,31	0,31	0,23	0,22	0,20	0,22	0,28	0,25	0,28
Прочие	0,22	0,220	0,23	0,24	0,24	0,22	0,28	0,33	0,39	0,39
Все классы болезней	41,38	39,71	36,69	33,36	32,77	33,40	39,59	39,37	39,79	37,63

В Брестской области этот показатель увеличился в классах болезней новообразования, болезни эндокринной системы, крови и мочеполовой системы;

- в Витебской — показатель вырос в классах болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения, костно-мышечной системы и соединительной ткани;

- в Гомельской — данный показатель увеличился в классе туберкулез, новообразования, болезни эндокринной системы;

- в Гродненской — повысился удельный вес класса новообразования, туберкулез, болезни эндокринной системы и болезни системы кровообращения;

- в Минской — увеличился показатель в классах новообразования, болезни крови, болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения;

- в Могилевской — вырос показатель в классах новообразования, болезни крови, болезни эндокринной системы, в г. Минске — класса новообразования, болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения.

Среднегодовой показатель первичной инвалидности на 10000 населения по последствиям болезней терапевтического профиля у лиц в возрасте 18–59 (54) лет в 2005–2014 гг. составил в республике  $37,33 \pm 11,30$ . В регионах республики этот показатель имел разные значения: в г. Минске —  $35,43 \pm 13,35$ , в Гомельской области —  $41,39 \pm 16,91$  (таблица 4).

Таблица 4. — Среднегодовые показатели первичной инвалидности лиц в возрасте 18–59 (54) лет на 10000 населения в Республике Беларусь по классам болезней за 2005–2014 гг.,  $M \pm m$

Классы болезней	Республика Беларусь	Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	Минская область	Могилевская область	Минск
Туберкулез	$1,04 \pm 0,20$	$1,04 \pm 0,20$	$1,16 \pm 0,51$	$1,09 \pm 0,55$	$0,93 \pm 0,27$	$1,06 \pm 0,40$	$0,99 \pm 0,35$	$0,58 \pm 0,44$
Новообразования	$9,98 \pm 0,57$	$9,98 \pm 0,57$	$10,45 \pm 1,59$	$11,21 \pm 1,02$	$9,39 \pm 2,01$	$10,05 \pm 0,85$	$11,31 \pm 9,18$	$8,29 \pm 0,82$
Болезни крови	$0,051 \pm 0,07$	$0,051 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,12$	$0,085 \pm 0,46$	$0,12 \pm 0,17$	$0,55 \pm 0,20$	$0,05 \pm 0,07$	$0,06 \pm 0,03$
Болезни эндокринной системы	$1,54 \pm 2,91$	$1,54 \pm 2,91$	$0,80 \pm 0,75$	$1,92 \pm 1,32$	$1,05 \pm 0,66$	$1,12 \pm 0,18$	$1,34 \pm 0,51$	$1,16 \pm 0,77$
Болезни системы кровообращения	$10,61 \pm 1,17$	$10,07 \pm 3,49$	$8,67 \pm 4,20$	$11,91 \pm 8,61$	$10,61 \pm 3,09$	$11,11 \pm 1,29$	$10,68 \pm 3,5$	$11,90 \pm 4,65$
Болезни органов дыхания	$0,59 \pm 0,17$	$0,56 \pm 0,44$	$0,58 \pm 0,37$	$0,63 \pm 0,68$	$0,50 \pm 0,54$	$0,76 \pm 0,24$	$0,69 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,06$
Болезни системы пищеварения	$1,30 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,68$	$1,14 \pm 0,92$	$1,38 \pm 0,78$	$1,15 \pm 0,49$	$1,09 \pm 0,09$	$1,10 \pm 0,78$	$1,74 \pm 0,87$

## Окончание таблицы 4

Классы болезней	Республика Беларусь	Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	Минская область	Могилевская область	Минск
Болезни костно-мышечной системы	3,15±0,50	3,35±1,33	2,83±1,55	3,74±2,19	3,09±1,09	3,93±1,04	2,64±1,94	2,90±0,77
Болезни мочеполовой системы	0,47±0,07	0,55±0,35	0,51±0,15	0,48±0,26	0,51±0,29	0,45±0,08	0,45±0,35	0,37±0,33
Все классы	37,33±11,30	38,37±11,82	36,58±10,64	41,39±16,91	36,44±9,17	38,78±12,46	38,22±12,10	35,43±13,35

Как видно из таблицы 4, ранговые места в структуре первичной инвалидности трудоспособного возраста населения по классам болезней терапевтического профиля занимали болезни системы кровообращения, новообразования, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. Среднегодовой показатель первичной инвалидности на 10000 населения в классе болезни системы кровообращения был значительным в Гомельской (11,91±8,61), Минской (11,11±1,29) областях и г. Минске (11,90±4,65); в классе новообразования — в Гомельской (11,21±1,02) и Могилевской (11,31±9,18) областях, в классе болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — в Минской (3,93±1,04) и Гомельской (3,74±2,19) областях.

Низкое значение среднегодового показателя первичной инвалидности лиц в возрасте 18–59 (54) лет на 10000 населения в классе болезни системы кровообращения выявлено в Витебской области (8,67±4,20), в классе новообразования в г. Минске (8,29±0,82), Гродненской области (9,39±2,01), в классе костно-мышечной системы и соединительной ткани — в Могилевской (2,64±1,94) и Витебской (2,83±1,55) областях.

Сравнительная характеристика инвалидности лиц трудоспособного возраста (18–59 (54) лет) по классам болезней терапевтического профиля свидетельствует о неоднозначности уровня первичной инвалидности в регионах страны.

Среднегодовое значение показателя уровня первичной инвалидности вследствие всех классов болезней терапевтического профиля лиц трудоспособного возраста республики составил 37,33±11,30 на 10000 населения. Максимальное значение этого показателя выявлено в Гомельской (41,39±16,91) и Минской (38,78±12,46) областях, минимальное — в г. Минске (35,43±13,35). Анализируемый показатель в Гомельской области имел максимальное значение по классам новообразования (11,21 ±1,02‰), болезням эндокринной системы (1,92±1,32), системы кровообращения (1,38±0,78) и костно-мышечной системы (3,74±2,19). В Минской области максимальное значение среднегодового показателя первичной инвалидности вследствие терапевтической патологии у лиц трудоспособного возраста отмечалось по классу болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (3,93±1,04), новообразования (10,05±0,85), системы кровообращения 11,11±1,29), в г. Минске по болезни системы кровообращения (11,90±4,65), новообразования (8,29±0,82), костно-мышечной системы и соединительной ткани (2,90±0,77).

В Витебской области среднегодовой показатель первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста в сравнении с другими регионами республики был выше по туберкулезу (1,16±0,51);

- в Брестской — показатель выше в сравнении с другими регионами по болезням мочеполовой системы (0,55±0,35);

- в Гомельской — выше по болезням крови (0,085±0,46), эндокринной системы (1,92±1,32), системы кровообращения (11,91±8,61);

- в Минской — выше по болезням органов дыхания (0,76±0,24), костно-мышечной системы (3,93±1,04), в г. Минске — системы кровообращения (11,90±4,65).

Таким образом, по результатам анализа выявлена тенденция к снижению трудопотерь вследствие первичной инвалидности у лиц трудоспособного возраста (18–59 (54) лет) в отдельных регионах Республики Беларусь. Показатели, характеризующие первичную инвалидность лиц трудоспособного возраста на 10000 населения страны, в отдельных регионах страны неоднозначны по уровню и причине первичной инвалидности.

**Заключение:**

1. В Республике Беларусь в 2005–2014 гг. уровень первичной инвалидности населения снизился (37,63‰ против 41,38 в 2005 г.).

2. Среднегодовой показатель первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста по классам болезней терапевтического профиля в Республике Беларусь составил 37,33 на 10000 населения.

3. Отмечены значительные колебания среднегодового показателя первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста по регионам. Так, максимальное значение этот показатель отмечен в Гомельской (41,39±16,91) и Минской (38,78±12,46) областях, минимальное — в г. Минске (35,43±13,35).

4. Ранговые места среди причин первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста по классам болезней терапевтического профиля занимают болезни системы кровообращения, новообразования, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. Среднегодовой интенсивный показатель первичной инвалидности лиц в возрасте 18–59 (54) лет по классу болезней системы кровообращения был выше в г. Минске (11,90±4,65) и Минской области (11,11±1,29), ниже — в Витебской области (8,67±4,20). Среднегодовой показате-

тель первичной инвалидности лиц трудоспособного возраста на 10000 населения по классу костно-мышечной системы и соединительной ткани имел максимальное значение в Минской области и составил  $3,93 \pm 1,04$ , что выше такового в республике ( $3,15 \pm 0,50$ ), минимальное — в Могилевской области ( $2,64 \pm 1,94$ ).

5. Выявленные тенденции первичной инвалидности по классам болезни терапевтической патологии у лиц трудоспособного возраста предполагают более глубокое и детальное изучение их причин по регионам страны.

#### Литература

1. Смычек, В.Б. Современные аспекты инвалидности / В.Б. Смычек. — Минск: БГАТУ, 2012. — 268 с.
2. Базаева, Е.А. Региональные особенности структуры первичной инвалидности взрослого населения Нижегородской области с учетом групп инвалидности / Е.А. Базаева, Л.Г. Марушева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2011. — № 2. — С. 38–41.
3. Здоровоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 с.
4. Здоровоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2015 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2016. — 245 с.
5. Пугиев, Л.И. Социально-гигиеническая характеристика инвалидности у лиц молодого возраста / Л.И. Пугиев // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2007. — № 4. — С. 40–41.
6. Пузин, С.Н. Особенности структуры инвалидности и нуждемости в различных видах медико-социальной помощи инвалидов трудоспособного и пенсионного возраста на примере Ивановской области / С.Н. Пузин, Л.Н. Чикина, А.М. Рогачев // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2000. — № 4. — С. 17–20.
7. Современное состояние первичной инвалидности населения Беларуси / Н.Н. Пилипевич [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 1999. — № 3. — С. 24–27.

### PRIMARY DISABILITY OF THE WORKING AGE POPULATION BELARUS DUE TO PATHOLOGY THERAPEUTIC PROFILE

*Kuskova S.P.*

*State Institution "National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation",  
Gorodiche, Republic of Belarus*

The need for the State demographic security program causes issues relevant to study the health of the population. Analysis of disability is required for management decision-making to improve the quality and effectiveness of preventive treatment and rehabilitation, to assess the need for different types of medical and rehabilitative care.

Indicators relating to the level of primary disability population in *vozraste* 18–59 (54) years of age on disease classes of therapeutic profile in the regions for the period 2005–2014. Noted fluctuations in the annual average of primary disability of working age persons per 10.000 population in the regions of the country by class of therapeutic diseases.

**Keywords:** working age, disability, regions, disease classes.

Поступила 02.06.2016

### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ ИНТЕГРИРОВАННЫХ КЛАССОВ

*Лабодаева Ж.П., Болдина Н.А., Корбут Ю.И.*

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

**Реферат.** Исследованы состояния здоровья и психофизиологические предпосылки к обучению у детей с особенностями развития, занимающихся в 1-х классах интегрированного обучения. Изучены группы здоровья, заболеваемость, индекс нездоровья, психоэмоциональное состояние и развитие школьно-значимых функций у 59 учащихся с особенностями развития и 27 первоклассников общеобразовательного класса.

**Ключевые слова:** здоровье, интегрированные классы, школьно-значимые функции, психофизиологические особенности.

**Введение.** Здоровье нации определяется, прежде всего, здоровьем детей и подростков. В связи с социально-экономическим кризисом последних лет усиливаются отрицательные тенденции в динамике здоровья детского населения республики: растет число детей с хронической патологией и морфофункциональными отклонениями, остается высокой острая заболеваемость. Ухудшение здоровья детей обусловлено не только экологической нестабильностью, но и нарастающими масштабами загрязнения окружающей среды, широким распространением вредных социальных привычек и болезней, слабым внедрением здорового образа жизни, нарушениями гигиенических требований при организации учебно-воспитательного процесса в учреждениях для детей и подростков.

Отмечается тенденция увеличения количества детей с различными отклонениями в разных странах, в т. ч. и в Беларуси. На 15 сентября 2014 г. в банке данных Республики Беларусь о детях с особенностями психофизиологического развития (ОПФР) содержатся сведения о 136673 детях в возрасте до 18 лет, из которых более 10000 являются инвалидами. Количество детей с ОПФР в нашей стране составляет 7,64% от общего количества детского населения РБ [1]. В связи с этим особенно остро встает проблема их обучения и воспитания, развития и социализации, создания для них особых условий образования с учетом специфики нарушений развития и особых



образовательных потребностей. С этой целью в общеобразовательных школах организуются интегрированные классы для детей с особенностями развития.

Интегрированное обучение и воспитание — организация специального образования, при которой обучение и воспитание лиц с особенностями психофизического развития осуществляются одновременно с учащимися, не относящимися к лицам с особенностями психофизического развития [2]. В интегрированных классах занимаются дети с особенностями психофизического развития, аутизмом, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, логоневрозом, задержкой психического развития [3].

Лицо с особенностями психофизического развития — это лицо, имеющее физические и(или) психические нарушения, которые ограничивают его социальную деятельность и препятствуют получению образования без создания для этого специальных условий [4].

Аутизм называют нарушением развития, характеризующееся неспособностью к нормальному общению и дефицитом языковых навыков. Эти дефекты сопровождаются наличием серьезных трудностей в восприятии и неадекватной реакции на повседневные стимулы (например, звуки), нарушением адаптации к изменениям окружающей среды и повседневной деятельности, а также при изменении окружающей среды и повседневной деятельности по собственной инициативе.

СДВГ (синдром дефицита внимания с гиперактивностью) — состояние, которое вызывает гиперактивность, импульсивность и стабильную невнимательность [5]. Данный синдром проявляется в детстве и может сохранять свое влияние и во взрослой жизни. У разных лиц симптомы СДВГ различаются, но у всех имеются трудности с контролем активности, сдержанности и вниманием. Когда активность в норме, говорят о синдроме дефицита внимания. С возрастом уменьшаются и импульсивность, и гиперактивность.

Логоневроз — это нарушение речи, которое характеризуется частым повторением или пролонгацией звуков или слогов, слов; частыми остановками или нерешительностью в речи, разрывающей ее ритмическое течение. Как правило, логоневроз развивается в детском возрасте от 3 до 8 лет, у мальчиков в три раза чаще, чем у девочек. При отсутствии лечения заикание может сохраниться на всю жизнь.

Задержка психического развития (расстройства психологического развития, МКБ-10) — нарушение нормального темпа психического развития, когда отдельные психические функции (память, внимание, мышление, эмоционально-волевая сфера) отстают в своем развитии от принятых психологических норм для данного возраста. ЗПР как психолого-педагогический диагноз ставился только в дошкольном и младшем школьном возрасте, если к окончанию этого периода оставались признаки недоразвития психических функций, то говорили уже о конституциональном инфантилизме или об умственной отсталости.

**Цель работы** — изучение состояния здоровья и психофизиологических предпосылок к учебной деятельности у детей интегрированных классов.

**Материалы и методы.** Обследовано 59 детей с особенностями развития (36 мальчиков, 23 девочки), занимающихся в 1-х классах интегрированного обучения, изучены группы здоровья, заболеваемость, для количественной характеристики состояния здоровья рассчитан интегральный показатель — индекс нездоровья [6], оценена сформированность психофизиологических предпосылок к учебной деятельности по тестам «Домик», «Бусь», «Кактус», «Красивый рисунок». В качестве группы сравнения обследовано 27 учащихся 1-го класса, занимающихся по общеобразовательной программе. Данные обработаны статистически с использованием программы MS Excel в соответствии с основными требованиями, предъявляемыми к описательной статистике.

**Результаты и их обсуждение.** В результате обследования выявлено, что в интегрированных классах детей I группы здоровья нет, дети со II группой здоровья составляют 62,7%, III — 28,8%, IV — 8,5%. В группе сравнения дети с I группой здоровья составили 14,8%, II — 66,6%, III — 14,8%, IV — 3,8%. Показатели здоровья детей группы сравнения приближаются к показателям групп здоровья детей г. Минска, которые представляют 26,5; 56,0; 15,6 и 1,8% соответственно. Об ухудшении показателей здоровья детей интегрированных классов свидетельствует отсутствие I группы здоровья и значительный процент детей III и IV групп здоровья.

Анализ заболеваемости в интегрированных классах позволил установить, что у них доминируют диагнозы недоразвития речи (дислалия, дизартрия) — 29%, задержка развития — 18,6%, заболевание органов зрения — 12,8%, ЛОР-патология — 11,6%, сочетание двух и более диагнозов отмечено у 49% учащихся. В контрольном классе доминируют диагнозы заболевания ЛОР-органов и нарушения опорно-двигательного аппарата — по 24,1%, заболевания сердечно-сосудистой системы и дизартрия — по 20,7%, в то же время у них отсутствуют такие заболевания, как аутизм, синдром дефицита внимания, задержка развития, патология эндокринной системы, последствия поражения ЦНС, которые имеют место у детей интегрированных классов и составляют 30,2% всех обследованных.

Индекс нездоровья — интегральный показатель, учитывающий число выявленных отклонений по органам и системам, в интегрированных классах колебался от 5 до 31%, в среднем составил 10,32%. Менее здоровыми оказались мальчики, у которых индекс нездоровья составил 11,4% против 9,06% у девочек. При этом колебания у мальчиков имели место от 5 до 31%, у девочек — от 5 до 18%.

Более здоровыми были школьники обычного класса, индекс нездоровья которых колебался от 0 до 12,9% и составил 6,41%. В группе сравнения более здоровыми также были девочки, индекс нездоровья которых составил 5% и колебался от 0 до 10% против мальчиков, индекс нездоровья которых составил 6,26% при колебаниях от 0 до 12,9%.

Тест «Домик» позволяет определить способность ребенка копировать сложный образец, особенности развития произвольного внимания, пространственного восприятия, сенсомоторной координации и тонкой моторики кисти. При обследовании по тесту «Домик» установлено, что 64,8% учащихся интегрированных классов справились с заданием и показали готовность к обучению, способность копировать сложный образец; 35,2% детей этого класса явились условно готовыми к обучению. Среди готовых к обучению доминировали дети II группы здоровья — 68,5%, дети с хроническими заболеваниями составили 31,5%. Среди условно готовых со II группой здоровья — 51,3%, хронические заболевания — 46,9%. В контрольном классе все обследованные дети показали высокий уровень готовности к обучению в школе.

Методика «Бусы» по Вернеру направлена на выявление уровня развития у ребенка внимания, умения слушать взрослого, переводить речевую команду в план деятельности, умения удерживать инструкцию, развития произвольности или преобладания импульсивности, развития тонкой моторики кисти. Успешно справились с заданием и продемонстрировали готовность к обучению 58,3% учащихся интегрированных классов, причем преобладали дети со II группой здоровья — 75,0%. К условно готовым отнесено 35,4% детей, при этом преобладали дети с хроническими заболеваниями — 58,8%. Не готовы к обучению — 6,8%. Исследования психоэмоционального состояния выявили состояние уравновешенности у 40,8% учеников, наличие лабильности нервной системы — у 34,7%, импульсивности — 18,3% и тревожности — 6,2%. Уравновешенность и лабильность преобладали у детей II группы здоровья, импульсивность и тревожность — в III и IV группах.

В группе сравнения готовность к обучению продемонстрировали 91,6% детей, состояние уравновешенности выявлено у 70,8% школьников, лабильности — 16,7% и только 12,5% проявили тревожность. Импульсивность у детей группы сравнения отсутствовала.

Тест «Кактус» используется для исследования эмоционально-личностной сферы ребенка, для выявления агрессии, ее направленности и интенсивности. У детей интегрированных классов при выполнении теста доминировали интравертность — 15,6%, агрессивность — 13,0%, демонстративность — 11,7%, стремление к домашней защите — 10,3%. Наиболее выражены такие настроения у детей III и IV групп здоровья, преимущественно у мальчиков.

В контрольном классе на первом месте агрессивность — 16,2%, далее тревожность — 14,8%, интравертность — 13,4%, стремление к домашней защите — 13,3%, демонстративность — 11,3%. Показатели экспериментального и контрольного классов практически идентичны.

При непосредственном сравнении эмоционального состояния детей экспериментального и контрольного классов следует отметить, что при выполнении теста «Кактус» у детей контрольного класса чувство тревожности в 2 раза превышало показатели экспериментальной группы. В группе сравнения также преобладали такие показатели, как импульсивность, стремление к лидерству. Предполагаем, что это связано с большей требовательностью к школьникам общеобразовательного класса со стороны родителей и преподавателей.

Тест «Красивый рисунок» используется для исследования эмоционального состояния ребенка, выявления сензитивности, депрессии, агрессивности, конфликтности, тревоги или эмоциональной напряженности. У детей интегрированных классов при выполнении данного теста отмечается пассивность, астения, депрессия (28,0% школьников); тревога, эмоциональная напряженность, иногда конфликтность, агрессивность — у 24,0% детей; снижение настроения, высокая сензитивность, субдепрессия — 24,0% первоклассников; только у 16,0% наблюдалось благоприятное эмоциональное состояние, устойчивость к стрессу. Негативные эмоции имеют место преимущественно у детей III группы здоровья.

У школьников контрольного класса при обследовании доминировало благоприятное эмоциональное состояние и устойчивость к стрессу (22,6% учащихся), пассивность, астения, эмоциональная напряженность — у 19,3% детей, снижение настроения — у 12,9%.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о более выраженных нарушениях состояния здоровья детей интегрированных классов по сравнению с группой сравнения. Индекс нездоровья в интегрированных классах составил 10,32 против 6,41% в обычном классе. В интегрированных классах первоклассников с хроническими заболеваниями в 2 раза больше, чем в обычном классе. В интегрированных классах сочетание двух и более диагнозов отмечено у 49,1% детей, также доминируют такие диагнозы, как недоразвитие речи, задержка развития, заболевание органов зрения.

Согласно психофизиологическому исследованию первоклассников интегрированных классов по тесту «Домик», готовы к обучению в школе 64,8% детей, условно готовы — 35,2%. В контрольном классе по тесту «Домик» все обследуемые дети показали высокий уровень готовности к школе. Исследования психоэмоционального состояния, эмоционально-личностной сферы по методикам «Бусы», «Кактус», «Красивый рисунок» в интегрированных классах выявили наличие у детей таких качеств, как лабильность нервной системы, импульсивность, тревожность, интравертность, агрессивность, демонстративность, депрессия, иногда конфликтность, эмоциональная напряженность. В группе сравнения преобладала уравновешенность, благоприятное эмоциональное состояние.

Для успешной социализации в общество учащихся с особенностями психофизического развития необходимо обеспечить им оздоровление и исправление имеющихся физических или психических нарушений, социально-психологическую поддержку, создание социальных условий для получения специального образования с учетом особенностей их психофизического развития. Способствовать формированию позитивно ориентированной личности и профилактике девиантного поведения у учащихся с особенностями психофизического развития.

## Литература

1. Доклад «Основные характеристики современной системы специального образования Республики Беларусь» / Е.Н. Михайлова // Научно-методический семинар «Инклюзивные тенденции в системе специального образования» / Мозырь. гос. пед. ун-т им. И.П. Шамякина. — Мозырь, 2015.
2. Кодекс Республики Беларусь об образовании: 13 янв. 2011 г. № 243-З: принят Палатой представителей 2 дек. 2010 г.: одобр. Советом Республики 22 дек. 2010 г. — Ст. 267.
3. Швед, М.В. Интегрированное обучение детей с особенностями психофизического развития: хрестоматия / М.В. Швед. — Витебск: Изд-во УО «ВГУ им. П. М. Машерова», 2007. — 157 с.
4. Об утверждении Концепции развития инклюзивного образования лиц с особенностями психофизического развития в Республике Беларусь: приказ М-ва образования Респ. Беларусь, 22 июля 2015 г., № 608 // 3б. нармат. дак. М-ва адукацыі Респ. Беларусь. — 2015. — № 18. — С. 3–18.
5. Емельянцова, Т.А. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей: инструкция по применению / Т.А. Емельянцова. — Минск: БГМУ, 2011. — С. 27.
6. Сбор, обработка и порядок представления информации для гигиенической диагностики и прогнозирования здоровья детей в системе «Здоровье – среда обитания»: инструкция 2.4.2.11-14-26-2003: утв. 03.12.2003 № 152. — Минск, 2003. — 38 с.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF HEALTH STATUS AND PSYCHOPHYSIOLOGICAL PREREQUISITES FOR LEARNING ACTIVITIES OF STUDENTS OF INTEGRATED CLASSES

*Labodaeva Z.P., Boldina N.A., Korbut Y.I.*

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

There is a study of the health and psychophysiological conditions for training of children with special needs and disabilities from the first grades of integrated education. During the research health groups, diseases, illness index, psycho-emotional state of students and the development of school important functions of children have been conducted in 59 students with disabilities and 27 first-grade ordinary students of primary school.

**Keywords:** health, integrated classes, school important functions, psychophysiological conditions.

Поступила 12.05.2016

## ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА СТАТУСА ПИТАНИЯ СПОРТСМЕНОВ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА (ФУТБОЛИСТОВ)

*Лавинский Х.Х.<sup>1</sup>, Борисевич Я.Н.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Оптимизация статуса питания позволяет обеспечить наиболее физиологичный подход к сохранению и укреплению здоровья спортсменов и достижению высоких результатов спортивного труда. В доступной литературе отсутствуют рекомендации по методам исследования и оценке статуса питания у спортсменов игровых видов спорта. В результате исследования разработан оригинальный метод экспресс-оценки статуса питания спортсменов игровых видов спорта.

**Ключевые слова:** статус питания, спортивное питание, спортсмены, футболисты.

**Введение.** Анализ результатов многочисленных исследований и наш собственный опыт свидетельствуют, что статус питания относится к числу интегральных и репрезентативных показателей состояния здоровья. Статус питания, как и состояние здоровья, — динамичное явление: он подвержен изменениям в связи с ним на мгновение не прекращающимся взаимодействием организма человека с окружающей средой. Общеизвестной и довольно широко используемой можно назвать классификацию основных видов статуса питания Н.Ф. Кошелева. Результаты исследований, выполненных учеными-нутрициологами в Республике Беларусь, показали, что классификация основных видов статуса питания, предложенная Н.Ф. Кошелевым, вполне адекватно отражает существующие представления о формировании здоровья в связи с характером питания [1, 2]. К достоверным и интегральным показателям, отражающим динамику состояния здоровья, характеризующим функциональные возможности и адаптационные резервы организма, относят состав тела, индекс массы тела, гемодинамические показатели, включая кардиореспираторный индекс, PWC170, максимальное потребление кислорода и адаптационный потенциал системы кровообращения [1, 3]. Однако в доступной литературе отсутствуют рекомендации по методам исследования и оценке статуса питания у спортсменов-футболистов.

**Цель работы** — разработка метода экспресс-оценки статуса питания спортсменов-футболистов.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись 110 футболистов-юношей (средний возраст — 16,02±0,05 года), а также 22 футболиста юниорской сборной Беларуси (средний возраст — 18,5±0,2 года), всего 132 человека. Оценка фактического питания футболистов-юношей осуществлялась с помощью метода анализа недельных меню-раскладок пищевых продуктов и метода 24-часового воспроизведения фактического питания [3]. Конституциональное типирование проводилось по методике Штефко—Островского в модификации Дарской. Для оценки уровня физического развития использовались общепринятые методики. Изучение доли жиров

вой массы (ДЖМ) тела осуществлялось калиперометрическим методом. Для определения величины основного обмена (ВОО) применялся биоимпедансный анализатор «Tanita-418». Оценка общей физической подготовленности осуществлялась по результатам измерения времени бега на 10 (15) и 30 м, прыжка с места вверх и прыжка с места в длину. Для оценки биохимического гомеостата организма футболистов-юношей определяли величины экскреции с мочой азотистых веществ: общего азота, азота мочевины, креатинина, азота свободных аминокислот, мочевой кислоты, кальция, фосфора, магния, железа. Изучение неспецифической иммунологической резистентности организма осуществляли по следующим критериям: бактерицидная активность лизоцима слюны, бактерицидная активность слюны, общее микробное число и количество маннит-разлагающего *S. aureus* на кожных покровах. Для оценки нервно-психического статуса использовался стандартизованный метод САН — «Самочувствие, активность, настроение» [3].

**Результаты и их обсуждение.** Разработанный нами метод комплексной гигиенической оценки и диагностики вида статуса питания спортсменов игровых видов спорта включает обоснованные интегральные показатели жирового компонента тела (7,25–7,58% массы тела) и удельного основного обмена (1,162–1,175 ккал/кг·ч) [4]. Использование данного метода позволяет оценивать функциональные возможности организма спортсменов, адекватность фактического питания, рациональность и эффективность физических нагрузок и восстановления в ходе тренировочных занятий и соревнований, своевременно их корректировать в зависимости от физических нагрузок.

Для определения факторной структуры статуса питания спортсменов-футболистов полученные данные гигиенической оценки статуса питания были подвергнуты факторному анализу [5, 6]. Статистическая обработка данных позволила выделить пять факторов, определяющих статус питания спортсменов-футболистов: фактическое питание, состав тела, общая физическая подготовленность, показатели метаболизма белков и нервно-психический статус. Суммарный вклад данных факторов, в наибольшей степени влияющих на общую дисперсию выборки, составляет 69,1%, а на долю неучтенных факторов приходится 30,9%.

Первый по значимости фактор, который характеризует фактическое питание, имеет наибольший удельный вес в структуре статуса питания — 26,2%. Он включает в себя оценку количества белков в рационе питания в расчете на килограмм массы тела, а также ретинола, тиамин, рибофлавина, аскорбиновой кислоты, кальция и железа.

Второй фактор отражает состояние метаболизма питательных веществ, в первую очередь, белков, которое оценивается по показателю белкового питания и величине креатининового коэффициента. Удельный вес данного фактора в структуре статуса питания составляет 14,6%.

Третий фактор, свидетельствующий о состоянии общей физической подготовленности, включает в себя показатели времени бега на 15 м с места, на 30 м, на дистанцию 7×50 м, на 3000 м и высоты прыжка с места вверх с толчком двумя ногами. Удельный вес третьего фактора в структуре статуса питания составляет 12,9%.

Четвертый фактор характеризует нервно-психический статус спортсмена. Удельный вес данного фактора составляет 7,9%. Оценка нервно-психического статуса предусматривает исследование самочувствия, активности, настроения (стандартизованный тест «САН: самочувствие, активность, настроение») и соревновательной личностной тревожности.

Пятый фактор отражает состав тела спортсменов и предусматривает определение доли жировой массы тела. Состав тела спортсменов свидетельствует о степени адекватности энергетической ценности и нутриентного состава среднесуточных рационов питания физиологическим потребностям организма и является одним из достоверных показателей статуса питания. Состав тела достоверно влияет на результаты спортивного труда, а его определение осуществляется методами калиперометрии либо биоимпедансного анализа. Удельный вес фактора состава тела в структуре статуса питания составляет 7,5%. Указанные выше значения факторов адекватно отражают их роль в формировании статуса питания спортсменов игровых видов спорта (футболистов).

Для объективной диагностики функциональных и адаптационных резервов спортсменов нами была разработана методика комплексной экспресс-оценки статуса питания, учитывающая степень влияния отдельных факторов в общей структуре статуса питания спортсменов-футболистов. Каждый из факторов статуса питания получил оценку в соответствии с определенными нами критериями.

При разработке критериев оценки фактора фактического питания спортсменов-футболистов — потребления белков (в расчете на килограмм массы тела), ретинола, тиамин, рибофлавина, аскорбиновой кислоты, кальция и железа — использовали принцип оценки вероятностного риска недостаточного потребления данных питательных веществ. Отсутствие риска соответствует 5 баллам, возможный риск в 2% случаев оценивали 4 баллами, в случае риска 16% — 3 балла, а в случае 50% риска и более — 2 балла. Критерии оценки фактического питания спортсменов-футболистов отражены в таблице 1.

Критерии оценки показателей метаболизма белков, общей физической подготовленности, нервно-психического статуса и состава тела спортсменов-футболистов представлены в таблице 2.

На основании результатов оценки отдельных факторов статуса питания рассчитывается среднее арифметическое суммы баллов, характеризующий тот или иной фактор статуса питания спортсмена. За эталонные значения принимают величины показателей факторов статуса питания, соответствующие оценке в 5 баллов.

Таблица 1. — Критерии оценки показателей фактического питания у спортсменов-футболистов

Показатель	Критерий оценки, баллы				Верхний допустимый уровень потребления
	2	3	4	5	
Белки, г/кг массы тела	1,12	1,3	1,4	1,6 и более	3
Ретинол, мкг	625	763	900	более 900	3000
Тиамин, мг	1	1,1	1,2	1,5 и более	5
Рибофлавин, мг	1,1	1,2	1,3	1,8 и более	6
Аскорбиновая кислота, мг	25	32,5	40	90 и более	900
Кальций, мг	525	613	700	1000 и более	2500
Железо, мг	6,7	7,7	8,7	8,8 и более	20

Таблица 2. — Критерии оценки показателей состояния здоровья спортсменов-футболистов в связи с характером питания

Показатель	Критерий оценки, баллы			
	2	3	4	5
Показатели метаболизма белков				
Показатель белкового питания, %	менее 70	70	80	90–100
Креатининовый коэффициент, мг/кг	менее 12,6	12,6	16	18–32 и более
Критерии оценки общей физической подготовленности футболистов высокой квалификации[7]				
Бег 15 с места, с	2,41–2,45	2,36–2,40	2,31–2,35	2,30 и менее
Бег 30 м, с	4,21–4,30	4,11–4,20	4,01–4,10	4,00 и менее
Прыжок вверх с места, см	46,9–45,0	49,9–47,0	51,9–50,0	52,0 и более
Бег 7×50 м, с	61,1–62,5	59,6–61,0	58,1–59,5	58 и менее
Бег 3000 м, мин, с	11,31–12,0	11,01–11,30	10,31–11,00	10,30 и менее
Нервно-психический статус				
Самочувствие, баллы	1	3	5	7
Активность, баллы	1	3	5	7
Настроение, баллы	1	3	5	7
Соревновательная личностная тревожность, баллы	30	20	10	1
Состав тела				
Доля жировой массы тела, %	3,9 и менее либо 23,1 и более	4,0–5,9 либо 13,1–23,0	6–6,9 либо 12,1–13,0	7,0–12,0

С целью учета значимости каждого из факторов в общей структуре статуса питания использовали «взвешивающие» коэффициенты. Значение удельного веса фактора статуса питания в нормированной модели представляет собой частное от деления удельного веса фактора в общей структуре статуса питания на величину суммарного вклада всех пяти факторов в структуру статуса питания. Следовательно, удельный вес каждого из пяти факторов в нормированной модели статуса питания составляет: фактического питания — 37,9% (26,2/69,1), биохимического гомеостата — 21,2% (14,6/69,1), общей физической подготовленности — 18,7% (12,9/69,1), нервно-психического статуса — 11,4% (7,9/69,1), доли жировой массы тела — 10,9% (7,5/69,1) (таблица 3).

Для расчета «взвешивающих» коэффициентов значение удельного веса каждого из факторов в нормированной модели статуса питания делили на 5 баллов (эталонное значение каждого из факторов статуса питания). Фактическое значение того или иного фактора статуса питания определяют путем умножения величины среднего значения показателей того или иного фактора на «взвешивающий коэффициент».

Таблица 3. — Нормированная модель статуса питания спортсмена-футболиста

Фактор статуса питания	Среднее арифметическое значение показателей факторов статуса питания, баллы	Удельный вес фактора в общей структуре статуса питания, %	Удельный вес фактора в нормированной модели статуса питания, %	«Взвешивающий» коэффициент	Фактическое значение фактора в нормированной модели статуса питания, баллы
Фактическое питание	5	26,2	37,9	7,58	37,92
Биохимический гомеостат	4,8	14,6	21,2	4,23	20,31
Общая физическая подготовленность	5	12,9	18,7	3,74	18,69
Нервно-психический статус	4,75	7,9	11,4	2,27	10,79
Состав тела	5	7,5	10,9	2,17	10,87
Всего	24,55	69,2	100,0	20,0	98,59

Сумма фактических значений пяти факторов (98,59 балла) и является интегральным показателем оценки статуса питания спортсмена-футболиста, который указывает на состояние здоровья в связи с характером питания.

При помощи редактора электронных таблиц MS Excel нами была разработана специальная компьютерная форма «Алгоритм оценки статуса питания спортсменов-футболистов». Использование компьютерной формы позволит автоматизировать приведенные выше расчеты, построить диаграмму, наглядно отражающую сильные и слабые звенья в структуре статуса питания спортсмена (рисунок).

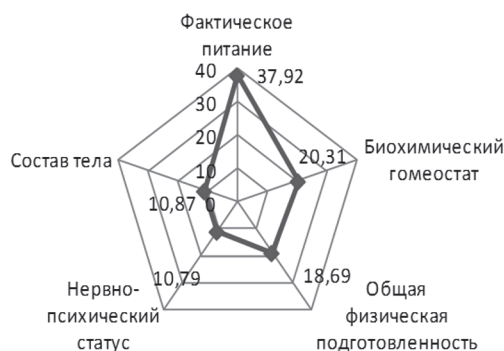


Рисунок — Результаты экспресс-оценки статуса питания спортсмена-футболиста

Практическое применение базы данных о динамике формирования статуса питания спортсменов позволит тренерам совместно с медицинским персоналом более рационально осуществлять формирование состава спортивных команд и более эффективно управлять тренировочной и соревновательной деятельностью.

**Заключение.** В результате исследования разработан оригинальный метод экспресс-оценки статуса питания спортсменов игровых видов спорта (футболистов).

Установлены факторы статуса питания спортсменов игровых видов спорта (футболистов) и их вклад в формирование функциональных возможностей и адаптационных резервов организма спортсменов.

Определены показатели факторов статуса питания спортсменов-футболистов, методы и критерии их оценки.

Разработанный метод экспресс-оценки статуса питания спортсменов игровых видов спорта (футболистов) позволяет оценивать динамику формирования состояния здоровья спортсменов в связи с характером питания.

#### Литература

1. Методология статуса питания / Х.Х. Лавинский [и др.] // Terra medica. — 2012. — № 1. — С. 58–63.
2. Лавинский, Х.Х. Проблема персонализированного питания спортсмена / Х.Х. Лавинский, Т.Н. Пронина, Я.Н. Борисевич // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, 5–6 нояб. 2015 г. / А.Н. Лызигов [и др.]. — Электр. текст. данные (объем 20,1 Mb). — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 1 электрон.опт. диск (CD-ROM). — С. 572–574.

3. Методические рекомендации по оценке состояния питания детей и подростков в учебно-воспитательных учреждениях / Авт.-сост.: Х.Х. Лавинский, Н.Л. Бацукова, И. И. Кедрова. — Минск, 1997. — 43 с.

4. Лавинский, Х.Х. Алгоритм гигиенической оценки статуса питания спортсменов игровых видов спорта Борисевич / Х.Х. Лавинский, Я.Н. Борисевич // Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития: материалы Междунар. конф., посвящ. 65-летию каф. гигиены и мед. экологии ГУО «Белорусская медицинская академия последилового образования», Минск, 12 июня 2014 г. / Белорус. мед. акад. последило. обр.; под ред. Е.О. Гузик. — Минск, 2014. — С. 179–183.

5. Борисевич, Я.Н. Гигиеническая оценка фактического питания юношей-футболистов / Я.Н. Борисевич // Республиканская науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию мед.-проф. ф-та: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т.; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. — Минск, 2015. — С. 13–28.

6. Борисевич, Я.Н. Гигиеническая оценка статуса питания спортсменов игровых видов спорта / Я.Н. Борисевич, Х.Х. Лавинский // Весці Нац. акад. навук Беларусі. — 2014. — № 2. — С. 33–41.

7. Комплексный контроль подготовленности футболистов: метод. рекомендации / Г.А. Рымашевский [и др.]. — Минск, 2006. — 88 с.

## EXPRESS-ASSESSMENT OF THE NUTRITION OF PLAYING SPORTATHLETES (FOOTBALL PLAYERS)

*Lavinski Ch.Ch.<sup>1</sup>, Borisevich Y.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Republican Unitary Enterprise “The Scientific & Practical Center of Hygiene”, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Nutrition status optimization allows to provide the most physiological approach to preserve and strength the health of athletes and to achieve high results in sports activities. In the available literature were no guidelines for the express methods of investigation and assessment of the nutrition status in athletes-football (soccer) players. The purpose of the research — develop the method for rapid assessment of the nutrition status of athletes-football (soccer) players. The study was developed the original method for rapid assessment of the nutrition status of athletes-football (soccer) players.

**Keywords:** nutrition status, sports nutrition, athletes, football (soccer) players.

Поступила 28.07.2016

## СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ЖЕНЩИН ВРАЧЕЙ-АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

*Лисок Е.С., Наумов И.А.*

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

**Реферат.** В работе проанализировано состояние заболеваемости с временной утратой трудоспособности женщин врачей-акушеров-гинекологов репродуктивного возраста организаций здравоохранения г. Гродно в зависимости от существовавших в 2011–2015 гг. на рабочих местах условий труда.

**Ключевые слова:** женщины врачи-акушеры-гинекологи, условия труда, заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

**Введение.** Расширение оказываемых женскому населению видов медицинских услуг сопровождается возрастанием трудовых нагрузок на персонал родовспомогательных учреждений страны [1]. В связи с полифакторным воздействием вредных производственных факторов это может приводить к ухудшению состояния здоровья женщин врачей-акушеров-гинекологов, которые в силу сложившейся специфики оказывают основной объем медицинской помощи в перинатальных центрах, что обуславливает необходимость научного подхода к изучению состояния заболеваемости с временной утратой трудоспособности данного контингента врачебного персонала [2, 3].

**Цель работы** — оценка состояния заболеваемости с временной утратой трудоспособности среди женщин врачей-акушеров-гинекологов репродуктивного возраста в зависимости от существующих условий труда.

**Материалы и методы.** На основании оценки данных государственной статистической отчетности за 2011–2015 гг. изучено состояние заболеваемости с временной утратой трудоспособности (далее — ВУТ) 82 женщин врачей акушеров-гинекологов родовспомогательных учреждений г. Гродно в возрасте 23–49 лет. Условия труда данной целевой группы были оценены по результатам аттестации рабочих мест. Обработка полученных в ходе исследования данных производилась с применением пакета программного обеспечения Statistica 6.0.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что в структуре затрат рабочего времени врачей-акушеров-гинекологов производительная часть составила 85,9%. Причем на непосредственное оказание медицинской помощи пациентам врачи затрачивали несколько более половины рабочего времени — 54,2%. Этот вид деятельности включал осмотр пациентов, проведение ряда диагностических и лечебных процедур, выполнение малых инвазивных операций в отделении, работу в операционном блоке и родильном зале. В число обслуживаемого врачами оборудования входили кольпоскоп, аппарат кардиоотографии, лапороскопическая стойка, электроотсос, кардиомонитор, вакуум-экстрактор, тонометр, компьютер, принтер. В ходе работы врачами использовался раз-

нообразный одно- и многоразовый медицинский инструментарий, лекарственные средства и перевязочный материал. Кроме того, значительные затраты рабочего времени приходились на работу с медицинской документацией — 10,5% от всего объема, экспертизу временной нетрудоспособности — 2,3%, а также на работу со средним медицинским персоналом — 1,3%.

Установлено, что тяжесть трудового процесса женщин врачей-акушеров-гинекологов была обусловлена пребыванием в неудобной вынужденной рабочей позе, в которой они находились до 60% рабочего времени. При этом нахождение в фиксированной позе составляло до 20% (во время приема родов и выполнения операций), а пребывание в позе стоя — до 40% времени рабочей смены. Кроме того, как следует из материалов аттестации, в процессе оказания медицинской помощи женщины-врачи совершали до 80 наклонов корпуса в ходе выполнения врачебных манипуляций, а перемещения в пространстве по вертикали и горизонтали в течение рабочей смены, обусловленные технологическим процессом, составляли от 2 до 4 км соответственно и не превышали установленные гигиенические нормативы. В связи с этим в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 28.12.2012 № 211, условия труда данного контингента женщин по тяжести трудового процесса были оценены как допустимые (класс 2).

Наибольшее влияние на формирование напряженности трудового процесса оказали нагрузки интеллектуального и эмоционального характера, включая решение сложных производственных задач с выбором по известным алгоритмам, восприятие поступающих сигналов с последующей комплексной оценкой связанных параметров, комплексная оценка результатов всей производственной деятельности, контроль и распределение заданий среднему и младшему медицинскому персоналу, а также работа в условиях дефицита времени при поступлении большого объема информации, требующей повышенной ответственности за конечный результат оказания медицинской помощи и обеспечение безопасности пациентов. Кроме того, существенным оказался вклад и сенсорных нагрузок на организм женщин-врачей, к которым относились длительность сосредоточенного наблюдения, достигавшее 68% от общей продолжительности времени смены, а также наблюдение за экранами видеотерминалов, составлявшее до 2,5 ч в смену при буквенно-цифровом типе отображения медицинской информации. По результатам аттестации рабочих мест по напряженности трудового процесса условия труда врачей-акушеров-гинекологов в вышеуказанных организациях здравоохранения были отнесены к вредным (класс 3.2).

Обобщенные результаты анализа условий труда женщин-врачей по степени вредности и(или) опасности факторов производственной среды и трудового процесса представлены в таблице.

Таблица — Характеристика условий труда врачей акушеров-гинекологов

Наименование факторов производственной среды и трудового процесса	Класс условий труда
Химический	2 (3,1)
Биологический	3,2
Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия	1
Шум	2
Инфразвук	1
Ультразвук воздушный	1
Вибрация общая	1
Вибрация локальная	1
Неионизирующие излучения	1
Ионизирующие излучения	1
Микроклимат	2
Освещенность	2
Тяжесть труда	2
Напряженность труда	3,2
Итоговая оценка условий труда по степени вредности и(или) опасности факторов производственной среды и трудового процесса	3,3

Как следует из данных, представленных в таблице, итоговая оценка позволила оценить условия труда врачей-акушеров-гинекологов по степени вредности и(или) опасности факторов производственной среды и трудового процесса как вредные (класс 3.3). При этом наибольший вклад в формирование данного показателя внесло наличие на рабочих местах вредных производственных факторов биологической природы, а также высокая напряженность трудового процесса. В ряде отделений значимым оказалось также воздействие химического фактора (класс 3.1), что было обусловлено присутствием лекарственных средств в воздухе рабочей зоны (нарко-



тические анальгетики, перекись водорода, спирт изопропиловый). Все вышеперечисленное и определило в конечном итоге уровни заболеваемости с ВУТ по ряду основных классов болезней данного контингента женщин.

Так, при анализе заболеваемости с ВУТ (в случаях) среди женщин врачей-акушеров-гинекологов установлено, что среднее значение показателя за рассматриваемый период составило  $20,61 \pm 11,00$  на 100 работниц.

В структуре заболеваемости с ВУТ (в случаях) преобладали болезни органов дыхания, доля которых составила 28,0%. Кроме того, значительными оказались процентные доли осложнений беременности и родов — 22,2%, а также болезней мочеполовой системы — 14,1%, что характерно для длительного профессионального воздействия факторов биологической природы и высокой напряженности трудового процесса, выявленных нами при изучении условий труда (рисунок 1).

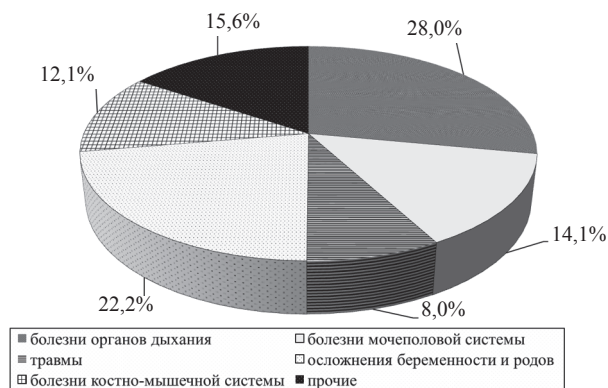


Рисунок 1. — Структура заболеваемости с ВУТ (в случаях)

При изучении заболеваемости с ВУТ (в днях) установлено, что среднее значение показателя за пятилетний период составило  $298,4 \pm 142,0$  на 100 работниц. В структуре заболеваемости с ВУТ (в днях) преобладали осложнения беременности и родов, удельный вес которых составил 26,2%. Второе рейтинговое место заняли травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 16,1%. Доля болезней костно-мышечной системы составила 15,1%, болезней мочеполовой системы — 13,3% (рисунок 2).

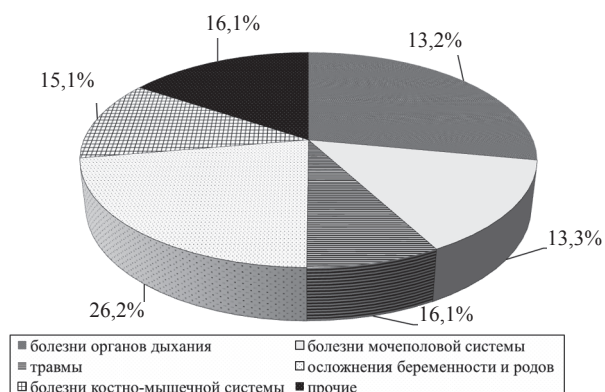


Рисунок 2. — Структура заболеваемости с ВУТ (в днях)

**Заключение.** Условия труда женщин врачей-акушеров-гинекологов в значительной мере определяют характер заболеваемости с временной утратой трудоспособности, что требует разработки эффективных профилактических мероприятий.

#### Литература

1. Профессиональное здоровье медицинских работников — одна из проблем современного здравоохранения / А.Г. Яковлев [и др.] // Роль и место гигиенической науки и практики в формировании здоровья нации // Тез. межвуз. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 130-летию каф. общей гигиены МПФ 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, 6 нояб. 2014 г. — М. : Изд-во 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. — С. 305–307.
2. Рослая, Н.А. Влияние факторов профессионального риска на состояние здоровья медицинских работников Свердловской области / Н.А. Рослая, Э.Г. Плотко, А.В. Лебедева // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. — 2013. — № 5–6. — С. 129–132.
3. Сбережение здоровья работающих и предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина / Н.Ф. Измеров [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2013. — № 6. — С. 7–12.

## THE STATE OF MORBIDITY WITH TEMPORARY LOSS OF ABILITY TO WORK AMONG WOMEN OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS DUE

*Lisok A.S., Naumov I.A.*

*Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belarus*

The paper analyzes the state of morbidity with temporary loss of ability to work among women obstetricians-gynecologists in reproductive age which work in health care organizations of Grodno depending on working conditions that existed from 2011–2015.

**Keywords:** women-doctors obstetricians-gynecologists, working conditions, morbidity with temporary loss of ability to work.

Поступила 28.07.2016

## НОВЫЙ ГЕНОТИП НОРОВИРУСОВ GII.17 — ПРИЧИНА РОСТА ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В БЕЛАРУСИ В 2015 г.

*Лозюк С.К., Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В., Казинец О.Н., Дедюля К.Л., Богуш З.Ф.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии  
и микробиологии», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Норовирусы являются сегодня признанными доминирующими возбудителями вспышек острых гастроэнтеритов, что определяет особую актуальность изучения этиологических аспектов норовирусной инфекции (НИ).

Настоящая работа, выполненная в рамках молекулярно-эпидемиологического мониторинга за норовирусной инфекцией в Республике Беларусь, посвящена анализу результатов молекулярного типирования возбудителей и их филогенетического анализа. Исследования в 2015 г. позволили расшифровать 6 эпизодов групповой заболеваемости НИ, вызванной появлением на территории страны нового генотипа норовирусов — GII.17. Результаты анализа генетической структуры и антигенных характеристик данного генотипа указывают на его значительный эпидемический потенциал и возможность длительного доминирования в мировом масштабе.

**Ключевые слова:** норовирусы, групповая заболеваемость.

**Введение.** Норовирусы являются основной причиной групповой заболеваемости острым гастроэнтеритом (ОГЭ) во всем мире, вызывая до 93% вспышек в развитых странах. Так, каждый год в США фиксируется 64000 эпизодов диареи, требующих госпитализации. В промышленно развитых странах ежегодно регистрируется до 900000 обращений в клиники детей с НИ, в развивающихся странах норовирусы являются причиной до 200000 смертей детей до 5 лет ежегодно [1]. Норовирусную инфекцию называют «кишечный грипп» не только из-за похожей сезонности и отсутствия эффективной терапии, но и за высокую инфекционность и быструю изменчивость возбудителя.

Норовирусами могут заразиться лица всех возрастов, однако симптомы проявляются преимущественно у маленьких детей и пожилых людей. Они включают диарею, рвоту, тошноту, боли в желудке, а также лихорадку и головные боли. Вместе с тем НИ может протекать и бессимптомно, что характерно для взрослых с хорошим иммунитетом. Для данной инфекции характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителей, который реализуется 4 путями — контактно-бытовым, пищевым, водным, воздушно-капельным. Отличительной особенностью норовирусов является их высокая контагиозность и крайне низкая инфицирующая доза (от 18 до 1000 вирусных частиц), а также длительный период выделения в окружающую среду после исчезновения клинических проявлений вызываемой ими инфекции. Сочетание этих характеристик с высокой термостабильностью (от 0 до 60°C) данных вирусных патогенов приводит к регулярной норовирусной контаминации различных продуктов питания, объектов окружающей среды, грунтовых и питьевых вод. Из-за значительного генетического разнообразия норовирусов в пределах рода, в основе которого лежит генетический дрейф и рекомбинация, их антигенное разнообразие также весьма велико, что не позволяет сформироваться длительному иммунитету, эффективно предотвращающему заболевание, вызванное другим генотипом вируса [2]. По этим причинам норовирусы быстро и активно распространяются в закрытых учреждениях, таких как больницы, госпитали, гостиницы, школы, детские сады, круизные лайнеры, военные учреждения и др.

РНК генома норовирусов содержит три открытых рамки считывания (ORFs): ORF1, ORF2, и ORF3.

ORF1 кодирует неструктурные белки N и С терминальные белки, р48, NTP-азу, 3С-подобную протеазу и высококонсервативную РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). ORF2 кодирует основной вирусный капсидный белок — VP1, состоящий из домена оболочки (S) и двух выступающих (P) доменов. Домен Р делится на P1 и P2 субдомены. Поскольку P2 субдомен находится на поверхности капсида, он имеет наиболее гипервариабельную последовательность и содержит участок связывания с рецептором клетки-хозяина, подобный антигену группы крови (HBGA) [3]. ORF3 кодирует минорные белки капсида (VP2).

У норовирусов выделяют 6 геногрупп (GI-GVI), 3 из них патогенны для человека (геногруппы GI, GII и GIV). Геном норовирусов весьма разнообразен и различия между нуклеотидными последовательностями пяти геногрупп (GI-GV) составляют примерно 46% нуклеотидов. Каждая из геногрупп включает несколько генотипов. GII является преобладающей геногруппой и вызывает более 70% вспышек НИ. При этом сегодня наиболее

распространенным в мире является генотип GII.4, с которым связано, по крайней мере, четыре глобальные эпидемии гастроэнтерита за последние 15 лет (1995–1996, 2002–2003, 2004–2005, 2006–2007) [4]. На его долю приходится >80% всех вспышек норовирусной инфекции. Частое появление новых геновариантов GII.4 связано с его выраженной и быстрой антигенной изменчивостью в ответ на коллективный иммунитет [5]. Новые варианты генотипа GII.4 возникают почти каждые 2 года, что сопровождается глобальной эпидемией острого гастроэнтерита. Начиная с середины 90-х гг. XX в., имело место последовательное появление и глобальное распространение следующих эпидемических геновариантов GII.4: Lordsdale 1996, Farmington Hills 2002 года, Hunter 2004 г., Yerseke 2006a, Den Haag 2006b, Apeldoorn 2007 г., New Orleans 2009 г. и в последнее время Sydney 2012.

Два последних эпидемических геноварианта — New Orleans 2009 и Sydney 2012 — обладали не только новым антигенным вариантом, но и рекомбинацией в ORF1/ORF2 области. Оба они активно циркулировали во всем мире, в т. ч. и в Беларуси. Рекомбинация норовирусов, как известно, происходит в области ORF1/ORF2 и в сайте инициации транскрипции вирусной субгеномной РНК. Реже она происходит в области ORF2/ORF3 GII.4 штаммов [6]. В конце 2012 г. существующие во многих странах системы наблюдения (в т. ч. Соединенное Королевство, Нидерланды, Япония, Австралия, Франция, Новая Зеландия и Соединенные Штаты) зарегистрировали повышенные уровни норовирусной активности по сравнению с предыдущими сезонами, что было связано с появлением нового варианта GII.4 Sydney 2012 [7]. Как показывает практика, регулярный мониторинг за возникновением новых генотипов и геновариантов норовирусов, способных обладать повышенной вирулентностью и быть причиной изменений в патогенезе заболевания, имеет исключительно важное значение для здравоохранения в плане прогнозирования возможных сценариев развития эпидситуации с целью профилактики норовирусной заболеваемости.

**Цель работы** — изучение результатов молекулярного типирования возбудителей и их филогенетический анализ. В работе представлены данные о групповой и спорадической заболеваемости в 2015 г., вызванной новым для нашей страны генотипом GII.17, а также о его географическом распространении.

**Материалы и методы.** Исследовали 263 пробы стула от пациентов с ОКИ, поступивших из инфекционных клиник и центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья гг. Минска, Могилева, Бреста и Гродно.

Пробоподготовка клинического материала включала получение 10% суспензии образцов стула в транспортном среде («АмплиСенс», РФ) с последующим центрифугированием при 1500 об./мин в течение 10 мин и отбором надосадочной жидкости.

Для выделения вирусных нуклеиновых кислот из проб применяли коммерческие наборы «Рибо-преп» («АмплиСенс», РФ) в соответствии с инструкциями по применению. Для постановки реакции обратной транскрипции использовали набор «Риверта-L» («АмплиСенс», РФ), следуя рекомендациям изготовителя.

Первичную детекцию вируса осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческой тест-системы «АмплиСенс ОКИ скрин-FL» («АмплиСенс», РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Постановку ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторах RotorGene 6000 (Corbett Life Sciences, Австралия).

Для накопления фрагментов генома вируса с целью секвенирования использовали Diamant HF ДНК полимеразу, 2,5х реакционный буфер «HF», содержащий 0,5 мМ смесь дезоксинуклеотидов и 5 мМ раствор MgCl<sub>2</sub> (ГНУ «Институт микробиологии НАН Б», РБ). Амплификацию осуществляли с применением взятых из литературных источников праймеров и зондов, синтезированных фирмой PrimeTech (РБ).

Реакцию секвенирования производили с помощью набора «GenomLab Dye Terminator Cycle Sequencing with Quick Start Kit» (Beckman coulter, США). Детекцию результатов осуществляли на приборе SEQ 8000 (Beckman coulter, США), анализ результатов — в MEGA6 (Тамура, Стечер, Петерсон, Филипски и Кумар 2013).

Молекулярное типирование проводили с помощью программного продукта Norovirus Genotyping Tool Version 1.0, доступного для свободного использования по адресу <http://www.rivm.nl/mpf/norovirus/typingtool>.

**Результаты и их обсуждение.** В 2015 г. в Республике Беларусь было зарегистрировано 6 эпизодов групповой заболеваемости острым гастроэнтеритом в закрытых коллективах, количество заболевших составило более 200 человек (таблица).

Таблица — Сводные данные по эпизодам групповой заболеваемости в 2015 г.

Дата регистрации	Регион	Клинический диагноз	Число обследованных	Возраст	Этиологический агент	Доля пациентов с лабораторно подтвержденной норовирусной этиологией	Генотип возбудителя
21.09.2015	Минск	н. д.	9	7–14 лет	Норовирус II типа	100%	GII.17
16.10.2015	Плещицы	н. д.	16	н. д.	Норовирус II типа	50%	GII.17
15.10.2015	Печи	н. д.	19	18–27 лет	Норовирус II типа	63%	GII.17
20.10.2015	Воложин	н. д.	42	18–27 лет	Норовирус I типа	74%	GI.3
07.09.2015	Новополоцк	ОГЭ	9	1 год — 13 лет	Норовирус II типа	55%	GII.17

По результатам лабораторной диагностики этиологическими агентами всех эпизодов данной групповой заболеваемости оказались норовирусы. В процессе их генотипирования было установлено, что этиологическим агентом 5 эпизодов был генотип GII.17, один эпизод был связан с генотипом GI.3.

Следует отметить, что генотип GII.17 не регистрировался на территории нашей страны в течение предшествующего периода наблюдения (с 2009 по 2014 гг.). Для установления времени его появления проведено ретроспективное молекулярное типирование норовирусов, вызвавших спорадическую заболеваемость в 2015 г. С этой целью проанализирован поступивший в течение предшествующего периода (до сентября 2015 г.) в Республиканскую референс-лабораторию диагностики кишечных вирусных инфекций и санитарной вирусологии клинический материал от 131 пациента с подозрением острого норовирусного гастроэнтерита ( $n = 131$ ). У половины из числа этих пациентов норовирусная инфекция была подтверждена лабораторно. По результатам молекулярного типирования обнаруженных возбудителей в I полугодии 2015 г. в г. Минске циркулировали норовирусы 2-х геновариантов — G II.4 New Orleans-GII.4 Sydney и GII.4e-GII.4 Sydney (40 и 60% соответственно). Полученные данные свидетельствовали о том, что циркуляция генотипа GII.17 до сентября 2015 г. на территории Беларуси не регистрировалась. Таким образом, стало очевидно, что резкий рост групповой заболеваемости осенью 2015 г. был обусловлен появлением нового для населения Беларуси генотипа норовирусов — GII.17.

Для установления источников инфицирования и путей передачи инфекции было проведено молекулярно-эпидемиологическое расследование 2-х эпизодов групповой заболеваемости, в ходе которого обследовано 23 работника, вовлеченных в приготовление пищи. По результатам генодиагностики у 43,5% обследованных были выявлены норовирусы. Опрос данных сотрудников не позволил установить наличие у них каких-либо клинических проявлений НИ, что указывало на бессимптомное носительство возбудителей. Как свидетельствовали результаты молекулярного типирования выявленных у работников пищеблоков норовирусов, они относились к генотипам GII.17 и GI.3, которые, как было установлено ранее, были этиологическими агентами соответствующих эпизодов групповой заболеваемости. Все вирусоносители были отстранены от процесса приготовления пищи и подвергнуты повторному лабораторному обследованию с интервалом в 2 недели, которое показало, что у 9 работников выделение норовируса прекратилось уже через 2 недели, а у 1 — через 4 недели.

Появление нового генотипа норовирусов, обладавшего значительным эпидемическим потенциалом, диктовало необходимость дальнейшего мониторинга его распространения по территории страны. Для этого были проанализированы 62 пробы клинического материала (фекалии), полученные от пациентов с симптомами ОГЭ на территории Минской, Гродненской, Брестской и Могилевской областей. В ходе данных исследований норовирусы были обнаружены в 85% поступивших проб. По результатам их молекулярного типирования установлено, что на территории Минской области 100% исследованных проб содержали норовирусы генотипа GII.17. В Гродненской области циркулировали норовирусы генотипов GII.17 (50%), GII.4 (33%) и GII.7 (17%), в Брестской области — генотипов GII.Pe (67%), GII.4 (16,5%) и GII.21 (16,5%), в Могилевской — генотипов GII.Pe (50%) и GII.4 (50%).

Регулярный молекулярно-эпидемиологический мониторинг НИ проводится в Беларуси с 2009 г. по настоящее время. По его результатам за этот период было идентифицировано 9 генотипов норовирусов, среди которых доминировал преобладающий в мировом масштабе генотип GII.4. В 2012–2014 гг. норовирусная спорадическая заболеваемость была обусловлена двумя эпидемическими геновариантами GII.4 генотипа — G II.4 New Orleans/G II.4 Sydney и GII.4e/GII.4 Sydney. Резкий подъем групповой заболеваемости в 2015 г. был обусловлен появлением на территории Беларуси нового генотипа норовирусов — GII.17. По литературным данным, генотип GII.17 впервые был зарегистрирован в 2014–2015 гг. в странах Азии, где вызвал значительный подъем заболеваемости. В связи с активным распространением он стал предметом детального изучения специалистов различных стран. Установлено, что генотип GII.17 характеризуется изменениями антигенной структуры, позволяющими ему ускользать от распознавания иммунной системой, а также высокой скоростью мутаций, что в совокупности определяет его высокий эпидемический потенциал. Появление данного генотипа в Беларуси диктует необходимость регулярного изучения молекулярных характеристик циркулирующих изолятов для предотвращения дальнейшего роста норовирусной заболеваемости.

**Заключение.** Результаты молекулярно-эпидемического мониторинга за НИ в 2015 г. позволили расшифровать 6 эпизодов групповой заболеваемости, вызванных появлением на территории страны нового генотипа норовирусов — GII.17. Данный генотип представлен новым в глобальном масштабе геновариантом Kawasaki 2014, который вызвал значительное обострение эпидситуации и многочисленные вспышки острого гастроэнтерита в различных странах мира. После подъема групповой заболеваемости осенью 2015 г. новый геновариант Kawasaki 2014 генотипа GII.17 продолжает распространяться по территории Республики Беларусь. Результаты анализа генетической структуры и антигенных характеристик генотипа GII.17 указывают на его значительный эпидемический потенциал и возможность длительного доминирования в мировом масштабе. В этой связи крайне актуальным является осуществление регулярного молекулярно-эпидемиологического мониторинга за НИ, первым и важным этапом которой является генодиагностика регистрируемой заболеваемости ОКИ. Для этого в нашей стране имеется все необходимое: соответствующие инструктивно-методические документы [8, 9] и диагностическая тест-система для выявления норовирусов II геногруппы методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции «НoВ II-ПЦР» (ТУ BY 100558032.375-2016), которая способна эффективно обнаруживать все известные на сегодняшний день генотипы норовирусов.

## Литература

1. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis / M.M. Patel [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 14, № 8. — P. 1224–1231.
2. Glass, R.I. Norovirus gastroenteritis / R.I. Glass, U.D. Parashar, M.K. Estes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 18. — P. 1776–1785.
3. Tan, M. The p domain of norovirus cap-sid protein forms a subviral particle that binds to his-to-blood group antigen receptors / M. Tan, X. Jiang // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79, № 22. — P. 14017–14030.
4. Bull, R.A. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution / R.A. Bull, P.A. White // *Trends Microbiol.* — 2011. — Vol. 19, № 5. — P. 233–240.
5. Immunogenetic mechanisms driving norovirus GII.4 anti-genic variation / L.C. Lindesmith [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2012. — Vol 8, № 5. — e1002705. doi: 10.1371.
6. Sung-Geun, L. Molecular epidemiology of norovirus in South Korea / L. Sung-Geun, Ch. Han-Gil, P. Soon-Young // *BMB Rep.* — 2015. — Vol. 48, № 2. — P. 61–67.
7. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012 / J. van Beek [et al.] // *Euro Surveill.* — 2013. — Vol. 18, № 1. — P. 8–9.
8. Лабораторная диагностика вирусных острых кишечных инфекций: инструкция по применению: утв. 2010 г. рег. № 111-1210 / Т.В. Амвросьева [и др.]; Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. — Минск: БГМУ, 2011. — 23 с.
9. Алгоритм лабораторной диагностики норовирусной инфекции [Электронный ресурс]: инструкция по применению: утв. 25.03.2014 рег. № 014-1213 / Т.В. Амвросьева [и др.]; Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. — Режим доступа: <http://med.by/methods/pdf/014-1213.pdf>. — Дата доступа: 16.04.2016.

## NEW NOROVIRUS GENOTYPE GII.17 — CAUSE OF GROWTH GROUP DISEASE IN BELARUS IN 2015

*Laziuk S.K., Poklonskaya N.V., Amvroseva T.V., Kazinets O.N., Dedyulya K.L., Bogush Z.F.*

*State Institution “Republican Scientific & Practical Center of Epidemiology & Microbiology”, Minsk, Republic of Belarus*

Noroviruses are now recognized as the dominant agents of outbreaks of acute gastroenteritis that determines the urgency of studying the etiological aspects of norovirus infection. This work presents the results of molecular epidemiological monitoring of norovirus infection in the Republic Belarus. The results of laboratory assay and molecular epidemiological monitoring of norovirus infections in 2015 allowed to decipher the 6 episodes of group morbidity caused by the appearance on the territory of our country of new genotypes — GII.17. Analysis of its genetic structure and antigenic characteristics indicate its significant epidemic potential and the possibility of long-term dominance in the world.

**Keywords:** norovirus, a group the incidence.

Поступила 19.05.2016

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОБИОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ ЗАВОДСКОГО РАЙОНА г. МИНСКА В ПЕРИОД С 1995 ПО 2015 гг.

*Маклюк М.А.<sup>1</sup>, Раевская И.А.<sup>1</sup>, Потакова Л.М.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Центр гигиены и эпидемиологии Заводского района г. Минска»,  
Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Динамика заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района г. Минска характеризуется достоверной, умеренно выраженной тенденцией к снижению. Годовая динамика связана с периодами обследования детских контингентов и в силу этого не отражает истинного хода эпидемического процесса. Более высокий уровень заболеваемости в отдельные месяцы был связан с обследованием отдельных групп населения. Среди наиболее пораженных групп — дети 3–6 лет и школьники.

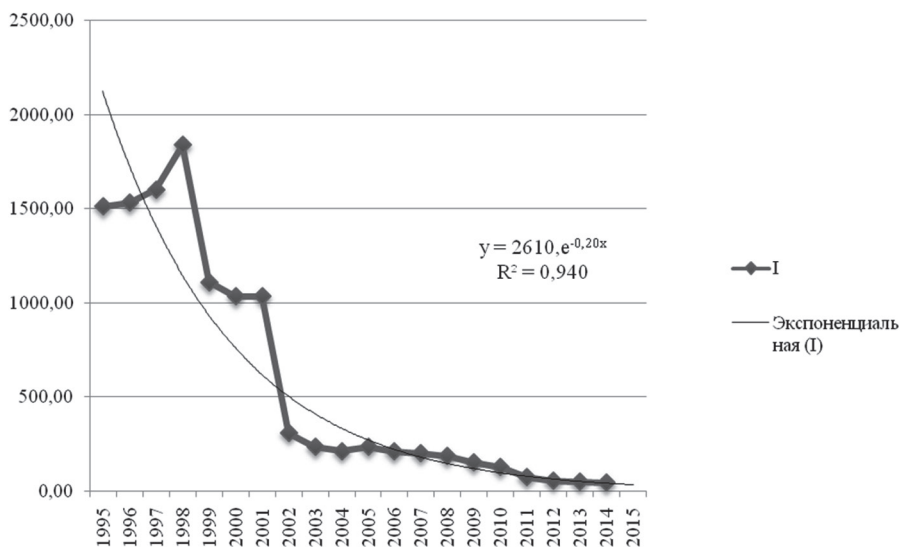
**Ключевые слова:** энтеробиоз, заболеваемость, многолетняя динамика, годовая динамика, группы риска.

**Введение.** Энтеробиоз — контактный гельминтоз, характеризующийся нарушениями со стороны кишечника, кожным зудом, расстройствами нервной системы и аллергическими проявлениями [1]. Механизм передачи яиц остриц — фекально-оральный с наиболее вероятными факторами передачи руками и предметами обихода. На сегодняшний день эта инвазия распространена не только среди жителей Беларуси, но и многих стран мира, расположенных в умеренном климатическом поясе и в более южных территориях (бывшие Союзные республики, страны Европы, Турция, Китай, Вьетнам, Северная Корея) [3, 4, 5].

**Цель работы** — выявление особенностей проявления эпидемического процесса энтеробиоза в Заводском районе г. Минска для коррекции противоэпидемических мероприятий и достижения эпидемического благополучия на изучаемой территории в последующие годы.

**Материалы и методы.** Использовались следующие группы методических приемов: описательно-оценочные, аналитические, прогностические. Статистическая обработка данных проводилась в Microsoft Excel. Данные о заболеваемости были получены из первичных документов и сведений о численном составе всего населения и возрастных групп Заводского района г. Минска.

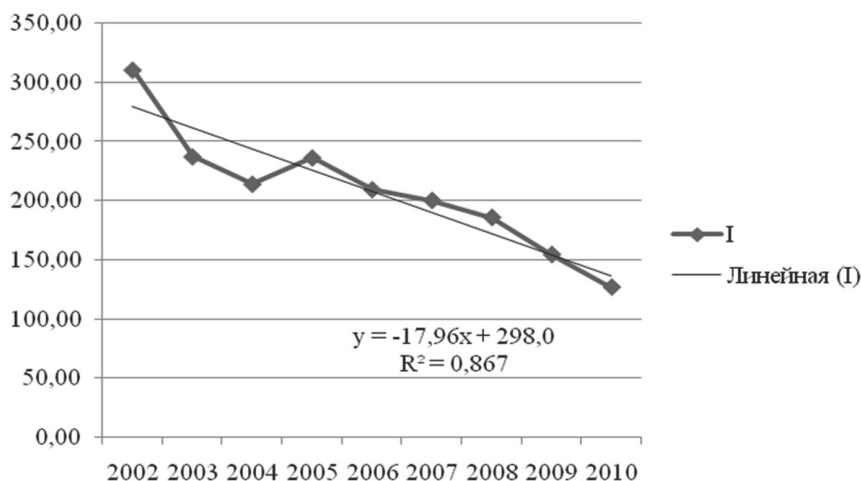
**Результаты и их обсуждение.** В течение анализируемого периода заболеваемость энтеробиозом в Заводском районе распределялась неравномерно (рисунок 1). Многолетняя эпидемическая тенденция была достоверной, умеренно выраженной к снижению ( $T_{пр} = -3,35\%$ ;  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1.** — Динамика заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района г. Минска за 1995–2015 гг.

Для более детального анализа эпидемической ситуации в районе исследуемый интервал времени в соответствии с уровнем заболеваемости был разделен на 3 периода. В первый период (1995–2001 гг.) энтеробиоз относился к наиболее распространенным инвазиям (показатели заболеваемости колебались от 1035,31 (2001 г.) до 1840,56‰ (1998 г.)).

Во второй период (2002–2010 гг.) активность эпидемического процесса изучаемой инвазии существенно снизилась, в связи с чем инвазия переместилась в группу широко распространенных (2010 г. — 126,58‰, 310,79‰ — 2002 г.). Многолетняя эпидемическая тенденция была достоверно выраженной к снижению ( $T_{пр} = -13,97\%$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2.** — Динамика заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района г. Минска за 2002–2010 гг.

Третий период (2011–2015 гг.) характеризовался стабилизацией эпидемического процесса. Показатели заболеваемости были наименьшими (2014 г. — 49,77‰, 2011 г. — 72,60‰), и инвазия была оценена как средне распространенная. Однако в 2015 г. наблюдался подъем заболеваемости до 54,59 случая на 100000 населения района. Многолетняя эпидемическая тенденция также была достоверно выраженной к снижению. Темп убыли составил 25,99% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3).

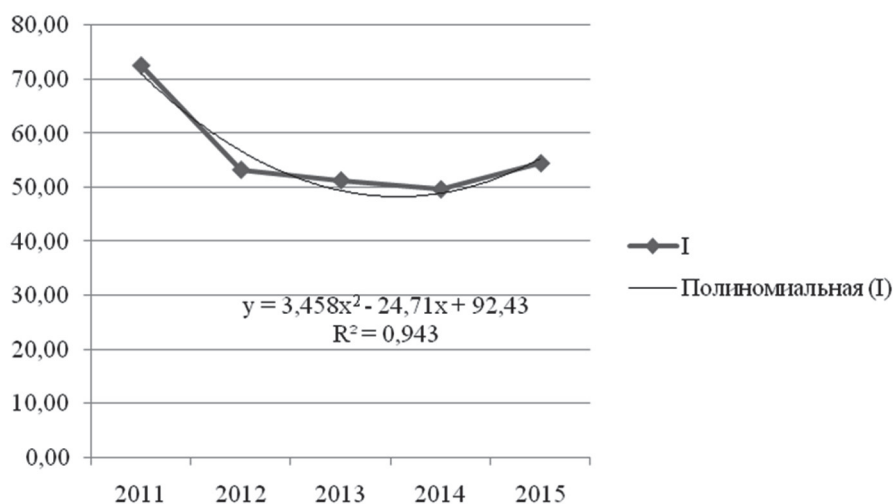


Рисунок 3. — Динамика заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района г. Минска за 2011–2015 гг.

Согласно прогнозу, в 2016 г. уровень заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района ожидается в пределах от 55,88 до 79,43‰ при условии, что в ходе эпидемического процесса, характерного для последних 5 лет наблюдения, не произойдет существенных изменений.

В течение последних 5 лет на протяжении года заболевания энтеробиозом в Заводском районе регистрировались неравномерно. Минимальная активность эпидемического процесса наблюдалась в декабре, максимальная была характерна для марта (6,40‰), несколько ниже заболеваемость в сентябре (5,64‰) и апреле (5,48‰). Было выявлено 2 подъема заболеваемости (рисунок 4). Мы объясняем это тем, что в настоящее время в соответствии с действующими инструктивными документами обследование проходят только определенные контингенты населения в определенное время и пациенты с характерными для энтеробиоза клиническими проявлениями. В связи с изложенным полагаем, что выявление инвазированных является недостаточно полным и не отражает истинного хода эпидемического процесса, как мы указывали ранее [2]. В соответствии с этим под действием круглогодичных факторов возникало от 34,49% заболеваний в 2014 г. до 92,37% выявленных случаев в 2012 г.

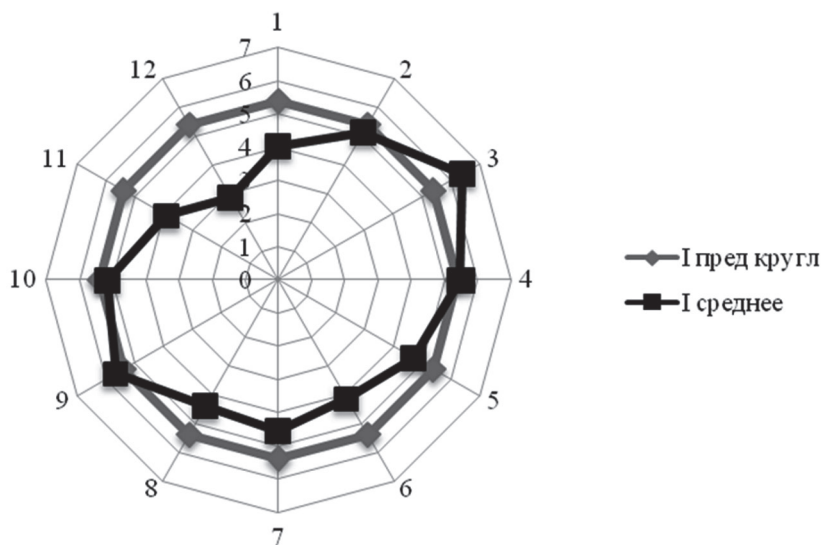


Рисунок 4. — Годовая динамика заболеваемости энтеробиозом населения Заводского района по среднегодовым данным

В анализируемый период времени (1995–2015 гг.) наиболее высокой в Заводском районе была заболеваемость среди детей 3–6 лет (4303,0‰). В структуре болевших их доля составила 30,74% (колебалась в пределах 23,25% (1998 г.) — 60,12% (2011 г.)) при доле в структуре населения 3,92%.

Заболеваемость школьников составила 2759,3‰. Их доля среди заболевших — 62,66%. Наименьший вклад в структуру болевших (16,33%) они внесли в 2010 г., наибольшей (72,10%) их доля была в 1998 г. Удельный вес данной группы в структуре населения — 11,31%. Таким образом, школьники — единственная группа из числа анализируемых групп населения, среди которых доля заболевших снижалась на протяжении всех анализируемых лет (рисунок 5).

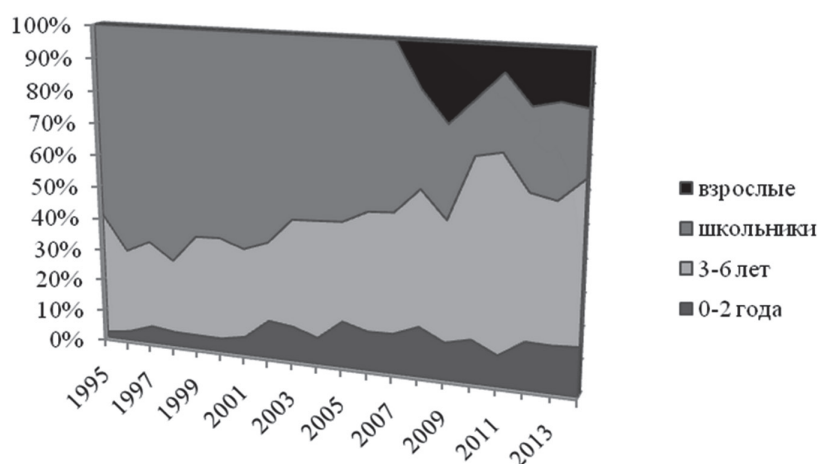


Рисунок 5. — Структура болеющих энтеробиозом жителей Заводского района по среднемноголетним данным

Заболеваемость среди детей первых двух лет жизни составила 1266,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. В структуру болеющих они внесли 5,64% (колебания составили 2,03% (1995 г.) — 15,25% (2014 г.)). Доля данной группы в структуре населения — 2,89%.

За весь период наблюдений (с 1995 по 2015 гг.) заболеваемость составила 6,96<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (0,95% в структуре болеющих). Среди взрослых заболевания выявлялись с 2008 г. Наибольший вклад в структуру болеющих (23,08%) они внесли в 2009 г. Их доля в структуре населения — 82,14%.

#### Закключение:

1. В течение анализируемого периода заболеваемость энтеробиозом в Заводском районе распределялась неравномерно и имела достоверную умеренно выраженную многолетнюю эпидемическую тенденцию к снижению ( $T_{np} = -3,35\%$ ;  $p < 0,05$ ), однако в 2015 г. наблюдался подъем заболеваемости.

2. Согласно прогнозу, в 2016 г. уровень заболеваемости энтеробиозом ожидается в пределах 55,88–79,43 ‰ при условии, что в ходе эпидемического процесса, характерного для последних 5 лет наблюдения, не произойдет существенных изменений

3. Четко выраженной сезонности не наблюдается. Круглогодично действующие факторы обуславливали от 34,49 (2014 г.) до 92,37% (2012 г.) заболеваний.

4. К группе риска отнесены дети 3–6 лет и школьники.

5. Школьники — единственная группа из числа анализируемых групп населения, среди которых доля заболевших снижалась на протяжении анализируемого периода.

6. Среди болеющих взрослые стали выявляться с 2008 г. В отдельные годы (2009 г.) их доля среди болеющих достигала 23,08%.

#### Литература

1. Бутенкова, Е.М. Клинические проявления энтеробиоза при различной интенсивности инвазии у детей Гомельского региона в современных условиях / Е.М. Бутенкова, С.В. Жаворонок, Н.Н. Острейко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 54–58.

2. Распространенность энтеробиоза среди населения г. Минска / М.А. Маклюк [и др.] // Инновации в медицине и фармации – 2015: материалы дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых; под ред. А.В. Сикорского [и др.]. — Минск: БГМУ, 2015. — С. 730–735.

3. Эпидемиологическая ситуация по энтеробиозу среди организованных детских коллективов / Н.В. Елисеева [и др.] // Дальневост. журн. инф. патологии. — 2012. — № 21. — С. 168–172.

4. Enterobius granuloma: an unusual cause of omental mass in an 11-year-old girl / S. Kılıç [et al.] // Turkish J. Pediatr. — 2014. — Vol. 56, № 2. — P. 189–191.

5. Parasitic infections of the appendix as a cause of appendectomy in adult patients / H. Yabanoğlu [et al.] // Turkiye Parazitol. Derg. — 2014. — Vol. 38, № 6. — P. 12–16.

## INCIDENCE OF ENTEROBIOSIS IN POPULATION OF ZAVODSKOY DISTRICT OF MINSK DURING THE PERIOD FROM 1995 TO 2015

Makliuk M.A.<sup>1</sup>, Rayeuskaya I.A.<sup>1</sup>, Potakova L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State institution “The Center of Hygiene & Epidemiology of Zavodskoy District of Minsk”, Minsk, Republic of Belarus

The dynamics of enterobiosis incidence in population of the Zavodskoy district of Minsk city is characterized by a moderately reliable trend to decrease. Annual dynamics is associated with periods of survey of children contingent and



therefore do not reflect the true progress of the epidemic process. Higher incidence in some months was associated with the survey of selected population groups. Among the most stricken groups of population there are children aged from 3 to 6 years and children of school age.

**Keywords:** enterobiosis, incidence, long-term dynamics, annual dynamics, risk groups.

Поступила 28.07.2016

## ТАБАКОКУРЕНИЕ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

*Полянская А.В., Бортник П.А., Попков Д.А.*

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

**Реферат.** В статье представлены результаты анкетирования студентов медицинского университета о табакокурении, курении кальяна, электронных сигарет и злоупотреблении кофе. Проанкетирован 761 студент УО «Белорусский государственный медицинский университет (БГМУ). Распространенность курения сигарет среди студентов-медиков младших и старших курсов составила 11,3 и 9,7% соответственно. Распространенность пассивного курения — 10% на младших и 7% на старших курсах; 4% младшекурсников и 5% старшекурсников курят кальян 1 раз в месяц и чаще. Младше- и старшекурсники медицинского университета курят электронные сигареты практически одинаково часто (в 4,5% случаев против 4,6%). Число студентов-медиков, злоупотребляющих кофе, невелико и составляет 1 и 2% соответственно на младших и старших курсах, увеличивают потребление кофе во время сессии 71% младшекурсников и 54% старшекурсников.

**Ключевые слова:** табакокурение, кальян, электронные сигареты, кофе, студенты-медики.

**Введение.** Табакокурение остается одной из ведущих причин многих заболеваний. Это требует активизации национальных и международных мер в области общественного здравоохранения [1–3]. В Республике Беларусь, по данным Национального статистического комитета, распространенность курения среди населения составила в 2015 г. 24,4%. В Российской Федерации среди студентов-медиков распространенность курения также достаточно высока: 18,9% в Нижегородской государственной медицинской академии [4], 38% среди первокурсников и 61,2% среди шестикурсников в Астраханской государственной медицинской академии [5]. Кофемания — предиктор развития сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и нервных болезней.

**Цель работы** — сравнение частоты табакокурения, курения кальяна, электронных сигарет и кофемании у студентов старших и младших курсов БГМУ.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось методом анкетирования студентов 1–6 курсов всех факультетов БГМУ с ноября 2015 г. по апрель 2016 г. В исследовании приняло участие 947 студентов, из них было из исследования 186 человек, не правильно или не полностью заполнивших анкеты. В исследование включен 761 студент (177 юношей и 584 девушки). Все обследуемые были разделены на 2 группы в соответствии с курсом обучения. В первой группе (младших курсов) опрошено 309 студентов, из них — 51 (16,5%) юноша и 258 (83,5%) девушек, средний возраст которых составил  $18,6 \pm 1,2$  года, обучающихся на 1–3 курсах, в т. ч. 20 студентов (6,5%) являлись иностранными гражданами, а остальные (93,5%) — гражданами Республики Беларусь. Во второй группе (старших курсов) опрошено 452 студента, из них — 126 (27,9%) юношей и 326 (72,1%) девушек, средний возраст которых составил  $21,9 \pm 1,5$  года, обучающихся на 4–6 курсах, в т. ч. 78 студентов (17,3%) являлись иностранными гражданами, 374 студента (82,7%) — гражданами Республики Беларусь.

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 2010.

**Результаты и их обсуждение.** В группе студентов младших курсов активное табакокурение наблюдалось у 35 человек (11,3%), среди которых 17 студентов (5%) курили 1–3 сигареты в день, 10 студентов (3%) — 3–10 сигарет в день, 8 студентов (3%) — более 10 сигарет в день. В группе студентов старших курсов активное табакокурение наблюдалось у 44 человек (9,7%), среди которых 14 студентов (3%) курили 1–3 сигареты в день, 15 студентов (3%) — 3–10 сигарет в день, 15 студентов (3%) — более 10 сигарет в день. Таким образом, за период обучения в БГМУ студенты углубили знания о вреде табакокурения, с чем связано уменьшение частоты курения сигарет. Пассивному курению подвергались 30 студентов (10%) младших и 30 студентов (7%) старших курсов. Мотивация продолжения курения у студентов старших и младших курсов БГМУ несколько отличается, эти данные представлены на рисунке 1.

Вред кальяна известен давно. За один час курения кальяна человек вдыхает в 100–200 раз больше дыма, чем при выкуривании одной сигареты, при этом происходит попадание в легкие большого количества угарного газа, несмотря на меньшее содержание вредных веществ и никотина. Дым кальяна влажный, остается в легких курильщика на много дольше, чем дым обычных сигарет. Поскольку кальян часто курится через общий мундштук, то он является еще и разносчиком инфекционных заболеваний. В настоящее время доказано, что способ очищения дыма через воду не является эффективным [6].

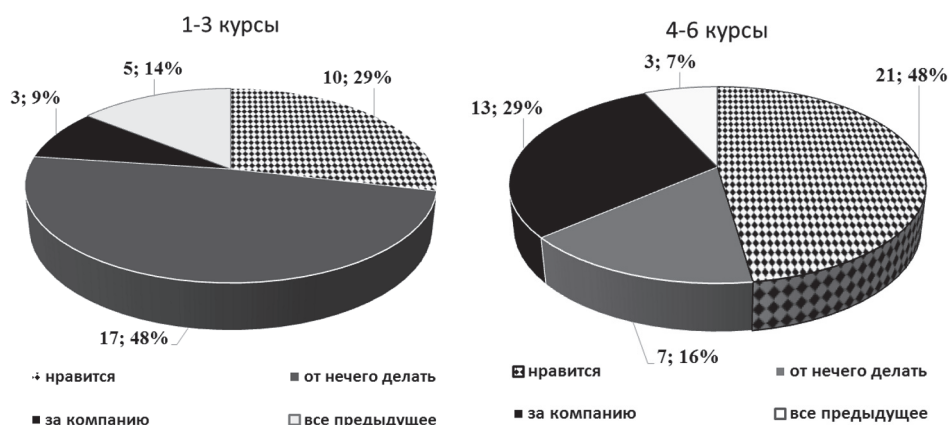


Рисунок 1. — Мотивация продолжения курения у студентов младших и старших курсов БГМУ

Среди студентов младших курсов курят кальян 11 человек (3,6%), из них 4 студента (2%) курят кальян 1 раз в неделю и чаще, 7 студентов (2%) — 1 раз в месяц и чаще, а 298 студентов (96,4%) кальян не курят. Среди студентов старших курсов курят кальян 24 человека (5,3%), из них 10 студентов (2%) курят кальян 1 раз в неделю и чаще, 14 студентов (3%) — 1 раз в месяц и чаще, а 428 студентов (94,7%) кальян не курят. Среди старшекурсников частота курения кальяна выше, чем у младшекурсников, что можно связать с более высоким распространением курения кальяна среди студенческой молодежи. О вреде кальяна знают 283 студента (91,6%) младших и 400 студентов (88,5%) старших курсов. При анкетировании студентов по поводу причины начала курения кальяна установлены различия среди студентов младших и старших курсов, представленные на рисунке 2.

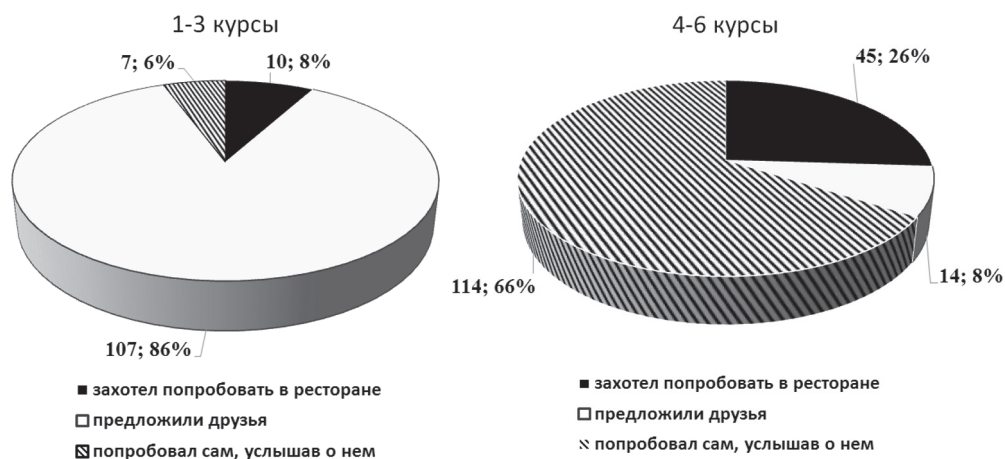


Рисунок 2. — Мотивация начала курения кальяна у студентов младших и старших курсов УО БГМУ

Курение электронных сигарет негативно влияет на здоровье человека, т. к. в дыме электронных сигарет были найдены токсические вещества, в т. ч. и канцерогены, а также курение электронных сигарет не устраняют проблему никотиновой зависимости [7].

В группе студентов младших курсов электронные сигареты курят 14 человек (4,5%), в группе студентов старших курсов — 21 человек (4,6%). Причем о вреде электронных сигарет знают 276 студентов (89,3%) младших и 403 студента (89,2%) старших курсов.

К сожалению, как показало исследование, только 196 студентов (63,4%) младших и 304 студента (67,3%) старших курсов осведомлены о медикаментозных средствах, помогающих бросить курить.

При приготовлении кофе высвобождаются такие химические вещества, как кофестрол и кофеол, повышающие уровень холестерина в крови, что может служить причиной заболеваний сердца. Чрезмерное потребление кофе приводит к повышению артериального давления, раздражительности, обострению желудочно-кишечных и нервных заболеваний. Злоупотребление кофе ведет к ухудшению усвоения важных для организма человека веществ: кальция, магния, калия, натрия, витаминов В1 и В6. У людей, которые пьют более 6 чашек кофе в день, риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 70%.

В группе младшекурсников 102 студента (33%) употребляют 1–3 чашки кофе в день, 17 студентов (5,5%) — 4–5 чашек, 2 студента (0,6%) — 6 и более чашек кофе в день. В группе старшекурсников 207 студентов (45,8%) употребляют 1–3 чашки кофе в день, 31 студент (6,9%) — 4–5 чашек, 9 студентов (2%) — 6 и более ча-

шек кофе в день. Причем кофе не употребляют 188 студентов (60,8%) младших и 205 студентов (45,4%) старших курсов. Растворимый кофе предпочитают 53 студента (17,1%) младших и 65 студентов (14,4%) старших курсов, молотый кофе предпочитают 58 студентов (18,8%) младших и 147 студентов (32,5%) старших курсов; как растворимый, так и молотый кофе предпочитают 10 студентов (3,2%) младших и 35 студентов (7,7%) старших курсов. При опросе студентов об увеличении потребления кофе во время сессии были выявлены различия среди студентов младших и старших курсов, представленные на рисунке 3.

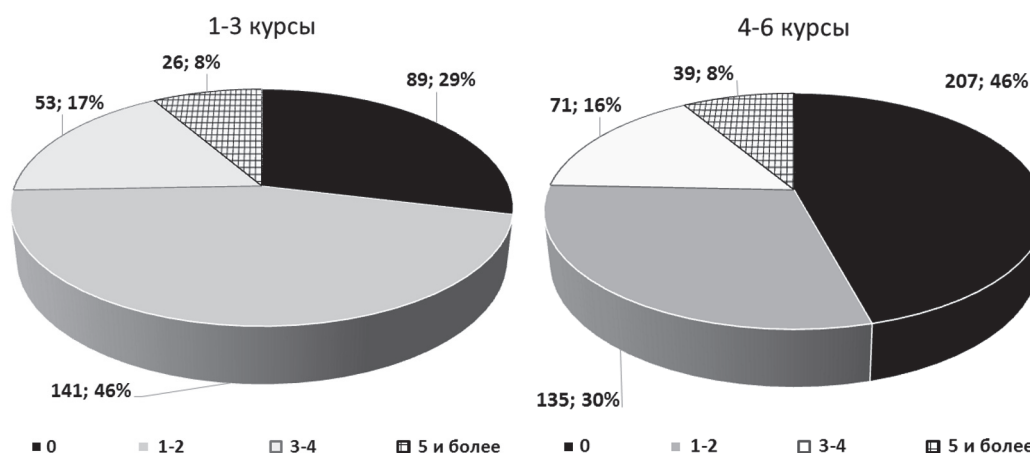


Рисунок 3. – Увеличение потребления кофе во время сессии у студентов младших и старших курсов БГМУ

Количество студентов, не увеличивающих потребление кофе во время сессии, в группе студентов старших курсов больше, чем в группе студентов младших курсов, что связано с большей адаптацией старшекурсников по сравнению с младшекурсниками к нагрузкам и стрессовым ситуациям, которым подвергаются все студенты во время подготовки к экзаменам и их сдачи.

**Заключение.** Таким образом, нами были выявлены определенные особенности статуса табакокурения, курения кальяна, электронных сигарет и злоупотребления кофе у студентов старших и младших курсов БГМУ. Распространенность курения сигарет среди студентов-медиков младших и старших курсов — 11,3 и 9,7% соответственно, она значительно меньше, чем в общей популяции в Республике Беларусь и среди студентов-медиков некоторых Российских ВУЗов. Распространенность пассивного курения — 10% на младших и 7% на старших курсах БГМУ; 4% младшекурсников и 5% старшекурсников курят кальян 1 раз в месяц и чаще. Младше- и старшекурсники курят электронные сигареты практически одинаково часто (в 4,5 и 4,6% случаев соответственно). О вреде кальяна и электронных сигарет знают около 90% опрошенных студентов независимо от курса обучения. Младше- и старшекурсники осведомлены о медикаментозных средствах борьбы с курением в 63,4 и 67,3% соответственно. Число студентов-медиков, злоупотребляющих кофе, невелико и составляет 1 и 2% соответственно на младших и старших курсах, увеличивают потребление кофе во время сессии 71% младшекурсников и 54% старшекурсников. Несмотря на достигнутые значительные успехи в борьбе с курением и кофеманией в БГМУ, необходимо продолжать на практических занятиях в медицинском университете пропаганду отказа от курения во всех его видах и злоупотребления кофе, особенно во время сессии, поэтому мы рекомендуем включить данные нашего исследования в лекционный материал для всех курсов БГМУ.

#### Литература

1. Tobacco Smoking Habits Among First Year Medical Students, University of Prishtina, Kosovo: Cross-sectional Study / F. Çuperjani [et al.] // Mater Sociomed. — 2015. — Vol. 27, № 3. — P. 176–179.
2. Jradi, H. Knowledge about tobacco smoking among medical students in Saudi Arabia: findings from three medical schools / H. Jradi, A. Al-Shehri // J. Epidemiol. Glob. Health. — 2014. — Vol. 4, № 4. — P. 269–276.
3. Health promoting lifestyle behaviour in medical students: a multicentre study from Turkey / M. Nacar [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2014. — Vol. 15, № 20. — P. 8969–8974.
4. Курение у лиц молодого возраста: частота, влияние на функцию легких и сывороточный уровень растворимых молекул адгезии / Е.В. Макарова [и др.] // Арх. внутр. медицины. — 2014. — № 2 (16). — С. 60–63.
5. Горбунов, Н.В. Социологическое исследование проблемы табакокурения среди студентов-медиков / Н.В. Горбунов, О.С. Полунина, А.Г. Сердюков // Кубан. науч. мед. вестн. — 2012. — № 3 (132). — С. 41–44.
6. Менделевич, В.Д. Кальянокурение: медицинские, социокультурные и психологические аспекты / В.Д. Менделевич // Наркология. — 2014. — № 12. — С. 56–63.
7. Position Statement on Electronic Cigarettes [ECs] or Electronic Nicotine Delivery Systems [ENDS], International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: 44<sup>th</sup> Union World Conf. on Lung Health. — Paris, 2013.

## SMOKING AND ABUSE COFFEE BY STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY

*Polanskaya A.V., Bortnik P.A., Popkov D.A.*

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

The article presents the results of the survey of medical students at the University of tobacco smoking, hookah smoking, electronic cigarettes and abuse of the coffee. It studied 761 students of the Belarusian State Medical University. The prevalence of cigarette smoking among medical students of junior and senior courses — 11.3 and 9.7% respectively. The prevalence of passive smoking — 10% lower and 7% in the senior years; 4 and 5% of freshman undergraduates smoking hookah 1 once a month or more. Freshman and senior students of medical university smoking electronic cigarettes almost equally often (4.5% versus 4.6%). The number of medical students, severely abusing coffee, is small and is 1 and 2%, respectively, junior and senior courses, increase the consumption of coffee during the session on 71% of the first years and 54% older.

**Keywords:** smoking, hookah, electronic cigarettes, coffee, medical students.

Поступила 13.05.2016

## СТРУКТУРА РАСХОЖДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ДИАГНОЗОВ В СЛУЧАЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Самойлович М.В.*

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

**Реферат.** Были определены наиболее клинически сложно диагностируемые морфологические изменения, развивающиеся вследствие черепно-мозговых травм. Проанализированы диагностические врачебные ошибки на основе сличения клинического и судебно-медицинского диагнозов.

**Ключевые слова:** сличение диагнозов, черепно-мозговая травма, судебно-медицинская экспертиза, врачебная ошибка.

**Введение.** Прирост черепно-мозгового травматизма (по данным ВОЗ) составляет около 2% ежегодно. Так, в Республике Беларусь краниocereбральные повреждения получают 6–7 взрослых и 11 детей на 1000 населения [3].

В то же время сопоставление клинического и анатомического диагнозов позволяет объективно оценить правильность обследования и лечения пострадавших, качество оказания медицинской помощи организациями здравоохранения [1, 2].

Установление объективных медицинских данных может быть оптимизировано путем внедрения единых стандартов диагностики для всех пострадавших с травмой головы. Это в свою очередь позволит избежать субъективизма чаще всего в виде клинической гипердиагностики при оценке краниocereбральных повреждений [4].

Единые принципы составления клинического и морфологического диагнозов и единое толкование всех понятий и терминов, применяемых для определения роли и значения обнаруженных у пациента при жизни и при вскрытии патологических процессов — необходимое условие для получения сопоставимых результатов при сличении диагнозов [5].

**Цель работы** — выявление наиболее сложных клинически диагностируемых морфологических изменений, развивающихся вследствие черепно-мозговых травм, а также анализ встречающихся диагностических врачебных ошибок.

**Материалы и методы.** В ходе исследования было проанализировано 115 «Заключений эксперта», выполненных в отделе общих экспертиз № 2 Управления Государственной службы медицинских судебных экспертиз по г. Минску (сейчас — Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь) за 2010 г. в отношении трупов лиц, умерших в стационаре вследствие изолированной черепно-мозговой травмы. Это составило 6,3% от общего количества судебно-медицинских экспертиз трупов за год (1827 наблюдений). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0

**Результаты и их обсуждение.** Принято считать, что врачебные ошибки могут быть следующего характера: организационные, диагностические, лечебно-тактические, ошибки оформления медицинской документации [5].

Диагностические ошибки устанавливаются при сопоставлении заключительного и морфологического диагнозов. При сличении диагнозов учитывается только диагноз, записанный на первой странице медицинской карты стационарного пациента, рубрифицированный на основное заболевание, осложнение и сопутствующие заболевания. Если имеется «комбинированное основное заболевание», то в рубрику «основное заболевание» выставляется то, которое считается ведущим и которое учитывается в статистическом учете и шифруется по МКБ-10 (Международная классификация болезней, травм и причин смерти). Обязательно на титульном листе истории болезни отмечается дата установления основного заболевания или его осложнений.

Существует 4 варианта при сличении диагнозов:

1. Совпадение клинического и морфологического диагнозов.
2. Расхождение клинического и морфологического диагнозов по основному заболеванию.

3. Расхождение диагнозов по важнейшему осложнению, существенно изменившему течение заболевания или явившемуся причиной смерти.

4. Расхождение диагнозов по важнейшему сопутствующему заболеванию.

Из 115 исследованных случаев полное совпадение диагнозов составило 30 наблюдений (26,1%), а расхождение клинического и морфологического диагнозов по основному заболеванию — 85 наблюдений (74,9%).

Обращает на себя внимание отсутствие расхождений диагнозов по важнейшему осложнению, существенно изменившему течение заболевания или явившемуся причиной смерти. Это может быть обусловлено тем обстоятельством, что основные осложнения черепно-мозговой травмы — отек головного мозга и пневмония — хорошо известны и практически всегда указываются клиницистами при формулировании заключительного диагноза в случае наступления летального исхода.

Также в работе не встретилось случаев расхождения диагнозов по важнейшему сопутствующему заболеванию, что можно объяснить хорошим клиническим обследованием пациентов в условиях оказания квалифицированной медицинской помощи столичными учреждениями здравоохранения.

При анализе расхождения диагнозов указывается обязательно, на каком этапе обследования диагноз установлен не был. При этом выделяют следующие категории расхождения диагнозов [1, 5]:

I — заболевание не было распознано на предыдущих этапах, а в данном лечебном учреждении установление правильного диагноза было невозможно из-за тяжести состояния пациента, распространенности патологического процесса, кратковременности пребывания пациента в данном учреждении;

II — заболевание не было распознано в данном лечебном учреждении в связи с недостатками в обследовании пациента, отсутствием необходимых и доступных исследований; при этом следует учитывать, что правильная диагностика не обязательно оказала бы решающее значение в исходе заболевания, но правильный диагноз мог и должен быть поставлен.

III — неправильная диагностика повлекла за собой ошибочную тактику, что сыграло решающую роль в смертельном исходе.

В условиях крупного города, которым является г. Минск, пострадавший с черепно-мозговой травмой с места происшествия (или иного места) бригадой скорой медицинской помощи доставляется сразу в учреждение здравоохранения, оказывающее экстренную специализированную медицинскую помощь. Это соответствует общепринятым европейским стандартам оказания медицинской помощи [6]. Таким важнейшим обстоятельством объясняется отсутствие I категории (заболевание не было распознано на предыдущих этапах) расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов во всех проведенных наблюдениях.

Подавляющее большинство случаев расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов — 81 из 85 (95,3% наблюдений) — относятся ко II категории, которая не оказывает решающего влияния на наступление смертельного исхода у пострадавшего. Детальный анализ ошибочной диагностики будет приведен ниже.

III категория расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов встречается очень редко — 4 случая (4,7% наблюдений), однако определяет наступление неблагоприятного исхода. В исследовании все эти случаи связаны с тем, что у пациентов при жизни не были распознаны массивные эпидуральные гематомы.

Термин «черепно-мозговая травма» предполагает сочетанное повреждение черепа, оболочек и ткани головного мозга и представляет собой динамическое заболевание, поэтому должно проводиться исследование состояния пациента в динамике, чтобы оценить индивидуальное течение патологического процесса [4, 6, 7].

Таким образом, сформулированный основной диагноз черепно-мозговой травмы должен информировать о виде повреждения (закрытая или открытая травма), морфологических критериях (характер повреждения различных анатомических структур), осложнениях (ранних и поздних) [7].

Клиническая диагностика краниocereбральных повреждений выглядит следующим образом. Из 115 пациентов у 85 (74,9%) применительно к отдельным составляющим элементам черепно-мозговой травмы имелись диагностические врачебные ошибки — было выявлено 122 эпизода расхождения клинических и судебно-медицинских морфологических изменений.

В зависимости от опасности инфекционных осложнений выделяют закрытое (отсутствует повреждение апоневроза) и открытое (нарушается целостность структур, отделяющих мозг от окружающей среды) краниocereбральное повреждение. Проникающие ранения сопровождаются нарушением целостности твердой мозговой оболочки. Различия в оценке открытой или закрытой формы черепно-мозговой травмы зафиксировано в 9 наблюдениях (7,8% от общего числа пострадавших), все из которых касаются клинической гипердиагностики открытого характера повреждения из-за наличия ран, глубина последних (как было установлено на вскрытии) в указанных случаях не достигала апоневроза.

Затруднения в распознавании переломов костей черепа встретились в 6 случаях (5,2% пациентов). При этом остались не выявленными 4 перелома — соотношение повреждений свода черепа к его основанию составляет 3:1. Клиническая гипердиагностика составила 2 наблюдения (1 — свод черепа, 1 — сочетание свода и основания).

Применительно к повреждению оболочек головного мозга ситуация складывается таким образом, что различия в выявлении оболочечных кровоизлияний составили 42 наблюдения (34,4% диагностических врачебных ошибок). В 7 случаях (6% всех пациентов, или 16,7% от нераспознанных оболочечных кровоизлияний) во время стационарного лечения не были выявлены эпидуральные гематомы, 4 из которых вследствие своей массивности повлекли дислокацию головного мозга и определили наступление летального исхода у пострадавших.

Это было расценено как III категория расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов. Клиническая гипердиагностика кровоизлияний над твердой мозговой оболочкой отсутствовала.

Субдуральная гематома вызвала затруднения в 14 наблюдениях — 12,2% пострадавших, или 1/3 всех оболочечных кровоизлияний. При этом остались нераспознанными 11 случаев кровоизлияний под твердой мозговой оболочкой, а еще в 3-х случаях клинический диагноз субдуральной гематомы не нашел своего подтверждения во время аутопсии.

Половину исследованных проблемных для диагностики повреждений оболочек головного мозга (21 случай) составили субарахноидальные кровоизлияния, из числа которых подавляющее большинство (19 наблюдений) относятся к гиподиагностике. Лишь у 2-х у пациентов отмечена клиническая гипердиагностика кровоизлияний под мягкими мозговыми оболочками.

Выявление вовлеченности в патологический процесс вещества головного мозга вызвало затруднение в клинике в 65 наблюдениях — 53,3% диагностических врачебных ошибок. Расхождение диагноза по внутримозговым гематомам найдено в 26 случаях (22,6% всех пациентов или 40% от внутримозговых повреждений), где доминирует клиническая гиподиагностика — 25 наблюдений. Только у одного пациента клинический диагноз кровоизлияния в вещество мозга не подтвердился при судебно-медицинском исследовании трупа.

Внутрижелудочковые кровоизлияния представили собой проблему для клинической идентификации у 31 пострадавшего (27% от числа всех пациентов, или 47,7% от внутримозговых повреждений): не выявлены при фактическом наличии в 27 случаях, не верифицировались на вскрытии в 4 наблюдениях.

Меньшее количество расхождений клинического и судебно-медицинского диагнозов связано с ушибом-размозжением мозга — 5 случаев (4,3% пациентов, или 7,7% от внутримозговых повреждений). Из них гиподиагностика составила 3 наблюдения, гипердиагностика — 2 наблюдения.

Кроме того, в 3 случаях (2,6% пациентов, или 7,7% от внутримозговых повреждений) отмечено различие при сопоставлении клинического и морфологического диагнозов относительно сходного с черепно-мозговой травмой заболевания — инфаркта мозга. Два подобных случая остались нераспознанными во время стационарного лечения. В одном наблюдении при клиническом диагнозе инфаркта мозга во время судебно-медицинского вскрытия у пациента было обнаружено краниocereбральное повреждение.

Таким образом, наибольшее количество случаев расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов связано с выявлением внутричерепных кровоизлияний, а именно 99 случаев, что составляет 86,1% от общего числа наблюдений.

Клиническая гиподиагностика повреждений различных анатомических структур (98 случаев) при черепно-мозговой травме встречается значительно чаще, чем гипердиагностика (15 наблюдений).

#### **Заключение:**

1. При черепно-мозговых травмах наиболее сложными для клинической диагностики являются внутричерепные кровоизлияния, которые по мере убывания частоты встречающихся диагностических врачебных ошибок располагаются следующим образом: внутрижелудочковые кровоизлияния, внутримозговые гематомы, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, эпидуральные гематомы.

2. Случаи клинической гиподиагностики (выявленное при судебно-медицинском исследовании трупа морфологическое изменение не отражено в заключительном клиническом диагнозе) наблюдаются значительно чаще гипердиагностики (вынесенное в заключительный клинический диагноз повреждение определенной анатомической структуры не обнаружено при аутопсии).

3. Подавляющее большинство случаев расхождения клинического и судебно-медицинского диагнозов — 81 из 85 (95,3% наблюдений) — относятся ко II категории, которая не оказывает решающего влияния на наступление смертельного исхода у пострадавшего.

4. В ряде случаев диагностические врачебные ошибки (нераспознанные эпидуральные гематомы), повлекли за собой неправильную тактику лечения и, как следствие, определили наступление летального исхода у пострадавших.

#### **Литература**

1. Калитеевский, П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов. — 2-е изд. перераб. / П.Ф. Калитеевский. — М.: «Миклош», 1993. — 384 с.
2. О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь: Указ Президента Республики Беларусь, 16 окт. 2009 г., № 510 // Нац. реестр прав. актов Респ. Беларусь. — 2009. — № 253. — 1/11062.
3. Святская, Е.Ф. Компьютерно-томографические характеристики при черепно-мозговой травме / Е.Ф. Святская // Мед. новости. — 2005. — № 1. — С. 21–23.
4. Трудности в судебно-медицинской оценке некоторых форм черепно-мозговой травмы / А.И. Исаев [и др.] // Суд.-мед. экспертиза. — 2002. — № 4. — С. 6–10.
5. Хмельницкий, О.К. О конструкции патологоанатомического диагноза, эпикриза и о клинико-анатомических сопоставлениях / О.К. Хмельницкий // Арх. патологии. — 1971. — № 6. — С. 60–66.
6. Praktinische Diagnostik und Versorgung beim schweren SHT / J. Erhard [et al.] // Unfallchirurg. — 1996. — Vol. 99. — P. 534–540.
7. Soyka, D. Vorschlag einer erweiterten Klassifikation mit operationalen diagnostischen Kriterien für Schädel-Hirn-Traumen / D. Soyka // Nervenarzt. — 1992. — Vol. 63. — P. 82–87.

## DIFFERENCES IN THE STRUCTURE OF CLINICAL AND FORENSIC-MEDICAL DIAGNOSES IN CASES OF BRAIN INJURY

*Samailovich M.V.*

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

The paper covers the results of complex analysis of the causes of the divergence of clinical and forensic diagnoses. 115 autopsy cases were studied. Were identified most clinically diagnosable difficult morphological changes, developing as a result of brain injuries.

**Keywords:** brain injury, diagnoses, a forensic medical examination, medical malpractice.

Поступила 13.05.2016

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ К ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ В ПРОЦЕССЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

*Смирнова Г.Д., Сивакова С.П.*

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

**Реферат.** Актуальность использования информационных технологий в профессиональной деятельности медицинских работников в целом обусловлена не только потребностью в повышении качества оказываемой медицинской помощи населению, но и реальной необходимостью оптимизации работы лечебного учреждения. По результатам анкетирования установлено, что чаще всего информационно-компьютерные технологии (далее — ИКТ) используются исключительно в связи с необходимостью сбора и анализа, а также обработки отчетных показателей. Однако все респонденты обладают достаточной степенью понимания способов внедрения информационных технологий в медицине и в их будущей практической деятельности. На эффективное использование современных информационных систем, обеспечивающих поддержку диагностического и лечебного процесса, практически никто не указал.

**Ключевые слова:** информационно-компьютерные технологии, молодежь, медицинские работники, здоровье, медицина.

Опросы жителей Европейского Союза показывают, что доля пользователей интернета, обратившихся за информацией о формировании здоровья, составляет в среднем 36,4%. Для Великобритании и Германии аналогичные показатели составляют 44 и 42% соответственно. В России 27,9% используют интернет как источник информации по отдельным видам заболеваний, а также по валеолого-гигиеническим аспектам формирования здоровья [1].

Подготовка современных медицинских кадров сегодня невозможна без применения информационных технологий, которые являются необходимым компонентом формирования информационной культуры будущего специалиста [3]. Применение ИКТ изменяет как способы диагностики и лечения, так и саму методику взаимодействия медицинских работников с пациентами, что будет способствовать улучшению организации лечебного процесса и методов профилактики. В Республике Беларусь принят целый ряд законов, стимулирующих информатизацию в сфере здравоохранения, а также внедрения новых моделей оказания медицинских услуг и развития цифровых технологий [2].

**Цель работы** — изучение отношения к ИКТ молодежи, получающей медицинское образование, и медицинских работников, исследование масштабов и способов их использования в профессиональной деятельности.

**Материалы и методы.** С помощью социолого-диагностического метода обследованы 770 респондентов (студенты УО «Гродненский государственный медицинский университет», учащиеся УО «Гродненский государственный медицинский колледж» и медицинские работники, работающие в организациях здравоохранения г. Гродно и Гродненской области).

**Результаты и их обсуждение.** Как показали исследования, собственная компьютерная техника доступна на 88,9% студентам, 75,4% учащимся и 56,1% работающим. Восемь из десяти студентов и учащихся имеют домашний доступ к интернету. Активно используют интернет 64,6% молодых людей и 21,3% медицинских работников:

- общий стаж использования компьютера у молодежи 6 лет;
- время продолжительности работы на компьютере в течение дня у большинства студентов и учащихся в пределах 5 ч;
- использование ресурсов интернета у 87,5% всех опрошенных более 5 лет.

Большинство учащихся и студентов (97,3%), и значительная часть работающих (48,4%) пользовались компьютером в течение последних трех месяцев перед опросом. Причем практически каждый день с ними работают соответственно 62,3% получающих образование и 31,3% медицинских работников. Более чем для 16% работающих доступ к интернету недоступен как на работе, так и дома. Важно отметить, что ни один из респондентов не указал на отсутствие надобности в доступе к интернету.

Как учащаяся молодежь, так и медицинские работники даже если они и не используют компьютер на работе, могут при необходимости быстро освоить работу с современными информационными системами, поскольку имеют дома компьютер и доступ в интернет. При самооценке своего уровня владения ИКТ 68,9% респондентов отнесло себя к группе «владею более чем 50%», при этом специальной подготовкой для владения ИКТ для них стал курс по медицинской информатике.

В своей повседневной деятельности у молодежи, получающей образование, компьютер — это источник информации и общения, для работающего медицинского персонала — скорее пока еще развлечение. Применение информационных технологий в медицинской деятельности тоже носит пока характер скорее познавательно-заинтересованный. Никто из респондентов не сделал ссылку на современные информационные системы, обеспечивающие поддержку диагностического и лечебного процесса, поэтому частота использования ИКТ в медицине в значительной степени зависит от наличия и доступности развитых информационных систем, способствующих активизации основной деятельности медработника.

Среди видимых желаемых перспектив своей работы 91,2% респондентов приоритеты отдают автоматизированному месту работы и профессиональному развитию ИКТ, обеспечивающему поддержку диагностического и лечебного процессов. Среди других видимых перспектив использования ИКТ в профессиональной деятельности у 56,1% — это информационно-аналитические виды (подготовка презентаций, докладов, представление отчетов), у 35,4% респондентов — информационно-коммуникативные (общение с коллегами через web-устройства, поиск информации медицинского назначения).

Реализация практической деятельности будущих специалистов зависит также от их состояния здоровья. Полученные данные по результатам анкетирования показали, что самооценка собственного здоровья респондентами недостаточно высокая. Очень хорошим свое здоровье считают 5% молодых людей, хорошим — 12%, удовлетворительным — 54%, плохим — 25%, очень плохим — 3%. В шкале ценностей свое собственное здоровье молодежь поставила на 2-е место — 39,4%. К сожалению, больше значения респонденты придают своему внешнему виду (43,1%) и здоровью близких (10,5%).

Зато заинтересованность информацией о здоровье у медицинских работников связана с использованием ИКТ. Большинство респондентов предпочитают получать сведения не из научной литературы, а пользоваться сайтами социальных сетей. Регулярно читают новости о здоровье 73,2% молодых людей и 45,1% работающих. Используют для получения медицинской информации сайты социальных сетей, форумы и блоги 47,5% студентов и учащихся и 33,3% медицинских работников. Актуальность применения сервисов обмена мгновенными сообщениями, электронной почты и интернет-телефонии существует у каждого пятого (19,4%) молодого человека и каждого десятого (9,3%) работающего.

При этом самим медицинским работникам для повышения уровня знаний нужна не просто новостная информация о достижениях медицинской науки, размещаемая на новостных сайтах многих онлайн-газет и журналов, а качественная информация о заболеваниях, их профилактике и лечении, онлайн-ресурсы для обучения.

Многие сайты содержат обилие ненужных сведений, которые превышают в своем объеме действительно научную и полезную информацию. Наиболее популярными медицинскими сайтами в интернете для всех (78,9%) считаются медицинские новости всемирной паутины и сайты фармацевтических компаний. Для студентов и учащихся важны сайты электронных версий медицинских журналов (88,9%) и сайты учебных заведений (66,7%). Тем не менее, как считает большинство респондентов (67,5%), в интернете совершенно недостаточно проектов, поддерживаемых государственными структурами управления здравоохранения и качественных медицинских ресурсов, ориентированных на население, особенно по формированию здоровья и мер профилактики. Для улучшения качества использования ИКТ также необходимо наличие определенных требований к медицинскому сайту — это единые правила наполнения и ведения, минимизирование информации с указанием разделов. Объем профессиональных знаний, необходимых для успешной работы медика, значителен. В настоящее время он увеличился многократно и продолжает постоянно расти.

С помощью современных технологий информационного воздействия возможно влияние на психическую и эмоциональную сферу деятельности человека. В подсознание подавляющего большинства можно заложить чужие идеи, ценности, вкусы, стереотипы поведения. Поскольку личный электронный адрес есть у большинства респондентов (85,8%), проверяют свою электронную почту все регулярно, поэтому жизнь без интернета скучна, пуста и безрадостна — так считают 85,2% опрошенных.

Самооценка подверженности манипулятивному воздействию показала, что все респонденты подвержены влиянию рекламы, которая в какой-то степени определяет выбор человека и создает возможности для манипулирования (таблица 1).

Интернет-информация формирует тонус общения. Для большинства наших респондентов интернет — один из главных по популярности источник информации наравне с телевидением. Среднестатистические показатели «шкалы доверия» по Розенбергу во всех 3-х группах оказались высокими (таблица 2).

Статистические показатели по «шкале принятия других» показали достаточно высокую толерантность всех групп респондентов к окружающим (таблица 3).



Таблица 1. — Диагностика подверженности манипулятивному воздействию

Показатель манипулятивного воздействия (по шкале Банта)	Студенты медуниверситета		Учащиеся колледжа		Средние медработники	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%
<40 баллов — низкий	33,8±0,0	15,4	35,7±0,05	14,7	35,6±0,09	16,9
от 40 до 60 баллов — средний (с тенденцией к низкому)	55,6±0,01	20,1	57,3±0,08	19,7	59,8±0,02	19,4
от 60 до 80 баллов — средний (с тенденцией к высокому)	74,3±0,01	38,9	76,9±0,02	40,1	73,1±0,01	37,4
>80 баллов — высокий	91,8±0,09	25,6	89,6±0,03	25,5	92,4±0,05	26,3

Таблица 2. — Шкала доверия (по Розенбергу)

Показатель доверия	Студенты медуниверситета		Учащиеся колледжа		Средние медработники	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%
0–1 баллов — низкий	0,5±0,01	20,0	0,9±0,02	13,9	0,6±0,01	29,7
2 балла — средний	1,7±0,01	56,9	1,8±0,02	61,2	1,4±0,01	60,9
>3 баллов — высокий	4,7±0,03	23,1	6,3±0,05	24,9	5,9±0,03	9,4

Таблица 3. — Шкала принятия других (по Фейя)

Показатель	Студенты медуниверситета		Учащиеся колледжа		Средние медработники	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%
<30 баллов — низкий	25,5±0,09	4,3	26,1±0,01	5,1	26,7±0,02	19,4
от 30 до 45 баллов — средний (с тенденцией к низкому)	33,4±0,01	11,3	35,7±0,01	4,9	36,9±0,01	34,6
от 45 до 60 баллов — средний (с тенденцией к высокому)	51,2±0,01	68,6	58,9±0,01	73,2	49,8±0,01	34,6
>60 баллов — высокий	65,5±0,07	15,8	69,4±0,07	16,8	63,0±0,01	11,4

Время, проводимое в сети, постоянно увеличивается у 34,5% пользователей, в результате у 12,4% респондентов это способствовало изменению режима сна; 56,8% молодежи используют интернет для виртуальных знакомств, находясь в онлайн-режиме еженедельно. Интернет не просто предоставляет возможность людям общаться и взаимодействовать между собой, он уже стал важным коммуникационным каналом.

**Заключение.** Таким образом, все респонденты, как работающие, так и учащаяся молодежь, отмечают, что информационные технологии изменяют их мировоззрение. Доступная и достоверная информация, которую смогут предложить респондентам надежные ресурсы сети, будет способствовать повышению качества диагностики, лечения, а также улучшению безопасности пациента.

Учащаяся молодежь и медицинские работники обладают достаточной степенью понимания способов использования информационных технологий в медицине и в их будущей практической деятельности. ИКТ для респондентов — это пока легкодоступность и анонимность получения информации. Оценка проблемы внедрения ИКТ в профессиональную деятельность как социального явления показала зависимость медицинских работников от манипулятивного воздействия средств массовой информации и особенно рекламы.

#### Литература

1. Парахонский, А.П. Использование новейшей информационно-коммуникационных технологий в медицине здравоохранения / А.П. Парахонский, А.П. Миносян. — М.: Изд. центр «Академия», 2011. — 240 с.
2. Смирнова, А.В. Характеристика и тенденции развития мирового рынка информационных технологий в 2008–2013 гг. / А.В. Смирнова // Молодой ученый. — 2014. — № 8. — С. 590–593.
3. Информационные технологии в медицине – перспективы развития [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.med-soft.net/index.php?option=com\\_content&view=article&id=281:&catid=102:-&Itemid=84](http://www.med-soft.net/index.php?option=com_content&view=article&id=281:&catid=102:-&Itemid=84). — Дата доступа: 16.03.2013

## ANALYSIS OF RESULTS OF STUDY OF ATTITUDE TOWARD INFORMATIVE-COMPUTER TECHNOLOGIES IN THE PROCESS OF TRAINING MEDICAL

*Smirnova G.D., Sivakova S.P.*

*Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belarus*

Actuality of the use of information technologies in professional activity of medical workers is on the whole conditioned not only a requirement in upgrading the rendered medicare a population but also real necessity of optimization of work of in-use for this potential medical establishment. On results a questionnaire, it is set that more frequent all informative-computer technologies is used exceptionally in connection with a necessity either to analyse or pass current indexes «upstairs». All respondenty possess the sufficient degree of understanding of methods of the use of information technologies in medicine and in their future practical activity. Majority engaged in more frequent preparation and processing of medical images, prepare certificates for higher organizations, accounting information, but nobody of respondentov did reference to the modern informative systems, providing support of diagnostic and medical process.

**Keywords:** Informatively-computer technologies, young people, medical workers, health, medicine.

Поступила 06.07.2016

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*Солтан М.М., Ворошилова Е.А., Кобрусева А.С.*

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

**Реферат.** В последнее время среди населения наблюдается рост нарушений репродуктивной системы, причиной которых часто становятся инфекции, передающиеся половым путем. Основную долю всех лиц с ИППП составляют пациенты в возрасте 15–29 лет. В работе приведены данные обследования 195 детей в возрасте 15–17 лет. Доказана связь рискованного сексуального поведения с употреблением алкоголя. Обоснована необходимость разработки комплексных профилактических мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья подростков с учетом гендерной обусловленности и социальных особенностей контингента.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, подростки, донозологическая диагностика, рискованное половое поведение, профилактика.

**Введение.** Сохранение репродуктивного здоровья населения является одной из важнейших государственных задач в области охраны индивидуального и общественного здоровья. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, в 2014 г. около 16% супружеских пар были бесплодными. Причиной нарушений репродуктивной системы часто становятся инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) [3].

Особое значение в распространении ИППП играет т. н. «рискованное» поведение. Это поведение, которое характеризуется действиями, значительно повышающими для индивидуума риск заражения ИППП. Формы такого поведения называют факторами риска, а людей, склонных к такому поведению, группами высокого риска или уязвимыми группами [7].

На популяционном уровне наиболее подверженной риску заражения ИППП является молодежь от 15 до 29 лет. К данной возрастной группе относится большинство лиц, страдающих ИППП. Их удельный вес в общей структуре заболеваемости сифилисом и гонореей превышает 50–60% [6].

С рискованным сексуальным поведением тесно связано употребление алкоголя и других наркотических веществ. Алкоголь и наркотики стимулируют сексуальное влечение, а также изменяют поведение человека в сторону менее критического, что подталкивает его к необдуманным поступкам [5]. Клиническая практика показывает, что более чем в 50% случаев заражение ИППП происходит в состоянии алкогольного опьянения [6].

Сложившаяся ситуация определяет актуальность профилактики нарушений репродуктивного здоровья у детей и подростков. Одним из перспективных направлений в решении данной проблемы является донозологическая диагностика, которая позволяет выявлять факторы риска и группы риска по формированию отклонений в состоянии здоровья и проводить своевременную профилактическую работу [1].

**Цель работы** — донозологическая диагностика риска формирования нарушений репродуктивного здоровья у подростков и обоснование целевых групп для проведения профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Всего было обследовано 195 детей в возрасте 15–17 лет (81 учащийся учреждения среднего специального образования и 114 учащихся учреждения общего среднего образования г. Минска).

Диагностика подверженности рискованному половому поведению и выявление групп риска ИППП проводились анкетно-опросным методом [4]. Анкета включает перечень вопросов, отражающих различные аспекты личности: значимость нравственных ценностей (20 вопросов); значимость нравственности в половых отношениях (4 вопроса); склонность к риску (6 вопросов); уровень алкоголизации (2 вопроса).

Обработка данных проводилась на IBM PC с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Stat Soft inc.), Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий применялся критерий  $\chi^2$  [2].

**Результаты и их обсуждение.** Диагностика подверженности рискованному половому поведению показала, что коллективный риск развития ИППП (ИКР) среди опрошенных составил 21,5%, что соответствует низкой вероятности развития ИППП. При этом результаты оценки вероятности развития ИППП на индивидуальном уровне показали, что 47,7% подростков не имеют риска развития ИППП, 10,8% относятся к группе с очень низким риском, 10,3% — к группе с низким риском, 9,7% опрошенных имеют средний риск. Вместе с тем 21,5% подростков относится к группе, требующей активных профилактических мероприятий, т. к. 15,5% из них имеют высокий риск развития ИППП, а 6,1% — очень высокий риск развития ИППП.

Различная вероятность возникновения ИППП определяет необходимость дифференцированного подхода к организации и проведению первичной профилактики ИППП как на индивидуальном, так и на групповом уровнях. Для респондентов из групп очень низкого, низкого и среднего риска ИППП профилактические мероприятия могут быть ограничены групповыми формами работы по формированию здорового образа жизни. Респонденты из групп высокого и очень высокого риска ИППП нуждаются в активной индивидуальной профилактике с учетом личностных особенностей и выяснением мотивации на деструктивное поведение. Данная работа требует комплексного подхода с привлечением врачей, психологов и педагогов [4].

Изучая гендерные особенности формирования риска развития ИППП, было выявлено, что коллективный риск среди мальчиков статистически достоверно выше, чем среди девочек ( $\chi^2 = 4,270$ ;  $p \leq 0,05$ ). ИКР у мальчиков составил 29,6%, что свидетельствует о низком риске развития ИППП, а у девочек — 16,9%, что соответствует очень низкому риску развития ИППП.

Сравнительный анализ риска развития ИППП у подростков разных организованных коллективов показал, что ИКР среди учащихся, получающих специальное образование, выше (24,7%), чем среди школьников (19,7%), хотя данные различия не получили статистически значимого подтверждения.

Вступление в сексуальную связь часто происходит на фоне употребления алкоголя. Минимальная доза, при которой начинают обнаруживаться признаки функциональных расстройств коры головного мозга, составляет около 50 г водки (40°). Постоянное употребление алкоголя приводит к формированию вначале психической, а затем физической зависимости, которая ведет к необратимой биологической, психологической и социальной деградации человека. Научные данные указывают, что если постоянное употребление алкоголя началось в возрасте старше 25 лет, то зависимость формируется через 3–4 года, а если в 15–20 лет, то через 5–6 мес. [5].

Изучая распространенность употребления алкоголя, нами было выяснено, что 44,1% опрошенных подростков употребляют алкоголь с разной частотой. В ходе исследования не установлено статистически достоверных гендерных особенностей распространенности и частоты употребления алкогольных напитков. Алкоголь употребляют 40,8% опрошенных мальчиков и 44,4% девочек, при этом девочки употребляют его чаще, чем мальчики. Употребление алкоголя «несколько раз в месяц» отметили 8,9% девочек и 5,6% мальчиков; «несколько раз в неделю» употребляют алкоголь только девочки (0,8%). Отмечается различие в частоте употребления алкоголя и в зависимости от типа образовательного учреждения. Группа потребителей спиртного «несколько раз в месяц» наблюдалась среди 11,1% учащихся колледжа и 5,3% школьников, равно как и группа «несколько раз в неделю» выявлена только среди учащихся колледжа (1,2%).

Средняя доза употребления алкоголя в пересчете на водку у 31% несовершеннолетних потребителей составляет 50 мл и более, при этом 10,7% из всех опрошенных употребляют алкоголь в дозе более 200 мл. Употребление алкоголя в более высоких дозах характерно для лиц мужского пола. Так, употребление более 200 мл алкоголя отметили 17,3% мальчиков и 7,3% девочек. Также была выявлена тенденция к более высокому потреблению алкоголя среди учащихся колледжа. Употребляют алкоголь в дозе более 200 мл 15,8% опрошенных учреждения среднего специального образования и 6,5% школьников.

Корреляционные расчеты выявили достоверную связь между количеством употребляемого алкоголя и риском развития ИППП: чем больше доза алкоголя, тем выше риск ИППП ( $\chi^2 = 23,7$ ;  $p \leq 0,001$ ). Все учащиеся, доза употребления алкоголя которыми в пересчете на водку составляет 100 мл и более, имеют высокий и очень высокий риск развития ИППП независимо от типа учреждения образования (таблица).

Таблица — Взаимосвязь между дозой употребления алкоголя и риском развития ИППП

Группы риска ИППП	Доза употребления алкоголя		
	менее 50 мл	более 50 мл	более 100 мл
Очень высокий риск	5,2%	26,9%	41,7%
Высокий риск	19,0%	53,9%	58,3%
Средний риск	17,2%	11,5%	0%
Низкий риск	15,5%	7,7%	0%
Очень низкий риск	17,2%	0%	0%
Нет риска	25,9%	0%	0%

**Заключение.** Наше исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Донозологическая диагностика риска формирования нарушений репродуктивного здоровья у подростков с учетом поведенческих факторов риска позволяет выявить целевые группы для проведения профилактических мероприятий.

2. Риск развития ИППП в большей степени подвержены лица мужского пола и обучающиеся в учреждениях среднего специального образования, потребляющие алкоголь несколько раз в месяц в разовой дозе более 100 мл при пересчете алкоголя на водку. С увеличением дозы потребляемого алкоголя риск развития ИППП достоверно увеличивается.

3. Различная вероятность возникновения ИППП среди подростков определяет необходимость дифференцированного подхода к организации и проведению первичной профилактики как на индивидуальном, так и на групповом уровнях.

4. Комплекс мероприятий по сохранению репродуктивного здоровья населения должен включать предупреждение алкоголизма среди подростков с учетом гендерной обусловленности и социальных особенностей контингента.

#### **Литература**

1. Баевский, Р.М. Диагноз донозологический / Р.М. Баевский, В.П. Казначеев // Большая медицинская энциклопедия. — М., 1978. — С. 252–255.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Жарко, В.И. Об итогах работы органов и организаций здравоохранения Республики Беларусь в 2014 году и основных направлениях деятельности на 2015 год (доклад на итоговой коллегии Министерства здравоохранения 30 января 2015 г.) / В.И. Жарко // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. — 2015. — № 1. — С. 4–16.
4. Протько, Н.Н. Метод диагностики подверженности рискованному половому поведению и выявления групп риска ИППП: инструкция по применению № 035-0607: утв. 11.04.2008 / Н.Н. Протько, И.Б. Марченкова, В.Н. Ростовцев. — Минск, 2008. — 9 с.
5. Мархоцкий, Я.Л. Валеология: учеб. пособие / Я.Л. Мархоцкий. — 2-е изд. — Минск: Выш. шк., 2010. — С. 209–220.
6. Результаты дозорного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Беларусь / Л.А. Мелешко [и др.]. — Минск: Ковчег, 2007. — 43 с.
7. Навроцкий, А.Л. Ведение пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (организация работы с группами риска, профилактика, консультирование, диагностика и лечение) / А.Л. Навроцкий. — Минск, 2009. — 140 с.

### **MODERN APPROACHES TO PREVENTION REPRODUCTIVE DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

*Soltan M.M., Voroshilova E.A., Kobruseva A.S.*

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

Among the population of the rise of the reproductive system disorders, which are often the cause of infections, sexually transmitted. Infections transmitted sexually, often ill persons aged 15–29 years. Objective — preclinical diagnosis of risk of formation of reproductive health disorders in adolescents and justification of the target groups for preventive measures. A total of 195 children aged 15–17 years. Prove the connection of risky sexual behavior with alcohol. The complex of preventive measures to preserve the reproductive health of adolescents should take into account gender and social status of the population.

**Keywords:** reproductive health, adolescents, preclinical diagnosis, risky sexual behavior, prevention.

Поступила 13.05.2016

### **СТРУКТУРА ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ**

*Федорович С.Е.*

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

**Реферат.** Поражение позвоночника при спондилоартритах приводит к ограничению дыхательной экскурсии грудной клетки, что способствует нарушению ее функции как части аппарата вентиляции. В исследовании приняли участие 29 человек со спондилоартритами. Измерение легочных объемов и емкостей проводили методом плетизмографии тела. У 55% пациентов со спондилоартритами выявлены рестриктивные нарушения вентиляции умеренной и значительной степени, которые сопровождались изменением структуры общей емкости легких.

**Ключевые слова:** спондилоартрит, плетизмография тела, структура общей емкости легких.

**Введение.** К спондилоартритам относят воспалительные ревматические заболевания, включающие поражение позвоночника при анкилозирующем спондилите, реактивном артрите, псориатическом спондилоартрите, артритах при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, недифференцированных спондилоартритах [1]. Согласно классификационным критериям спондилоартритов (ASAS, 2009, 2011), диагноз спондилоартрита может быть выставлен при наличии воспалительной боли в спине, воспалительных изменений в позвоночнике по данным методов визуализации и клинико-лабораторных проявлений спондилоартрита [2]. Вовлечение в воспалительный процесс позвоночника и реберно-позвоночных сочленений может приводить к ограничению дыхательной экскурсии грудной клетки, что в свою очередь способствует нарушению ее функции как части аппарата вентиляции. У данной категории пациентов может развиваться рестриктивный тип нарушений вентиляции. Основным признаком рестриктивных нарушений независимо от причины является уменьшение легоч-

ных объемов и емкостей, в первую очередь — общей емкости легких, остаточного объема и жизненной емкости легких [3, 6]. Преимущественное уменьшение того или иного объемного показателя общей емкости легких наряду с определенными изменениями ее структуры может указывать на легочные или внелегочные причины рестрикции. При легочных заболеваниях обычно снижается остаточный объем, жизненная емкость легких и вследствие этого общая емкость легких. При внелегочных заболеваниях, в частности болезнях позвоночника и грудной клетки, чаще снижается общая емкость легких, остаточный объем существенно не изменяется [4, 5]. Подобные нарушения изменяют структуру общей емкости легких и требуют своевременной диагностики, лечения и профилактики. В современной отечественной и зарубежной литературе данные об исследованиях объемных показателей легких и структурных изменениях общей емкости легких у пациентов со спондилоартритами ограничены. Имеются лишь отдельные работы, касающиеся поражения легких при анкилозирующем спондилоартрите. Все вышеизложенное явилось основанием для нашего исследования.

**Цель работы** — оценка легочных объемов и емкости, общей емкости легких и ее структуры у пациентов со спондилоартритами.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Республиканского ревматологического центра. В исследовании принимали участие 29 человек (22 мужчины и 7 женщин) со спондилоартритами. Из числа пациентов 20 человек имели анкилозирующий спондилит, 5 человек — псориатический спондилоартрит и 4 человека — реактивный спондилоартрит. Средний возраст участников составлял  $38,7 \pm 2,4$  года, средняя длительность заболевания —  $12,1 \pm 1,5$  года. Из числа обследованных 2 человека имели низкую степень активности болезни, 17 человек — умеренную и 10 человек — высокую степень активности. У 21 человека определялась 3-я рентгенологическая стадия заболевания, у 8 человек — 4-я стадия.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате экспертного класса MasterScreen производства E. Jaeger (Германия) в соответствии со стандартами качественного измерения Европейского респираторного и Американского торакального обществ. Всем пациентам выполняли плетизмографию тела с определением общего и эффективного бронхиального сопротивления; внутригрудного объема газа, который соответствует функциональной остаточной емкости легких; остаточного объема легких; общей емкости легких; жизненной емкости легких вдоха и выдоха; объема форсированного выдоха за 1-ю с; отношения объема форсированного выдоха за 1-ю с к форсированной жизненной емкости легких. Анализировали следующие показатели: общую емкость легких (ОЕЛ), функциональную остаточную емкость легких (ФОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), жизненную емкость легких вдоха (ЖЕЛ<sub>вд</sub>). В структуре общей емкости легких рассчитывали и анализировали отношение функциональной остаточной емкости к общей емкости легких (ФОЕЛ/ОЕЛ), отношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), отношение жизненной емкости легких вдоха к общей емкости легких (ЖЕЛ<sub>вд</sub>/ОЕЛ). Для оценки полученных результатов использовали стандарты измерения легочных объемов Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS, 1995). Значения представляли в процентах от должной величины [6]. Признаками рестриктивных нарушений вентиляции считали снижение общей емкости легких либо одного или нескольких ее компонентов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема или жизненной емкости легких вдоха).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. При нормальном распределении количественных признаков результаты представляли в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, или при числе наблюдений менее 10 результаты представляли в виде исходных данных или медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 ( $Me (Q_1-Q_3)$ ). Сравнение двух независимых групп проводили с использованием критериев Стьюдента или Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ показателей функции внешнего дыхания выявил наличие изменений в общей емкости легких у 55% пациентов со спондилоартритами (16 человек из 29). При анализе данных пациентов с изменениями объемных показателей легких было обнаружено, что ФОЕЛ отличалась от нормы у 69% пациентов (11 человек). В 44% случаев выявлены изменения со стороны ООЛ и ЖЕЛ<sub>вд</sub> (по 7 человек соответственно). ОЕЛ была за пределами нормальных значений у 31% пациентов (5 человек) (рисунок 1).

Для сравнительного анализа все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу ( $n = 16$ ) были включены пациенты с изменениями объемных показателей легких, во 2-ю группу ( $n = 13$ ) — пациенты с неизменными показателями легочных объемов и емкостей. Статистически значимых различий между группами по полу ( $p = 0,908$ ), возрасту ( $p = 0,701$ ), длительности заболевания ( $p = 0,396$ ), активности заболевания ( $p = 0,259$ ) и рентгенологической стадии болезни ( $p = 0,741$ ) выявлено не было.

При сравнении групп были обнаружены статистически значимо меньшие средние значения ФОЕЛ, ООЛ и ОЕЛ в 1-й группе. По уровню средних значений показателя ЖЕЛ<sub>вд</sub> статистически значимых различий между группами получено не было. Среднее значение ФОЕЛ в 1-й группе находилось на уровне умеренного снижения, остальные показатели в обеих группах были в пределах нормы (таблица 1).

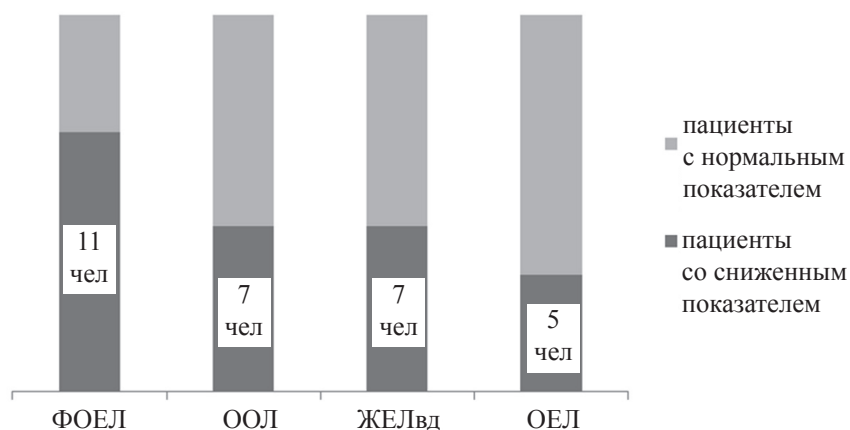


Рисунок 1. — Число пациентов со спондилоартритами с изменениями легочных объемов и емкостей

Таблица 1. — Сравнение 2-х групп пациентов со спондилоартритами по показателям легочных объемов и емкостей

Показатель	1-я группа (n = 16) M±m, %	2-я группа (n = 13) M±m, %	p
ФОЕЛ	75 ± 5	113 ± 6	0,001*
ООЛ	86 ± 3	122 ± 4	0,001*
ОЕЛ	89 ± 3	104 ± 3	0,004*
ЖЕЛвд	91 ± 1	97 ± 2	0,344

Примечание — \* — Статистически значимые различия.

Таким образом, у 55% пациентов со спондилоартритами были выявлены нарушения вентиляции по рестриктивному типу, которые заключались в умеренном снижении ФОЕЛ (75% от должной величины). Функциональная остаточная емкость легких представляет собой сумму резервного объема выдоха и остаточного объема легких и отражает возможности сжатия реберного каркаса грудной клетки. Уменьшение ФОЕЛ при нормальных значениях ООЛ, ОЕЛ и ЖЕЛвд у данной категории пациентов может служить признаком внелегочной причины рестрикции, а именно ограничения экскурсии грудной клетки на выдохе.

Для определения степени выявленных нарушений у пациентов со сниженными показателями легочных объемов и емкостей медианы значений объемных показателей легких были вычислены отдельно в 1-й группе (таблица 2). Анализ значений легочных объемов и емкостей у пациентов с их изменениями выявил нарушения в виде значительного снижения ФОЕЛ и ООЛ и умеренного снижения ЖЕЛвд и ОЕЛ. Изолированное снижение ФОЕЛ или ООЛ отмечено у 5 и 3-х человек соответственно, снижение ФОЕЛ в сочетании со снижением ООЛ или ЖЕЛвд выявлено у 4-х человек. Снижение трех показателей (ФОЕЛ, ОЕЛ и ООЛ или ЖЕЛвд) наблюдалось у 2-х пациентов. Одновременное снижение четырех показателей выявлено у 2-х пациентов.

Таблица 2. — Значения легочных объемов и емкостей у пациентов со спондилоартритами (1-я группа)

Показатель	Me (Q1–Q3), %
ФОЕЛ	64 (56–75), n = 11
ООЛ	62 (43–76), n = 7
ЖЕЛвд	73 (70–79), n = 7
ОЕЛ	75 (71–76), n = 5

Выявленные рестриктивные нарушения вентиляции у пациентов со спондилоартритами могут оказывать влияние на структуру общей емкости легких, изменяя процентное соотношение составляющих ее объемных компонентов. При анализе обнаружилось наличие изменений структуры общей емкости легких у всех пациентов со спондилоартритами. Эти изменения заключались в уменьшении доли функциональной остаточной емкости и жизненной емкости вдоха в общей емкости легких. Средние значения показателей ФОЕЛ/ОЕЛ и ЖЕЛвд/ОЕЛ находились на уровне умеренного снижения (47±2 и 68±2 соответственно). Среднее значение показателя ООЛ/ОЕЛ было в норме (30±1). Сравнительный анализ 2-х групп пациентов обнаружил статистически значимые различия между группами по показателю ФОЕЛ/ОЕЛ, его значение было умеренно снижено в 1-й группе. Средние значения ЖЕЛвд/ОЕЛ в обеих группах также находились на уровне умеренного снижения, но статистически значимых различий не достигли. Среднее значение ООЛ/ОЕЛ в 1-й группе было в норме, во 2-й группе — умеренно выше нормы (таблица 3).

Таблица 3. — Сравнение 2-х групп пациентов со спондилоартритами по структуре общей емкости легких

Показатель	1-я группа (n = 16) M±m, %	2-я группа (n = 13) M±m, %	p
ФОЕЛ/ОЕЛ	42±2	53±1	0,001*
ООЛ/ОЕЛ	28±2	33±1	0,112
ЖЕЛ <sub>Вд</sub> /ОЕЛ	71±2	66±2	0,121
Примечание — * — Статистически значимые различия.			

Полученные результаты процентных соотношений объемных компонентов общей емкости легких подтверждают предположение об изменениях в ее структуре, обусловленных рестриктивными нарушениями вентиляции. У пациентов со спондилоартритами мы наблюдаем уменьшение доли функциональной остаточной емкости и жизненной емкости вдоха в структуре общей емкости легких. Соотношение ООЛ/ОЕЛ остается нормальным или умеренно повышенным. Подобные результаты также могут являться признаком участия костного каркаса грудной клетки в механизме рестрикции.

**Заключение.** Исследование легочных объемов и емкостей с анализом структуры общей емкости легких у пациентов со спондилоартритами позволило сделать следующие выводы:

1. У 55% пациентов со спондилоартритами выявлены нарушения вентиляции по рестриктивному типу в виде снижения функциональной остаточной емкости легких умеренной степени.
2. Снижение функциональной остаточной емкости легких как показателя дыхательной экскурсии грудной клетки явилось признаком внелегочной причины рестрикции у пациентов со спондилоартритами.
3. Рестриктивные нарушения вентиляции у пациентов со спондилоартритами оказывали влияние на структуру общей емкости легких, уменьшая в ней долю функциональной остаточной емкости и жизненной емкости легких. Доля остаточного объема в общей емкости легких не изменилась, что также указывает на внелегочную причину рестрикции у данной категории пациентов.

#### Литература

1. Агабабова, Э.Р. Избранные лекции по клинической ревматологии / Э.Р. Агабабова; под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — 270 с.
2. Рудой, А.С. Современные подходы к диагностике и лечению спондилоартритов: учеб.-метод. пособие / А.С. Рудой, Т.А. Нехайчик, А.А. Бова. — Минск: БГМУ, 2015. — 108 с.
3. Body plethysmography — its principles and clinical use / C.P. Crieie [et al.] // Respir. Med. — 2011. — Vol. 105, № 7. — P. 957–958.
4. Каменева, М.Ю. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений / М.Ю. Каменева, А.В. Тишков, В.И. Трофимов // Пульмонология. — 2015. — № 3. — С. 38–41.
5. Медицинская реабилитация / В.М. Боголюбов [и др.]; под ред. В.М. Боголюбова. — М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2010. — 416 с.
6. ATS/ERS task force: standardization of lung function testing / V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 3. — P. 511–522.

## TOTAL LUNG CAPACITY COMPONENTS RATIO IN PATIENTS WITH SPONDYLARTHRISES

*Fedorovich S.E*

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

Spine affection in patients with spondylarthritides results in restriction of respiratory function, which contributes to its limitation. The study was aimed to assess total lung capacity components ratio in patients with spondylarthritides. The research involved 29 patients with spondylarthritides. Lung volumes and capacities measurement was performed by body plethysmography. Fifty five percent of patients reported a mild to moderate degree of restrictive type of ventilation disorders in combination with the change in the total lung capacity components ratio.

**Keywords:** spondylarthritides, body plethysmography, total lung capacity components ratio.

Поступила 06.06.2016

## К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТОВ СОДЕРЖАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ, ОБОСНОВАННЫХ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

*Шевчук Л.М., Соколов С.М., Ганькин А.Н., Гриценко Т.Д., Просвирякова И.А., Пшегорода А.Е.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Основой управления качеством атмосферного воздуха являются гигиенические регламенты, значительное число которых в настоящее время требует пересмотра. Установлено, что оценка риска является

ключевым элементом в определении стандартов, касающихся безопасности атмосферы, и должна проводиться с учетом структурированного подхода, включающего идентификацию опасности, оценку экспозиции, оценку зависимости «доза-ответ», а также характеристику риска.

**Ключевые слова:** качество атмосферного воздуха, гигиенические регламенты, оценка риска, период осреднения, величина risk-based норматива.

**Введение.** Концепция национальной стратегии устойчивого развития Республики Беларусь декларирует важнейшую составляющую прогресса — охрану и укрепление здоровья людей, снижение риска, связанного с вредным воздействием факторов окружающей среды. Предотвратить угрозу здоровью людей со стороны многообразных неблагоприятных физических, химических, биологических и социальных факторов становится возможным путем разработки научно обоснованных эколого-гигиенических стандартов качества среды обитания, гигиенических требований и рекомендаций, высокоэффективных технологий профилактической направленности. В числе указанных задач особое место занимает определение и совершенствование гигиенических основ управления качеством окружающей среды в целом и атмосферного воздуха в частности [1]. При этом охрана атмосферного воздуха рассматривается в качестве наивысшего приоритета для стран Европы (Декларация министров по окружающей среде и здравоохранению в Европе, Лондон, 1991).

Основой управления качеством атмосферного воздуха являются гигиенические нормативы содержания токсических химических веществ на уровне, безвредном для здоровья человека [2]. Однако, по данным некоторых исследователей, значительное число гигиенических нормативов, установленных в предшествующие годы, требуют пересмотра. Кроме того, применяемые предельно допустимые концентрации (ПДК) не всегда обоснованы по эффектам, связанным со здоровьем. Так, 30% ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест установлены по рефлекторным реакциям человека [3]. В этой связи использование действующих гигиенических нормативов в качестве критериев оценки риска здоровью возможно только в случае регламентации химических веществ по резорбтивному или рефлекторно-резорбтивному критериям вредности.

Для практической оценки степени опасности загрязнения атмосферы используются максимальные разовые и среднесуточные предельно допустимые концентрации, которые, однако, не в полной мере отражают ингаляционное воздействие химических соединений в течение всей жизни и не могут быть применены в рамках оценки риска здоровью, где необходимо использование величин, учитывающих безопасность пожизненного воздействия.

Соответствующие стандарты, применение которых возможно при оценке риска здоровью, могут быть получены в результате установления risk-based нормативов, имеющих среднегодовое осреднение.

Risk-based норматив — норматив, установленный с учетом величины риска здоровью.

**Цель работы** — разработка гигиенических регламентов в атмосферном воздухе с учетом критериев риска для здоровья населения.

**Материалы и методы.** Согласно международной методологии оценки риска здоровью, на первом этапе проводится идентификация опасности по системе критериев, включающих определение приоритетных компонентов химического загрязнения воздуха, возможных путей поступления в организм и ответов с его стороны. Критерии определения приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха при хроническом поступлении в организм включают данные о токсичности и опасности химических соединений, присутствии в международных и национальных списках приоритетных загрязнителей, массе выбросов, распространенности в объектах окружающей среды численность населения, подверженного воздействию.

Важнейшим этапом оценки риска здоровью является выявление источников загрязнения атмосферного воздуха. На данном этапе проводится сравнительный анализ данных инструментальных замеров и результатов расчетов рассеивания, т. к. для зонирования территории населенного пункта необходимы данные о пространственном распределении концентраций загрязняющих веществ по всей исследуемой территории.

Для решения задачи используется модель аппроксимации коэффициентов соответствия (формула 1).

$$K_i = \frac{C_i^r}{C_i^f}, \quad (1)$$

где  $i$  — номер поста;

$C_i^r$  — расчетные концентрации загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений;

$C_i^f$  — фактическая концентрация загрязняющего вещества на  $i$ -м посту наблюдений.

Для интерполяции данных проводят процедуру триангуляции расчетных точек, равномерно распределенных по территории населенного пункта. В качестве метода триангуляции используется триангуляция Делоне, позволяющая разбить пространство внутри постов наблюдения на треугольники [4]. Для получения верифицированных данных о концентрации вредного вещества проводится аппроксимация коэффициента соответствия. Указанный метод верификации позволяет добиться сопряжения расчетных данных, полученных с использованием Методики расчета концентраций в атмосферном воздухе вредных веществ, содержащихся в выбросах предприятий ОНД-86 и реальных концентраций загрязняющих веществ, полученных с постов наблюдения [5].

Далее на этапе оценки экспозиции проводится количественное определение поступления токсиканта с атмосферным воздухом в организм в реальных условиях по формуле 2.



$$TRD = C \times IR \times ED, \quad (2)$$

где TRD — величина потенциальной дозы, мг/сут;  
 C — концентрация загрязняющего вещества, мг/м<sup>3</sup>;  
 IR — величина поступления;  
 ED — продолжительность воздействия, лет.

Процедура оценки зависимости «экспозиция-ответ» позволяет устанавливать связь между экспозицией исследуемого химического соединения и риском нарушений функции органов и систем организма с учетом степени их выраженности [6]. При моделировании зависимости «экспозиция-ответ» в рамках оценки канцерогенного риска используется принцип пороговости действия, согласно которому негативные эффекты со стороны здоровья проявляются, начиная с реперного уровня. Установление реперного уровня содержания поллютантов в атмосфере проводится по результатам поперечного эпидемиологического исследования состояния здоровья детей, проживающих в населенном пункте. Состояние здоровья оценивается с использованием многолетних сведений об обращаемости за медицинской помощью. В качестве реперного уровня содержания поллютанта в атмосфере принимается величина, соответствующая 95% доверительной границе полученной модели.

В качестве меры экспозиции используется, как правило, потенциальная доза или величина поступления. Кроме того, для оценки зависимости «экспозиция-ответ» могут использоваться множественные эволюционные модели, отражающие влияния комплекса химических соединений на риск развития различных нарушений здоровья. Эволюционные модели строятся на базе существующих математических моделей или полученных в результате региональных эпидемиологических исследований с учетом конкретных условий загрязнения атмосферы [7]. Эмпирические значения коэффициентов эволюционных уравнений, установленные по результатам парного моделирования, учитывают тяжесть исходов заболеваний, а также степень функциональных нарушений критических органов (система рекуррентных уравнений учитывает накопление риска неканцерогенных эффектов на критические органы за счет действия химических веществ), формула 3 [7].

$$R_{t+1}^i = R_t^i + (\alpha_i R_t^i + \sum_j \Delta R_t^{ij}) C, \quad (3)$$

где  $R_{t+1}^i$  — риск нарушений  $i$ -й системы организма в момент времени  $t+1$ ;  
 $R_t^i$  — риск нарушений  $i$ -й системы организма в момент времени  $t$ ;  
 $\alpha_i$  — коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин;  
 C — временной эмпирический коэффициент.

Характеристика риска на базе эволюционных моделей осуществляется в виде следующих этапов:

- обобщение результатов оценки экспозиции и зависимостей «экспозиция-ответ»;
- установление реперных уровней экспозиции и расчет значений риска для отдельных видов нарушений здоровья;
- расчет риска нарушений здоровья при воздействии химических веществ.

Риск нарушения здоровья, связанный с воздействием химических веществ ( $R_t$ ) рассчитывается по формуле 4:

$$R_t = 1 - \prod_{i=1}^r (1 - R_t^i), \quad (4)$$

где  $R_t^i$  — риск развития нарушений  $i$ -й критической системы при воздействии химических факторов.

**Результаты и их обсуждение.** В последние годы в качестве альтернативы концепции гигиенического нормирования рассматривают концепцию риска, имеющую существенное преимущество по сравнению с концентрацией гигиенического нормирования. На сегодняшний день оценка риска становится ключевым элементом в установлении стандартов, касающихся безопасности атмосферного воздуха [7].

Разработка стандартов качества атмосферы по критериям оценки риска проводится с применением структурированного подхода, включающего идентификацию опасности, оценку экспозиции, зависимости «доза-ответ», а также характеристику риска.

При обосновании стандартов качества атмосферы применены следующие основные принципы, изложенные Всемирной организацией здравоохранения: а) использование стандартов содержания поллютантов в атмосферном воздухе не должно создавать риск для здоровья населения; б) критический эффект со стороны здоровья должен устанавливаться с учетом наиболее чувствительных групп населения; в) разработанные стандарты должны быть обоснованными и реальными для выполнения, а также должны учитывать безопасность пожизненного воздействия.

Как отмечено выше, соответствующие стандарты, использования которых возможно при оценке риска, могут быть получены в результате установления risk-based нормативов, имеющих среднегодовое осреднение.

Установление значений risk-based нормативов содержания химических агентов в атмосферном воздухе необходимо проводить на основе реперного уровня и величины фактора неопределенности. При этом выбор значений фактора неопределенности должен основываться на внутривидовой экстраполяции; распространении данных, полученных в условиях относительно непродолжительного воздействия на более длительные экспозиции; влиянии на развивающийся организм; экстраполяции с одного пути поступления на другой, переход от минимальной к полной базе данных.

С целью минимизации неопределенности в ходе установления величины risk-based стандарта содержания поллютанта в атмосфере проводится моделирование эволюций риска, считающееся одним из наиболее адекватных методов для решения задач прогнозирования и оценки вероятного воздействия факторов среды обитания на здоровье населения.

В основе анализа в данной работе были использованы действующие в Республике Беларусь нормативы предельно допустимых концентраций и ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных пунктов и мест массового отдыха населения, утверждение постановлением Министерства здравоохранения 30 декабря 2010 г. и классы опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, утверждение постановлением Министерства здравоохранения 21 декабря 2010 г. Так, классы опасности установлены для 680 химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, из них 41,5% соединений являются умеренно опасными (3-й класс), 28,4 % — высокоопасными (2-й класс), 23,5 % — малоопасными (4-й класс) и 6,6 % — чрезвычайно опасными (1-й класс). При этом только 29,9% нормативов имеют резорбтивный лимитирующий показатель вредности.

ОБУВ в атмосферном воздухе утвержден для 1431 загрязняющего химического соединения, ПДК — для 654, из которых у 21,3 % установлена только максимальная разовая ПДК. Для 18 загрязняющих химических веществ, имеющих в качестве норматива ОБУВ, установлен класс опасности.

**Заключение.** В дальнейшем, в ходе моделирования зависимости «концентрация токсиканта – ответ» в атмосфере необходимо рассматривать нозологические формы болезней адекватные повреждающему действию поллютанта и соответствующие критическим органам и системами для условия хронической ингаляции вредного вещества. Расчет окончательной величины risk-based норматива для изучаемого вещества должен опираться на установленную по результатам эволюционного моделирования недействующую концентрацию и суммарный коэффициент неопределенности.

Таким образом, основным направлением разработки гигиенических регламентов в атмосферном воздухе, обоснованных по критериям риска для здоровья является разработка risk-based нормативов, учитывающих среднегодовой период осреднения, с использованием эпидемиологических методов исследования.

#### Литература

1. Современные проблемы совершенствования системы гигиенического нормирования факторов среды обитания человека / С.М. Соколов [и др.] // Мед. новости. — 2000. — № 8. — С. 21–24.
2. Методические подходы к оценке риска воздействия разнообразных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.В. Трусов, П.З. Шур // Анализ риска здоровью. — 2012. — № 1. — С. 15–22.
3. Проблемы прогнозирования и оценки общей химической нагрузки на организм человека с применением компьютерных технологий / С.М. Новиков [и др.] // Гигиена и санитария. — 1997. — № 4. — С. 3–8.
4. Скворцов, А.В. Триангуляция Делоне и ее применение / А.В. Скворцов. — Томск : Изд-во Томск. ун-та, 2002. — 128 с.
5. Май, И.В. Сопряжение данных инструментальной и расчетной оценки качества атмосферного воздуха г. Перми для задач эколого-гигиенического зонирования территории / И.В. Май, С.П. Вековщина, В.М. Чигвинцев // Вестн. Пермск. ун-та. Биология. — 2010. — № 2. — С. 60–69.
6. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под. ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. — М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. — 408 с.
7. Методические подходы к разработке гигиенических нормативов, обоснованных по критериям риска для здоровья и их реализация на примере содержания марганца в атмосферном воздухе / Н.В. Зайцева [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2014. — № 1. — С. 14–19.

## TOWARDS THE DEVELOPMENT OF THE HYGIENIC REGULATIONS OF TOXIC SUBSTANCES IN THE AIR, BASED ON HEALTH RISK CRITERIA

*Shevchuk L.M., Sokolov S.M., Gankine A.N., Gritsenko T.D., Prosviryakova I.A., Pshegroda A.E.*

*Republican Unitary Enterprise “The Scientific & Practical Center of Hygiene”, Minsk, Republic of Belarus*

The bases for air quality management are the hygiene regulations, a significant number of which now requires revision. It was found that the risk assessment is a key element in the definition of standards regarding air safety and should take into account a structured approach that includes hazard identification, exposure assessment, assessment based “dose-response”, and risk characterization.

**Keywords:** air quality, hygiene regulations, risk assessment, the averaging period, the value of risk-based standard.

Поступила 18.05.2016

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ТЕСТ-МОДЕЛИ  
TETRAHYMENA PYRIFORMIS БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ  
КОНСЕРВОВ МЯСНЫХ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ**

Бондарук А.М., Свинтилова Т.Н., Журихина Л.Н., Долгина Н.А., Цыганков В.Г.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Разработан и апробирован метод биологической оценки на тест-модели *Tetrahymena pyriformis* консервов мясных для детского питания, учитывающий суточное потребление данного продукта детьми раннего возраста.

Разработанный метод позволяет оценить безвредность и биологическую ценность детского питания на мясной основе. Под безвредностью в данном исследовании понимают отсутствие в составе продукта контаминантов, которые могут оказывать повреждающее действие на культуру *Tetrahymena pyriformis*.

**Ключевые слова:** консервы мясные для детского питания, пюре из говядины, пюре из мяса кролика, пюре из цыпленка, биологическая ценность, безвредность, методы оценки, *Tetrahymena pyriformis*.

**Введение.** В последнее время экологическая ситуация в различных регионах мира ухудшилась. Это связано с развитием промышленности, дальнейшей урбанизацией, использованием многочисленных удобрений, ядохимикатов в растениеводстве, использованием кормов с различными добавками для сельскохозяйственных животных.

В связи с этим получение экологически чистого сырья для производства продуктов детского питания является крайне важной проблемой. Разработка на основе биотестирования методов оценки биологической ценности и безвредности пищевой продукции и использование этих методов в системе государственного санитарного надзора и контроля в области обеспечения качества и безопасности пищевой продукции для детского питания своевременна и актуальна.

Одно из преимуществ *Tetrahymena pyriformis* как объекта биотестирования состоит в том, что она может быть использована для одновременного определения как безвредности, так и биологической ценности пищевой продукции [1].

**Цель работы** — разработка и апробация методов оценки на тест-модели *Tetrahymena pyriformis* биологической ценности и безвредности детского питания на мясной основе.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись консервы мясные для детского питания:

- пюре из говядины гомогенизированное стерилизованное для детского питания с 6 мес. производства Республики Беларусь. Состав: мясо говядины, мясной бульон, мука рисовая (5%), масло растительное, масло МEG-3;

- пюре из мяса кролика гомогенизированное стерилизованное для детского питания с 6 мес. производства РФ. Состав: мясо кролика, мука рисовая, масло растительное кукурузное рафинирование дезодорированное, вода питьевая;

- пюре из цыпленка гомогенизированное стерилизованное для детского питания с 6 мес. производства РФ. Состав: мясо цыпленка, рис, масло подсолнечное, вода.

Осуществлен расчет содержания детских мясных консервов в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*, исходя из фактической пищевой ценности исследуемого продукта, а также с учетом коэффициента экстраполяции для детей 6 мес. (5000) [2, 3].

Содержание пюре из говядины в концентрациях 11,0; 22,0 и 44,0 мг/мл, пюре из мяса кролика в концентрациях 8,25; 16,5 и 33,0 мг/мл, пюре из цыпленка в концентрациях 7,1; 14,25; 28,5 и 57,0 мг/мл обеспечивает содержание белка в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis* 1; 2; 4 мг/мл, необходимых для расчета биологической ценности продукта, и соответствуют суточному потреблению данных продуктов детьми в возрасте 6 мес. (таблица 1).

Таблица 1. — Состав среды культивирования *Tetrahymena pyriformis* на основе мясных консервов для детского питания

Концентрация гомогената, мг/мл	Белки, мг/мл	Жиры, мг/мл	Углеводы, мг/мл	ЭЦ, кал/мл
Пюре из говядины				
11,0	1,00	1,05	0,44	15,40
22,0	2,00	2,09	0,88	30,80
44,0	4,00	4,18	1,76	61,60
Пюре из мяса кролика				
8,25	1,00	0,40	0,33	8,90

Окончание таблицы 1

Концентрация гомогената, мг/мл	Белки, мг/мл	Жиры, мг/мл	Углеводы, мг/мл	ЭЦ, кал/мл
16,5	2,00	0,80	0,65	17,80
33,0	4,00	1,60	1,30	35,60
Пюре из цыпленка				
7,1	0,50	0,64	0	9,80
14,3	1,00	1,28	0	19,50
28,5	2,00	2,57	0	39,10
57,0	4,00	5,13	0	78,10

Исследуемый продукт являлся единственным источником пищевых веществ в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis*.

Стандартными средами культивирования при определении биологической ценности являлась питательная среда, содержащая полноценный белок (пептон), углеводы (глюкозу), хлорид натрия, сухой дрожжевой экстракт (источник натуральных витаминов), подсолнечное масло.

Подготовка проб к анализу осуществлялась с соблюдением правил асептики.

Безвредность мясных консервов исследовали на протяжении жизненного цикла популяции *Tetrahymena pyriformis*. Осуществляли визуальный анализ состояния одноклеточных организмов, графический анализ кривой роста популяции и математический анализ основных показателей жизнедеятельности популяции (константа мгновенной скорости роста, время генерации, число поколений, численность популяции), культивируемой в среде, содержащей исследуемые образцы продуктов, определяли биотический потенциал (БП) популяции.

Биологическую ценность мясных консервов для детского питания оценивали по отношению к стандартной среде культивирования. Определяли показатели: коэффициент эффективности белка (КЭБ), стандартизованная относительная биологическая ценность (СОБЦ) по отношению к стандартному белку в %. Учитывались результаты определения скорости роста, биотического потенциала, численности популяции *Tetrahymena pyriformis* на всех этапах жизненного цикла. При расчете показателей биологической ценности консервов принималось во внимание отсутствие каких-либо вредных воздействий продукта на *Tetrahymena pyriformis*.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с определением средней арифметической каждого вариационного ряда, среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки, коэффициента вариации и критерия Стьюдента. При уровне значимости  $<0,05$  различия средних арифметических показателей безвредности и биологической ценности считались статистически достоверными [4].

**Результаты и их обсуждение.** Визуальный анализ состояния популяции *Tetrahymena pyriformis*, произрастающей в среде культивирования, содержащей исследованные консервы мясные для детского питания, не выявил каких-либо морфологических и функциональных нарушений у отдельных особей. В среде культивирования на основе пюре из цыпленка инфузории имели более удлиненную форму, чем в среде культивирования на основе остальных пюре. Гибели организмов на протяжении жизненного цикла популяции в среде, содержащей пюре из говядины и пюре из кролика, не наблюдалось. В среде на основе пюре из цыпленка в стационарной фазе роста (96 ч) в концентрации 28,5 мг/мл отмечалась гибель организмов на уровне 54%.

Анализ показателей жизнедеятельности популяции *Tetrahymena pyriformis*, культивировавшейся в среде на основе консервов мясных для детского питания, выявил, что в лаг-фазе наблюдается выраженное стимулирование процессов жизнедеятельности инфузорий в среде на основе пюре из говядины на всех концентрациях относительно двух других пюре. При содержании белка 1 и 2 мг/мл численность популяции в среде, содержащей пюре из цыпленка, увеличилась на 138 и 42% соответственно относительно пюре из кролика, а при содержании белка 4 мг/мл, наоборот, уменьшилась на 95% ( $p < 0,05$ ). Через 48 ч инкубации при содержании белка 1 и 2 мг/мл наблюдается выраженное ингибирование жизненного потенциала популяции в среде на основе пюре из кролика относительно пюре из цыпленка и на всех концентрациях относительно пюре из говядины. В фазе замедленного роста в средах на основе пюре из говядины и цыпленка при концентрациях белка 1 и 4 мг/мл значимых различий в показателях жизнедеятельности инфузорий не наблюдалось, тогда как при содержании белка 2 мг/мл численность популяции была выше на 16% в среде, содержащей пюре из цыпленка ( $p < 0,05$ ). Численность популяции в среде на основе пюре из кролика была достоверно ниже остальных консервов на всех концентрациях. Через 96 ч инкубации при содержании белка 2 мг/мл численность популяции не имела статистически значимых различий в средах на основе пюре из цыпленка и кролика, на остальных концентрациях наблюдалось ингибирование показателей жизнедеятельности популяции в среде на основе кролика относительно других пюре. При концентрациях белка 1 и 4 мг/мл численность инфузорий в средах на основе пюре из говядины и цыпленка не отличалась, тогда как при 2 мг/мл численность популяции в среде, содержащей пюре из говядины, была на 104% выше ( $p < 0,05$ ) (рисунок).

Таким образом, культивирование *Tetrahymena pyriformis* в средах, содержащих консервы мясные для детского питания, выявило выраженное ингибирование жизненных процессов *Tetrahymena pyriformis* в среде на основе пюре из кролика (рисунок).

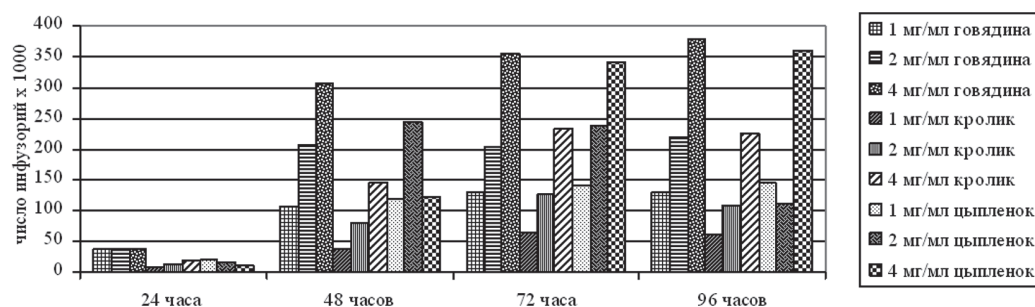


Рисунок — Динамика роста популяции *Tetrahymena pyriformis* в среде культивирования на основе консервов мясных для детского питания

Биотический потенциал популяции, культивировавшейся в среде, содержащей пюре из мяса кролика, был достоверно ниже данного показателя для среды на основе пюре из говядины во всех исследованных концентрациях на всех этапах жизненного цикла популяции *Tetrahymena pyriformis* и составлял от 24 до 70% ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. — Биотический потенциал *Tetrahymena pyriformis*, культивировавшейся в средах на основе консервов мясных для детского питания

Гомогенат (белок), мг/мл	Время экспозиции, ч				
	24	48	72	96	
«Пюре из говядины»					
11,0 (1)	0,78±0,014	1,10±0,027	0,90±0,054	0,67±0,012	
22,0 (2)	0,79±0,024	2,15±0,096	1,42±0,004	1,15±0,030	
44,0 (4)	0,77±0,012	3,21±0,035	2,46±0,071	1,98±0,010	
«Пюре из мяса кролика»					
8,25 (1)	0,19±0,017*	0,38±0,0*	0,45±0,023*	0,31±0,0*	
16,5 (2)	0,26±0,026*	0,83±0,012*	0,88±0,029*	0,56±0,012*	
33,0 (4)	0,41±0,010*	1,51±0,006*	1,61±0,023*	1,18±0,021*	
«Пюре из цыпленка»					
14,3 (1)	0,45±0,021**	1,24±0,018**	0,98±0,056***	0,77±0,050***	
28,5 (2)	0,34±0,009**	2,53±0,084**	1,65±0,029**	0,57±0,010*	
57,0 (4)	0,21±0,010**	1,27±0,065**	2,37±0,110***	1,87±0,063***	
Содержание белка, мг/мл	«Пюре из мяса кролика» в % к «Пюре из говядины»				
	1	24	35	50	46
	2	33	39	62	49
	4	53	70	65	60
	«Пюре из цыпленка» в % к «Пюре из говядины»				
	1	58	113	109	115
	2	43	118	116	50
	4	27	40	96	94
«Пюре из мяса кролика» в % к «Пюре из цыпленка»					
	1	42	31	46	40
	2	76	33	53	98
	4	195	119	68	63
Примечания:					
1 — * — статистически достоверные (при уровне значимости $< 0,05$ ) изменения БП <i>Tetrahymena pyriformis</i> в среде на основе «Пюре из мяса кролика» по отношению к «Пюре из говядины».					
2 — ** — статистически достоверные (при уровне значимости $< 0,05$ ) изменения БП <i>Tetrahymena pyriformis</i> в среде на основе «Пюре из цыпленка» по отношению к «Пюре из мяса кролика» и «Пюре из говядины».					
3 — *** — статистически достоверные (при уровне значимости $< 0,05$ ) изменения БП <i>Tetrahymena pyriformis</i> в среде на основе «Пюре из цыпленка» по отношению к «Пюре из мяса кролика».					

В сравнении со средой на основе мяса цыпленка этот показатель был выше только при содержании белка 4 мг/мл через 24 ч инкубации (195%) и через 48 ч (119%) ( $p < 0,05$ ). На всех остальных концентрациях и этапах жизненного цикла биотический потенциал среды на основе мяса кролика был ниже, чем среды, содержащей мясо цыпленка, и составлял от 31 до 76% ( $p < 0,05$ ) (таблица 2). Биотический потенциал в среде на основе пюре из цыпленка увеличился относительно этого показателя в среде на основе мяса говядины только через 48 ч при содержании белка 1 (113%) и 2 мг/мл (118%), а также через 72 ч при содержании белка 2 мг/мл (116%) ( $p < 0,05$ ) (таблица 2). При концентрациях белка 1 и 4 мг/мл через 72 и 96 ч инкубации статистически значимых различий между двумя средами не наблюдалось. На всех остальных концентрациях и этапах жизненного цикла данный показатель в среде на основе мяса цыпленка был достоверно ниже относительно мяса говядины и составлял от 27 до 58% ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

При расчете показателей биологической ценности консервов мясных для детского питания принималось во внимание отсутствие каких-либо проявлений вредного воздействия продукта на *Tetrahymena pyriformis*. При этом учитывались результаты определения скорости роста, биотического потенциала, численности популяции *Tetrahymena pyriformis* на этапах жизненного цикла. Показатели стандартизованной относительной биологической ценности рассчитывались и оценивались по отношению к Стандарту при уровне белка в пробах 4 мг/мл через 72 ч инкубации (таблица 3).

Таблица 3. — Биологическая ценность консервов мясных для детского питания по результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis*

Образец	КЭБ	СОБЦ
Стандарт	0,76±0,017	100±2
«Пюре из говядины»	0,89±0,027*	118±3,3*
«Пюре из мяса кролика»	0,58±0,009*	77±1,2*
«Пюре из цыпленка»	0,85±0,039*	113±5,2*

Примечание — \* — статистически достоверные изменения (при уровне значимости  $< 0,05$ ) показателей биологической ценности консервов мясных по отношению к Стандарту.

КЭБ консервы «Пюре из мяса кролика» снизился относительно Стандарта, в то время как усвояемость «Пюре из говядины» и «Пюре из цыпленка» была значительно выше показателей Стандарта ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

СОБЦ «Пюре из говядины» по отношению к Стандарту увеличилась на 18% ( $p < 0,05$ ), биологическая ценность «Пюре из цыпленка» превышала показатели Стандарта на 13% ( $p < 0,05$ ), тогда как этот показатель для консервы «Пюре из мяса кролика» составлял только 77% от Стандарта. Данные результаты свидетельствуют о высокой биологической ценности консервов «Пюре из говядины» и «Пюре из цыпленка».

**Заключение.** Разработан и апробирован экспресс-метод биологической оценки на тест-модели *Tetrahymena pyriformis* консервов мясных для детского питания, учитывающий суточное потребление данного продукта детьми раннего возраста.

Определена стандартная среда сравнения для расчета биологической ценности детского питания на мясной основе — это питательная среда, содержащая полноценный белок (пептон), углеводы (глюкозу), хлорид натрия, сухой дрожжевой экстракт (источник натуральных витаминов), подсолнечное масло.

Разработанный метод позволяет изучить безвредность и биологическую ценность детского питания на мясной основе, оценить изменение этих показателей в процессе технологической переработки, а также провести сравнительную оценку детского питания на основе различных видов сырья.

#### Литература

1. Богдан, А.С. Методические подходы к оценке на *Tetrahymena pyriformis* биологической ценности и безвредности пищевой продукции / А.С. Богдан, А.М. Бондарук, В.Г. Цыганков // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Г.Е. Косяченко. — Минск: РНМБ, 2013. — Вып. 22. — С. 247–251.
2. Богдан, А.С. Экстраполяция результатов оценки биологически активных веществ на *Tetrahymena pyriformis* на теплокровных животных и человека / А.С. Богдан // Актуальные проблемы научного обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и пути их реализации. — Минск, 2000. — С. 106–107.
3. Экспресс-методы оценки биологической ценности и безвредности пищевой продукции на *Tetrahymena pyriformis*: инструкция по применению № 035-1215: утв. 21.03.2016 / А.М. Бондарук [и др.]. — Минск, 2016. — 26 с.
4. Прозоровский, В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология. Биол. наркология. — 2007. — Т. 7, № 3-4. — С. 2000–2120.

### METHODOLOGICAL FEATURES OF RESEARCH OF BIOLOGICAL VALUE AND HARMLESSNESS OF CANNED MEAT BABY FOOD ON *TETRAHYMENA PYRIFORMIS*

Bondaruk A.M., Svintilova T.N., Zhurihina L.N., Dolgina N.A., Tsygankov V.G.

Republican Unitary Enterprise "The Scientific and Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

The method of a biological assessment of canned meat baby food on *Tetrahymena pyriformis*, considering the daily consumption of this product by young children, has been developed and approved.

The developed method allows to determine the biological value and harmlessness of meat-based child nutrition. Under the harmlessness of meat nutrition in this study understands the absence of contaminants in the product, which may have a damaging effect on the culture of *Tetrahymena pyriformis*.

**Keywords:** canned meat baby food, mashed beef, rabbit meat mash, chicken mash, biological value, harmlessness, methods of assessment, *Tetrahymena pyriformis*.

Поступила 06.06.2016

## МЕТОДИКА МИКРОВОЛНОВОГО РАЗЛОЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Вергун О.М.<sup>1</sup>, Боровикова Л.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Эссенциальные микроэлементы (Zn, Se, Fe, Cu, Mn и др.) являются эндогенными для человека, присутствие их в организме в микроколичествах необходимо и должно быть сбалансированным. При нарушении этого баланса, а также наличие условно токсических микроэлементов, солей тяжелых металлов в живом организме могут повлечь развитие патологических состояний, поэтому представляется необходимым количественная оценка элементарного состава. Поскольку микроэлементы находятся в связанном состоянии с белками крови и являются структурными компонентами клеток, то определить их количество возможно только полностью разрушив органическую структуру, для этого разработана методика подготовки проб биологических объектов (крови, мочи, волос) с помощью микроволновой минерализации.

**Ключевые слова:** микроэлементы и токсические металлы, микроволновая минерализация.

**Введение.** Количество металлов в организме современного человека зависит от биологических особенностей пола, возраста и индивидуальной чувствительности организма; строения и физико-химических свойств веществ, поступающих с пищей и водой, их количество; факторов внешней среды (температура, атмосферное давление, среда обитания). Возросшая нагрузка на организм, обусловленная широким производством вредных для человека химических продуктов, попадающих в окружающую среду, изменила иммунобиологическую реактивность населения, поэтому все чаще встает вопрос об определении количества микроэлементарного состава человеческого организма. Важным звеном является подготовка биологического материала как одной из сложных матриц. Задача эксперта состоит в умении выделить элемент, содержащийся в крайне низких концентрациях (мкг/л) из матрицы, при этом ничего не утратив. Ранее, когда для определения металлов и микроэлементов в организме использовались методы аналитической химии или дробный анализ [4], то для выделения металлов из биоматериала использовался метод минерализации или простого сжигания, при этом в ходе анализа свинец теряется до 42%, цинк — до 21%, марганец обнаруживается лишь в очень незначительном количестве, т. к. основная масса его — до 64% — терялась, соосаждаясь с железом и т. д. [2]. Сегодня к стадии пробоподготовки предъявляются такие требования, как скорость (эспрессность), минимальное влияние человеческого фактора, отсутствие потерь и загрязнений проб, воспроизводимость процедуры, автоматизация, документирование процесса, безопасность. Ситуацию коренным образом позволяет изменить современное микроволновое оборудование для полного разрушения органических веществ биологических объектов и сохранения микроэлементарного состава аналита [1].

Разработанная методика предназначена для подготовки крови, мочи и волос к исследованию с помощью микроволнового разложения биологического материала с использованием методом адсорбционной или эмиссионной спектрометрии на уровне концентраций соответствующей минимальному требуемому пределу обнаружения.

**Цель работы** — разработка методики микроволнового разрушения биологических объектов, обеспечивающей полное разрушение органических веществ с выделением микроэлементов и металлов для дальнейшей идентификации и количественного определения в организме человека.

В процессе разработки методики необходимо решить следующие задачи: подобрать температурные условия минерализации для крови, мочи и волос; установить режимы, микроволнового разрушения, обеспечивающие необходимую степень выделения определяемых веществ из биологической матрицы; установить порядок вскрытия тefлоновых патронов, минерализованных биообъектов;

**Материалы и методы.** Материалом исследования являются биологические жидкости человеческого организма: кровь, волосы, моча. Поскольку «металлические» яды способны накапливаться в организме и выводятся из организма в связанном виде в процессе биотрансформации постепенно, для мочи необходимы особые условия отбора материала: 100 мл из суточного сбора мочи. Кровь (4 мл) отбирается в пробирку с антикоагулянтом. При токсическом воздействии металлов на организм волосы (0,25 г) необходимо состричь с учетом периода взаимодействия с ксенобиотиками и скорости роста волос (окрашенные волосы значительно искажают результаты исследования).

- реактивы: стандартные образцы «ICP multi-element standard solution IV CertiPUR» 1000 mg/l (23 elements) компании Merck Millipore (Франция, Германия); азотная кислота 65% Iso для спектрального анализа компании Merck Millipore (Франция, Германия); перекись водорода 30% для спектрального анализа Aqueous Solution компании Merck Millipore (Франция, Германия); Деионизированная вода и с низким содержанием углерода;

- микроволновая печь «Milestone» START D (Microwave digestion system);

- весы лабораторные аналитические. Предел взвешивания не менее 210 г, класс точности 1, точность взвешивания не менее 0,00001 г (0,01 мг). Допускается использование средств измерения с аналогичными или лучшими метрологическими характеристиками. Средства измерения должны прошли метрологическую поверку в установленные сроки.

- лабораторная посуда: цилиндры мерные лабораторные на 10; 50 и 100 мл; дозатор переменного объема (Thermo scientific) вместимостью 0,1; 0,5; 1; 2; 5 мл; пипетка для отбора растворителей (Колор); шприцы медицинские вместимостью 5 мл (ТУ ВУ 400063552.001-2005); пробирки на 15 и 10 мл (ГОСТ 1770-74); виалы (герметичные флаконы) на 2 мл и 1 мл, Shimadzu (Япония); тефлоновые стаканы Shimadzu (Япония).

Условия для подготовки проб: для получения конечного результата необходимо обеспечить следующие стандартные условия в помещениях лаборатории: температура воздух —  $+20\pm 5$  С; атмосферное давление — 84–106,7 кПа (630–800 мм рт. ст.); влажность воздуха  $70\pm 5$  % при  $20\pm 2$ °С; напряжение питающей сети  $230\pm 23$  В; частота переменного тока  $50\pm 1$  Гц. Или иных обоснованных условиях выполнения измерений, если это требуется.

**Результаты и их обсуждение.** Среди ксенобиотиков важное место занимают тяжелые металлы и их соли, которые в больших количествах выбрасываются в окружающую среду. Основным путем поступления тяжелых металлов в организм является желудочно-кишечный тракт, который наиболее уязвим к действию техногенных экотоксикантов. В силу этого на токсическое действие металлов, как и других ядов, большое значение имеют их транспорт, распределение, способность накапливаться в определенных органах и тканях, концентрация в месте действия, метаболизм, скорость и пути выделения [3].

Вопросы метаболизма ядов, имеющие большое значение для понимания действия органических веществ, мало изучены в отношении металлов. Однако некоторые данные о превращении металлов в живом организме все же имеются. Известны происходящие в организме восстановительные процессы, при которых металлы и неметаллы из состояния высшей валентности переходят в состояние низшей валентности. Резорбция и распределение, а также выделение металлов, как и вообще экзогенных ядов, в конечном итоге схематически представляют как ряд процессов распределения между внешней средой и биосредами. Соли металлов как хорошо растворимые и диссоциирующие соединения, попадая в организм, распадаются на ионы. Скорость и полнота резорбции зависят от соотношения между ионизированной и неионизированной частью молекулы. Металлы высшей валентности и т. н. тяжелые металлы, склонные к образованию очень трудно растворимых гидроокислов, фосфатов, альбуминов или весьма стойких комплексов, плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта или при любых других путях введения. Поэтому важно правильно выбрать объект исследования и комплексно исследовать концентрацию металлов в различных биосредах.

В химико-токсикологической лаборатории УЗ «ГК БСМП» г. Минска на имеющемся в наличии атомно-абсорбционном спектрофотометре АА-6300 «Shimadzu Corporation» при микроволновом разложении биоматериала выполнены исследования на следующие микроэлементы: марганец, цинк, мышьяк, олово, барий, таллий (таблица 1).

Таблица 1. — Количество выполненных анализов за период 2012–2015 гг.

Год	Количество доставленных биопроб	Количество исследований по микроэлементам					
		марганец Mn	цинк Zn	мышьяк As	олово Sn	барий Ba	таллий Tl
2012	6	3	5	3	2	3	1
2013	75	39	47	70	43	31	57
2014	81	76	77	80	6	72	63
2015 (5 мес.)	25	19	23	19	4	19	21
Итого	187	137	152	172	55	125	142

При традиционной минерализации смесью концентрированных серной и азотной кислотами и микроволновым разрушением проб оказалось потеря марганца, цинка и бария, при микроволновом разрушении биоматрицы потерь не наблюдалось.

Достоверность спектрального анализа определяется многими факторами, наиболее существенными из которых являются подготовка и ввод образцов, а также чистота используемых реагентов и посуды. Высокотехнологичные, производительные современные спектральные приборы атомной абсорбции и атомной эмиссии с индуктивно-связанной плазмой требуют качественно подготовленные, очищенные, сконцентрированные пробы для исследования, а традиционные методы — минерализация кислотами или сухое озоление — устарели и дав-



но не соответствуют уровню спектрального оборудования. Время, необходимое для полной традиционной минерализации биологического материала, определяется в основном температурой, которая при нагревании не может быть выше температуры кипения используемой в реакции кислоты. Процесс может занимать часы и не гарантирует отсутствия потерь летучих элементов из объема пробы, также как и загрязнения пробы извне [2, 3]. Предлагаемая методика значительно сократит время подготовки пробы и сведет потери микроэлементов к минимуму.

Подготовка проб для исследования: в тefлоновый патрон с соблюдением установленной последовательности вносят:

- кровь (0,75 мл), 4 мл — 65% азотной кислоты, 1 мл — 30% перекиси водорода;
- моча (1,25 мл), 4 мл — 65% азотной кислоты;
- волосы (навеску 0,25 г), 5 мл — 65% азотной кислоты.

Затем тefлоновый патрон закрывается тefлоновой крышкой, фиксируется ограничительным кольцом сверху и с помощью специального ключа герметично завинчивается до характерного щелчка в держателе патронов. Герметично закрытый патрон устанавливается в микроволновую печь, разложение биоматериала происходит наиболее эффективно за счет повышения температуры при повышенном давлении в закрытых системах и увеличения подвижности частиц в поле. Для контроля парообразования в микроволновую печь устанавливается патрон с водой и патрон с исследуемыми жидкостями, задается индивидуальная программа (подобранная экспериментально) для каждого вида биологического объекта (таблицы 2–4).

Таблица 2. — Программа микроволнового разложения для крови

Этапы	Время, мин	Температура, °С	Мощность, Ватт
1	2	85	1000
2	4	135	1000
3	5	230	1000
4	15	230	1000

Таблица 3 — Программа микроволнового разложения для мочи

Этапы	Время, мин	Температура, °С	Мощность, Ватт
1	10	200	1000
2	10	200	1000

Таблица 4 — Программа микроволнового разложения для волос

Этапы	Время, мин	Температура, °С	Мощность, Ватт
1	10	200	1000
2	20	200	1000

После проведения программы микроволнового разложения биологических сред пробу оставляют на 12 ч для охлаждения и конденсации. Затем в вытяжном шкафу при включенной вытяжной вентиляции, производят вскрытие патрона. Несколькими миллилитрами деионизированной воды (с учетом разведения) смывают капельки конденсата в патрон.

Полученный раствор отбирают, переносят в пробирку со шлифом, дополнительно разводят (при необходимости) и используют для исследования на высокотехнологическом оборудовании (раствор при этом приобретает окраску от желтой до зеленоватой). Проводят количественное определение (с учетом разведения) металлов и микроэлементов в биологическом материале.

**Заключение.** Подготовка биоматериала с помощью микроволнового разложения (СВЧ-минерализация) имеет колоссальное значение для обнаружения металлических ядов и микроэлементов в биологических средах человеческого организма, поскольку значительно сокращает время протекания реакции и расход реактивов, полностью разрушает биологический материал, высвобождая металлы и микроэлементы, сокращая потери.

Закрытые системы позволяют предотвратить потери летучих элементов, загрязнение образца из атмосферы, уменьшают расход кислот, задерживают пары кислот, угрожающих безопасности и здоровью оператора, процесс протекает в автоматическом режиме без контроля оператора.

#### Литература

1. Башилов, А. Микроволновая подготовка проб к элементному анализу — вчера, сегодня, завтра / А. Башилов // Аналитика. — 2011. — № 1. — С. 6–14.
2. Крылова, А.Н. Дробный анализ в медицине и перспективы его применения в судебной химии / А.Н. Крылова // Суд.-мед. экспертиза. — 1958. — № 4. — С. 26–30.
3. Скальный, А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. — М.: Изд. дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. — 216 с.
4. Тананаев, Н.А. Дробный анализ: Качественные реакции и анализ неорганических соединений дробным методом / Н.А. Тананаев. — М.; Л.: Гос. научно-техн. изд-во хим. лит., 1950. — 248 с.

5. Black, M.S. Determination of metal chelates by inductivity coupled plasma atomic emission spectrometry and applied to biological materials / M.S. Black, H.B. Thomas, R.R. Browner // *An. Chem.* — 1981/ — Vol. 53, № 14. — P. 22–34.

## METHODS MICROWAVE DECOMPOSITION BIOLOGICAL OBJECTS OF HUMAN BODY FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF HEAVY METALS AND MICROELEMENTS

*Viarhun O.M.<sup>1</sup>, Borovikova L.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Institution of Health “City Clinical Hospital Ambulance”, Minsk, Republic of Belarus*

For the study of trace elements and metal poisons that may be present in the body in a bound state with the protein in the blood must completely destroy the organic structure, for this we have developed a technique of preparation of samples for blood, urine, hair.

Preparation of biological material by microwave decomposition (microwave mineralization) is of paramount importance for the study of detection of metal poisons and trace elements in biological fluids of the human body, as greatly reduces the reaction time and consumption of reagents, completely destroys the biological material, releasing metals and minerals.

Closed systems can prevent the loss of volatile components, contamination of the sample from the atmosphere, reduce the consumption of acids, acid vapors detain, threaten the security and health of the operator, the process takes place automatically, without operator control.

**Keywords:** trace elements and toxic metals, microwave mineralization.

Поступила 13.06.2016

## О ЗНАЧИМОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

*Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф.*

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

**Реферат.** Известно, что резистентность к факторам среды обитания у животных и человека, в частности, к действию микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов зависит от активности системы гипофиз-щитовидная железа и функционального состояния печени, ее детоксикационной функции. Показано, что между процессами детоксикации и регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь. В то же время значимость токсинемии в формировании тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии изучена недостаточно и во многом не ясна.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что токсинемия и снижение активности детоксикационной функции печени определяют характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического обеспечения организма, детоксикации и системы гипофиз-щитовидная железа.

**Ключевые слова:** эндотоксинемия, тиреоидный статус, детоксикация, температура тела.

**Введение.** Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности является токсинемия, выраженность которой во многом предопределяется активностью детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функцией гепатоцитов и клеток Купфера.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли токсинов бактериального происхождения — эндотоксинов — в процессах жизнедеятельности организма [3]. Считается, что в небольших количествах они выполняют функцию «гормона адаптации». В противном случае в условиях недостаточности детоксикационной функции клеток печени, особенно клеток Купфера, становятся болезнетворным фактором, «запускают» механизмы развития целого ряда патологических процессов и болезней [3, 4].

В настоящее время установлено, что печень играет важную роль в образовании и деградации физиологически активных веществ белковой и пептидной природы, участвующих в регуляции температуры тела. Показана тесная взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови т. н. «белков острой фазы», синтезируемых гепатоцитами [2]. Выявлено, что от функционального состояния печени зависит и активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов [6], участвующих в регуляции температуры тела [5].

Однако изучение роли бактериальной эндотоксинемии, детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела не было предметом специального исследования.

**Цель работы** — выяснение значимости бактериальной эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были белые беспородные крысы самцы массой 160–220 г и кролики обоего пола массой 2,5–3,0 кг, изолированная из организма печень, смешанная кровь, а предметом исследования — процессы детоксикации, активность системы гипофиз-щитовидная железа, ингибиторы протеи-

наз крови и температура тела. В работе использованы известные модели эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ) и депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом ( $GdCl_3$ ), гипер- и гипотиреоза. Все наблюдения производили в термонейтральных условиях ( $20-22^\circ C$ ).

Для создания модели эндотоксинемии, как и лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серотип 0111:B4, Sigma, USA). Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение

20 дней в дозе 30,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора  $CCl_4$ , приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, из расчета 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Взятие для исследования крови у животных проводили сразу после декапитации. О степени эндогенной интоксикации судили по содержанию в крови веществ группы «средних молекул» (СМ), степени токсичности плазмы крови (СТК) и продолжительности наркотического сна (ПНС). Определение содержания СМ производили методом кислотного осадка, разработанным В.В. Николайчиком с соавт. (1989), СТК — способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривентриально) судили по времени нахождения животных в положении на боку (Д.В. Парк, 1973).

В плазме крови экспериментальных животных определяли активность ингибиторов протеиназ  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) по методике И.Ю. Корягиной и соавт. (1990), содержание — методом иммуноферментного анализа, интерлейкинов (ИЛ), а также гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ) радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

У крыс и кроликов ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0», «Microsoft Office Excell 2000», «Graph Pad Prism4», «Rv.2.15.1». Анализ различий между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с использованием t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $\bar{X} \pm S_x$ ), для качественных показателей — в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Все эксперименты выполнены с учетом принципов биоэтики и положений, которые предусмотрены «Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

**Результаты и их обсуждение.** В опытах на крысах и кроликах показано, что ЛПС в различных дозах оказывает в организме животных неоднозначное влияние на процессы детоксикации и температуру тела. В условиях эндотоксинемии в зависимости от ее выраженности может иметь место как повышение, так и понижение активности процессов детоксикации и температуры тела [1]. Так, введенный в кровоток ЛПС у кроликов в дозе 0,5 мкг/кг или внутривентриально у крыс в дозе 5,0 мкг/кг вызывал развитие лихорадочной реакции и повышение температуры тела за счет активации процессов термогенеза и уменьшения теплоотдачи. В дозе 20 мг/кг и более ЛПС вызывал эндотоксиновый шок, приводил к снижению температуры тела и к развитию гипотермии [1].

Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс сопровождалось активацией процессов детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа, повышением активности  $\alpha_1$ -АТ в плазме крови [1]. Установлено, что в выявленных изменениях при эндотоксиновой лихорадке на периферии имеет важное значение повышение содержания ИЛ-6, но не интерлейкина  $1\beta$  в крови, а также активности системы гипофиз–щитовидная железа [1]. В опытах на гипо- и гипертиреоидных животных было выявлено, что именно повышение концентрации  $T_3$  в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации. В условиях эндотоксинового шока, выраженной гипотермии и эндотоксинемии, имело место снижение детоксикационной функции печени, угнетение тиреотропной функции гипофиза, снижение концентрации  $T_3$  и повышение уровня ИЛ- $1\beta$ , но не ИЛ-6 в крови [1].

В опытах на крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения на 1%-м крахмальном растворе синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Liothyronine «Berlin-Chemie», Германия) в дозе 30 мкг/кг концентрация в плазме крови  $T_3$  у животных увеличивалась с  $1,3 \pm 0,15$  до  $2,0 \pm 0,27$  нМоль/л (на 53,8%;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а  $T_4$  снижалась с  $52,4 \pm 4,11$  до  $40,8 \pm 3,51$  нМоль/л (на 22,2%;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). У гипертиреоидных крыс ( $n = 7$ ) повышалась температура тела (на  $0,7^\circ C$ ;  $p < 0,05$ ) и детоксикационная функция печени. Так, ПНС снижалась на 26,4% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $20,6 \pm 2,4$  мин. Содержание СМ в плазме крови снижалось на 22,8% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а СТК уменьшалась на 19,8% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ).

У гипотиреоидных крыс наблюдалось снижение температуры тела, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и активности детоксикационной функции печени. Так, до начала введения на 1%-м растворе крахмала тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина) в дозе 25 мг/кг ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37,6 \pm 0,11^\circ C$  ( $n = 8$ ), а через 20 дней его применения она снижалась на  $0,8^\circ C$  ( $p < 0,05$ ). У животных контрольной группы, получавших интрагастрально 1% раствор

крахмала, ректальная температура была равной  $37,5 \pm 0,12^\circ\text{C}$  ( $n = 7$ ). Понижение температуры тела у животных с экспериментальным гипотиреозом сопровождалось снижением активности детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс увеличивалась на  $28,1\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $31,6 \pm 2,85$  мин. Содержание в плазме крови СМ возрастало на  $19,1\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ), а СТК в этих условиях увеличивалась на  $17,4\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ).

Таким образом, были основания полагать, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена и их гормонального и гуморального обеспечения при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии. Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровотоки избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени.

Установлено, что угнетение функциональной активности печени, ее детоксикационной функции  $\text{CCl}_4$ , сопровождается у крыс и кроликов нарушением терморегуляции и взаимоотношений в системе гипофиз–щитовидная железа, проявляющимся в снижении температуры тела, тиреотропной функции гипофиза и угнетением функциональной активности щитовидной железы. Показано, что развитие гипотермии у животных в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  в значительной степени является следствием понижения концентрации йодсодержащих гормонов в крови, приводящего к снижению активности процессов химической терморегуляции [1].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  у крыс и кроликов гипертермическая реакция на бактериальный эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции одна и та же доза ЛПС может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывая гипотермию [1]. Установлено, что действие ЛПС в условиях предварительной (за 24 ч до инъекции ЛПС) затравки животного  $\text{CCl}_4$  усугубляет нарушения в системе гипофиз–щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением активности  $\alpha_1$ -АТ в крови [1]. Депрессия клеток Купфера  $\text{GdCl}_3$  ( $10$  мг/кг), угнетение их эндотоксинэлиминирующей функции способствуют повышению активности системы гипофиз–щитовидная железа на действие ЛПС и не отражается на развитии эндотоксиновой лихорадки.

Обнаружено, что введение  $\alpha_1$ -АТ ( $20$  мг/кг) в кровотоки приводит к повышению температуры тела, стойкой и длительной гипертермии. Так, внутривенное введение крысам  $\alpha_1$ -АТ в дозе  $20$  и  $10$  мг/кг вызывало кратковременное повышение ректальной температуры соответственно на  $0,9^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ) и  $0,7^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ),  $0,6^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и  $0,5^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ) через  $120$  и  $180$  мин после инъекции препарата. Длительность гипертермии составляла  $3$ – $4$  ч. У кроликов введение в кровотоки  $\alpha_1$ -АТ приводило к стойкой и длительной гипертермии. Так,  $\alpha_1$ -АТ при введении в боковую вену уха в дозе  $20$  мг/кг повышало температуру тела на  $1,02 \pm 1,106^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ) уже через  $60$  мин после инъекции. Через  $120$  мин после введения в кровотоки препарата она была повышена на  $1,28 \pm 0,090^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ). Действие в организме у крыс и кроликов  $\alpha_1$ -АТ сопровождалось также повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз–щитовидная железа. Так, системное действие  $\alpha_1$ -АТ ( $20$  мг/кг) в организме у крыс через  $60$  и  $120$  мин после введения в кровотоки приводило к повышению уровня ТТГ на  $33,3$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и  $40,6\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) по сравнению с контролем, который составлял  $4,8 \pm 0,30$  ( $n = 7$ ) и  $4,5 \pm 0,21$  ( $n = 7$ ) мМЕ/л соответственно. В этих условиях у крыс концентрация  $\text{T}_3$  в плазме крови возрастала на  $81,8$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и  $56,3\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $2,0 \pm 0,16$  ( $n = 7$ ) и  $2,5 \pm 0,13$  ( $n = 7$ ) нМоль/л, а содержание  $\text{T}_4$  снижалось на  $28,3\%$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), только на  $60$ -й мин действия ингибитора и достигало значений  $44,8 \pm 4,74$  нМоль/л ( $n = 7$ ). В опытах на кроликах ( $n = 7$ ) также установлено, что системное действие  $\alpha_1$ -АТ ( $20$  мг/кг) через  $30$  мин после введения ингибитора в кровотоки в условиях нарастающей гипертермии сопровождается повышением уровня ТТГ (на  $13,2\%$ ;  $p < 0,05$ ) в плазме крови, тогда как через  $60$  мин после инъекции, на фоне повышения температуры тела с  $38,6 \pm 0,12$  до  $39,7 \pm 0,11^\circ\text{C}$  ( $p < 0,001$ ,  $n = 7$ ) содержание ТТГ и  $\text{T}_3$  в крови возвращалось по сравнению с животными контрольной группы к исходным значениям, а уровень  $\text{T}_4$  оставался повышенным. Развитие гипертермии у крыс через  $120$  мин после введения в кровотоки животным  $\alpha_1$ -АТ в дозе  $20$  мг/кг сопровождалось тенденцией к снижению содержания СМ плазмы крови и ее токсичности, а также приводило к сокращению ПНС.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости тиреоидного статуса организма от активности  $\alpha_1$ -АТ в крови. Были основания полагать, что изменения теплообмена и процессов детоксикации у крыс и кроликов в условиях системного действия в организме  $\alpha_1$ -АТ, проявляющиеся развитием гипертермии, в значительной степени являются следствием повышения в плазме крови концентрации  $\text{T}_3$ .

Известно, что конверсия тетраидтиронина в триидтиронин, в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [6]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипо- и гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена и детоксикации в условиях действия бактериального эндотоксина зависит от активности системы гипофиз–щитовидная железа, уровня  $\text{T}_3$  в крови.

Исследованиями активности системы гипофиз–щитовидная железа при эндотоксиновой лихорадке у крыс с гипертиреозом не выявлено достоверных отличий в уровне ТТГ и  $\text{T}_4$  в крови по сравнению с эутиреоидными лихорадящими животными. Однако концентрация  $\text{T}_3$  в плазме крови гипертиреоидных крыс ( $n = 7$ ) через  $120$  мин после внутрибрюшинного введения ЛПС ( $5$  мкг/кг) была в  $2$  раза выше чем при действии ЛПС у жи-

вотных с нормальным тиреоидным статусом и составляла  $1,8 \pm 0,22$  нМоль/л. Действие в организме ЛПС наряду с выявленными особенностями изменений температуры тела, активности системы гипофиз–щитовидная железа сопровождалось более значимым повышением детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс, получавших ежедневно в течение 20 дней интрагастрально трийодтиронина гидрохлорид (30 мкг/кг) на 1% крахмальном клейстере, через 120 мин после внутрибрюшинной инъекции ЛПС (5 мкг/кг) сокращалась по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение 1% крахмального раствора в течение 20 дней и ЛПС однократно внутрибрюшинно) на 43,1% ( $p < 0,05$ ) и составляла  $17,4 \pm 2,15$  мин ( $n = 7$ ).

Эндотоксическая лихорадка у гипотиреоидных животных характеризовалась вялым течением и более низкой активностью процессов детоксикации. ПНС у гипотиреоидных крыс после внутрибрюшинного введения ЛПС (5 мкг/кг) удлинялась по сравнению с животными контрольной группы (ежедневное интрагастральное введение крахмального раствора мерказолила в течение 20 дней и физ. раствора внутрибрюшинно) на 14,1% ( $p < 0,05$ ) и составляла  $28,3 \pm 3,06$  мин. Действие ЛПС у гипотиреоидных крыс не сопровождалось достоверными сдвигами содержания ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови по сравнению с животными, которые на фоне гипотиреоза получали физраствор.

Обнаружено, что  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введенным в организм трийодтиронином. У гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность  $\alpha_1$ -АТ плазмы крови, процессов детоксикации и температура тела. Выявлено, что у гипертиреоидных крыс действие ЛПС сопровождается более выраженной активацией процессов детоксикации и теплообразования и что развитие эндотоксической лихорадки протекает с более высокими значениями подъема температуры тела. У крыс с экспериментальным гипотиреозом развитие лихорадочной реакции на ЛПС характеризуется вялым течением, более низкой температурой тела и активностью процессов детоксикации.

Следовательно, тиреоидный статус организма и состояние детоксикационной функции печени взаимосвязаны и имеют важное значение в поддержании температурного гомеостаза, а также определяют характер формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина.

#### **Заключение:**

1. Направленность и характер изменений процессов теплообмена, детоксикации и их гормонального и гуморального обеспечения, возникающих под влиянием бактериального эндотоксина, зависят от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции.

2. Токсинемия и снижение активности детоксикационной функции печени определяют характер формирования тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина. При действии в организме эндотоксина в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается температура тела, активность процессов детоксикации и системы гипофиз–щитовидная железа.

3. Недостаточность детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функции печени является ключевой в трансформации эндотоксинемии как физиологического явления в патогенный процесс.

#### **Литература**

1. Висмонт, Ф.И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / Ф.И. Висмонт, А.Ф. Висмонт // *Новости мед.-биол. наук.* — 2008. — № 1–2. — С. 41–46.
2. Гурин, А.В. Ингибиторы протеиназы и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А.В. Гурин. — Минск: Технопринт., 2003. — 124 с.
3. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксической теории в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98–109.
4. Маянский, Д.Н. Клетки Купфера и патология печени / Д.Н. Маянский // *Пат. физиология и эксперим. медицина.* — 1985. — № 4. — С. 80–86.
5. Clark, W.G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W.G. Clark, J.M. Lipton // *Pharmacol. Ther.* — 1983. — Vol. 22, № 1. — P. 249–297.
6. Kelly, G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G.S. Kelly // *Altern. Med. Rev.* — 2000. — № 4. — P. 306–333.

### **TO THE IMPORTANCE OF BACTERIAL ENDOTOXINEMIA IN THYROID STATUS GENERATION AND TERMOREGULATION**

*Vismont F.I., Vismont A.F.*

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

In experiments in rats and rabbits it was established that toxinemia and decreased liver detoxication function generated thyroid status and thermoregulatory reactions on bacterial endotoxin injection. It has been found that bacterial endotoxin in trace concentrations increases the activity of pituitary-thyroid system, detoxication and energy supply processes. Severe endotoxinemia decreases these processes and activity of pituitary-thyroid system.

**Keywords:** endotoxinemia, thyroid status, detoxication, body temperature.

Поступила 12.05.2016

## ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА НАПРЯЖЕННОСТЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

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

**Реферат.** Установлен новый аспект участия йодсодержащих тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма, связанный с их лимитирующим воздействием на активацию одного из основных механизмов патогенеза стрессорного повреждения — протеолитических процессов в печени и крови крыс в условиях стресса, напряженность которых оценивали по индексу протеолиза, представляющему собой отношение трипсинподобной активности к суммарной ингибиторной емкости (сумме активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина).

**Ключевые слова:** йодсодержащие тиреоидные гормоны, протеолиз, стресс.

**Введение.** В настоящее время стресс привлекает внимание не только физиологов, но и клиницистов, поскольку является причиной или способствующим фактором возникновения подавляющего числа заболеваний за счет срыва механизмов адаптации на физиологическом, биохимическом и психическом уровнях [1]. Поэтому изучение закономерностей его возникновения, развития, а также факторов, предупреждающих или ограничивающих реализацию стресс-реакции, имеют особую медицинскую и социальную значимость. Известно, что одним из основных механизмов стрессорных повреждений является стимуляция протеолиза. В норме протеолитические ферменты участвуют в регуляции биологических процессов на разных уровнях: молекулярном — контролируют концентрацию белковых и пептидных биорегуляторов; клеточном — обеспечивают реализацию и регуляцию функций клеток (биогенез структур, фагоцитоз, деление, движение и др.); тканевом — осуществляют ряд физиологических процессов (свертывание крови, фибринолиз и др.); межорганном — участвуют в гуморальной и нервной регуляции, что координирует функционирование всех систем и интеграцию организма как целого [2]. Показателем состояния системы протеолиза является соотношение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов [3]. В норме в этой системе поддерживается динамическое равновесие. Однако в условиях стресса протеазно-ингибиторный баланс сдвигается в сторону увеличения активности протеолитических ферментов [4]. Исследования последних лет показали, что изменение этого баланса является причиной развития многих видов патологических состояний [5–7]. С другой стороны, установлено, что одним из значимых факторов антистресс-системы являются йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) [8–10]. В Республике Беларусь нарушение функции щитовидной железы встречается приблизительно у 70% детей, 40% трудоспособного населения и 30% людей пожилого возраста. Тиреоидная патология занимает лидирующее положение в структуре первичной эндокринологической заболеваемости, причем с каждым годом прогнозируется рост ее распространенности [11]. Однако исследований относительно влияния тиреоидного статуса на интенсивность протеолиза при стрессе до сих пор не проводилось.

**Цель работы** — изучение влияния йодсодержащих гормонов щитовидной железы на напряженность протеолитических процессов в печени и крови крыс в условиях стресса.

**Материалы и методы.** Опыты поставлены на 182 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 220–250 г в осенне-зимний период. Для достижения поставленной цели сравнивали выраженность изменений в системе протеиназы/ингибиторы при стрессе у крыс с экспериментально вызванным подавлением тиреопродуцирующей функции щитовидной железы и у животных, которым вводили L-тироксин в малых, близких к физиологическим, дозах. Крысы были разделены на 13 групп (по 10 особей в каждой): 1 — интактные; 2 — контроль (внутрижелудочное введение 1% крахмального клейстера); 3–5 — животные, получавшие 1% крахмальный клейстер, подвергнутые стрессу «свободного плавания в клетке» (по 5 особей в стандартной пластиковой клетке (50×30×20 см), заполненной водой (22°C) на высоту 15 см и закрытой сверху сеткой [12]) в течение 1 ч и взятые в эксперимент через 1 ч (стадия тревоги), 48 ч после стресса (стадия устойчивости) и после стресса по 1 ч в течение 10 сут (стадия истощения); 6 — крысы, получавшие мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (25 мг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 20 сут); 7–9 — получавшие мерказолил животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в такие же сроки; 10 — крысы, получавшие «малые» дозы L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) (1,5–3,0 мкг/кг внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 сут); 11–13 — получавшие L-тироксин животные, подвергнутые стрессу и взятые в эксперимент в указанные сроки. Крыс забивали декапитацией под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела). Концентрацию йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови — общих трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ), их свободных фракций ( $T_{3св}$  и  $T_{4св}$ ) — определяли радиоиммунологически с помощью наборов реактивов РИА- $T_3$ -СТ, РИА- $T_4$ -СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), РИА FT3, РИА FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия). Состояние системы протеолиза оценивали по трипсиноподобной активности (ТпА) и активности основных ингибиторов протеиназ ( $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) и  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ)) в печени и крови [13]. Рассчитывали индекс протеолиза (ИП), отражающий напряженность или «управляемость» протеолитических процессов, как отношение ТпА к суммарной ингибиторной емкости (сумма активности  $\alpha_1$ -АТ и  $\alpha_2$ -МГ) [14]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Количественные параметры представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана, (LQ; UQ) — интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квар-

тия (UQ), поскольку после первоначального определения характера распределения (Shapiro–Wilk, s test) было установлено, что оно отличалось от нормального. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У интактных животных концентрация  $T_3$  в крови составила 1,651 (1,574; 1,689) нмоль/л,  $T_4$  67,097 (62,367; 73,592) нмоль/л,  $T_3$  св 3,717 (3,582; 4,145) пмоль/л,  $T_4$  св 13,869 (13,099; 14,815) пмоль/л. Индекс протеолиза в печени был равен 9,89 (9,44–10,37) усл. ед, в крови он был значительно меньшим — 5,63 (3,95–6,52) усл. ед.

Через 1 ч после стресса (стадия тревоги) сывороточная концентрация йодсодержащих тиреоидных гормонов увеличивалась ( $T_3$  — на 26% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 28% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 64% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 54% ( $p < 0,01$ )). Индекс протеолиза в печени был таким же, как в контроле, а в крови возрастал — в 1,33 раза.

Через 48 ч после стресса (стадия устойчивости) уровень йодтиронинов в крови возвращался к исходным значениям. Индекс протеолиза и в крови, и в печени был таким же, как в контроле.

Через 10 дней стресса по 1 ч (стадия истощения) сывороточное содержание йодсодержащих тиреоидных гормонов снижалось:  $T_3$  — на 20% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 24% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 27% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 35% ( $p < 0,01$ )). Индекс протеолиза в печени в отличие от стадии тревоги повышался в 2,25 раза, а в крови, как и в указанную стадию, увеличивался, но более значительно — в 2,19 раза.

У животных, получавших мерказолил, на фоне падения концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови:  $T_3$  — на 22% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 18% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 31% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 27% ( $p < 0,01$ ), индекс протеолиза как в крови, так и в печени не изменялся.

Через 1 ч после стресса в отличие от стрессированных эутиреоидных крыс сывороточное содержание йодтиронинов не увеличивалось, а падало, вследствие чего становилось меньшим по сравнению с таковым после стресса на фоне эутиреоза:  $T_3$  — на 60% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 57% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 109% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 102% ( $p < 0,01$ )). По сравнению с группой «Мерказолил» индекс протеолиза в печени увеличивался, чего не наблюдалось в этот период стресс-реакции у животных, не получавших мерказолил, в 2,02 раза, а в крови — также возрастал, но более существенно по сравнению с ними — в 2,44 раза. По отношению к его значению в контроле индекс протеолиза превышал его в 2,06 раза в печени и в 2,16 раза в крови. По сравнению с его величиной в стадию тревоги у эутиреоидных крыс индекс протеолиза был больше: в печени — в 2,11 раза, в крови — в 1,63 раза.

Через 48 ч после стресса уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови не возвращался к исходным значениям, поэтому данная стадия стресса развивалась на фоне более низкой по сравнению с крысами, не получавшими мерказолил, концентрации йодтиронинов:  $T_3$  — на 34% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 33% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 35% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 43% ( $p < 0,01$ )). По сравнению с группой «Мерказолил» индекс протеолиза увеличивался в 1,80 раза в печени и в 2,19 раза в крови, чего не наблюдалось после стресса у эутиреоидных крыс. Индекс протеолиза превышал контроль как в печени (в 1,84 раза), так и в крови (в 1,95 раза). По отношению к его величине в стадию устойчивости у эутиреоидных животных индекс протеолиза в печени был выше в 1,85 раза, в крови — в 2,01 раза.

Стадия истощения стресс-реакции у животных, получавших тиреостатик, сопровождалась наиболее глубоким угнетением тиреоидной функции: по сравнению со стрессом у эутиреоидных крыс сывороточная концентрация  $T_3$  была ниже на 20% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 27% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 23% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 43% ( $p < 0,01$ )). По отношению к группе «Мерказолил» индекс протеолиза возрастал в печени в 4,16 раза и особенно значительно в крови — в 5,31 раза. По сравнению с ее значением в контроле индекс протеолиза был в печени больше, чем в контроле в 4,24 раза, в крови — в 4,71 раза.

Введение малых, близких к физиологическим, доз L-тироксина не влияло на уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и индекс протеолиза в печени и крови.

Через 1 ч после стресса у крыс, получавших L-тироксин, сывороточное содержание йодтиронинов возрастало в меньшей степени, чем в стадию тревоги у не получавших его:  $T_3$  — на 9% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 12% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 29% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 25% ( $p < 0,01$ ) меньше. Индекс протеолиза как в печени, так и в крови не отличался от его значения в группе «Тироксин» и «Контроль». По сравнению со стрессированными животными, не получавшими L-тироксин, индекс протеолиза в печени был таким же, а в крови меньшим — в 1,23 раза.

Через 48 ч после стресса уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови и индекс протеолиза не отличался от его величины в группах «Тироксин», «Контроль», «Стресс» ( $p > 0,05$ ).

Стадия истощения у животных, получавших L-тироксин, сопровождалась менее существенным, чем после стресса у крыс, не получавших его, снижением сывороточного содержания йодтиронинов:  $T_3$  — на 8% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  — на 5% ( $p < 0,01$ ),  $T_3$  св — на 12% ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  св — на 9% ( $p < 0,01$ ) меньше. По отношению к группе «Тироксин» индекс протеолиза в печени возрастал лишь в 1,58 раза, в крови — в 1,74 раза. По сравнению с его величиной в контроле в печени он превышал контроль в 1,53 раза, в крови — в 1,60 раза. По отношению к его значению после стресса у крыс, не получавших L-тироксин, индекс протеолиза был ниже и в печени, и в крови — в 1,47 и 1,37 раза.

**Заключение.** Стадия тревоги стресс-реакции характеризуется активацией тиреоидной функции и повышением напряженности протеолитических процессов в крови. Стадия устойчивости — восстановлением тиреоидного гомеостаза и интенсивности протеолиза. Стадия истощения сопровождается угнетением тиреоидной функции и значительной активацией протеолитических процессов и в печени и в крови.

Введение мерказолила, само по себе вызывающее уменьшение сывороточного уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов, на стадии тревоги определяет падение концентрации йодтиронинов в крови и интенсификацию протеолиза в печени и крови; на стадии устойчивости препятствует нормализации и тиреоидного гомеостаза и интенсивности протеолических процессов в печени и крови; на стадии истощения провоцирует наиболее глубокое угнетение тиреоидной функции и активацию протеолиза в печени и крови.

Введение L-тироксина, само по себе не влияющее на сывороточную концентрацию йодсодержащих гормонов щитовидной железы, на стадии тревоги и истощения ограничивает изменение уровня йодтиронинов и интенсификацию протеолитических процессов в печени и крови, а на стадии устойчивости обеспечивает нормализацию и тиреоидной функции и активности протеолиза.

#### Литература

1. Исаева, Е.Р. Психологические механизмы адаптации к стрессу у больных психосоматическими и невротическими связанными со стрессом расстройствами / Е.Р. Исаева, М.И. Фещенко // Вестн. Юж.-Урал. гос. ун-та. Серия: Психология. — 2010. — Т. 203, № 27. — С. 91–96.
2. Локшина, Л.А. Протеолитические ферменты в регуляции биологических процессов. Химия протеолитических ферментов / Л.А. Локшина. — М.: Наука, 2002. — С. 34–52.
3. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. — Киев: Здоров'я, 1998. — С. 54–119.
4. Ефременко, Ю.Р. Состояние системы протеолиза в условиях окислительных воздействий на организм / Ю.Р. Ефременко, К.Н. Конторщикова // Нижегород. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 22–28.
5. Аспаргильные протеиназы: их роль при опухолевом росте и влияние противоопухолевой терапии / О.В. Фаламева [и др.] // Бюл. СОРАМН. — 2001. — № 1. — С. 37–40.
6. A crucial role for MMP-2 in osteocytic canalicular formation and bone metabolism K / K. Inoue [et al.] // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, № 44. — P. 33814–824.
7. Юзько, Ю.В. Прогностическая роль матриксных металлопротеаз, тканевого ингибитора ТИМП-1 и хитотриозидазы в развитии фиброза и цирроза печени / Ю.В. Юзько, Н.Б. Волошина, Т.А. Короленко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — Т. 143, № 3. — С. 280–283.
8. Городецкая, И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на вызванные стрессом изменения двигательной активности и устойчивости животных к физической нагрузке / И.В. Городецкая Е.А. Гусакова // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2013. — № 4. — С. 32–37.
9. Городецкая, И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе / И.В. Городецкая, Е.А. Гусакова // Цитология. — 2014. — Т. 56, № 3. — С. 225–233.
10. 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.
11. Болезни эндокринной системы в Беларуси — статистические и демографические сопоставления / С.С. Корытько [и др.] // Мед. новости. — 2013. — № 3. — С. 42–48.
12. 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. биол. и мед. — 1999. — Т. 128, № 8. — С. 157–160.
13. 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.
14. Дедуль, М.И. Система протеолиза в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при хирургическом лечении больных эндометриозом / М.И. Дедуль, Л.Е. Радецкая, Л.Н. Кирпиченко // Новости хирургии. — 2006. — Т. 14, № 3. — С. 74–80.

### THE THYROID STATUS INFLUENCE ON THE TENSITY OF PROTEOLYTIC PROCESSES IN THE LIVER AND BLOOD OF RATS UNDER STRESS

*Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.*

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

A new aspect of participation of the iodine-containing thyroid hormones in the anti-stress system of the organism is associated with their limiting effects on the activation of one of the basic mechanisms of pathogenesis of stress damage – proteolytic processes in the liver and blood of rats under stress, the intensity of which was assessed by the Index of proteolysis, which is a ratio of trypsin-like activity to the total inhibitory capacity (sum of activity of  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin).

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

Поступила 23.05.2016



# ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР-КВ И СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СИГАРЕТНОГО ДЫМА

Девина Е.А., Таганович А.Д.

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

**Реферат.** Работа посвящена выяснению роли альвеолярных макрофагов (АМ) в формировании воспалительной реакции, вызванной воздействием на легкие сигаретного дыма. Активируясь, АМ продуцируют в окружающее пространство активные формы кислорода (АФК) и медиаторы воспаления, синтез которых контролирует ядерный фактор-кВ (NF-кВ). Целью работы явилось исследование уровня NF-кВ и его регуляторов — компонентов оксидантно-антиоксидантного баланса в АМ в условиях воздействия сигаретного дыма *in vitro*. Выявлено увеличение концентрации пероксида водорода, ТБК-активных продуктов ПОЛ, карбонильных производных белков в АМ, контактирующих с сигаретным дымом. Эти изменения сопровождались угнетением ферментативной антиоксидантной системы, снижением уровня глутатиона и повышением содержания р65 NF-кВ в ядерной фракции АМ. Предполагается, что воздействие сигаретного дыма стимулирует увеличенную продукцию АФК и активацию NF-кВ с последующим синтезом провоспалительных цитокинов.

**Ключевые слова:** альвеолярные макрофаги, сигаретный дым, свободнорадикальный метаболизм, ядерный фактор-кВ.

**Введение.** Активные формы кислорода (АФК) играют ключевую роль в молекулярных механизмах развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Известно, что при вдыхании табачного дыма в легкие поступает  $10^{14}$ – $10^{16}$  свободных радикалов на грамм смолы. Полагают, что в формировании воспалительного процесса в легких активное участие принимают альвеолярные макрофаги. В частности, эти клетки продуцируют повышенное количество АФК, способных непосредственно вносить вклад в повреждение легочной ткани или через регуляцию редокс-зависимых транскрипционных факторов и синтез провоспалительных цитокинов [2]. Одной из проблем современной медицины является установление взаимосвязи между кислородными радикалами и воспалительным процессом.

Ядерный фактор-кВ регулирует транскрипцию многих провоспалительных молекул, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, макрофагальный воспалительный протеин-1 $\beta$ , циклооксигеназа-2, индуцибельная NO-синтаза, молекул клеточной адгезии (ICAM-1) [3]. Несмотря на накопленный к настоящему времени фактический материал о роли NF-кВ в жизнедеятельности клетки, существуют значительные разногласия в оценке активации данного транскрипционного фактора АФК. Современные данные литературы, характеризующие эффект сигаретного дыма на NF-кВ, также весьма противоречивы. Сообщают, что сигаретный дым активировал, ингибировал и не оказывал эффекта на активацию NF-кВ в различных типах клеток [4, 5].

**Цель работы** — оценка показателей оксидантно-антиоксидантного состояния и концентрации ядерного фактора-кВ в альвеолярных макрофагах в условиях воздействия сигаретного дыма.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с «Правилами работы с экспериментальными животными». АМ получали из бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс. Из популяций клеток АМ выделяли путем адгезии к пластику в концентрации  $2,0 \times 10^6$  на чашку Петри и инкубировали 120 мин при температуре 37°C в увлажненной атмосфере с 5%-м содержанием CO<sub>2</sub>. После чего АМ инкубировали в питательной среде Игла (DMEM), обогащенной сигаретным дымом (0,7 и 2,1 г/л смол) в течение 1 и 20 ч. Экстракт сигаретного дыма (ЭСД) был получен методом пропускания дыма через 100 мл DMEM с использованием автоматического вакуумного насоса. ЭСД стерилизовали с применением бактериального фильтра (Millipore, Sigma), диаметр пор — 0,22 мкм.

Для оценки состояния свободно-радикальных процессов в АМ измеряли концентрацию пероксида водорода; продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Окислительную модификацию белков (ОМБ) оценивали по количеству образовавшихся 2,4-динитрофенилгидразинов в реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином. Состояние ферментативной антиоксидантной системы АМ оценивалось по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы. Внутриклеточный уровень небелковых SH-соединений в АМ определяли спектрофотометрически с использованием реактива Элмана. NF-кВ оценивали по транслокации субъединицы р65 из цитоплазмы в ядро. Субъединица р65 NF-кВ была выявлена с помощью блот-анализа с использованием первичных крысиных антител (Stress gene KAS-TF110, США) и вторичных антител, меченых пероксидазой хрена (Rochland, США). Учет реакции проводили денситометрически, анализ изображений проводили с использованием программы Image I 1.34s.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Статистическая значимость полученных результатов была оценена при помощи U-теста Манна–Уитни для непараметрических выборок. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. Различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При оценке состояния свободнорадикальных процессов в АМ при контакте с ЭСД было установлено, что инкубация АМ с ЭСД (0,7 г/л смол) в течение 1 ч вызывала увеличение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в клетках на 54,4% и в 2,2 раза с ЭСД (2,1 г/л) по отношению к контролю; суммарное (в среде инкубации и в клетках) содержание H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> возросло на 50% в течение 20 ч инкубации АМ с ЭСД. Содержание карбонильных про-

изводных белков повышалось в 2 раза в АМ, контактировавших с ЭСД (0,7 г/л), и в 2,5 раза с ЭСД (2,1 г/л), длительность инкубации увеличивала этот показатель в 7 раз по сравнению с контролем независимо от концентрации ЭСД. Максимально высокий уровень ТБК-активных продуктов был отмечен при относительно продолжительной (20 ч) инкубации АМ с ЭСД в концентрации 2,1 г/л смол. Уровень ТБК-активных продуктов был выше контрольного и при кратковременной (в течение 1 ч) инкубации АМ с ЭСД (2,1 г/л). При использовании более низкой концентрации ЭСД уровень ТБК-активных продуктов не отличался от контрольного значения. При длительном контакте АМ с ЭСД регистрировалось увеличение количества ТБК-активных продуктов на 63,6% при концентрации ЭСД 0,7 г/л и в 2,5 раза соответственно большей концентрации ЭСД.

Нами установлено, что ЭСД вызывает угнетение антиоксидантной системы. ЭСД оказывал выраженное ингибирующее влияние на активность каталазы и ГПО. Уже через 1 ч активность каталазы была значительно снижена по сравнению с контролем. При длительной инкубации особенность заключалась в том, что снижение активности ГПО имело зависимость от концентрации ЭСД, а более выраженное снижение активности каталазы происходило под влиянием минимальной (0,7 г/л) концентрации ЭСД и в дальнейшем не имело развития. Активность СОД через 1 ч инкубации АМ с ЭСД (0,7 г/л) не отличалась от контроля. Повышение концентрации ЭСД вызывало достоверное снижение активности СОД.

Обнаружено, что инкубация с ЭСД в течение 1 ч приводит к снижению содержания небелковых SH-соединений в АМ на 16,3 и 28,8% соответственно концентрации ЭСД (0,7 и 2,1 г/л). Длительный контакт клеток (20 ч) с ЭСД вызывает снижение небелковых SH-соединений на 40,5% по сравнению с контролем независимо от концентрации ЭСД.

Анализ содержания р65 в цитозольной и ядерной фракциях АМ показал, что через 18 ч инкубации с ЭСД относительное количество р65 в ядре увеличилось на 69,7% по сравнению с контрольным уровнем (18,40:12,14 — 19,55 ед./мкг) и составило 31,23:20,60 — 33,17 ед./мкг ( $p < 0,05$ ). При этом содержание общего белка под воздействием ЭСД снижалось в нуклеарной фракции до 600,4:540,5 — 680,5 мкг/мл (контроль — 1000,8:860,8 — 1030,9 мкг/мл). В цитозольной фракции снижение концентрации белка также было существенным, до 780,9:570,9 — 820,2 мкг/мл против контроля 900,8:870,7 — 930,2 мкг/мл, в то время как белок р65 в цитозольной фракции макрофагов, подвергнутых контакту с ЭСД, не выявлялся.

Обнаруженные возрастание концентрации  $H_2O_2$ , ТБК-активных продуктов ПОЛ, а также снижение активности антиоксидантных ферментов и количества небелковых SH-соединений свидетельствуют об изменении окислительного метаболизма в АМ в результате контакта с ЭСД. На изменение окислительного метаболизма в АМ при контакте с ЭСД указывает и установленное увеличение карбонильных производных аминокислот. Известно, что белки являются эффективными ловушками АФК, их окислительная модификация может рассматриваться как один из ранних и надежных маркеров окислительного повреждения в тканях.

Токсическое действие АФК нивелируется в результате функционирования антиоксидантной системы (АОС), которая обеспечивает физиологический уровень оксидантов в тканях. Исключительно важным моментом эффективности ферментного звена АОС является сбалансированность активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. Подавление активности одного из ферментов способствует избыточному накоплению активных форм кислорода и деструкции клеток.

Возможной причиной повышения концентрации  $H_2O_2$  в АМ под влиянием ЭСД наряду с увеличением образования является снижение активности каталазы и ГПО. Каталаза катализирует реакцию восстановления  $H_2O_2$  до воды в клетках. ГПО, используя восстановленную форму глутатиона в качестве субстрата, эффективно расщепляет не только  $H_2O_2$ , но и органические гидроперекиси. Интересно, что активность ключевого фермента, СОД катализирующего реакцию дисмутации  $O_2$  в  $H_2O_2$  также снижалась при контакте АМ с ЭСД. Таким образом, подъем уровня пероксида водорода в этих клетках под влиянием ЭСД протекает на фоне угнетения работы ферментативного звена метаболизма  $H_2O_2$ . Известно, что уровень активности внутриклеточных ферментативных антиоксидантов генетически детерминирован, при этом избыточное накопление в клетках  $H_2O_2$  сопровождается снижением скорости транскрипции участков генома, ответственных за синтез антиоксидантных ферментов.

Снижение активности изучаемых ферментов может быть связано и с прямым действием АФК: окислительной модификацией аминокислотных остатков, изменением валентности и нарушением координационной геометрии металлов в области активного центра [6]. Установлено, что ключевую роль в катализе Se-содержащей ГПО играет селеноцистеин. В присутствии  $O_2$  образуется радикал Se, затем перокси-радикал  $SeO_2$ , который превращается в  $SeO_2H$ , что вызывает торможение каталитической активности ГПО. Значит, регистрируемое нами увеличение карбонильных производных в АМ при контакте с ЭСД является одним из проявлений окислительной модификации аминокислотных остатков белковых молекул и может быть прямо сопряжено со снижением активности этих ферментов.

Можно предположить, что уменьшение количества восстановленного глутатиона в АМ после контакта с ЭСД способствует наблюдаемому в наших экспериментах снижению активности ГПО и увеличению количества  $H_2O_2$  и ТБК-активных продуктов ПОЛ. Дело в том, что восстанавливая  $H_2O_2$  и гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, этот фермент предупреждает накопление вторичных продуктов перекисацции. SH-соединения, поддерживая тиол-дисульфидное равновесие в клетке, обеспечивает модулирование конформационного состояния белковых молекул и регулирует активность многих ферментов.

Обнаруженный нами дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в альвеолярных макрофагах при контакте клеток с ЭСД способен быть причиной продемонстрированного в наших экспериментах увеличения

содержания субъединицы p65 в ядре, т. е. активации NF-κB. Как известно, NF-κB находится в цитоплазме в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Активируется NF-κB многими стимулами, включая цитокины, оксиданты, вирусы и антигены, которые увеличивают воспалительный ответ в тканях. Сигнальное событие (АФК и гидроперекиси липидов либо эффекторные молекулы, участвующие в сигнальных путях) приводит к транслокации белковых субъединиц транскрипционного фактора в ядро, где он связывается со специфическими последовательностями в промоторной зоне контролируемых генов [7].

Результаты исследования позволяют предполагать доминирующую роль АФК в активации NF-κB в альвеолярных макрофагах, который играет важную роль в развитии воспалительного процесса в легочной ткани, вызванного воздействием сигаретного дыма.

#### **Заключение:**

1. Воздействие сигаретного дыма вызывает изменение интенсивности окислительного метаболизма в альвеолярных макрофагах, которое заключается в увеличении продукции АФК на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты. В результате увеличивается интенсивность окислительной модификации белковых молекул и процессов перекисного окисления липидов. Выявленные изменения метаболизма в АМ зависят от концентрации экстракта сигаретного дыма и длительности его воздействия на клетки легких.

2. При длительном (18 ч) воздействии экстракта сигаретного дыма на альвеолярные макрофаги в ядрах клеток увеличивается количество дискретной субъединицы p65 ядерного фактора — κB.

#### **Литература**

1. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28, № 1. — P. 219–242.
2. Oxidative stress and cigarette smoke alter chromatin remodeling but differentially regulate NF-κB activation and proinflammatory cytokine release in alveolar epithelial cells / F.M. Moodie [et al] // FASEB J. — 2004. — Vol. 18, № 15. — P. 1897–1899.
3. Hoffmann, A. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling / A. Hoffmann, D. Baltimore // Immunol. Rev. — 2006. — Vol. 210. — P. 171–186.
4. Gloire, G. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later / G. Gloire, S. Legrand-Poels, J. Piette // Biochem. Pharmacol. — 2006. — Vol. 72, № 11. — P. 1493–1505.
5. Pryor, W.A. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate, and peroxynitrite / W.A. Pryor, K. Stone // Ann. NY Acad. Sci. — 1993. — Vol. 686. — P. 12–27.
6. Uchida, K. Identification of oxidized histidine generated at the active site of Cu,Zn-superoxide dismutase exposed to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / K. Uchida, S. Kawakishi // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, № 4. — P. 2405–2410.
7. Favatier, F. Tobacco-smoke-inducible human haem oxygenase-1 gene expression: role of distinct transcription factors and reactive oxygen intermediates / F. Favatier, B. S. Polla // Biochem. J. — 2001. — Vol. 353, pt. 3. — P. 475–482.

### **NUCLEAR FACTOR-KB AND FREE RADICAL METABOLISM IN ALVEOLAR MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF CIGARETTE SMOKE**

*Devina E.A., Tahanovich A.D.*

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

The investigation has been carried out to study the role of alveolar macrophages (AMs) in the formation inflammatory reaction caused by exposure to cigarette smoke (CS) on the lungs. AMs are activated by CS to release inflammatory mediators. The aim was evaluate markers of free radical metabolism and a concentration of nuclear factor-κB (NF-κB) under the influence of CS in AMs. The concentration of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, the level of thiobarbituric acid reactive substances and protein carbonyl products produced by AMs were revealed to increase significantly. These changes were followed by suppressed activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and a decreased the level of glutathione. The concentration of p65 subunit of NF-κB in the nuclear fraction of AMs increased under the influence of CS. The data obtained suggest a dominant role of reactive oxygen species in the activation of NF-κB and the development of inflammation in the lung tissue caused by exposure to cigarette smoke.

**Keywords:** alveolar macrophages, cigarette smoke, free radical metabolism, nuclear factor-κB.

Поступила 20.07.2016

### **ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ БАД, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ИСТОЧНИКАМИ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, НА *TETRAHYMENA PYRIFORMIS***

*Журихина Л.Н., Бондарук А.М., Свинтилова Т.Н., Цыганков В.Г.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** С использованием метода экспресс-оценки безвредности биологически активных добавок к пище (БАД) на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* проведено исследование двух образцов БАД, являющихся дополнительным источником витаминов и минеральных веществ.

Разработанный метод позволяет определить класс опасности БАД на основании параметров токсичности; биологическое действие БАД на протяжении одного (хронический эксперимент) и семи жизненных циклов популяции (продолженный эксперимент), что дает возможность оценить безвредность БАД при длительном применении.

**Ключевые слова:** БАД (биологически активные добавки к пище), безвредность, биологическое действие, *Tetrahymena pyriformis*.

**Введение.** Среди огромного многообразия биологически активных добавок, как уже присутствующих на рынке, так и впервые предъявляемых на регистрацию, одно из первых мест как по численности, так и по реальной значимости для здоровья человека занимают добавки, действующим началом которых являются витамины: как сами по себе, так и в сочетании с другими биологически активными веществами [1]. По мере накопления научных фактов о биологической роли отдельных микронутриентов и уровнях обеспеченности ими населения число витаминов, макро- и микроэлементов, включаемых в БАД, постоянно возрастает.

Использование витаминно-минеральных БАД позволяет ликвидировать дефицит пищевых веществ и повысить сопротивляемость организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [2]. Таким образом, оптимизация обеспеченности витаминами, а также недостающими макро- и микроэлементами является важнейшим массовым профилактическим мероприятием, которое не только существенно укрепляет здоровье, но и дает большой экономический эффект [3].

**Цель работы** — провести на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* (далее — *T. pyriformis*) сравнительную экспресс-оценку безвредности биологически активных добавок к пище, являющихся дополнительным источником витаминов и минеральных веществ.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись образцы биологически активных добавок к пище (БАД-1 и БАД-2) следующего состава (таблица 1).

Таблица 1. — Информация на упаковке исследованных образцов БАД

БАД	Состав	Источник	Форма выпуска	Способ применения
БАД-1	Глюкоза — 1,96 г, витаминный премикс — 50 мг. Формы компонентов, входящих в состав витаминного премикса: ретинола ацетат (витамин А), D <sub>3</sub> (холекальциферол), D — альфатокоферола ацетат (витамин Е), тиамин мононитрат (витамин В <sub>1</sub> ), рибофлавин (витамин В <sub>2</sub> ), пиридоксина гидрохлорид (витамин В <sub>6</sub> ), L — аскорбат натрия (витамин С), D — пантотенат кальция (витамин В <sub>5</sub> ), D — биотин (витамин В <sub>7</sub> ), фолиевая кислота, никотинамид (витамин РР), цианокобаламин (витамин В <sub>12</sub> ). Вспомогательные вещества: сахар молочный (лактоза), тальк (Е 553), кальция стеарат (Е 470), или магния стеарат, или кислота стеариновая, ароматизатор натуральный лимона, кислота лимонная	Витаминов: А, D <sub>3</sub> , В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>7</sub> , В <sub>12</sub> , РР, Е, С, фолиевой кислоты	Таблетки по 2,9 г	По 1 таблетке 3–4 раза в день
БАД-2	МСМ (метилсульфонилметан) — 250 мг, L-цистеин — 200 мг, витамин В <sub>5</sub> (кальция D — пантотенат) — 5 мг, витамин В <sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид) — 2 мг, цинк (пиколинат цинка) — 10 мг, железо (бисглицинат железа) — 3 мг, биотин (D-биотин) — 100 мкг, витамин В <sub>12</sub> (цианокобаламин) — 4 мкг; карнаубский воск, целлюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, натрия кроскармеллоза, двуокись титана, пищевой краситель (экстракт куркумы), пищевой краситель (экстракт свеклы обыкновенной)	Витаминов В <sub>5</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , цинка, железа, биотина	Таблетки по 1170 мг	По 1 таблетке в день с приемом пищи

Исследования данных БАД проводились по следующим показателям [4]:

- определение класса опасности по показателям токсичности в остром, подостром и хроническом экспериментах;

- оценка биологической активности по коэффициенту адаптогенности первого и седьмого жизненных циклов популяции с расчетом показателя резерва адаптации (Рад). Показатели 7-го жизненного цикла позволяют оценить возможность длительного применения БАД.

При выборе концентраций исследуемых БАД руководствовались результатами токсикологических экспериментов и величиной рекомендуемой производителем суточной дозы (РСП — рекомендуемое суточное потребление).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с определением средней арифметической каждого вариационного ряда, среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки, коэффициента вариации и критерия Стьюдента. При уровне значимости  $<0,05$  различия средних арифметических показателей безвредности считали статистически достоверными [5].

**Результаты и их обсуждение.** По результатам токсикологической оценки в остром, подостром и хроническом экспериментах на *T. pyriformis* БАД-1 по всем показателям токсичности и опасности, кроме зоны хронического действия ( $Z_{chr}$ ), относится к 4–5 классу, по  $Z_{chr}$  — к 3 классу опасности. В соответствии с принципами гигиенической классификации БАД-1 является умеренно опасной (3 класс опасности) (таблица 2).

Таблица 2. — Гигиеническая классификация БАД по результатам токсикологической оценки в остром, подостром и хроническом экспериментах на *T. pyriformis*

Показатель	БАД-1	БАД-2
<b>Острая токсичность</b>		
ЛД <sub>16</sub> , мг/мл	60,0	41,0
ЛД <sub>50</sub> , мг/мл	102,2±0,18	65,80±0,11
ЛД <sub>84</sub> , мг/мл	144,2	90,5
<b>Класс токсичности по ЛД<sub>50</sub>acuta</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Подострая токсичность</b>		
ЛД <sub>16</sub> , мг/мл	59,00	3,00
ЛД <sub>50</sub> , мг/мл	91,40±0,08	27,80±0,06
ЛД <sub>84</sub> , мг/мл	122,9	52,5
Ккум <sub>acuta</sub>	0,89	0,42
<b>Класс токсичности по Ккум<sub>acuta</sub></b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>Хроническая токсичность в логарифмической фазе (48 ч)</b>		
ЕД <sub>16</sub> , мг/мл	0,24	22,88
ЕД <sub>50</sub> , мг/мл	4,2±0,014	26,40±0,01
ЕД <sub>84</sub> , мг/мл	8,16	29,90
<b>Хроническая токсичность в стационарной фазе (96 ч)</b>		
ЕД <sub>16</sub> , мг/мл	12,20	32,21
ЕД <sub>50</sub> , мг/мл	22,40±0,017	33,58±0,002
ЕД <sub>84</sub> , мг/мл	32,57	34,95
Ккум <sub>chr</sub>	5,33	1,27
<b>Класс токсичности по Ккум<sub>chr</sub></b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Показатели опасности хронического эксперимента</b>		
$Z_{chr}$	4,56	1,96
Класс опасности	3	4
МНД <sub>chr</sub> , мг/мл	1,5	0,06
Класс опасности	5	3
ЛД <sub>50</sub> /МНД <sub>chr</sub>	60,9	1097
Класс опасности	4	3
<b>Класс опасности по лимитирующему показателю</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

БАД-2 по результатам изучения токсичности в остром и подостром экспериментах нетоксична (5-й класс), с умеренно выраженной кумулятивностью (3-й класс). По показателям опасности хронического эксперимента: максимальной неэффективной дозе хронического эксперимента (МНД<sub>chr</sub>), отношению среднесмертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) к МНД<sub>chr</sub> БАД-2 относится к 3-му классу опасности (умеренная опасность) (таблица 2).

Таким образом, по результатам токсиколого-гигиенической оценки БАД-1 и БАД-2 — умеренно опасны (3-й класс опасности).

В хроническом (96-часовом эксперименте) с целью уточнения МНД исследовали биологическое действие БАД-1 и БАД-2 в концентрациях, эквивалентных РСР и более высоких. В качестве критерия оценки МНД был рассчитан коэффициент адаптогенности (Кад) (таблица 3).

Таблица 3. — Изменение адаптационного потенциала *T. pyriformis* в среде культивирования, содержащей БАД-1 и БАД-2 возрастающих концентраций

БАД-1		БАД-2	
Концентрация, мг/мл	$K_{ад}$	Концентрация, мг/мл	$K_{ад}$
Контроль	$1,00 \pm 0,005$	Контроль	$1,00 \pm 0,007$
0,6	$1,04 \pm 0,004^*$	0,06	$1,27 \pm 0,020^*$
1,5	$1,01 \pm 0,005$	0,09	$0,83 \pm 0,008^*$
4,0	$0,89 \pm 0,007^*$	0,18	$0,75 \pm 0,003^*$

БАД-1 вносили в среду культивирования № 1 в концентрациях 0,6; 1,5 и 4,0 мг/мл. Концентрация 0,6 мг/мл эквивалентна потреблению человеком 11,6 г, или 4 таблеток БАД, что соответствует РСП. БАД-1 в концентрации 1,5 мг/мл эквивалентна потреблению человеком 29 г, или 10 таблеток БАД. При этом верхний допустимый уровень (ВДУ) потребления внесенных витаминов не превышает. Концентрация 4,0 мг/мл эквивалентна потреблению человеком 80 г БАД-1. При таком применении отмечается превышение ВДУ потребления витаминов А, D<sub>3</sub>, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, биотина, фолиевой кислоты.

БАД-2 вносили в среду культивирования в концентрациях 0,06; 0,09 и 0,18 мг/мл. Данные концентрации эквивалентны суточному потреблению человеком 1 таблетки (1170 мг — РСП), 1,5 таблеток (1800 мг) и 3 таблетки (3510 мг) соответственно. Применение 1,5 таблеток БАД-2 в сутки не превышает ВДУ потребления внесенных витаминов и минеральных веществ для человека, содержание которых вынесено на этикетку. При приеме 3 таблеток БАД-2 отмечается превышение верхнего допустимого уровня потребления (в сутки) витамина В<sub>12</sub>, биотина и цинка.

В среде культивирования, обогащенной БАД-1 в концентрации 0,06 мг/мл, наблюдалось слабо выраженное, но статистически значимое увеличение адаптационного потенциала *T. pyriformis*. В среде с концентрацией БАД-1 1,5 мг/мл отмечалось отсутствие видимого эффекта, что свидетельствует о равновесии механизмов адаптации. Дальнейшее повышение концентрации БАД-1 в среде культивирования до 4,0 мг/мл привело к снижению адаптационного потенциала популяции на 11% ( $p < 0,05$ ). МНД БАД-1 по критерию  $K_{ад}$  — 1,5 мг/мл.

БАД-2 в концентрации 0,06 мг/мл в среде без витаминов и минералов проявила выраженный адаптогенный эффект ( $K_{ад} = 1,27 \pm 0,02$ ) (таблица 3).

При увеличении концентраций БАД на этой же среде в замедленной и стационарной фазе роста популяции отмечено: наличие крутящихся и пульсирующих инфузорий с измененной формой (ластовидных), наличие мертвых особей до 60%. Адаптационный потенциал популяции в среде, содержащей БАД-2 в концентрациях 0,09 и 0,18 мг/мл, снизился на 17 и 25 % соответственно по отношению контрольному уровню ( $p < 0,05$ ) (таблица 3). Контролем являлись среды без БАД: К-1 — среда с оптимальным содержанием макро- и микронутриентов, К-2 — среда с дефицитом витаминов и минералов (на 50%).

С целью оценки безвредности РСП БАД-1 и БАД-2 исследовали их биологическое действие в пролонгированных экспериментах путем подсчета численности популяции в первом и седьмом жизненном цикле и расчета коэффициентов адаптогенности первого ( $K_{ад24-96}$ ) и седьмого ( $K_{ад312-384}$ ) жизненных циклов,  $R_{ад}$  (таблица 4).

Таблица 4. — Изменение численности *T. pyriformis* в пролонгированном эксперименте в средах, содержащих БАД-1 и БАД-2 в концентрациях, эквивалентных РСП

БАД	Время экспозиции, ч			
	24	48	72	96
<b>Первый жизненный цикл</b>				
К-1	18000±1626	200500±3252	479500±6075	585000±3070
БАД-1	19000±735	192000±3098	480000±4381	607000±17379
БАД-2	23500±1702*	302000±4531*	560000±3158*	610000±16831
К-2	17000±1070	47500±2216	101000±2857	255000±2569
БАД-1	11750±496*	49000±6387	276000±3666*	370000±1585*
БАД-2	19500±691	132000±2184*	298000±5096*	374500±10638*
<b>Численность популяции в % к контролю</b>				
К-1	100 ± 9,0	100 ± 1,6	100 ± 1,3	100 ± 0,5
БАД-1	106 ± 4,1	96 ± 1,5	100 ± 0,9	104 ± 3,0
БАД-2	131 ± 9,5*	151 ± 2,3*	116 ± 0,7*	104 ± 2,9

Окончание таблицы 4

БАД	Время экспозиции, ч			
	24	48	72	96
К-2	100±6,3	100±4,7	100±2,8	100±1,0
БАД-1	69±2,9*	103±13,5	273±3,6*	145±0,6*
БАД-2	115±4,1	278±4,6*	295±5,1*	147±4,2*
<b>Седьмой жизненный цикл</b>				
БАД	312	336	360	384
К-1	21500±559	273000±2352	504000±9466	611500±11960
БАД-1	22500±423	312500±6103*	565000±8854*	645000±9423
без БАД-1	22500±628	299000±7425*	513500±6945	559000±3162*
БАД-2	26000±601*	308000±8595*	554000±8037*	572500±2500*
без БАД-2	26500 ± 423*	295000±7961*	528500±6453	560500±3233*
К-2	20000±559	49500±1208	103500±1743	258000±4484
БАД-1	23000±1420	137000±2765*	402000±5548*	481000±6648*
без БАД-1	15500±856*	57000±2290*	204000±6429*	394500±5064*
БАД-2	30000±834*	293000±7057*	448000±7832*	567500±6815*
без БАД-2	25000±989*	33000±663*	427500±6291*	533000±7576*
<b>Численность популяции в % к контролю</b>				
К-1	100±2,6	100±0,9	100±1,9	100±2,0
БАД-1	105±2,0	115±2,2*	112±1,8*	106±1,5
без БАД-1	105±2,9	110±2,7*	102±1,4	91±0,5*
БАД-2	121±2,8*	113±3,2*	110±1,6*	94±0,4*
без БАД-2	123±2,0*	108±2,9*	105±1,3	91±0,5*
К-2	100±2,8	100±2,4	100±1,7	100±1,7
БАД-1	115±7,1	277±5,6*	388±5,4*	186±2,5*
без БАД-1	78±4,3*	115±4,6*	197±6,2*	153±2,0*
БАД-2	150±4,2*	592±14,3*	433±7,6*	220±2,6*
Без БАД-2	125±5,0*	67±1,3*	413±6,1*	207±2,9*
Примечание — * — статистически достоверные изменения по отношению к контролю при p<0,05.				

БАД вносили в среды культивирования в концентрациях, эквивалентных РСП: 0,6 мг/мл для БАД-1 и 0,06 мг/мл — для БАД-2.

На протяжении первого жизненного цикла популяции, культивируемой в среде № 1, содержащей БАД-1, не отмечалось статистически значимых изменений численности популяции по отношению к ее численности в среде № 1 без БАД-1. БАД-2, внесенная в среду культивирования № 1, стимулировала рост популяции на этапах 24–48–72 ч на 31–51–16% (p<0,05) (таблица 4).

При внесении биологически активных добавок в среду культивирования № 2 с дефицитом витаминов и минералов их биологическая активность была выражена в большей степени, чем в полноценной среде культивирования. Под действием БАД-1 отмечались фазовые колебания численности популяции на этапах первого жизненного цикла: ингибирующий эффект в лаг-фазе, отсутствие видимого эффекта в логарифмической фазе и выраженное ростстимулирующее действие в замедленной и стационарной фазе роста популяции. БАД-2 проявила рост-стимулирующее действие на всех этапах жизненного цикла популяции (таблица 4).

Пролонгированное воздействие БАД на популяцию, культивируемую в среде № 1, проявилось в усилении рост-стимулирующего эффекта у БАД-1 и ослаблении такового у БАД-2 в седьмом жизненном цикле популяции (таблица 4).

Пролонгированное воздействие биологически активных добавок на популяцию, культивируемую в среде № 2, характеризовалось ярко выраженной стимуляцией жизненного потенциала популяции *T. pyriformis* на всех этапах седьмого жизненного цикла (таблица 4).

По окончании культивирования инфузорий на протяжении шести жизненных циклов в средах с БАД-1 и БАД-2 они были пересеяны на среды без БАД. В среде № 1 проявления биологической активности носили тот же характер, что и в среде с БАД. В среде № 2 рост-стимулирующий эффект сменился ингибирующим. Так, при пересеве популяции, культивировавшейся в среде № 2 с БАД-2, в среду без БАД-2 стимулирование роста попу-

ляции в логарифмической фазе в 5,9 раза сменилось ингибирующим эффектом. Численность популяции уменьшилась на 33% по отношению к контролю (таблица 4).

Сравнение коэффициентов адаптогенности первого и седьмого жизненного цикла популяции, культивируемой в среде № 1, содержащей БАД-1 в концентрации, изоэффективной РСП, выявило умеренное повышение адаптационного потенциала популяции при пролонгированном воздействии БАД-1. Адаптационный резерв популяции повысился на 9% ( $p < 0,05$ ). При культивировании *T. pyriformis* в среде № 2 с дефицитом витаминов и минералов адаптационный потенциал популяции в первом жизненном цикле повысился на 68%, в седьмом — на 55% по отношению к контролю. Адаптационный резерв в седьмом жизненном цикле снизился на 9% ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5. — Адаптация *T. pyriformis* к пролонгированному воздействию БАД-1 и БАД-2

Образец	БАД-1			БАД-2		
	К <sub>ад24-96</sub>	К <sub>ад312-384</sub>	Р <sub>ад312-384</sub>	К <sub>ад24-96</sub>	К <sub>ад312-384</sub>	Р <sub>ад312-384</sub>
Среда № 1 без БАД	1,00±0,007	1,00±0,019	1,00± 0,019	1,00±0,007	1,00±0,019	1,00±0,019
Среда № 1 с БАД	1,01±0,007	1,10±0,008*	1,09±0,008	1,17±0,013*	1,04±0,011*	0,89±0,09*
Среда № 2 без БАД	1,00±0,025	1,00±0,018	1,00±0,018	1,00±0,025	1,00±0,018	1,00±0,018
Среда № 2 с БАД	1,68±0,019*	1,55±0,013*	0,92±0,013*	1,96±0,034*	2,36±0,032*	1,20±0,033*

Примечание — \* — статистически достоверные изменения по отношению к контролю при  $p < 0,05$ .

БАД-2, внесенная в среду культивирования № 1, проявила более выраженную биологическую активность при пролонгированном воздействии на популяцию *T. pyriformis*, чем БАД-1. Адаптационный потенциал популяции в первом жизненном цикле повысился на 17%, в седьмом — на 4% по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ). Адаптационный резерв популяции, культивируемой в среде № 1, при пролонгированном воздействии БАД-2 снизился на 11%. При внесении БАД-2 в среду № 2 с дефицитом микронутриентов адаптационный потенциал культивируемой в этой среде популяции в первом жизненном цикле повысился на 96%, в седьмом — на 136%. Адаптационный резерв увеличился на 20% (таблица 5).

**Заключение.** С использованием в качестве тест-объекта инфузорий *T. pyriformis* осуществлена оценка безвредности двух образцов БАД, являющихся дополнительным источником витаминов и минеральных веществ в рационе, на этапе их реализации.

По результатам токсикологической оценки БАД-1 и БАД-2 относятся к 3-му классу опасности (умеренно опасны). Биотестирование БАД в концентрациях, эквивалентных рекомендуемому суточному потреблению, показало, что они проявляют более выраженную биологическую активность в среде с дефицитом микронутриентов.

БАД-1 и БАД-2 в концентрациях, эквивалентных рекомендуемому суточному потреблению, не оказали вредного воздействия на популяцию и проявили адаптогенный эффект в среде с дефицитом микронутриентов. Более выраженную биологическую активность проявила БАД-2, в состав которой помимо витаминов входят минералы и L-цистеин.

Таким образом, биотестирование на *T. pyriformis* БАД, являющихся дополнительным источником витаминов и минеральных веществ, позволяет не только оценить безвредность рекомендуемого суточного потребления, но и при необходимости откорректировать дозу и длительность применения, осуществить скрининг БАД одной группы по показателям безвредности.

#### Литература

1. Василевский, И.В. Клинико-фармакологические аспекты рационального применения витаминно-минеральных комплексов у детей / И.В. Василевский // Мед. новости. — 2010. — № 2. — С. 6–11.
2. Лаухина, Г.Г. Биологически активные добавки к пище. Вопросы и ответы / Г.Г. Лаухина, О.А. Шорникова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2010. — № 1–2 (41–42). — С. 82–84.
3. Спиричев, В.Б. БАДы как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека / В.Б. Спиричев // Медицина и экономика сегодня. — 2005. — № 2. — С. 2–17.
4. Методы экспресс-оценки безвредности биологически активных добавок к пище, являющихся источниками аминокислот, витаминов и минеральных веществ, на *Tetrahymena pyriformis*: инструкция по применению № 034-1215: утв. 07.04.2016 / Л.Н. Журихина [и др.]. — Минск, 2016. — 25 с.
5. Прозоровский, В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакол. биол. наркология. — 2007. — Т. 7, № 3–4. — С. 2000–2120.



## EXPRESS-ASSESSMENT OF HARMLESSNESS OF FOOD SUPPLEMENTS, WHICH ARE THE ADDITIONAL SOURCE OF VITAMINS AND MINERALS, ON TETRAHYMENA PYRIFORMIS

Zhurihina L.N., Bondaruk A.M., Svintilova T.N., Tsygankov V.G.

Republican Unitary Enterprise "The Scientific & Practical Center of Hygiene", Minsk, Republic of Belarus

Using the method of express-assessment of harmlessness of food supplements on the infusorians *Tetrahymena pyriformis* two samples of food supplements, which are the additional source of vitamins and minerals, has been studied.

The developed method allows to determine the class of danger of food supplements on the basis of toxicity parameters; biological action of food supplements throughout one (chronic experiment) and seven (prolonged experiment) life cycles of the population, which provides to estimate the harmlessness of food supplements for prolonged use.

**Keywords:** food supplements, harmlessness, biological action, *Tetrahymena pyriformis*.

Поступила 18.05.2016

## ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.

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

**Реферат.** В работе изучалась значимость определения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с учетом клинических данных о функциональном состоянии бронхо-легочной системы у некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для оценки риска будущих обострений. Разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения, включающая три показателя (VEGF, С-реактивный белок, результат САТ-теста). Данная математическая модель позволяет прогнозировать с чувствительностью 85,0% и специфичностью 81,0% наличие у пациентов частых обострений в следующем году.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, прогнозирование риска, VEGF, С-реактивный белок, САТ-тест.

**Введение.** Курение сигарет признается главным фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако результаты обследований населения в разных странах, проведенных в последнее десятилетие, показали, что от 14,7 до 68,6% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [1].

Частые обострения ХОБЛ являются важными событиями в течении заболевания, поскольку приводят к длительно продолжающемуся (до нескольких недель) усугублению выраженности нарушений функции легких, снижают качество жизни пациента, способствуют развитию декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний и требуют существенных экономических расходов на лечение. Более того, тяжелые обострения, требующие госпитализации, являются основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ [2]. Поэтому прогнозирование риска будущих обострений крайне желательно, т. к. оно позволит своевременно корректировать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, тем самым существенно повысить эффективность лечения ХОБЛ. При этом насущной проблемой является разработка критериев, прежде всего, частых обострений, чтобы они позволили своевременно выявлять и наблюдать за группами риска. До настоящего времени такие критерии отсутствуют [3].

Для ХОБЛ характерно накопление нейтрофилов и Т-лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины и иммуноглобулины [4]. Они участвуют в формировании воспалительных реакций, в т. ч. привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления.

Системное воздействие ХОБЛ на организм включает формирование воспалительного процесса, участником и маркером которого является С-реактивный белок (СРБ). Поэтому количественное изучение цитокинов, иммуноглобулинов, СРБ, а также субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, представляется перспективным в поиске предикторов обострений.

**Цель работы** — определение значимости измерения концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови, а также результатов клинического обследования (возраста, индекса массы тела, параметров функции внешнего дыхания, количества баллов по САТ-тесту, частоты предшествующих обострений) у некурящих пациентов с ХОБЛ для оценки риска будущих обострений.

**Материалы и методы.** Обследованы 42 некурящих пациента с ХОБЛ и 22 здоровых человека. Экзема-национную выборку составили 20 пациентов с ХОБЛ. Характеристика участников исследования представлена в таблице 1. К некурящим были отнесены те, кто выкурил менее 100 сигарет за жизнь. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием производственных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте.

Таблица 1. — Характеристика участников исследования

Показатель	Группа сравнения пациентов с ХОБЛ	Экзаменационная группа пациентов с ХОБЛ	Здоровые некурящие люди
n	42	20	22
Возраст, годы	65,0 (62,0–68,0)	63,5 (62,0–67,5)	62,0 (59,0–65,0)
Пол, м/ж	30/12	5/15	5/17
ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика, % от должн.	48,0 (41,0–60,0)	52,0 (48,0–61,5)	–
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика, %	64,0 (59,0–66,0)	62,5 (52,0–67,0)	–

В таблицах 1, 2 данные представлены как медиана и интерквартильный размах — между 25 и 75-м процентилями.

Все пациенты были обследованы в период стабильного течения ХОБЛ. Критериями исключения являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, туберкулез, острые инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием системных глюкокортикостероидов в течение 2 мес. до исследования, неспособность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ осуществлялась на основании общепринятых критериев [5]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, имели преимущественно ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени (по GOLD) [5]. Оценку качества жизни проводили с использованием шкалы CAT (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ).

В группу здоровых людей вошли некурящие добровольцы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и нормальной величиной отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для получения плазмы образцы центрифугировали по истечении 1 ч после взятия крови (3000 об./мин, 15 мин). До анализа образцы хранили при температуре -75°C. В плазме крови определяли концентрацию интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), CXCL11, растворимой формы Fas-лиганда (sFasL), иммуноглобулина A (IgA), IgE, IgG, IgM, СРБ методами иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «StatFax 3200» (Awareness Technology, Палм Сити, США) с использованием наборов реагентов производства предприятия Вектор-Бест (Новосибирск, РФ) и фирмы R&D Systems (Миннеаполис, США).

К 100 мкл крови добавляли по 10 мкл моноклональных антител. Панель антител включала CD45-ECD/CD3-APC/CCR5-PE/CXCR3-FITC, CD45-ECD/CD3-APC/CD8-PE/CD95-FITC, CD45-PC7/CD3-ECD/CD4-FITC/CD25-PC5/CD127-PE, CD45-ECD/CD20-FITC (R&D Systems; Beckman Coulter, Марсель, Франция). Анализ популяций лимфоцитов проводили на проточном цитометре Cytomics FC500 с использованием программного обеспечения CXP (Beckman Coulter, США).

В течение 1 года после исследования подсчитывали количество обострений ХОБЛ. К пациентам с редкими обострениями относили тех, кто имел 0–1 обострений (n = 21). Частыми обострениями считали их количество  $\geq 2$  (n = 20) [6].

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики. Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна–Уитни. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали, равное 5%. Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). Для построения прогностической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке.

**Результаты и их обсуждение.** У некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается существенное изменение относительного количества субпопуляций лимфоцитов периферической крови. На это указывает увеличение процента CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CXCR3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>, CCR5<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> лимфоцитов и снижение доли CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и отношения CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток. При сравнении результатов измерения уровня цитокинов и иммуноглобулинов имело место значимое увеличение IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , VEGF, CXCL11, IgA и IgE в плазме крови некурящих пациентов ХОБЛ по сравнению с группой некурящих здоровых людей. Уровень С-реактивного белка также превысил контрольные значения [7].

Параметры, значения которых существенно отличались у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой некурящих здоровых людей, были проанализированы в зависимости от частоты обострений в течение 1 года после обследования. Такому же анализу были подвергнуты показатели клинического обследования па-

циентов (возраст, индекс массы тела, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, результат САТ-теста, частота обострений в предыдущем году).

Полученные результаты показали, что из всех анализируемых показателей значительно более высокой была концентрация VEGF [180,0 (83,5–320,0) нг/л] и СРБ [11,8 (6,2–20,0) мг/л] у пациентов с частыми обострениями, чем у пациентов с редкими обострениями [45,0 (20,0–62,0) нг/л и 6,2 (3,9–10,8) мг/л соответственно]. Значение САТ также существенно различалось в зависимости от частоты обострений. У пациентов с частыми обострениями оно составило 24,5 (16,5–28,0) балла, а у пациентов с редкими обострениями — 14,0 (9,0–19,0) балла,  $p = 0,0114$ . Далее показатели VEGF, СРБ и САТ подвергли корреляционному анализу. Результаты позволили прийти к заключению, что все они умеренно коррелировали с частотой обострений в течение 1 года после обследования:  $R = 0,450$  ( $p = 0,0032$ ) для VEGF,  $R = 0,399$  ( $p = 0,0097$ ) для СРБ,  $R = 0,491$  ( $p = 0,0011$ ) для САТ.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. Диагностическая эффективность каждого из них в отдельности для прогнозирования частоты обострений, вычисленная на основе их диагностической чувствительности и специфичности, находилась в пределах от 68,3 до 80,5% (таблица 2). Каждый из этих параметров характеризовался достаточно высокой прогностической значимостью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,700 до 0,782.

Таблица 2. — Характеристики ROC-кривых для лабораторных и клинических показателей при оценке риска частых обострений пациентов с ХОБЛ

Показатель	Пороговое значение	ДЧ <sup>1</sup> (95% ДИ <sup>3</sup> )	ДС <sup>2</sup> (95% ДИ)	AUC <sup>4</sup> (95% ДИ)	p (vs AUC = 0,5) <sup>5</sup>
VEGF, нг/мл	>86	75,0 (50,9–91,3)	85,7 (63,7–97,0)	0,782 (0,626–0,896)	0,0003
СРБ, мг/л	>7,3	65,0 (40,8–84,6)	71,4 (47,8–88,7)	0,700 (0,537–0,833)	0,0172
САТ, баллы	>21	65,0 (40,8–84,6)	85,7 (63,7–97,0)	0,732 (0,571–0,858)	0,0058

Примечания:  
 1 — <sup>1</sup> — диагностическая чувствительность.  
 2 — <sup>2</sup> — диагностическая специфичность.  
 3 — <sup>3</sup> — доверительный интервал.  
 4 — <sup>4</sup> — площадь под ROC-кривой.  
 5 — <sup>5</sup> — уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Для повышения эффективности прогнозирования три отобранных лабораторных и клинических показателя анализировались методом бинарной регрессии. Пошаговое их включение в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения, позволяющего прогнозировать вероятность развития у пациентов частых обострений с чувствительностью 85,0%, специфичностью 81,0% и диагностической эффективностью 82,9% (рисунок 1). Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 81,0%, прогностическая ценность отрицательного результата — 85,0%.

$$Y = \frac{\exp(-3,416 + 0,009 \times X_1 + 0,0591 \times X_2 + 0,0885 \times X_3)}{1 + \exp(-3,416 + 0,009 \times X_1 + 0,0591 \times X_2 + 0,0885 \times X_3)}$$

Рисунок 1 — Уравнение логистической регрессии

Модель прогнозирует вероятность развития частых обострений (Y) для некурящих пациентов с ХОБЛ на основании: уровня VEGF (X<sub>1</sub>); концентрации С-реактивного белка (X<sub>2</sub>); и количества баллов по САТ-тесту (X<sub>3</sub>). Здесь, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> — предикторные переменные; числа перед X — коэффициенты регрессии;  $\exp(\approx 2,718)$  — основание натурального логарифма; -3,416 — свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y. Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3991. Это значит, что если  $Y \leq 0,3991$ , то риск развития частых обострений ХОБЛ в течение следующих 12 мес. низкий, а если  $Y > 0,3991$ , то риск развития 2 и более обострений в течение следующих 12 мес. высокий.

Предикторные переменные были оценены на коллинеарность (независимость). Как известно, параметры в уравнении логистической регрессии должны быть независимы друг от друга, т. е. между ними должна отсутствовать сильная корреляционная связь. Коллинеарные переменные вносят в модель одинаковую информацию, в связи с чем в модель обычно включается только та из них, что обладает наиболее сильной связью с переменной отклика. В разработанной нами модели не было выявлено случаев сильной корреляционной связи между предикторными переменными.

В оцениваемой регрессионной модели  $-2 \log \text{Likelihood}$  (удвоенный логарифм функции правдоподобия со знаком минус) из уравнения, содержащего только константу (начальный  $-2LL$ ), составляет 56,8. После добав-

ления факторных признаков 2LL снижается до 39,1. Снижение, или «качество приближения», составляет 17,7;  $p = 0,0005$ .

Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера–Лемешова. Тест показывает уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «редкие обострения ХОБЛ» – «частые обострения ХОБЛ». В данном случае для представленной модели достигнутый уровень значимости для этого критерия  $p > 0,05$ , т. е. принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ с построением кривой (рисунок 2). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,869, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC.

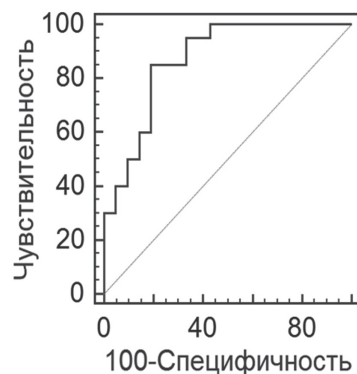


Рисунок 2. — График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии

Полученную модель проверяли на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 20 некурящих пациентов с различной частотой обострений. Результаты проверки работоспособности (валидации) модели в экзаменационной выборке были следующими: специфичность — 78,6%, чувствительность — 83,3%, эффективность — 80,0%. Можно заключить, что построенная логистическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

**Заключение.** Результаты исследования позволяют сделать следующие обобщения:

1. У некурящих пациентов, страдающих ХОБЛ, с частыми (более 2 раз в год) обострениями по сравнению с пациентами с редкими (0–1 раз в год) обострениями выше уровень VEGF и С-реактивного белка в плазме крови, а также количество баллов по САТ-тесту. Для значений этих параметров установлена умеренная прямая корреляционная связь с частотой обострений.

2. Математическая модель оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких одновременно учитывает результаты определения в плазме крови VEGF и С-реактивного белка, а также количества баллов по САТ-тесту. Созданная модель обладает чувствительностью 85,0%, специфичностью 81,0%, диагностической эффективностью 82,9%, площадь под ROC-кривой для нее составляет 0,869 ( $p < 0,0001$ ).

#### Литература

1. Salvi, S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S.S. Salvi, P.J. Barnes // *Lancet*. — 2009. — Vol. 374, № 9691. — P. 733–743.
2. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н. Авдеев // *Пульмонология*. — 2013. — № 3. — С. 5–19.
3. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Thomsen [et al.] // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309, № 22. — P. 2353–2361.
4. Barnes, P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 41, № 6. — P. 631–638.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / J. Vestbo [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2013. — Vol. 187, № 4. — P. 347–365.
6. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, № 12. — P. 1128–1138.
7. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Кадушкин [и др.] // *Пульмонология*. — 2013. — № 6. — С. 27–32.

# SUPPORT OF THE USAGE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND C-REACTIVE PROTEIN FOR RISK ASSESSMENT OF FREQUENT EXACERBATIONS IN NON-SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kadushkin A.H., Tahanovich A.D.

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

We evaluated the significance of measuring the levels of cytokines, immunoglobulins, the percentages of lymphocyte subpopulations in peripheral blood as well as clinical data on the functional state of bronchopulmonary system of non-smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in order to assess the risk of future exacerbations. The final model to predict the frequency of exacerbations within 1 year included three variables: VEGF, C-reactive protein and CAT score, with sensitivity of 85.0% and specificity of 81.0%.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbations, risk prediction, VEGF, C-reactive protein, CAT.

Поступила 13.05.2016

## ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

Ковганко Н.Н.<sup>1</sup>, Клицков Е.В.<sup>1</sup>, Ковганко В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь

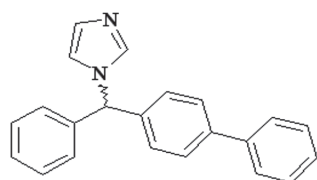
**Реферат.** Проанализированы способности лекарственных средств — производных имидазола (бифоназол, клотримазол и кетоконазол) — ингибировать работу фермента ксантиноксидаза с целью поиска потенциальных противоподагрических препаратов.

**Ключевые слова:** имидазол, ксантиноксидаза, ингибитор.

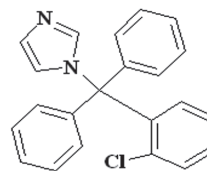
**Введение.** Подагра — заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота является конечным метаболитом, образующимся под действием фермента ксантиноксидаза в организме из пуриновых оснований. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью. Для лечения используются аллопуринол (конкурентный ингибитор) и фебуксостат (неконкурентный ингибитор) фермента ксантиноксидазы [1]. Основной проблемой при создании препаратов для лечения подагры является их 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 [2–5]. Было показано, что соединения, содержащие имидазольный цикл в своей структуре, обладают большим потенциалом [2] и очень высокой активностью, порой превосходящей активность аллопуринола и фебуксостата.

**Цель работы** — изучение влияния лекарственных соединений, содержащих имидазольный цикл, на работу фермента ксантиноксидазы.

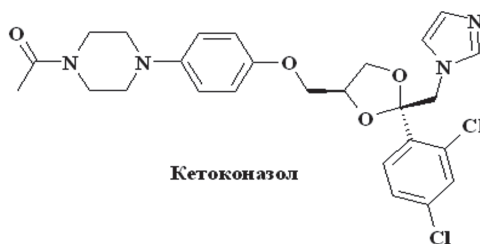
**Материалы и методы.** Для исследования использовались коммерчески доступные действующие вещества лекарственных средств бифоназол, клотримазол и кетоконазол. Химические формулы указанных веществ приведены ниже.



Бифоназол



Клотримазол



Кетоконазол

Изучение способности полученных соединений ингибировать работу фермента ксантиноксидаза проводили при 37°C 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 [5]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 µM), синтезированное вещество (5,3 µM) (раствор в диметилсульфоксиде) 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 µM) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 µM.

**Результаты и их обсуждение.** Исследованные вещества проявили ингибирующие свойства, которые приведены в таблице.

Таблица — Ингибирующие свойства соединений

Соединение	% ингибирования при концентрации 5,3 µM
Бифоназол	0,3
Клотримазол	0,4
Кетоконазол	5,0
Аллопуринол	92,2

Из таблицы видно, что наиболее активным соединением оказался кетоконазол, который ингибировал фермент на 5,0% при концентрации 5,3 µM. В целом просматривается закономерность, что наличие полярных заместителей в молекуле улучшает ее ингибирующие свойства.

**Заключение.** Таким образом, синтезированные соединения на основе замещенных имидазолов оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидаза и выступают ее ингибиторами.

#### Литература

1. 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.
2. Synthesis and evaluation of 1-hydroxy/methoxy-4-methyl-2-phenyl-1 H-imidazole-5-carboxylic acid derivatives as non-purine xanthine oxidase inhibitors / S. Chen [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 103. — P. 343–353.
3. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar, Darpan, S. Sharma, R. Singh // *Expert Opin. Ther. Pat.* — 2011. — Vol. 21, № 7. — P. 1071–1108.
4. Pacher, P. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol / P. Pacher, A. Nivorozhkin, C. Szabo // *Pharm. Rev.* — 2006. — Vol. 58, № 1. — P. 87–114.
5. 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.

### XANTHINE OXIDASE INHIBITORS BASED ON IMIDAZOLE DERIVATIVES DRUGS

*Kauhanka N.N.<sup>1</sup>, Klintsou E.V.<sup>1</sup>, Kauhanka V.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

The analysis of the ability of drugs - derivatives of imidazole (bifonazole, clotrimazole and ketoconazole) inhibit the enzyme xanthine oxidase activity for potential gouty drugs.

**Keywords:** imidazole, xanthine oxidase, inhibitor.

Поступила 11.05.2016

### СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ

*Ковганко Н.Н.<sup>1</sup>, Слабко И.Н.<sup>1</sup>, Ковганко В.Н.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;*

<sup>2</sup>*Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Получены и изучены антимикобактериальные свойства моно- и дифторзамещенных бензальдоксимов. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

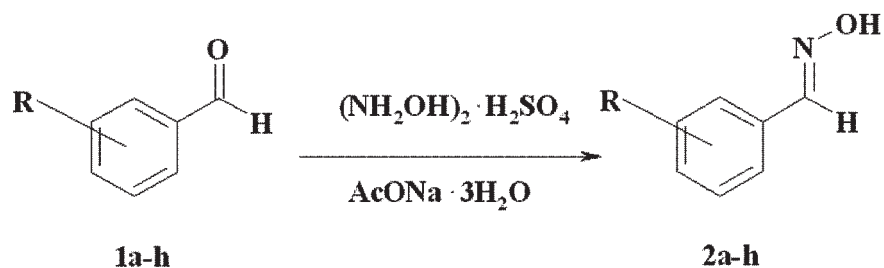
**Ключевые слова:** бензальдоксим, антимикобактериальная активность, фтор.

**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 производных альдегидов [4, 5]. Достаточно высокую активность проявляют оксимы — N-гидрокси производные альдегидов и кетонов [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих бензальдоксимов. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

**Цель работы** — изучение антимикобактериальных свойств оксимов ряда моно- и дифторзамещенных бензальдегидов.

**Материалы и методы.** Синтез фторзамещенных оксимов осуществляли взаимодействием фторзамещенных бензальдегидов 1a-h с сульфатом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в метаноле. Выходы целевых соединений 2a-h составили 71–99%.



**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 рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [83]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин [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 Миддлбура 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°C в течение 3 недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
<b>2a</b>	200
<b>2b</b>	200
<b>2c</b>	>200
<b>2d</b>	>200
<b>2e</b>	>200
<b>2f</b>	200
<b>2g</b>	200
<b>2h</b>	>200
<b>Пиразинамид</b>	200
<b>Изониазид</b>	200

**Заключение.** В результате экспериментов установлено, что моно- и дифторзамещенные оксимы обладают антимикобактериальной 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 Anti-mycobacterial 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 НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фто-ралкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепинов / О.Г. Худина [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* — 2011. — Т. 45, № 2. — С. 13–16.
5. Синтез, строение и свойства тиосемикарбазона и оксима 15-оксоизоствевииола / Р. Р. Шарипова [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2013. — № 1. — С. 176–183.
6. Synthesis, in vitro antimycobacterial and antibacterial evaluation of IMB-070593 derivatives containing a substituted benzyloxime moiety. / Z. Wei [et al.] // *Molecules.* — 2013. — Vol. 18, № 4. — P. 3872–3893.

## SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF FLUOROSUBSTITUTED BENZALDOXIMES

*Kauhanka N.N.<sup>1</sup>, Slabko I.N.<sup>1</sup>, Kauhanka V.N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some fluorosubstituted benzaldoximes were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

**Ключевые слова:** benzaldoksy, antimikobakterialny activity, fluorine.

Поступила 11.05.2016

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ КОМПОНЕНТОВ СУРФАКТАНТА И ПРОДУКТОВ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

*Котович И.Л., Рутковская Ж.А.*

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

**Реферат.** Одним из факторов, провоцирующих развитие бронхолегочной дисплазии, считается длительное использование искусственной вентиляции легких с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. В работе изучено изменение фосфолипидного состава сурфактанта и степень окислительного повреждения липидов и белков в бронхоальвеолярном пространстве новорожденных морских свинок в динамике длительной гипероксии. Выявлено значительное снижение уровня фосфолипидов сурфактанта, уменьшение активности фосфолипазы A<sub>2</sub>, увеличение содержания окисленных липидов и продуктов окислительной модификации белков в бронхоальвеолярной жидкости под влиянием длительной гипероксии.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях со стороны липидных и белковых компонентов бронхоальвеолярного пространства в условиях гипероксии, что может вносить вклад в патогенез бронхолегочной дисплазии.

**Ключевые слова:** гипероксия, бронхоальвеолярная жидкость, фосфолипиды, белки.

**Введение.** Легочный сурфактант — это высокоспециализированный поверхностно-активный материал, состоящий в основном из фосфолипидов (ФЛ) и сурфактантных белков (СБ), который покрывает весь альвеолярный эпителий легкого. Синтез, секрецию и реутилизацию сурфактанта осуществляют альвеолоциты II типа. Преобладающей фракцией среди ФЛ сурфактанта является ФХ (85%), основная масса которого является динасыщенным. В сурфактанте также присутствуют фосфатидилглицерол (ФГ), фосфатидилинозитол (ФИ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), сфингомиелин (СМ). Доля нейтральных липидов, в т. ч. холестерина, не превышает 5%. В катаболизме сурфактантных липидов и белков важную роль играют также альвеолярные макрофаги, продуцирующие секреторную фосфолипазу A<sub>2</sub>, которая разрушает фосфолипиды во внеклеточном пространстве [1].

Известно, что система легочного сурфактанта играет важную роль не только в нормальном функционировании легких, но и в развитии легочных заболеваний (пневмофиброз, саркоидоз и др.). Особое значение имеет состояние этой системы у недоношенных новорожденных, поскольку синтез и секреция компонентов сурфактанта достигает функционально зрелого уровня лишь к 36-й неделе гестации.

В настоящее время растет количество недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Выхаживание таких новорожденных невозможно без использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокой концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. Однако в большинстве случаев у таких детей впоследствии развивается тяжелое хроническое заболевание — бронхолегочная дисплазия (БЛД). Среди факторов, провоцирующих развитие БЛД, отмечают баро- и волномотравму, токсическое действие высоких доз кислорода, незрелость тканей легких и недостаточность антиоксидантных систем у недоношенных. Считается, что в условиях гипероксии увеличивается продукция активных форм кислорода, что провоцирует развитие окис-



лительного стресса. Основными мишенями для активных форм кислорода (АФК) являются липиды мембран, белки и ферменты, ДНК. В то же время единое мнение о степени повреждающего действия высоких концентраций кислорода на легочные структуры отсутствует, поскольку в условиях гипероксии не было выявлено накопления продуктов липопероксидации в легких [2].

**Цель работы** — изучение в эксперименте характера изменения фосфолипидного состава сурфактанта и оценка степени окислительного повреждения липидов и белков в бронхоальвеолярном пространстве в динамике длительной гипероксии.

**Материалы и методы.** В работе использовались новорожденные морские свинки, которые находились на стандартном рационе вивария БГМУ. Эксперимент проводили с соблюдением этических норм и правил работы с лабораторными животными. Для создания условий гипероксии новорожденных животных сразу после рождения помещали в плексигласовую камеру, где поддерживали концентрацию кислорода не менее 75%. Длительность инкубации в условиях гипероксии составляла 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) и проводили промывание легких через эндотрахеальный зонд раствором 0,9% NaCl (3×8 мл). В полученной бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) определяли содержание основных сурфактантных фракций фосфолипидов, общего белка, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) (малонового диальдегида и др.), карбонильных производных белков, активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. Степень разведения бронхоальвеолярной жидкости оценивали по содержанию мочевины и учитывали при расчетах. Содержание ТБК-активных продуктов и карбонильных производных в белках определяли также в гомогенатах легких.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. 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; 75 процентиль).

**Результаты и их обсуждение.** Во всех группах преобладающей фракцией среди фосфолипидов сурфактанта был фосфатидилхолин. Его доля в среднем составляла 78%, при этом более 60% было представлено динасыщенной формой, что подтверждает принадлежность выделенных фосфолипидов к сурфактанту легких.

Достоверных изменений в содержании фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости животных, находившихся в условиях гипероксии в течение 3 и 7 сут, не обнаружено (таблица 1). Однако наблюдалась выраженная тенденция к прогрессирующему снижению уровня основных фосфолипидных фракций и общего липидного фосфора (ОЛФ).

Таблица 1. — Влияние гипероксии на содержание основных фосфолипидных фракций сурфактанта в бронхоальвеолярной жидкости

Фосфолипиды	Длительность воздействия гипероксии, сут					
	3		7		14	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
ЛизоФХ	0,041 (0,033; 0,047)	0,030 (0,021; 0,048)	0,041 (0,032; 0,047)	0,000 (0,000; 0,087)	0,293 (0,040; 0,397)	0,000 (0,000; 0,000)*
СМ	0,038 (0,020; 0,054)	0,000 (0,000; 0,009)	0,039 (0,020; 0,049)	0,000 (0,000; 0,087)	0,312 (0,050; 0,426)	0,000 (0,000; 0,000)*
ФЭА	0,214 (0,135; 0,250)	0,181 (0,123; 0,228)	0,460 (0,354; 0,783)	0,424 (0,398; 0,872)	3,684 (1,964; 4,436)	0,245 (0,195; 0,326)*
ДНФХ	1,250 (0,903; 2,600)	1,200 (1,100; 1,540)	2,010 (1,730; 2,950)	1,245 (0,825; 2,450)	5,720 (4,915; 9,100)	2,500 (1,525; 3,150)*
ФХ сумм.	2,277 (1,695; 3,446)	1,614 (1,592; 2,272)	3,099 (2,467; 4,760)	2,006 (1,416; 3,442)	9,228 (7,776; 14,961)	3,205 (2,115; 3,807)*
ОЛФ	2,491 (1,820; 4,613)	1,614 (1,598; 2,389)	3,733 (3,466; 3,998)	2,236 (1,830; 3,464)	13,228 (12,891; 15,484)	3,342 (2,252; 3,807)*

Примечание — \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

У животных, находившихся в условиях гипероксии в течение 14 сут, выявлено значительное снижение уровня фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости. Содержание фосфатидилхолина уменьшилось в сред-

нем в 3 раза по сравнению с контролем. Другие фракции фосфолипидов либо не определялись вовсе (как лизофосфатидилхолин и сфингомиелин), либо обнаруживались в минимальных количествах (фосфатидилэтаноламин, 7% от контроля). Примечательно, что доля насыщенного фосфатидилхолина в опытной группе (14 сут) увеличилась и составила 82,6% (77,7; 85,3), что значительно выше, чем в контроле (61,8 (60,8; 63,3),  $p < 0,05$ ). Поскольку этот липид содержит только насыщенные жирные кислоты, он является наиболее устойчивым к окислительному воздействию. Таким образом, такая перестройка в составе фосфолипидов представляется закономерной. Тем не менее резкое снижение уровня сурфактантных фосфолипидов может вносить вклад в развитие патологических изменений в легких.

В частности, известно, что изменения со стороны сурфактанта легких играют важную роль в формировании пневмофиброза [3]. Мы полагаем, что нарушения со стороны сурфактантных фосфолипидов в условиях длительной гипероксии могут рассматриваться как один из патогенетических аспектов бронхолегочной дисплазии, поскольку развитие фиброзных изменений в легких характерно для данной патологии. Обращает на себя внимание и тот факт, что существенные изменения в фосфолипидном составе бронхоальвеолярной жидкости развивались лишь в результате длительного воздействия высоких доз кислорода (14 сут). Исследования других авторов также не выявили изменений со стороны синтеза и секреции компонентов сурфактанта клетками легких в условиях более кратковременного воздействия гипероксии [2].

Мы предполагали, что снижение уровня фосфатидилхолина в бронхоальвеолярной жидкости может быть связано с усилением его катаболизма в альвеолярном пространстве под действием секреторной фосфолипазы  $A_2$ , которая продуцируется альвеолярными макрофагами. Мы исследовали активность данного фермента у контрольных и опытных животных на 14-е сут гипероксии. Активность фосфолипазы  $A_2$  в опытной группе составила 2,23 (1,81; 2,55) нмоль/мин/мг белка/мл бронхоальвеолярной жидкости, что достоверно ниже, чем в контроле (6,17 (5,65; 8,59) нмоль/мин/мг белка/мл бронхоальвеолярной жидкости,  $p < 0,05$ ). Низкая активность фосфолипазы  $A_2$  соответствовала низкому содержанию лизофосфатидилхолина (продукта, образующегося при распаде фосфатидилхолина под действием данного фермента) (таблица 1). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что фосфолипаза  $A_2$  не может являться причиной уменьшения количества фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости при длительной гипероксии.

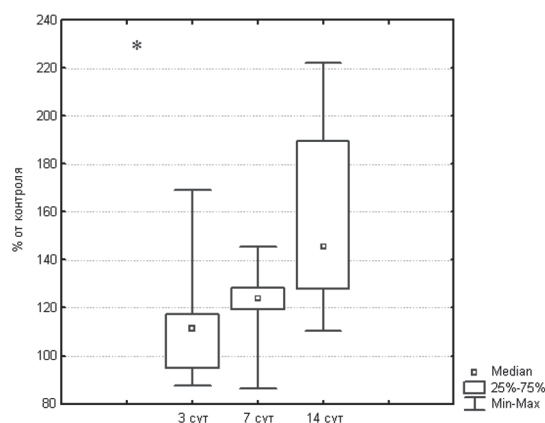
Другой наиболее вероятной причиной резкого уменьшения содержания фосфолипидов в бронхоальвеолярном пространстве в условиях длительной гипероксии нам представлялось окислительное повреждение компонентов сурфактанта. Для того чтобы оценить интенсивность процессов перекисного окисления, нами определялось содержание малонового диальдегида и других ТБК-активных продуктов в бронхоальвеолярной жидкости и гомогенате легких. Полученные результаты представлены в таблице 2. Содержание ТБК-активных продуктов в гомогенате легких животных, находившихся в условиях гипероксии, достоверно не изменялось. На 14-е сут выявлено резкое уменьшение уровня продуктов перекисного окисления липидов в бронхоальвеолярной жидкости; в более короткие сроки инкубации изменений обнаружено не было.

Таблица 2. — Влияние гипероксии на содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в бронхоальвеолярной жидкости и гомогенате легких

Содержание ТБК-активных продуктов	Длительность воздействия гипероксии, сут					
	3		7		14	
	контроль (n = 5)	опыт (n = 5)	контроль (n = 5)	опыт (n = 5)	контроль (n = 6)	опыт (n = 5)
в БАЖ, нмоль/мг белка/мл БАЖ	35,1 (29,4; 35,9)	40,0 (35,9; 40,8)	66,3 (45,5; 74,6)	57,3 (46,7; 66,9)	113,4 (88,6; 165,6)	34,9 (27,0; 52,5)*
В гомогенате легких, нмоль/г ткани	14,2 (9,3; 16,2)	12,5 (8,1; 16,7)	16,8 (14,9; 20,8)	17,3 (12,2; 20,1)	19,2 (11,3; 22,8)	19,1 (16,6; 21,2)

1 — \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.  
2 — БАЖ — бронхоальвеолярная жидкость..

Выраженное снижение уровня продуктов, реагирующих с ТБК, в бронхоальвеолярной жидкости на 14-е сут гипероксии, на первый взгляд, кажется парадоксальным. Однако необходимо учитывать и значительное уменьшение общего количества фосфолипидов, которое обнаружено у этой группы животных. При расчете соотношения ТБК-активные продукты/общий липидный фосфор оказалось, что доля продуктов липопероксидации в бронхоальвеолярной жидкости увеличивалась по мере увеличения длительности воздействия высоких доз кислорода (рисунок). На 7-е сут выявлена отчетливая тенденция к увеличению данного коэффициента, которая, однако, не была статистически достоверна. На 14-е сут гипероксии коэффициент ТБК-активные продукты/общий липидный фосфор примерно в 1,5 раза превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $p < 0,05$ ).



\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

**Рисунок — Изменение соотношения ТБК-активные продукты/общий липидный фосфор в условиях гипероксии в динамике**

Подобные результаты были получены и при анализе степени окислительной модификации белков. Выявлено достоверное увеличение уровня карбонильных производных аминокислотных остатков в бронхоальвеолярной жидкости животных, находившихся в условиях гипероксии (таблица 3).

**Таблица 3. — Влияние гипероксии на содержание общего белка и карбонильных производных в бронхоальвеолярной жидкости**

Показатель	Длительность воздействия гипероксии, сут					
	3		7		14	
	контроль (n = 6)	опыт (n = 5)	контроль (n = 6)	опыт (n = 4)	контроль (n = 6)	опыт (n = 5)
Общий белок, мкг/ мл БАЖ	850,0 (700,0; 1050,0)	1425,0 (1000,0; 1650,0)*	887,5 (687,5; 1150,0)	824,4 (632,5; 1093,3)	845,8 (728,3; 1007,5)	1177,9 (751,5; 1620,8)
Карбонильные производные, нмоль/мг белка/мл БАЖ	153,3 (140,9; 180,1)	229,9 (185,3; 242,2)*	175,2 (141,2; 190,9)	264,2 (225,9; 272,5)*	150,5 (144,0; 162,2)	279,2 (271,3; 279,2)*
Примечания: 1 — * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. 2 — БАЖ — бронхоальвеолярная жидкость.						

В отличие от продуктов перекисного окисления липидов продукты окислительной модификации белков уже на 3-е сут обнаруживались в количестве, в 1,5 раза превышающих контрольные значения ( $p < 0,05$ ). При более длительной инкубации (7 сут) описанные изменения сохранялись, а в дальнейшем даже имели тенденцию к умеренному нарастанию (185,5% от контроля на 14-е сут гипероксии). Достоверных изменений в содержании карбонильных производных в гомогенатах легких обнаружено не было (данные не представлены).

Уровень общего белка в бронхоальвеолярной жидкости опытных животных, находившихся в условиях гипероксии в течение 3-х сут, был в среднем в 1,7 раза выше, чем в контроле (таблица 3). В других опытных группах содержание белка в альвеолярной жидкости достоверно не изменялось, хотя после воздействия высоких доз кислорода в течение 14 сут имела тенденция к его увеличению.

Судить о происхождении общего белка в бронхоальвеолярной жидкости можно лишь предположительно, отсюда трудности в интерпретации обнаруженных изменений этого показателя. Чаще всего увеличение уровня белка в альвеолярном пространстве является следствием транссудации белков плазмы крови (альбуминов) и наблюдается при воспалении, а также при отеке легких [4]. Однако у экспериментальных животных в нашем исследовании не наблюдалось симптомов подобного состояния. В литературе есть сведения об увеличении содержания сурфактант-ассоциированного белка А (SP-A) под влиянием гипероксии [3]. Однако доля этого белка среди других белков бронхоальвеолярной жидкости невелика и составляет в среднем 1–2,5% [5].

**Заключение.** В условиях длительной гипероксии (14 сут) значительно изменяется количество и состав фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости: содержание фосфатидилхолина уменьшается в 3 раза, другие фосфолипидные фракции практически не определяются, а доля динасыщенного фосфатидилхолина увеличивается.

При относительно кратковременном воздействии гипероксии (3 сут) содержание общего белка в бронхоальвеолярной жидкости значительно увеличивается, а при более длительном воздействии практически не отличается от контроля.

Доля продуктов перекисного окисления липидов в перерасчете на общее количество фосфолипидов в БАЛЖ в условиях длительной гипероксии (14 сут) значительно увеличена. Это связано, главным образом, со снижением суммарного количества фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости в этот период гипероксии.

Под влиянием гипероксии усиливается окислительная модификация белков в альвеолярном пространстве, что может служить причиной снижения активности фосфолипазы A<sub>2</sub>.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных изменениях со стороны липидов и белков в бронхоальвеолярном пространстве у новорожденных животных, длительно находившихся в условиях гипероксии, что может вносить вклад в развитие патологических изменений в легких при бронхолегочной дисплазии.

#### **Литература**

1. Touqui, L. Interaction of secreted phospholipase A<sub>2</sub> and pulmonary surfactant and its patho-physiological relevance in acute respiratory distress syndrome / L. Touqui, Y.-Z. Wu // *Acta Pharmacol Sin.* — 2003. — Vol. 24, № 12. — P. 1292–1296.
2. Effect of hyperoxia on the composition of the alveolar surfactant phospholipids, cholesterol, plasmalogens and vitamin E / A. Tölle [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1997. — Vol. 1346, № 2. — P. 198–204.
3. Nkadi, P.O. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease / P.O. Nkadi, T.A. Merritt, D.-A.M. Pillers // *Mol. Genet. Metab.* — 2009. — Vol. 97, № 2. — P. 95–101.
4. Reynolds, H.Y. Bronchoalveolar lavage / H.Y. Reynolds // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1987. — Vol. 135, № 1. — P. 250–263.
5. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema / A. Günther [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — Vol. 153, № 1. — P. 176–184.

### **DYNAMICS OF CHANGES IN THE LEVEL OF SURFACTANT COMPONENTS AND LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION PRODUCTS IN BRONCHOALVEOLAR FLUID IN EXPERIMENTAL MODELING OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

*Kotovitch I.L., Rutkovskaya Zh.A.*

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

One of the factors that provoke the development of bronchopulmonary dysplasia considered to be the use of mechanical ventilation with high concentrations of oxygen in the inspired mixture. The paper contains data obtained in studying the dynamical change of surfactant phospholipid composition and the degree of oxidative damage of lipids and proteins in bronchoalveolar space of newborn guinea pigs exposed to long-term hyperoxia. There was a significant decrease in the level of surfactant phospholipids, reduced activity of phospholipase A<sub>2</sub>, an increase in the content of oxidized lipids and products of oxidative modification of proteins in the bronchoalveolar fluid under the influence of prolonged hyperoxia (14 days).

The revealed hyperoxia-induced changes in the lipid and protein components in bronchoalveolar space may contribute to the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia.

**Keywords:** hyperoxia, bronchoalveolar fluid, lipids, proteins.

Поступила 13.05.2016

### **АНАЛИЗ И СИНТЕЗ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТЕЙ ДЛЯ ВЫБОРА ФИКСИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ**

*Кронивец Н.А., Белькович Ю.И.*

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

**Реферат.** В работе рассматривались актуальные вопросы выбора фиксирующих материалов для ортопедического лечения. Исследованы данные о выборе ортопедических конструкций для определенных клинических ситуаций. Используются методы статистического анализа, геометрического моделирования, синтеза управляемых факторов, синтеза процессов и алгоритмов принятия решения. В результате был предложен новый критерий выбора фиксирующих материалов, отличающийся ранее использовавшегося применением двухпараметрической модели принятия решения об эффективности ортопедического лечения.

**Ключевые слова:** фиксирующие материалы, ортопедия, стоматологические материалы, цементы.

**Введение.** Результат ортопедического лечения зависит от качества фиксации установленной конструкции в полости рта. В настоящее время производители фиксирующих материалов добиваются лучшей адгезии материала, однако в отдельных клинических ситуациях приемлемыми являются и более низкие показатели адгезии, следовательно, не имеет смысла выбирать дорогостоящие материалы.

Была выдвинута гипотеза о том, что при расчете площади соприкосновения системы «культя–фиксирующий материал–протез» можно подобрать более эффективный для данной клинической ситуации фиксирующий материал, который за счет снижения собственной стоимости может уменьшить себестоимость стоматологической процедуры.

**Цель работы** — повышение эффективности ортопедического лечения фиксированными конструкциями путем разработки методики идентификации поверхности с новым способом измерения площади систем «культя-фиксирующий материал-протез».

**Материалы и методы.** Для исследования были взяты следующие группы фиксирующих материалов:

1. Цинк-фосфатные цементы (Унифас, Adhesor).
2. СИЦ (Fuji II LC).
3. Модифицированные СИЦ (Relyxluting 2).
4. Композитные цементы (Relyx U100, Компофикс).

Для исследования использовались методы статистического анализа, геометрического моделирования, синтеза управляемых факторов, синтеза процессов и алгоритмов принятия решения.

**Результаты и их обсуждение.** Предложен критерий выбора эффективного фиксирующего материала, который в отличие от существующих содержит в себе дополнительный критерий — площадь соприкосновения системы «культя-фиксирующий материал-протез». Это позволит повысить эффективность ортопедического лечения фиксированными конструкциями за счет более достоверной оценки геометрического соединения, а также уменьшить стоимость лечения вследствие снижения стоимости фиксирующего материала.

Методика включает в себя следующие пункты: идентификация типа конструкции и конфигурации зуба (определение ключевых геометрических характеристик), измерение необходимых параметров в зависимости от групповой принадлежности зуба (точное и грубое), определение площади поверхности по полученным данным (расчет по таблице или на компьютере), определение фиксирующего материала в зависимости от площади. Фиксирующие материалы объединены в группы в зависимости от химического состава, а также распределены по различным ценовым категориям (таблица 1).

Таблица 1. — Характеристика фиксирующих материалов

Торговая марка	Прочность на сдвиг, МПа	Вид протеза				Конструкционный материал			Адгезия к тканям зуба			Стоимость, \$
		вкладки	коронки	мостовидные протезы	штифтовые конструкции	керамика (оксид циркония)	металл	композит	дентин	эмаль	композит	
Цинк-фосфатный цемент «Унифас»	0,1–0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+		2,5
Цинк-фосфатный цемент «ADHESOR»	0,1–0,3		+	+		+	+	+	+	+	+	6
Стеклоиономерный цемент «FUJI II LC»	1,6–1,7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	58
Гибридный стеклоиономерный цемент «Relyxluting 2»	1,8–2,0	+	+	+		+	+		+	+		48
Композитный цемент двойного отверждения «Relyx U100»	2,7–3,8	+	+	+		+	+	+	+	+	+	113
Композитный цемент «Компофикс»	5,1–5,8	+	+	+		+	+	+	+	+	+	20

Расчеты минимальной площади соприкосновения системы культя-фиксирующий материал-протез проводили по формуле:

$$S = \frac{F}{\tau}, \quad (1)$$

где S — площадь искомой поверхности;  
F — сила, действующая на зуб;  
τ — прочность на сдвиг фиксирующего материала.

Для каждого фиксирующего материала было получено по 4 цифры — площадь поверхности, применимая для фронтальной и для боковой групп зубов, для мужчин и для женщин (таблица 2). Данное разделение было создано вследствие существенного различия в силе жевательного давления у разных полов. В соответствии с полученными данными была составлена таблица соответствия фиксирующего материала площади соприкосновения системы «культя-фиксирующий материал-протез» (таблица 3).

Таблица 2 — Минимальные площади соприкосновения системы «культя–фиксирующий материал–протез»

Торговая марка	S муж. фронт., см <sup>2</sup>	S муж. бок., см <sup>2</sup>	S жен. фронт., см <sup>2</sup>	S жен. бок., см <sup>2</sup>
Цинк-фосфатный цемент «Унифас»	1,8	3,6	1,1	2,3
Цинк-фосфатный цемент «ADHESOR»	1,2	2,4	0,73	1,53
Стеклоиономерный цемент «Fuji II LC»	0,21	0,42	0,13	0,27
Гибридный стеклоиономерный цемент «Relyx luting 2»	0,16	0,36	0,11	0,23
Композитный цемент двойного отверждения «Relyx U100»	0,095	0,19	0,058	0,12
Композитный цемент «Компофикс»	0,062	0,12	0,038	0,079

Таблица 3 — Соответствие фиксирующих материалов и минимальных площадей соприкасающихся поверхностей

	Площадь, см <sup>2</sup>					
	0,062–0,095	0,095–0,16	0,16–0,21	0,21–1,2	1,2–1,8	1,8<
Мужчины, фронтальные зубы						
Мужчины, боковые зубы						
Женщины, фронтальные зубы						
Женщины, боковые зубы						
Унифас						+
Adhesor					+	+
Fuji II LC				+	+	+
Relyx luting 2			+	+	+	+
Relyx U100		+	+	+	+	+
Компофикс	+	+	+	+	+	+

Для расчета площади в условиях клиники или зуботехнической лаборатории предлагается использовать следующие формулы:

$$S_k = \pi (r_1^2 + r_1 + r_2)l + r_2^2 - \pi r_1^2$$

$$S_m = (S_{m1} - \pi r_{11}^2) + (S_{m2} - \pi r_{21}^2)$$

$$S_{m2} = \pi (r_{21}^2 + (r_{21} + r_{22})l_2 + r_{22}^2) - \pi r_{21}^2$$

где  $S_k$  — площадь соприкосновения системы «культя–фиксирующий материал–коронка»;  
 $S_m$  — площади соприкосновения системы «культя–фиксирующий материал–мостовидный протез»;  
 $S_{m1}$  и  $S_{m2}$  — площади соприкосновения для двух зубов в конструкции мостовидного протеза;  
 $r_1$  — нижний радиус;  
 $r_2$  — верхний радиус;  
 $r_{11}, r_{12}, r_{21}, r_{22}$  — нижние и верхние радиусы для зубов в конструкции мостовидного протеза соответственно;  
 $l, l_1, l_2$  — образующие конусов.

Расчет  $r_1$  производится по формуле  $r_1 = 0,1045 \cdot l$ .

Для измерения соответствующих параметров рекомендуется использовать стоматологический зонд со стоппером, который прикладывается к линейке (грубые измерения) или штангенциркулю (точные измерения). Снятие параметров может проводиться как непосредственно во рту пациента, так и с предварительно отлитой модели. К измерению предлагаются следующие параметры: верхний радиус культи —  $r_2$ , образующая конуса (культи) — 1.

**Заключение.** Составлена методика идентификации поверхности и предложены практические рекомендации по выбору фиксирующего материала в зависимости от площади соприкосновения зуба и протеза. Зная основные геометрические характеристики культи зуба и свойства материала, можно подобрать эффективный фиксирующий материал по приемлемой цене для клинической ситуации

При достаточной площади соприкосновения системы «культия–фиксирующий материал–протез» допускается использование более дешевых материалов, не опасаясь при этом расфиксации конструкции.

Таким образом, практическая польза от предлагаемой методики заключается в уменьшении себестоимости стоматологической процедуры вследствие уменьшения стоимости фиксирующего материала. Существовавшая ранее линейная модель зависимости стоимости протезирования от его качества заменена на суммарную зависимость, положенную в основу критерия оптимальности.

В данный момент мы ведем работу по созданию специальной матрицы для удобного вычисления площади культи зуба в условиях клиники, чтобы уменьшить время, затрачиваемое на осуществление каждого шага предлагаемой методики.

#### Литература

1. Кронивец, Н.А. Характеристика клинических свойств фиксирующих материалов / Н.А. Кронивец, Г.В. Петражицкая // Стоматолог. — 2012. — № 2. — С. 70.
2. Кронивец, Н.А. Проблема надежности фиксирующих материалов в ортопедической стоматологии / Н.А. Кронивец // Мед. журн. — 2015. — № 3. — С. 152–155.
3. Полонейчик, Н.М. Фиксирующие материалы для несъемных зубных протезов / Н.М. Полонейчик, Н.А. Мышковец, Н.В. Гетман. — Минск, 2002. — С. 4–32.
4. Стоматологическое материаловедение: учеб. пособие / В.А. Попков [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 26–45, 105–121, 235–267.
5. Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика / П.Ф. Рокицкий. — Минск: Выш. шк., 1973. — 320 с.
6. Craig, R.G. Dental materials: properties and manipulation / R.G. Craig, W.J. O'brein, J.M. Powers. — 6<sup>th</sup> ed. — St. Louis: Mosby, 1996. — P. 114–133.

### ANALYSIS AND SYNTHESIS OF METHODS FOR IDENTIFYING SURFACES FOR SELECTING THE FIXING MATERIALS

*Kronivets N.A., Belkovich Y.I.*

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

Actual problems of fixing materials choice for providing orthopedic treatment were studied in the research. Data on selecting orthopedic constructions for certain clinical situations were investigated. Methods of statistical analysis, geometrical modelling, synthesis of controlling factors and algorithms of decision-making were used. As a result, a new criteria of fixing materials choice, characterized by usage of dual-parameter model of decision-making on orthopedic treatment effectivity, was suggested.

**Keywords:** fixing materials, orthopedics, dental materials, cements.

Поступила 16.05.2016

### ОБ УЧАСТИИ ВАЛИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

*Лобанова В.В., Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И.*

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

**Реферат.** Общеизвестна значимость свободных аминокислот в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии. В то же время данные о роли валина плазмы крови в процессах теплообмена и детоксикации при эндотоксической лихорадке отсутствуют, хотя его участие в этих процессах вполне закономерно, поскольку валин является ингибитором аргиназы, активность которой сказывается на уровне монооксида азота, играющего важную роль в механизмах регуляции температуры тела и детоксикации.

В экспериментах на крысах и кроликах установлено, что при действии в организме бактериального эндотоксина имеет место снижение уровня валина в плазме крови, сопровождающееся повышением активности аргиназы печени, изменениями тиреоидного статуса, процессов детоксикации и теплообмена. Развитие эндотоксической лихорадки у крыс в условиях действия в организме L-валина (100 мг/кг внутривенно за 30 мин до инъекции бактериального эндотоксина) сопровождается снижением детоксикационной функции печени, со-

держания трийодтиронина, повышением уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови и не столь значительным подъемом температуры тела.

**Ключевые слова:** эндотоксиновая лихорадка, температура тела, детоксикация, валин плазмы крови, тиреоидный статус организма, L-аргинин-NO система.

**Введение.** В последнее время в нашей стране и за рубежом наблюдается повышение интереса к физиологии и вопросам клинического применения аминокислот и их производных.

Ранее нами было показано, что введение в организм аминокислоты L-аргинина, как и L-валина, оказывает выраженный антипиретический эффект [1, 2] и что повышение функциональной активности аргиназы печени имеет важное значение в патогенезе эндотоксиновой лихорадки [2]. Учитывая, что содержание валина в крови, который является ингибитором аргиназы печени [3], будет сказываться на активности L-аргинин-NO-системы, системы определяющей уровень монооксида азота (NO) [7] и имеющей важное значение в процессах детоксикации, теплообмена и формирования тиреоидного статуса организма [2, 4], были основания полагать, что уровень валина в плазме крови может иметь значение в процессах детоксикации и механизме антипиретического действия L-валина в условиях эндотоксиновой лихорадки.

**Цель работы** — выяснение значимости валина плазмы крови в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160–220 г и кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Все наблюдения производили в термонейтральных условиях (20–22°C). Для создания общепринятой модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серотип 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам — внутривентриально в дозе 5 мкг/кг, кроликам — в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. Для выяснения значимости валина плазмы крови в процессах детоксикации и регуляции температуры тела использовали L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный блокатор NO-синтазы — метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). L-валин в дозе 100 мг/кг вводили крысам внутривентриально за 30 мин до начала опыта. L-NAME в дозе 25 мг/кг вводили однократно: кроликам — внутривенно, крысам — внутривентриально.

Взятие для исследований крови у животных проводилось сразу после декапитации. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C8. Активность аргиназы в печени определяли спектрофотометрически [5]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) в плазме крови [6].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривентриально) оценивали по времени нахождения животных на боку (Парк Д.В., 1973). Определение содержания в крови СМ проводили методом, разработанным В.М. Моиным с соавт. (1987), СТК — способом, предложенным О.А. Радьковой и соавт. (1985). Уровень в плазме крови трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тетраiodтиронина (Т<sub>4</sub>) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. У крыс и кроликов ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0», «Microsoft Office Excell 2000», «Graph Pad Prism4», «Rv.2.15.1». Анализ различий между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, проводили с использованием t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $\bar{X} \pm S_x$ ); для качественных показателей — в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Все эксперименты выполнены с учетом принципов биоэтики и положений, которые предусмотрены «Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

**Результаты и их обсуждение.** В опытах установлено, что внутривентриальное введение крысам ( $n = 12$ ) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3; 1,2; 1,8; 1,2 и 0,7°C ( $p < 0,001$ ) через 120; 180; 240; 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла  $38,9 \pm 0,11$ ;  $38,8 \pm 0,12$ ;  $39,4 \pm 0,10$ ;  $38,8 \pm 0,13$  и  $38,3 \pm 0,12$ °C соответственно. Введение в кровотоки ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ( $n = 9$ ) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30; 60; 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и 1,2°C ( $p < 0,001$ ) и составляла соответственно  $39,2 \pm 0,12$ ;  $39,9 \pm 0,10$ ;  $40,2 \pm 0,11$  и  $39,8 \pm 0,12$ °C.

Действие ЛПС у крыс ( $n = 8$ ) через 120; 180; 240; 300 и 330 мин после введения экзопирогена приводило к повышению активности аргиназы печени на 53,1; 39,2; 31,3; 27,8 и 23,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с контролем. Активность аргиназы печени у крыс контрольной группы через 120; 180; 240; 300 и 330 мин после внутривентриального введения физраствора составляла  $5,63 \pm 0,27$  ( $n = 8$ ),  $5,04 \pm 0,22$  ( $n = 7$ ),  $5,26 \pm 0,31$  ( $n = 7$ ),  $5,47 \pm 0,33$  ( $n = 7$ ) и  $5,38 \pm 0,29$  ( $n = 7$ ) мкмоль мочевины/г ткани•ч.



Выявлено, что на высоте эндотоксической лихорадки в плазме крови у крыс ( $n = 7$ ) через 180; 240; 300 и 330 мин после инъекции ЛПС уровень СМ повышается на 17,0; 23,1; 20,5 и 19,8% ( $p < 0,05$ ). Токсичность плазмы при этом достоверно не изменялась. ПНС у крыс (через 120; 180; 240 и 330 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась (по сравнению с животными контрольной группы — внутрибрюшинное введение физраствора) на 23,0; 25,2; 28,7 и 20,8% ( $p < 0,05$ ) и составляла соответственно  $22,0 \pm 3,4$ ;  $21,1 \pm 3,0$ ;  $20,0 \pm 3,2$  и  $22,5 \pm 3,5$  мин. Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у животных в контроле (через 180 мин после внутрибрюшинного введения физраствора,  $n = 7$ ) составили соответственно  $0,70 \pm 0,012$  г/л,  $1,3 \pm 0,11$  ед. и  $27,9 \pm 3,12$  мин.

Обнаружено, что в условиях эндотоксической лихорадки через 120; 180; 240 и 330 мин после инъекции ЛПС в плазме крови крыс ( $n = 7$ ) снижается уровень  $T_3$  на 28,2; 31,2; 35,3 и 26,6% ( $p < 0,05$ ) и повышается содержание  $T_4$  на 23,8; 25,2; 31,3 и 22,1% ( $p < 0,05$ ). Концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у животных контрольной группы ( $n = 7$ ) через 120; 180; 240 и 330 мин после внутрибрюшинного введения физраствора составляла  $1,4 \pm 0,15$  и  $56,7 \pm 3,22$ ;  $1,3 \pm 0,14$  и  $54,3 \pm 3,11$ ;  $1,5 \pm 0,11$  и  $55,1 \pm 3,25$ ;  $1,4 \pm 0,12$  и  $51,8 \pm 2,98$  нМоль/л соответственно.

При эндотоксической лихорадке (через 120 мин после инъекции ЛПС) снижалось в плазме крови у крыс ( $n = 7$ ) содержание глутамина (на 12,7%,  $p < 0,05$ ), аргинина (на 32,4%,  $p < 0,02$ ), тирозина (на 26,4%,  $p < 0,01$ ) и валина (на 21,1%,  $p < 0,001$ ).

Действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ), через 120 и 180 мин после введения экзопирогена приводило к повышению уровня  $NO_3^-/NO_2^-$  в плазме крови животных на 29,6 ( $p < 0,05$ ) и 60,7% ( $p < 0,05$ ) и составляло соответственно  $7,0 \pm 0,40$  и  $9,8 \pm 1,30$  мкМоль/л.

В опытах на крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения на 1%-м крахмальном растворе синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine «Berlin-Chemie», Германия), в дозе 30 мкг/кг концентрация в плазме крови  $T_3$  у животных увеличивалась с  $1,3 \pm 0,15$  до  $2,0 \pm 0,27$  нМоль/л (на 53,8%;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а  $T_4$  снижалась с  $52,4 \pm 4,11$  до  $40,8 \pm 3,51$  нМоль/л (на 12,2%;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). У гипертиреозидных крыс ( $n = 7$ ) повышалась температура тела (на  $0,7^\circ C$ ;  $p < 0,05$ ) и детоксикационная функция печени. Так, ПНС снижалась на 26,4% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $20,6 \pm 2,4$  мин. Содержание СМ в плазме крови снижалось на 22,8% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а СТК уменьшалась на 19,8% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). При этом активность аргиназы печени повышалась на 41,3% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $7,4 \pm 0,33$  мкМоль мочевины/г ткани•ч.

У гипотиреозидных крыс наблюдалось снижение температуры тела, концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови, активности аргиназы и детоксикационной функции печени. Так, до начала введения на 1%-м растворе крахмала тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина) в дозе 25 мг/кг ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37,6 \pm 0,11^\circ C$  ( $n = 8$ ), а через 20 дней его применения снижалась на  $0,8^\circ C$  ( $p < 0,05$ ). У животных контрольной группы, получавших интрагастрально 1% раствор крахмала, ректальная температура была равной  $37,5 \pm 0,12^\circ C$  ( $n = 7$ ). Понижение температуры тела у животных с экспериментальным гипотиреозом сопровождалось снижением активности детоксикационной функции печени. Так, ПНС у крыс увеличивалась на 28,1% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $31,6 \pm 2,85$  мин. Содержание в плазме крови СМ возрастало на 19,1% ( $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ), а СТК в этих условиях увеличивалась на 17,4% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). Наряду со снижением температуры тела у гипотиреозидных крыс имело место снижение активности аргиназы печени на 26,6% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). У крыс ( $n = 7$ ) контрольной группы (через 20 дней ежедневного интрагастрального введения 1% раствора крахмала) она составляла  $3,9 \pm 0,31$  мкМоль мочевины/г ткани•ч.

Учитывая данные литературы [7] о том, что активность аргиназы печени сказывается на процессах образования монооксида азота (NO), а действие в организме ЛПС вызывает экспрессию индуцибельной NO-синтазы и приводит к образованию больших количеств NO, представляло интерес выяснить, как будет изменяться детоксикационная функция печени, тиреозидный статус и температура тела животных при действии ЛПС в условиях предварительного введения в их организм веществ, угнетающих активность L-аргинин-NO-системы.

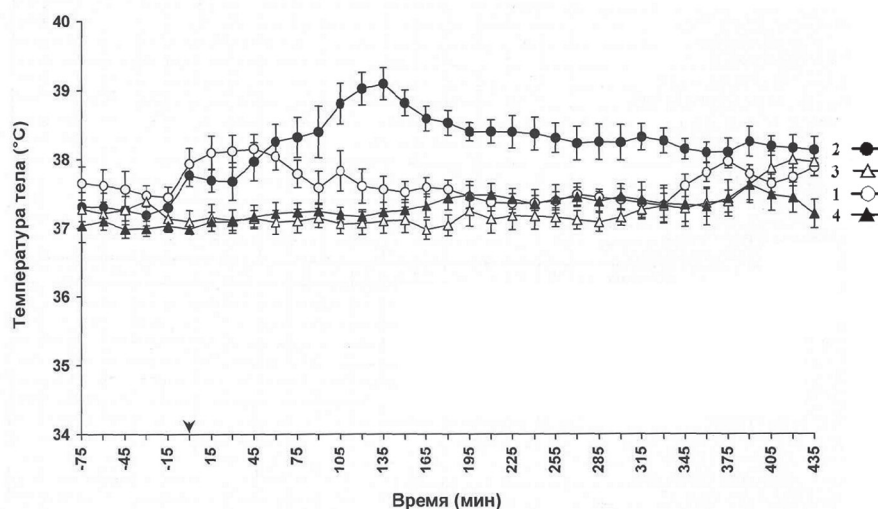
Установлено, что лихорадочная реакция, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным введением в организм животных L-NAME (25 мг/кг), ингибитора NO-синтазы, не влияющего в указанной дозе на температуру тела в норме. Так, ректальная температура у крыс ( $n = 12$ ), получивших только ЛПС, повышалась на 1,2 и  $1,1^\circ C$  через 120 и 180 мин после инъекции, в то время как у животных ( $n = 12$ ), которые получили ЛПС в условиях действия L-NAME, наблюдалось повышение температуры тела в указанные промежутки времени после введения эндотоксина на  $0,8$  и  $0,6^\circ C$ . В опытах на кроликах ( $n = 8$ ) показано, что через 120 мин после инъекции ЛПС в условиях предварительного (за 30 мин до инъекции эндотоксина) введения в кровоток L-NAME ректальная температура повышалась с  $38,8 \pm 0,12$  до  $39,9 \pm 0,13^\circ C$  ( $p < 0,05$ ), в то время как у животных контрольной группы ( $n = 7$ ) с  $38,7 \pm 0,10$  до  $40,3 \pm 0,20^\circ C$ .

Предварительное введение в организм животных L-NAME не только ослабляло лихорадочную реакцию на действие ЛПС, но и препятствовало активации детоксикационной функции печени и системы «гипофиз–щитовидная железа» в этих условиях. Так, ПНС через 120 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС у крыс, предварительно получивших L-NAME за 30 мин перед введением эндотоксина, по сравнению с животными контрольной группы (действие только ЛПС) увеличивалась на 22,5% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и составляла  $27,7 \pm 2,45$  мин. Концентрация СМ в плазме крови в этих условиях повышалась на 18,6% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а показатель токсичности крови был выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле (действие только ЛПС) на 13,9% ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) через 120 мин после инъекции бактериального эндотоксина. Обнаружено, что действие ЛПС через 120 мин после инъекции в условиях угнетения активности NO-синтазы сопровождается более выраженным снижением уровня  $T_3$  (на 20,1%;  $p < 0,05$ ) и снижением, а не повышением, как при действии ЛПС, уровня

$T_4$  в плазме крови на 35,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с действием ЛПС. Выявлено, что в условиях предварительного (за 30 мин до инъекции эндотоксина) введения в организм L-NAME (25 мг/кг) действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ) через 120 мин после инъекции сопровождается снижением в плазме крови уровня  $NO_3^-/NO_2^-$  на 48,7% ( $p < 0,05$ ).

Однократная внутрибрюшинная инъекция крысам ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100 мг/кг статистически значимо не сказывалась на ректальной температуре тела и приводила к снижению активности аргиназы печени на 83,5% ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ). У животных контрольной группы ( $n = 7$ ), получавших ежедневно внутрибрюшинно физраствор в течение недели, активность аргиназы печени составляла  $5,7 \pm 0,51$  мкмоль мочевины/г ткани•ч.

Выявлено, что в условиях депрессии аргиназы печени L-валином (100 мг/кг за 30 мин до инъекции эндотоксина) действие ЛПС не сопровождается активацией детоксикационной функции печени и развитием лихорадки. Температура тела у крыс ( $n = 7$ ) под влиянием ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции эндотоксина повышалась на  $1,2 \pm 0,14$  ( $p < 0,01$ ) и  $1,1 \pm 0,11^\circ C$  ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в условиях действия L-валина через 2 и 3 ч после введения ЛПС — на  $0,5 \pm 0,06$  и  $0,4 \pm 0,02^\circ C$  ( $n = 8$ ). В условиях действия в организме L-валина лихорадочная реакция на ЛПС не развивалась даже если экзопироген вводили в дозе 50,0 мкг/кг (рисунок).



Стрелка — момент введения ЛПС (50,0 мкг/кг); n — количество животных в группе; 1 — физраствора ( $n = 8$ ); 2 — ЛПС (50,0 мкг/кг;  $n = 8$ ); 3 — L-валина (100,0 мг/кг;  $n = 6$ ); 4 — ЛПС (50,0 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100,0 мг/кг;  $n = 7$ )

**Рисунок — Изменения ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения**

Обнаружено, что действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ) через 120 мин после инъекции экзопирогена в условиях угнетения активности аргиназы печени L-валином (100,0 мг/кг) сопровождается повышением уровня  $T_4$  (на 18,2%;  $p < 0,05$ ) в плазме крови. Концентрация  $T_3$  в плазме крови в этих условиях (по отношению к животным в контроле) снижалась на 45,5% ( $p < 0,05$ ), а содержание  $NO_3^-/NO_2^-$  повышалось на 55,7% ( $p < 0,01$ ).

В опытах на крысах ( $n = 7$ ) установлено, что действие ЛПС через 120 мин после инъекции экзопирогена в условиях предварительного угнетения активности аргиназы печени L-валином сопровождается более значительным возрастанием (по сравнению с животными в контрольной группе) СТК, концентрации СМ и  $T_4$  в плазме крови. Содержание  $T_3$  в плазме крови в этих условиях (по отношению к животным в контроле, получавшим физраствор и ЛПС) значительно снижалось (на 43,8%;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ), а ПНС повышалась на 24,5% ( $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ). Установлено, что через 120 и 180 мин после инъекции ЛПС в условиях действия в организме животных L-валина содержание  $NO_3^-/NO_2^-$  в плазме крови повышается по сравнению с контролем (действие только одного эндотоксина) на 57,4 ( $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ) и 91,2% ( $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ) соответственно.

#### **Заключение:**

1. Активность детоксикационной функции печени, формирование тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций при действии бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависят от уровня валина в плазме крови, определяющего активность аргиназы печени и состояние L-аргинин-NO-системы.

2. Развитие лихорадки у крыс в условиях действия в организме L-валина сопровождается менее выраженными изменениями в процессах детоксикации, уровня  $T_3$  в плазме крови и не столь значительным подъемом температуры тела.

3. Валин плазмы крови, аргиназу печени и NO можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции процессов теплообмена, детоксикации и формирования тиреоидного статуса при эндотоксиновой лихорадке.

## Литература

1. Висмонт, Ф.И. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина / Ф.И. Висмонт, Н.Н. Степаненко // Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук. — 1997. — № 2. — С. 102–106.
2. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Мед. журн. — 2014. — № 4 (50). — С. 75–77.
3. Carvajal, N. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginases by proline and branched-chain amino acids / N. Carvajal, S.D. Cederbaum // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — Vol. 870, № 2. — P. 181–184.
4. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // News Physiol. Sci. — 1999. — Vol. 14, № 2. — P. 30–36.
5. Geyer, J.W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J.W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 39, № 2. — P. 412–417.
6. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage [et al.] // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41, № 6. — P. 892–896.
7. Scibior, D. Arginine — metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czebot // Postepy Hig. Med. Dosw. — 2004. — Vol. 58. — P. 321–332.

## TO THE PARTICIPATION OF BLOOD PLASMA VALINE IN DETOXICATION PROCESSES, THYROID STATUS GENERATION AND BODY TEMPERATURE REGULATION DURING ENDOTOXINE FEVER

*Lobanova V.V., Vismont A.F., Vismont F.I.*

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

In experiments on rats and rabbits it has been found that plasma valine level, determining liver arginase and L-arginine-NO-system activity has important significance for detoxication processes, thyroid status generation and thermoregulation reactions of organism after bacterial endotoxine introduction. In conditions of liver arginase depression by L-valine (100 mg/kg, i.p., 30 min before endotoxine injection) development of endotoxine fever in rats is accompanied by less pronounced changes in detoxication, concentration of three iodothyronine in blood and less significant rise in body temperature.

**Keywords:** endotoxine fever, body temperature, detoxication, plasma valine, thyroid status, L-arginine-NO-system.

Поступила 28.07.2016

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ (ПОРФТ) ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН КОЖИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПЕРВЫЙ ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОРФТ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

*Потапнев М.П.<sup>1</sup>, Троянов А.А.<sup>1</sup>, Кондратенко Г.Г.<sup>1</sup>, Арабей А.А.<sup>1</sup>, Ибрагимова Ж.А.<sup>1</sup>, Колесникова Т.С.<sup>1</sup>, Ходосовская Е.В.<sup>1</sup>, Бутько Л.В.<sup>1</sup>, Левандовская О.В.<sup>2</sup>, Кривенко С.И.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образование «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье представлены результаты экспериментальных исследований на здоровых животных и крысах с экспериментальным диабетом, а также результаты клинических исследований на пациентах с синдромом диабетической стопы, указывающие на способность плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов крови человека, стимулировать заживление кожных ран. На это указывают сокращение времени заживления кожных ран у здоровых крыс, размеров кожных ран на этапах заживления у крыс с стрептококк-индуцированной гипергликемией, тенденцией к более высокой частоте заживления диабетических язв через 1 и 3 мес. после местной терапии с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов.

**Ключевые слов:** плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов человека, крысы, диабет, кожные раны, пациенты с диабетическими язвами, заживление.

**Введение.** Биологические препараты, содержащие растворимые факторы тромбоцитов (РФТ) все шире используются в медицинской практике. Наибольший интерес привлекает их использование для наружного применения с целью стимуляции регенерации длительно незаживающих кожных ран [1–4]. При этом как технология применения препаратов РФТ, так и способ их нанесения на рану различаются [3]. Нами были проведены экспериментальные исследования по отработке способа получения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), и метода ее нанесения на кожную рану у экспериментальных животных (крыс). Затем были проведены клинические испытания аутологичной ПОРФТ у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

**Цель работы** — определение условий эффективного применения ПОРФТ для заживления кожных ран у экспериментальных животных и у пациентов с СДС.

**Материалы и методы.** ПОРФТ получали из концентрата тромбоцитов (КТ) периферической крови доноров Отделения переливания крови учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска (для экспериментальных исследований) или из КТ крови пациентов с СДС (для клинических исследований). Для экспериментальных исследований использовали крыс линии Wistar с массой тела 250–350 г, которых получали из вивария учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ). Исследования на животных проводились с разрешения и одобрения Комитета по биомедицинской этике БГМУ (протокол № 7 от 14.10.2013). Испытания с включением пациентов были одобрены Комитетом по биомедицинской этике Учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» (УЗ «10-я ГКБ») г. Минска (протокол № 21 от 11.12.2014) ПОРФТ приготавливали из КТ путем стандартизации концентрации тромбоцитов до  $1 \times 10^9$ /мл и последующего замораживания-оттаивания при температуре  $-20^\circ\text{C}$ . Биологическую активность ПОРФТ оценивали по способности в разведении 1:20 вызывать *in vitro* усиление пролиферации мезенхимальных стволовых клеток человека. Через 3 сут оценивали количество выросших клеток, которое должно быть не менее чем в 1,5 раза больше по сравнению со стандартными условиями культивирования в присутствии сыворотки эмбрионов коров (СЭК). В экспериментах на животных использовали как интактных, так и крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Диабет вызывали однократным внутривенным введением стрептозотоцина (50 мг/кг веса) с последующим отбором животных, имевших стабильно не менее 11,9 ммоль/л (более 20,0 мг/л) глюкозы в периферической крови. У животных в области спины формировали рану диаметром 15 мм, дополнительно инфицировали ее нанесением бактериальной взвеси, содержащей  $2-3 \times 10^8$  КОЕ *S. aureus*. Для местного лечения ПОРФТ однократно наносили на рану и добавляли тромбин (20 Ед/мл) (в сравнении с контролями — 0,9% раствором хлорида натрия или аналогичной плазмы). Оценивали динамику заживления раны в течение 28 дней. Результаты заживления кожных ран фотографировали, размеры оценивали планиметрически.

Клинические испытания аутологичного ПОРФТ проводили на базе УЗ «10-я ГКБ» г. Минска. ПОРФТ изготавливали на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска после получения информированного согласия у пациентов и забора 350 мл крови. У пациентов санировали кожные язвы нижних конечностей, промывали 0,9% раствором хлорида натрия, затем 10% раствора глюконата кальция. ПОРФТ наносили на всю поверхность раны и сразу добавляли раствор человеческого тромбина (20 Ед/мл) для формирования плотного геля. При необходимости ПОРФТ наносили повторно через 14 дней. Оценивали динамику заживления ран через 1 и 3 мес. Полученные результаты заживления ран обрабатывали с помощью пакета программ Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** Образцы ПОРФТ, полученные от здоровых лиц (доноров крови), обладали выраженной способностью стимулировать пролиферацию МСК *in vitro*. Они усиливали пролиферацию клеток в 2,73 раза по сравнению с контролем клеток, содержащих СЭК, и в 1,55 раза по сравнению с контролем клеток, культивированных в присутствии плазмы этих здоровых лиц ( $n = 20$ , данные не представлены). Использование этих образцов ПОРФТ для заживления кожных ран крыс показало, что среднее время заживления раны составило  $19,875 \pm 1,1$  сут ( $n = 8$ ;  $p = 0,02$  к контролю), в то время как у контрольных крыс, не имевших специального покрытия ран, —  $23,375 \pm 0,75$  дня ( $n = 8$ ), а у крыс, у которых раны покрывали плазмой, —  $21,125 \pm 1,14$  сут ( $n = 8$ ;  $p = 0,12$  к контролю). При оценке динамики заживления (таблица 1) на конечных этапах (21 день) площадь раны у крыс, пролеченных с использованием ПОРФТ или плазмы, имела тенденцию к уменьшению по сравнению с крысами, не получавшими местное лечение. При этом через 21 день лечения в группе контрольных крыс полное заживление отмечено у 2 из 8 животных, у крыс, получавших лечение местно плазмой или ПОРФТ, — у 5 из 8 животных ( $p = 0,13$ ).

Таблица 1. — Динамика заживления кожных ран у крыс, получавших местную терапию

№ группы животных	Размер кожной раны (см <sup>2</sup> ) крыс после местного лечения через				
	0 дней	7 дней	14 дней	21 день	28 дней
1 — контроль) ( $n = 8$ )	2,105±0,089	1,031±0,06	0,383±0,058	0,116±0,03	0
2 — плазма, ( $n = 8$ )	2,01±0,067	0,91±0,05	0,264±0,0365	0,039±0,019	0
3 — ПОРФТ ( $n = 8$ )	2,03±0,066	0,97±0,05 ( $p_{1-3} = 0,49$ )	0,274±0,052 ( $p_{1-3} = 0,186$ )	0,049±0,029 ( $p_{1-3} = 0,138$ ) ( $p_{1-2} = 0,054$ )	0

Эксперименты, проведенные с крысами, у которых индуцировали стойкую гипергликемию (20,0 мг/л), выявили различия между животными, получавшими или не получавшими местную терапию кожных ран с использованием ПОРФТ или плазмы. Как показано в таблице 2, в присутствии ПОРФТ отмечено ускоренное заживление кожных ран, начиная с 7-го дня заживления. Оно сохранилось в течение 21 дня наблюдения, когда тенденция к ускоренному заживлению наблюдалась как по отношению к контролю животных, не получавших местную терапию, так и животных, получавших местную терапию плазмой. Через 21 день полное заживление ран наблюдалось у 7 из 15 крыс, получавших местную терапию ПОРФТ. В то время как в контроле без лечения — 3 из 14 животных ( $P = 0,15$ ), а при местном лечении плазмой — 1 из 10 крыс ( $P = 0,054$ ).

Таблица 2. — Средний размер кожной раны у выживших крыс с гипергликемией в процессе местной терапии

№ группы животных	Размер кожной раны (см <sup>2</sup> ) крыс после местного лечения через				
	0 дней	7 дней	14 дней	21 день	28 дней
1 — контроль	2,25+0,06	1,035+0,03	0,37+0,04	0,09+ 0,046	0
2 — плазма	2,28+0,06	0,97+0,06	0,43+0,05	0,09+ 0,03	0
3 — ПОРФТ	2,24+0,05	0,87+0,04 ( $p_{1-3} = 0,008$ )	0,25+0,01 ( $p_{2-3} = 0,054$ )	0,025+0,01 ( $p_{1-3} = 0,1$ ; $p_{2-3} = 0,037$ )	0

Количество крыс, у которых оценили размеры ран, в группе 1 составило 14, в группе 2 — 10, в группе 3 — 15 особей.

Полученные экспериментальные и имеющиеся литературные данные послужили основой для клинических испытаний ПОРФТ у пациентов с СДС. Перед местным лечением с использованием ПОРФТ каждый пациент был проинформирован о методе лечения, подписано «Информированное согласие» на сдачу крови для получения ПОРФТ и ее применения. Использованный метод лечения аутологичной ПОРФТ осуществлялся в соответствии с заявкой на патент (01.02.29016, получено Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке № а 20150471 от 28.09.2015 на выдачу патента на изобретение «Способ лечения пациентов с поверхностными язвами кожных покровов») и инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь («Метод местного лечения диабетических язв кожи у пациентов с сахарным диабетом», утв. 04.11.2015, рег. № 085-0915). В большинстве случаев через 2 недели проводили повторное нанесение ПОРФТ на всю поверхность заживающей раны и/или в местах краевой мацерации раневой поверхности. Характеристика пациентов, включенных в клиническое испытание ПОРФТ, представлена в таблице 3. Как видно, клиническая характеристика пациентов исследовательской группы и группы сравнения к моменту начала местного лечения кожных язв была одинакова.

Применение нового метода лечения кожных повреждений при СД, как видно из таблицы 4, имело выраженный положительный клинический эффект. Через 1 мес. наблюдения после применения предлагаемого метода полное заживление раны наблюдалось в 37,5% случаев, в группе сравнения заживления ран не отмечено ( $p = 0,055$ ). Через 3 мес. наблюдения заживление ран наблюдалось в 62,5 % случаев, в то время как при стандартном лечении полное заживление в течение такого же периода отмечено лишь в 25% случаев ( $p = 0,13$ ).

Таблица 3. — Характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Пациенты, получавшие стандартное местное лечение (n = 8)	Пациенты, получавшие местно ПОРФТ (n = 8)
Средний возраст, годы	56,2 (23–65)	54,1 (28–63)
Пол (муж./жен.)	6/2	5/3
Стадия/тяжесть состояния по шкале Wagner	I	I
Средняя длительность заболевания с момента установки диагноза, годы	11,2 (3–20)	10,4 (2–15)
Средний размер кожных язв нижних конечностей, см <sup>2</sup>	17,1 (11,2–34,5)	15,2 (9,4–31,3)
Средняя длительность периода наличия кожных язв, годы	2,5 (0,25–5,0)	2,2 (0,5–5,0)
Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	7,6 (5,2–8,9)	7,4 (4,7–9,0)
Уровень гликированного гемоглобина периферической крови на момент начала местного лечения, %*	7,2 (6,3–8,1)	6,8 (6,1–7,5)
Уровень лейкоцитов крови, $\times 10^9$ /л	8,1 (6,8–8,9)	8,5 (6,4–9,0)

Примечание — \* — уровень гликированного гемоглобина, повышенный при поступлении пациентов, был снижен до <9,0 ммоль/л перед местным лечением кожных ран; данные представлены как медиана (минимальное–максимальное) значения.

При более длительных сроках наблюдения другие авторы констатировали заживление кожных ран под действием ПОРФТ у более 80% пациентов [2, 5]. В результате процесса заживления отмечено улучшение общего состояния, снизились жалобы на боли в ногах в 100% случаев. В то же время у пациентов группы сравнения жалобы на боли в ногах в процессе консервативного лечения регистрировались в 62,5% случаев ( $p = 0,055$ ). Достоверных различий лабораторных показателей периферической крови не отмечено. Уровни глюкозы и гликиро-

ванного гемоглобина в периферической крови также не отличились в сравниваемых группах пациентов. Таким образом, первый опыт клинического применения показал преимущества ПОРФТ у пациентов с СДС, заключающееся в улучшении общего состояния и некоторому ( $p>0,05$ ) усилению процесса заживления диабетических язв.

Таблица 4. — Характеристика клинической эффективности местного лечения пациентов с диабетическими поражениями кожи нижних конечностей

Параметры	Пациенты, получавшие стандартное местное лечение (n = 8)	Пациенты, получавшие местно ПОРФТ (n = 8)
Заживление диабетических язв кожи через 1 мес. / % пациентов с полным заживлением раны	0/8 (0%)	3/8 (37,5%)
Заживление диабетических язв кожи через 3 мес. / % пациентов с полным заживлением раны	2/8 (25%)	5/8 (62,5%)
Улучшение общего состояния (% случаев)	5/8 (62,5%)	8/8 (100%)
Уровень глюкозы в крови через 1 мес. после начала лечения (ммоль/л)	7,2 (6,5–7,9)	6,6 (6,2–7,1)
Уровень гликированного гемоглобина периферической крови через 1 мес. после начала лечения (%)	7,1 (6,4–7,5)	6,9 (6,1–7,3)
Уровень лейкоцитов крови через 1 мес. после начала лечения ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,7 (6,3–8,8)	7,2 (5,8–8,4)

**Заключение.** Результаты показали, что в экспериментальных исследованиях на здоровых животных и крысах с диабетом, а также у пациентов с синдромом диабетической стопы с использованием плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, для местной терапии оказывало благоприятный эффект на заживление кожных ран.

#### Литература

1. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study / L. Mazzucco [et al.] // *Transfusion*. — 2004. — Vol. 44, № 7. — P. 1013–1018.
2. Carter, M.J. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systemic and meta-analysis / M.J. Carter, C.P. Fything, L.K. Parnell // *Eplasty*. — 2011. — Vol. 11. — e38.
3. Растворимые факторы тромбоцитов и регенеративная медицина / М.П. Потапнев [и др.] // *Здравоохранение*. — 2014. — № 9. — С. 32–40.
4. Богдан, В.Г. Проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности применения аутологичных тромбоцитарных концентратов для стимуляции регенерации трофических язв венозной этиологии / В.Г. Богдан, Д.А. Толстов // *Новости хирургии*. — 2014. — Т. 22, № 3. — С. 344–350.
5. Our treatment strategy for critical limb ischemia / T. Yamada [et al.] // *Int. J. Vasc. Med.* — 2013. — doi: 10.1155/2013/437471.

### EXPERIMENTAL RATIONALE FOR PLATELET-RICH PLASMA (PRP) USE FOR WOUND HEALING IN LABORATORY ANIMALS AND FIRST EXPERIENCE IN CLINICAL APPLICATION THE PRP FOR PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

*Potapnev V.P.<sup>1</sup>, Troyanov A.A.<sup>1</sup>, Kondratenko G.G.<sup>1</sup>, Arabey A.A.<sup>1</sup>, Ibragimova Zh.A.<sup>1</sup>, Kolesnikova T.S.<sup>1</sup>, Hodosovskaya E.V.<sup>1</sup>, Butjko L.V.<sup>1</sup>, Levandovskaya O.V.<sup>2</sup>, Krivenko S.I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Institution of Health "9<sup>th</sup> City Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus*

The article presents data of experimental study with healthy and diabetic (streptozotocin-induced) Wistar rats as well as clinical data of platelet-rich plasma (PRP) application for patients with diabetic foot syndrome, that demonstrates the ability of PRP to stimulate skin wound healing. Shortage of term the wound healing in healthy rats, reduction of wound size at different timepoints of skin ulcer healing in diabetic rats and tendency of higher frequency of diabetic ulcers' healing one and three months post local therapy the skin ulcers in patients with diabetic foot syndrome confirms evidence of efficient medical application the PRP.

**Keywords:** platelet-rich human plasma, rats, diabetes mellitus, skin wound, patients with diabetic foot syndrome, healing.

Поступила 19.05.2016

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВИРУСА ЭБОЛА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ

*Рустамова Л.М., Красько А.Г., Родионова Л.П., Семенов С.Ф.,*

*Богданова Н.Л., Семижон П.А., Владыко А.С.,*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,  
Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Описаны методы восстановления вируса Эбола после длительного хранения. Подтверждена его аутентичность в реакции непрямой иммунофлуоресценции и методами обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами на матрицах РНК, выделенных из культуральной жидкости, содержащей вирус Эбола.

**Введение.** В последние годы происходят существенные изменения эпидемических проявлений геморрагических лихорадок Ласса, Эбола, Марбург. Очевидна глобализация эпидемического процесса — масштабность, рост заболеваемости, сокращение интервалов между эпидемическими вспышками, нарастание опасности распространения инфекции из очага на эндемичные территории. Особую актуальность приобретает необходимость обеспечения биологической безопасности страны, которая обусловлена сохраняющейся угрозой распространения опасных и особо опасных инфекций, что связано с неблагоприятной эпидемической ситуацией в мире. Разработки ученых разных стран мира направлены на осуществление мониторинга таких инфекций, создание препаратов для диагностики, а также лечения и профилактики [1, 2].

Особо важными являются исследования по поддержанию и сохранению штаммов вирусов, используемых для изготовления диагностических препаратов. Такие штаммы хранятся десятилетиями в неизменном состоянии, детально изучаются и создаются условия их сохранения с фиксацией первоначальных свойств [3]. Коллекционный фонд Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека — объекта национального достояния — содержит штаммы вирусов особо опасных инфекций, в т. ч. вирус Эбола, которые были заложены на хранение в 90-х гг. прошлого столетия. Задачей первостепенной важности в настоящее время является восстановление хранящихся штаммов и исследование аутентичности и сохранение биологических свойств [4, 5].

**Ключевые слова:** особо опасные вирусные инфекции, филловирусы, вирус Эбола, хранение, восстановление.

**Цель работы** — восстановление вируса Эбола, штамм Заир, находящегося на хранении в фонде Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека. Вирус Эбола относится к патогенным биологическим агентам (ПБА) I группы. Все исследования проведены в соответствии с требованиями санитарных норм и правил безопасной работы, оговоренных в Санитарных правилах СП 1.2.011-94 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности». Работы выполнены в специальных защитных технологических линиях с отрицательным давлением внутри и каскадом фильтров тонкой очистки воздуха. Условия соответствуют международному уровню биобезопасности BSL4 (рисунок 1).



**Рисунок 1.** — Защитная технологическая линия для работы с патогенными биологическими агентами I группы

**Материалы и методы.** В работе использовали вирус Эбола, штамм Заир, полученный из Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Восстановление вируса Эбола осуществляли пассажем в перевиваемой линии клеток почки африканской зеленой марьшши Vero E6 в соответствии с инструкцией «Методы диагностики особо опасных инфекций с использованием технологии культивирования вирусов I–II групп патогенности» № 011-1014 (утв. 18.12.2014). Вирусный пассажный материал собирали на 2–8-е сут, дважды замораживали при минус 20°C, оттаивали при ком-

натной температуре, определяли инфекционную активность на культуре клеток Vero E6 под агарозным покрытием. Титр вируса определяли путем подсчета негативных колоний и расчета по методу Рида и Менча в lg БОЕ/мл. Полученную вирусную суспензию штамма закладывали для хранения в фонд коллекции в виде культуральной жидкости при -70°C. Подтверждение аутентичности восстановленного после хранения штамма оценивали с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции (ИРИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для идентификации вируса Эбола была использована универсальная пара олигонуклеотидов (праймеров), ограничивающая фрагмент L-сегмента вирусного генома размером 419 бп.

M/E/L f	13213–13234	5'-ATCGGAATTTTTCTTTCTCATG-3'	419 н.п.L- сегмент Эбола
M/E/L r	13631–13601	5'-ATGTGGTGGGTTATAATAATCACTGACATG-3'	

Для выделения РНК использовали:

- набор реагентов QIAamp MinElute Virus Spin Kit фирмы Qiagen, США;
- набор «РИБО-преп» фирмы «АмплиСенс», РФ;
- набор «Комплект для выделения ДНК/РНК», фирмы «Литех», РФ;

- РНК-золь — гуанидин-фенол содержащий раствор, аналог Trizol, Life technologies, разработанный в лаборатории биотехнологии и иммунодиагностики РНПЦ эпидемиологии и биотехнологии. Постановку реакции обратной транскрипции проводили со случайными праймерами с использованием набора «Реверта-L», производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии (РФ). Электрофоретический анализ фрагментов ДНК (амплификация диагностически значимых фрагментов) проводили в 1–1,5% агарозных гелях. В качестве электродного буфера использовали 1xTAE. Для визуализации анализируемой ДНК гели окрашивали раствором бромистого этидия в конечной концентрации 1,0 мкг/мл.

**Результаты и их обсуждение.** Основная особенность методологии культивирования патогенных вирусов — сохранение исходных биологических свойств микроорганизмов путем проведения минимального количества обогатительных и восстановительных пассажей с использованием биологических систем, минимально воздействующих на гено- и фенотип конкретных штаммов микроорганизмов. Исследования с коллекционными культурами микроорганизмов должны гарантировать адекватность свойств музейных штаммов характеристикам их природных прототипов. Основной характеристикой пригодности системы для поддержания возбудителя является стабильность маркерных показателей вируса при последовательных пассажах в этой системе.

Развитие инфекционного процесса при филовиральных инфекциях зависит от чувствительности перевиваемых культур клеток и множественности инфицирования. Начальным этапом исследований явилось проведение восстановительных пассажей вируса Эбола и определение культуральных показателей, характеризующих репродуктивные свойства вирусной популяции. Максимальные величины титра вируса Эбола выявлены на 7-е сут (рисунок 2).

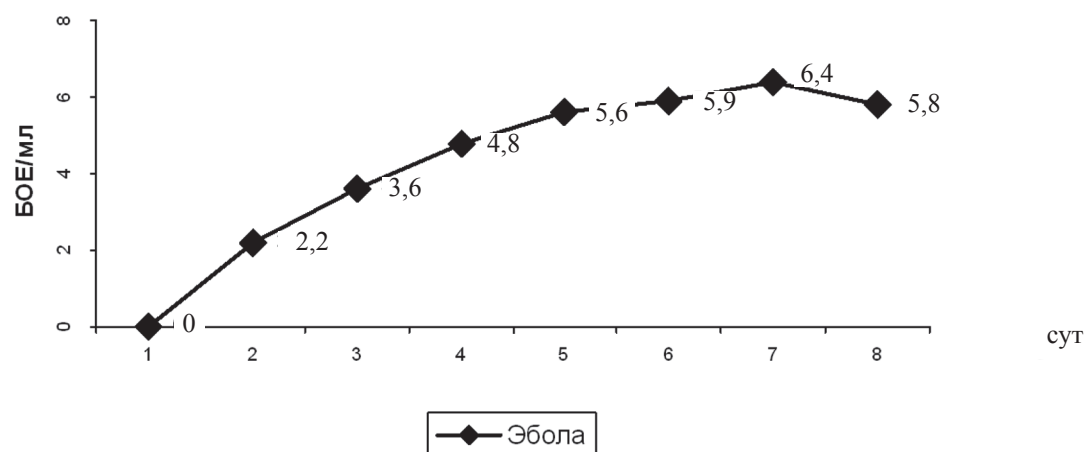


Рисунок 2. — Репродукция вируса Эбола в культуре клеток Vero E6

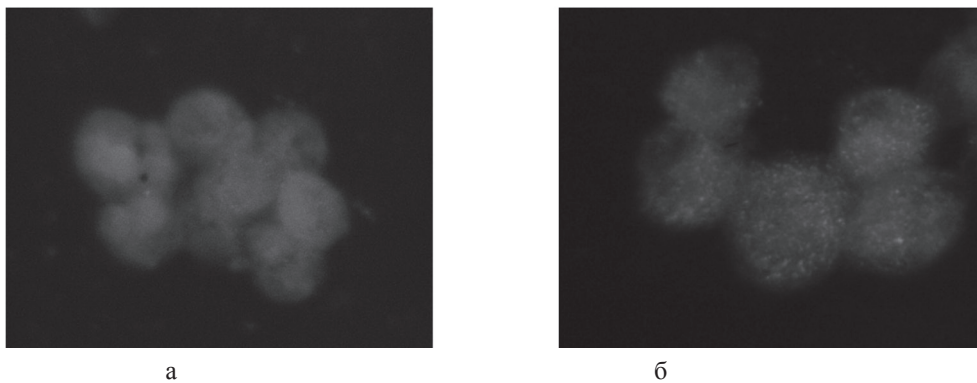
Нами определена инфекционная активность вируса Эбола по способности формировать негативные колонии (бляшки) под агарозным покрытием (S-признак). Вирус Эбола при размножении в культурах клеток Vero E6 формировал бляшки от 0,7–1 мм, которые появлялись на 6–7-е сут (рисунок 3). Титр вируса Эбола равен 6,4 lg БОЕ/мл.





**Рисунок 3. — Негативные колонии (бляшки) вируса Эбола под агарозным покрытием на культуре клеток Vero Е6 (б) в равнении с контрольной культурой (а)**

Подтверждение подлинности восстановленного после хранения штамма вируса Эбола оценивали с помощью нРИФ. По рекомендациям ВОЗ эталонным диагностическим препаратом считают сыворотку крови реконвалесцента из эпидемического очага заболевания [6]. В качестве референс-сыворотки к вирусу Эбола использовали сыворотку реконвалесцента — № 096023 (Центр по контролю над инфекционными заболеваниями, Атланта, США). В результате постановки нРИФ выявлена локализация специфического антигена с четкой гранулярной структурой в цитоплазме клеток. Яркое гранулярное свечение антигенов вирусов четко просматривается на фоне темного окрашивания структуры клеток в отличие от контрольных культур клеток (рисунок 4), что подтверждает аутентичность штамма.

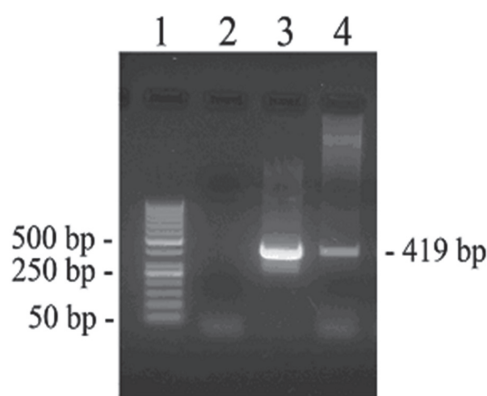


Увеличение x400, окраска: флуоресцинизиотиоционат (ФИТЦ)

а — контрольные культуры клеток; б — клетки, инфицированные вирусом Эбола

**Рисунок 4. — Иммунофлуоресценция культур клеток Vero Е6**

Идентификацию восстановленных вирусов проводили также на основании молекулярно-генетических методов исследования — обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами на матрицах РНК, выделенных из культуральной жидкости, содержащей вирус Эбола. В результате постановки ОТ-ПЦР получен ДНК-фрагмент заданного размера — 419 п.о. Амплификация специфического кДНК-фрагмента свидетельствует о наличии РНК вируса Эбола в вирусосодержащей жидкости и подтверждает аутентичность вирусного материала. Данные представлены на рисунке 5.



дорожки: 1 — ДНК-Маркер 50 bp (Thermo Scientific); 2 — отрицательный контрольный образец; 3 — положительный контрольный образец; 4 — результат амплификации на матрице, выделенной из культуральной жидкости, содержащей вирус Эбола, штамм Заир

**Рисунок 5. — Результаты идентификации вируса Эбола, выделенного из вирусосодержащей культуральной жидкости**

**Заключение.** Восстановлен вирус Эбола, штамм Заир, находившийся на длительном хранении в фонде Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека, с использованием перевиваемой культуры клеток Vero E6.

Определена инфекционная активность вируса Эбола по способности формировать негативные колонии (бляшки) на культуре клеток Vero E6 под агарозным покрытием. Титр вируса Эбола равен 6,4 lg БОЕ/мл.

Аутентичность штамма вируса Эбола подтверждена в реакции непрямой иммунофлуоресценции с референс-сывороткой от реконвалесцента и в ОТ-ПЦР со специфическими праймерами на матрицах РНК, выделенных из культуральной жидкости, содержащей вирус Эбола.

Методология коллекционирования патогенных микроорганизмов во многом определяет результаты последующих этапов решения научных и практических вопросов в области инфекционной патологии, в т. ч. и в прикладном аспекте — создание медицинских иммунобиологических препаратов.

#### Литература

- 1 Диагностика и профилактика особо опасных вирусных инфекций в Республике Беларусь / А. Г. Красько [и др.] // Материалы XII Межгосудар. науч.-практ. конф., Саратов, 25–26 нояб. 2014 г. — Саратов, 2014. — С. 123.
- 2 Заявление ВОЗ по итогам совещания Комитета Международных медико-санитарных правил по чрезвычайной ситуации в отношении вспышки Эболы 2014г. в Западной Африке [Электронный ресурс]. — Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/ru/>. — Date of access: 08.08.2014.
- 3 Маркин, В.А. Коллекции патогенных вирусов в решении общебиологических проблем / В.А. Маркин // Журн. микробиологии. — 2007. — № 6. — С. 84–93.
- 4 Национальная коллекция вирусов: изучение методов длительного хранения штаммов / Л.М. Рустамова [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси: рец. науч.-практ. ежегодник. — Минск: ГУ РНМБ, 2005. — Вып. 10. — С. 38.
- 5 Маркин, В.А. Методология коллекционирования патогенов / В.А. Маркин // Вопр. вирусологии. — 2010. — № 5. — С. 4–9.
- 6 Маркин, В.А. Коллекционирование патогенных вирусов: состояние и перспективы проблемы / В.А. Маркин, А.А. Махлай, Т.А. Бектемиров // Вопр. вирусологии. — 1996. — № 6. — С. 281–284.

#### EBOLA VIRUS REACTIVATION AFTER PROLONGED STORAGE

*Rustamova L.M., Krasko A.G., Rodionova L.P., Semenov S.F., Bogdanova N.L., Semizhon P.A., Vladyko A.S.*

*State Institution “National Science & Practice Centre of Epidemiology and Microbiology”, Minsk, Republic of Belarus*

The methods of Ebola virus reactivation after prolonged storage are described in this study. The authenticity of the Ebola virus in the indirect immunofluorescence techniques and reverse transcription polymerase chain reaction with specific primers on RNA template, isolated from the culture medium containing the Ebola virus is confirmed.

**Keywords:** extremely dangerous viral infections, filoviruses, Ebola virus, storage; reactivation.

Поступила 22.06.2016

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИПОСОМ С N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИИ

*Рутковская Ж.А., Котович И.Л.*

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

**Реферат.** При выхаживании недоношенных новорожденных широко используется искусственная вентиляция легких с поддержанием высоких уровней парциального давления кислорода в крови, что необходимо для развития легочной ткани и поддержания полноценного газообмена. Однако кислород является мощным окислителем и источником свободных радикалов, что позволяет предполагать развитие «оксидативного стресса», который у новорожденных протекает на фоне недостатка антиоксидантных систем и служит одним из факторов повреждения ткани легкого и развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии, внутримозговых кровоизлияний. Для коррекции повреждений, вызванных длительной гипероксией, использовали N-ацетилцистеин, который защищает клетки организма от влияния свободных радикалов. Ингаляционное введение мультиламеллярных липосом с N-ацетилцистеином увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты, снижает содержание ТБК-активных продуктов и увеличивает осмотическую резистентность эритроцитов, что свидетельствует о повышении их устойчивости к повреждениям, которые вызваны длительным воздействием гипероксии.

**Ключевые слова:** новорожденные морские свинки, гипероксия, антиоксидантные ферменты, ТБК-активные продукты, N-ацетилцистеин.

**Введение.** В большинстве развитых стран частота преждевременных родов в последние десятилетия составляет 5–10% от числа родившихся детей. У недоношенного ребенка выявляется незрелость всех функциональных систем, особенно жизненно важных, к которым относится система дыхания. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с поддержанием высоких уровней парциального давления кислорода в крови новорожденного необходима для развития легочной ткани, выработки сурфактанта и поддержания полноценного газообмена.

Кислород является мощным окислителем и источником свободных радикалов. Накопление активных форм кислорода (АФК) в значительных количествах может сопровождаться целым рядом негативных изменений, среди которых наибольшее значение имеют снижение прочности и разрушение биологических мембран в результате нарушения структуры липопротеинов, структурно-функциональные нарушения ферментных систем дыхания, ослабление биосинтеза макроэргических соединений, разрушение мембран эритроцитов, нарушения процессов клеточного дыхания и развитие гемолиза. У новорожденных при этом возникает ряд патологических процессов, наиболее серьезные из которых выражаются в развитии бронхо-легочной дисплазии, ретинопатии, внутримозговых кровоизлияний.

Среди вероятных причин развития патологических изменений считают механическое повреждение легких при ИВЛ, токсическое действие кислорода, инфекции, незрелость легочной ткани и недостаточность антиоксидантных систем у недоношенных новорожденных [1]. Принимая во внимание последний факт, предпринимались попытки коррекции антиоксидантного статуса новорожденных с использованием N-ацетилцистеина (внутривенно), витамина А и его производных (перорально и внутримышечно), витамина Е (перорально), Cu-Zn-супероксиддисмутазы (ингаляционно) [2–4]. Полученные результаты были неоднозначными, и в настоящий момент эти методы не нашли применения в практике в связи с незначительной эффективностью, а также в ряде случаев с достаточно высокой инвазивностью.

В настоящей работе для коррекции повреждений, вызванных длительной гипероксией, мы использовали N-ацетилцистеин (N-АЦ), который является фармакопейным препаратом и широко используется при различных видах патологии легких, в т. ч. в ингаляционной форме. Данный препарат имеет выраженное антиоксидантное действие. Благодаря наличию свободной сульфгидрильной группы он может связывать свободные радикалы кислорода — супероксидный радикал, синглетный кислород и гидроксидный радикал, также он является донором цистеина для  $\gamma$ -глутамильного цикла, в котором доступность данной аминокислоты является лимитирующим фактором [5].

По мнению исследователей, включение N-ацетилцистеина в липосомы увеличивает продолжительность его действия, способствует его проникновению в клетки и тем самым повышает его терапевтическую эффективность [6]. Известно, что липосомальная форма N-ацетилцистеина эффективно защищала легкие крыс от острого повреждения, индуцированного шоком [7]. В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные об использовании липосомальной формы N-ацетилцистеина с целью коррекции изменений, вызванных воздействием гипероксии на организм новорожденных.

**Цель работы** — изучение влияния липосомальной формы N-АЦ на активность ферментов антиоксидантной защиты, содержание восстановленного глутатиона, ТБК-активных продуктов и осмотическую резистентность эритроцитов новорожденных морских свинок, которые длительно находились в условиях гипероксии.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовали новорожденных морских свинок. Исследование проводилось с соблюдением этических норм и правил работ с лабораторными животными. Животных сразу после рождения помещали на 14 сут в среду с высоким содержанием кислорода (не менее 75%). Ингаляционное введение мультиламеллярных липосом, содержащих N-ацетилцистеин (250 мг/кг), L- $\alpha$ -дипальмитоилфосфатидилхолин (50 мг/кг) и натрий-фосфатный буфер (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH = 7,4, проводили с помощью ком-

прессорного небулайзера. Ингаляции проводили 1 раз в два дня в течение всего срока действия гипероксии. Контрольные животные в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. В каждой экспериментальной группе находилось 4–5 животных.

По окончании эксперимента животных наркотизировали раствором тиопентала натрия и получали кровь для исследования. Определяли осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ). В отмытых эритроцитах спектрофотометрически определяли содержание гемоглобина, ТБК-активных продуктов, восстановленного глутатиона (G-SH), активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6фДГ), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический тест Манна–Уитни для независимых выборок. Данные представлены в таблице как Me (25, 75-й процентиль). Отличия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Инициатором процессов свободнорадикального окисления в эритроцитах является реакция окисления двухвалентного железа в составе гемоглобина. В обычных условиях окислению подвергается только 0,5% двухвалентного железа, но в условиях гипероксии этот процесс может протекать более интенсивно, что приведет к увеличению продукции супероксидного радикала. Обезвреживание супероксидного радикала происходит в реакции дисмутации с участием СОД и ведет к образованию пероксида водорода. Непосредственной опасности для клетки пероксид водорода не представляет, поскольку быстро разрушается каталазой. В эритроцитах новорожденных животных, находившихся в среде с повышенным содержанием кислорода, через 14 сут снижается активность каталазы в 3,0 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными (таблица 1).

Кроме каталазы в обезвреживании перекисей, в т. ч. пероксида водорода, активно участвует система глутатиона и глутатионзависимых ферментов (ГП и ГР). ГП непосредственно катализирует расщепление пероксида водорода, используя для этого G-SH. Восстановление глутатиона происходит при участии ГР. В эритроцитах новорожденных животных, находившихся в условиях гипероксии 14 сут, не изменяется содержание восстановленного глутатиона, но снижается активность ферментов, участвующих в его метаболизме. Активность ГП и ГР снижается соответственно в 1,2 ( $p < 0,05$ ) и 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Одной из причин может быть недостаток коферментов, необходимых для их работы. ГП является селензависимым ферментом, а запасы селена, как свидетельствуют литературные данные, в условиях интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме, быстро истощаются. ГР активно работает только при наличии в клетке достаточного количества восстановленного НАДФН.Н+. В образовании этого кофермента принимает участие Г6фДГ. При длительном воздействии гипероксии активность этого фермента снижается в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Нельзя исключить и другие возможные механизмы снижения активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах при гипероксии. В частности, из литературы хорошо известно повреждение ферментов продуктами свободнорадикального окисления. Причем в первую очередь повреждаются те из них, которые имеют в своем составе свободные SH-группы.

Таблица 1. — Влияние липосом с N-ацетилцистеином на активность антиоксидантных ферментов и содержание глутатиона в эритроцитах новорожденных морских свинок при длительном воздействии гипероксии

Показатель	Контроль	Гипероксия 14 сут	Гипероксия 14 сут + N-Ац
Глутатион восстановленный, мкмоль/г Hb	160,57 (146,70–173,45)	159,51 (153,23–164,49)	181,5 (163,25–184,55)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин/г Hb	290,22 (272,67–322,05)	236,71* (186,19–280,18)	291,45 (274,81–310,24)
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/г Hb	705,06 (328,48–806,93)	287,76* (251,50–377,33)	958,85^ (473,65–1236,11)
Глюкозо-6-ф-ДГ, мкмоль/мин/г Hb	20,61 (18,59–23,64)	12,24* (9,10–14,70)	28,30*^ (23,86–31,95)
Супероксиддисмутаза, U/г Hb	711,64 (627,07–880,19)	705,52 (665,18–770,44)	880,18^ (697,29–952,97)
Каталаза, E/г Hb	221,25 (151,7–222,28)	73,05* (67,85–78,25)	195,77^ (178,58–207,09)
Примечания: 1 — * — различия по сравнению с контролем достоверны при $p < 0,05$ . 2 — ^ — различия по отношению к группе «гипероксия 14 сут» достоверны при $p < 0,05$			

Таблица 2. — Влияние липосом с N-ацетилцистеином на содержание ТБК-активных продуктов и осмотическую резистентность эритроцитов новорожденных морских свинок при длительном воздействии гипероксии

Показатель	Контроль	Гипероксия 14 сут	Гипероксия 14 сут + N-Ац
ТБК-активные продукты, мкмоль/г Нб	343,54 (296,87–349,46)	392,29* (350,84–399,56)	312,45^ (234,14–345,08)
ОРЭ (% гемолиза в 0,45% растворе NaCl)	23,71 (22,47–25,63)	86,39* (84,56–90,43)	70,21*^ (68,94–71,83)
Примечания: 1 — * — различия по сравнению с контролем достоверны при $p < 0,05$ . 2 — ^ — различия по отношению к группе «гипероксия 14 сут» достоверны при $p < 0,05$			

Таким образом, в эритроцитах новорожденных животных, находившихся в среде с повышенным содержанием кислорода, через 14 сут снижается активность каталазы, Г6фДГ и ферментов, участвующих в метаболизме глутатиона (ГП и ГР), и увеличивается содержание ТБК-активных продуктов. Этот факт подтверждается изменением такого важного показателя функциональной способности эритроцитов, как осмотическая резистентность клеточной мембраны (ОРЭ) (таблица 2). У здоровых животных в растворе с концентрацией 0,45% NaCl разрушалось 23,71% эритроцитов. После двухнедельной инкубации новорожденных в условиях гипероксии в растворе с концентрацией 0,45% NaCl разрушалось уже 86,39% всего эритроцитарного пула, что свидетельствует об очень низкой устойчивости эритроцитарной мембраны.

Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, привело к нормализации активности ферментов, которые участвуют в обезвреживании супероксидного радикала (активность СОД увеличилась в 1,2 раза по сравнению с группой «гипероксия»,  $p < 0,05$ ) и перекиси водорода (активность каталазы возросла по сравнению с группой «гипероксия» в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ).

В эритроцитах животных, находившихся в условиях гипероксии 14 сут и получавших ингаляционно N-АЦ, наблюдаются изменения в системе «глутатион–глутатионзависимые ферменты». После введения N-АЦ возрастает активность ГР в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Возможно, этому способствует увеличение концентрации восстановленного НАДФ<sup>+</sup>, который является коферментом в данной реакции. Образование высоких концентраций НАДФН·Н<sup>+</sup> может быть результатом высокой активности Г6фДГ. После введения N-АЦ активность этого фермента увеличилась в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) не только по сравнению с группой животных, которые получали N-АЦ, но и по сравнению с контрольной группой (таблица 1). ГР катализирует восстановление глутатиона. Как следствие высокой активности фермента наблюдается выраженная тенденция к увеличению содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах новорожденных морских свинок.

Содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах новорожденных животных, получавших липосомы с N-ацетилцистеином, снизилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «гипероксия» и достоверно не отличалось от контроля (таблица 2).

**Заключение.** В эритроцитах новорожденных морских свинок, находившихся в среде с повышенным содержанием кислорода в течение 14 сут, снижается активность каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Недостаточность антиоксидантных систем ведет к накоплению в эритроцитах ТБК-активных продуктов и снижению осмотической резистентности этих клеток. Ингаляционное введение мультиламеллярных липосом с N-АЦ увеличивает активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, ГР и Г6фДГ), снижает содержание ТБК-активных продуктов и увеличивает осмотическую резистентность эритроцитов, что свидетельствует о повышении их устойчивости к повреждениям, которые вызваны длительным воздействием гипероксии.

#### Литература

1. Шишко, Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учеб.-метод. пособие для врачей. — Минск: БелМАПО, 2006. — 32 с.
2. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase / J.M. Davis [et al.] // *Pediatr.* — 2003. — Vol. 111, № 3. — P. 469–476.
3. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial / T. Ahola [et al.] // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143, № 6. — P. 713–719.
4. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease / S.P. Wardle [et al.] // *Arch. Dis. in Childhood.* — 2001. — Vol. 84, № 1. — P. 9–13.
5. Effect of N-acetylcysteine on the matrix metalloproteinases and their inhibitors in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity / N. Kamalakkannan [et al.] // *J. Food Sci. Nutr.* — 2009. — Vol. 14. — P. 14–20.
6. Suntres, Z.E. Liposomal antioxidants for protection against oxidant-induced damage / Z.E. Suntres // *J. Toxicol.* — 2011. — Aug. 16. — id.152474, 16 p.
7. Liposomal antioxidants provide prolonged protection against acute respiratory distress syndrome / J. Fan [et al.] // *Surg.* — 2000. — Vol. 128, № 2. — P. 332–338.

## USE OF LIPOSOMES CONTAINING N-ACETYLCYSTEINE FOR CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN ERYTHROCYTES IN EXPERIMENTAL HYPEROXIA

*Rutkovskaya Zh.A., Kotovich I.L.*

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

Mechanical ventilation is widely used to maintain high levels of partial oxygen pressure in the blood of preterm infants that is necessary for the development of lung tissue and adequate gas exchange. However, oxygen is a powerful oxidizing agent and a source of free radicals, which suggests the development of «oxidative stress» that in preterm newborns occurs against a background of deficient antioxidant systems. This is one of the factors contributing to the lung tissue damage and development of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy, cerebral hemorrhage. Inhaled multilamellar liposomes containing N-acetylcysteine caused increase in activity of antioxidant enzymes, reduced the content of TBA-reactive products and increased the osmotic resistance of red blood cells, which indicates an increase in their resistance to damage caused by prolonged exposure to hyperoxia.

**Keywords:** newborn guinea pigs, hyperoxia, antioxidant enzymes, TBA-reactive products, N-acetylcysteine.

Поступила 13.05.2016

## ВОЗМОЖНОСТИ СТАБИЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ У РАБОТНИКОВ

*Сушинская Т.М.<sup>1</sup>, Рыбина Т.М.<sup>1</sup>, Кардаш О.Ф.<sup>1</sup>, Семижон С.Е.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Республиканский центр охраны труда Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Филиал АОА «МТЗ» «Медицинский центр МТЗ», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Оценены возможности применения стабیلіграфічнага існавання для выяўлення постуральнага дысбаланса у рабочых, падвергавшыхся ўздзеянню прайзводстнага вібрацыі. Прааналізаваны рэзультаты стабیلіграфічнага існавання 152 работнікаў, занятых в условиях воздействия различных видов вибрации. Получены данные, указывающие на изменение проприоцептивной чувствительности у работников, подвергавшихся воздействию производственной вибрации более 10 лет.

**Ключевые слова:** производственная вибрация, вертикальная поза, стабیلіграфія.

**Введение.** Воздействие вредных производственных факторов и неблагоприятных условий труда приводят не только к развитию профессиональных заболеваний, но и способствуют развитию общих, не связанных с производственной деятельностью заболеваний. До сих пор, несмотря на модернизацию производства, сохраняются рабочие места с вредными и опасными условиями труда, не отвечающие гигиеническим нормативам. В Беларуси более 30% рабочих профессий связано с воздействием производственной вибрации, среди них основная доля приходится на машиностроительную отрасль.

Производственная вибрация в зависимости от способа передачи механических колебаний подразделяется на локальную и общую. В восприятии вибрации участвуют кожный, проприоцептивный, интероцептивный, вестибулярный анализаторы. Поэтому отрицательное воздействие вибрации проявляется в виде снижения кожной чувствительности, изменения электровозбудимости и лабильности нервно-мышечного аппарата, нарушения регуляции позы и организации движений [1].

Система постурального контроля, основной функцией которого является сохранение равновесия в вертикальном положении, включает ряд подсистем: нервная система, опорно-двигательный аппарат, различные сенсорные системы (суставно-мышечная чувствительность, вестибулярный аппарат, зрение, слух, барорецепторы стопы и т. д.). На основании информации, поступающей через сенсорные входы (зрительный, глазодвигательный, височно-нижнечелюстной, шейный, плантарный и т. д.), выстраивается тактика сохранения равновесия. Дисфункция сенсорных входов ведет к искажению информации, поступающей в ЦНС, и, как следствие, к постуральному дисбалансу [2, 3].

Провести оценку устойчивости вертикальной позы (ВП) и оценить вклад различных систем в поддержание функции равновесия позволяет стабیلіграфічнага існавання — регистрация перемещения центра давления (ЦД), оказываемого человеком на стабیلіплатформу в процессе поддержания им вертикальной позы [3–5]. Как известно, с целью поддержания равновесия тело человека совершает колебательные движения в различных плоскостях. Их частота, амплитуда, направление отражают состояние сенсорных систем. При стабیلіграфічнага існавання перемещение ЦД измеряется в двух плоскостях — фронтальной (движения вправо-влево) и сагиттальной (движение вперед-назад). В основной стойке колебательные движения в сагиттальной плоскости осуществляются в основном в голеностопных суставах при участии трехглавой мышцы голени (напряжение этой мышцы удерживает от падения вперед). Именно на сигналах, поступающих от проприорецепторов голени и барорецепторов стопы, построена система поддержания ВП в основной стойке. Во фронтальной плоскости колебательные движения менее выражены, осуществляются в тазобедренных и подтаранных суставах, основную нагрузку несут мышцы бедра [2, 3].

В литературе недостаточно данных о влиянии производственной вибрации на функцию равновесия.

**Цель работы** — при помощи метода стабилотографии выявить воздействие производственной вибрации на регуляцию ВП у работников.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на компьютерном стабилотоанализаторе с биологически обратной связью «Стабилан-01-2» производства ЗАО «ОКБ «РИТМ» (РФ).

Обследовано 152 работника крупного промышленного предприятия: 104 мужчины и 48 женщин. Были выделены следующие категории: группа 1 — работники, занятые в условиях воздействия локальной вибрации ( $n = 64$ , 46 мужчин, 18 женщин), группа 2 — работники, занятые в условиях воздействия общей вибрации ( $n = 88$ , 58 мужчин, 30 женщин). Средний возраст работающих в группе 1 составил  $43 \pm 11$  года, в группе 2 —  $44 \pm 11,7$  года. Средний стаж работы в условиях воздействия вибрации —  $14,6 \pm 10$  и  $15,5 \pm 11,2$  года соответственно. Стаж работы в условиях воздействия вибрации более 10 лет (стажированные работники) был у 52% работников как в группе 1, так и в группе 2 (таблица 1).

Таблица 1. — Распределение работников по группам

Параметр	Локальная вибрация		Общая вибрация	
	стаж до 10 лет ( $n = 31$ )	стаж более 10 лет ( $n = 33$ )	стаж до 10 лет ( $n = 42$ )	стаж более 10 лет ( $n = 46$ )
Возраст, годы	$36,8 \pm 8,7$	$49 \pm 9,6$	$36,1 \pm 9,4$	$51,4 \pm 8,2$
Стаж, годы	$7,5 \pm 2,6$	$21 \pm 10,2$	$6,8 \pm 3,1$	$23,6 \pm 9,9$

Выполнялись тесты с поворотом головы в стороны с целью усиления проприоцептивного потока с шейного отдела позвоночника, тест Ромберга. Длительность функциональных проб составляла 20 с, перерыв между ними — 60 с. Во всех пробах использовался европейский вариант установки стоп на стабилотоплатформу.

Тест с поворотом головы состоял из трех проб: фоновой, поворот головы направо и поворот головы налево. Учитывалось смещение и изменение величины девиации во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

Тест Ромберга состоял из двух проб: с открытыми и закрытыми глазами. Степень использования пациентом зрения для контроля ВП оценивалась посредством коэффициента Ромберга (КР) — отношение площадей доверительного эллипса в пробе с закрытыми глазами к пробе с открытыми глазами [2, 3, 5].

Устойчивость ВП оценивалась с использованием следующих показателей [4, 6, 7]:

- смещение ЦД во фронтальной плоскости (МОх), в сагиттальной плоскости (МОу);
- средняя скорость перемещения ЦД (V);
- площадь доверительного эллипса (Sell);
- длина траектории ЦД во фронтальной (LX) и сагиттальной плоскости (LY);
- коэффициент LFS;
- показатель VFY;
- качество функции равновесия (КФР);
- коэффициент резкого изменения направления движения (КРИНД).

Для сравнения использовались нормативные данные, полученные французским постурологическим обществом в 1985 г. [4, 7].

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде медиана (25, 75-й перцентиль). Достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Mann–Whitney. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Поворот головы в сторону вызывал изменение функции равновесия у всех лиц. У стажированных работников, занятых в условиях воздействия общей вибрации, изменения были более выражены при повороте головы вправо. Это проявлялось увеличением длины траектории, скорости перемещения ЦД, снижением КФР ( $p < 0,05$ ). Результаты теста с поворотом головы представлены в таблице 2.

Направление смещения ЦД в процессе проб происходило преимущественно в соответствующую повороту головы сторону и назад (таблица 3).

Анализ стабилотографических показателей в пробе с открытыми глазами выявил достоверно более высокие показатели скорости перемещения ЦД, длины траектории ЦД в сагиттальной плоскости и показателя LFS, характеризующего энергетические затраты на поддержания ВП, у стажированных работников группы 2, чем у работников группы 1 с соответствующим стажем. При этом площадь доверительного эллипса практически не отличалась или даже была несколько ниже, т. е. для поддержания ВП работниками, занятыми в условиях воздействия общей вибрации более 10 лет, затрачивалось больше усилий (таблица 4).

Таблица 2. — Показатели теста с поворотом головы, Ме (25%;75%)

Параметры, стаж	Локальная вибрация			Общая вибрация		
	фоновая проба	голова направо	голова налево	фоновая проба	голова направо	голова налево
V, мм/с До 10 лет	7,7 (6,4; 10)	8,3 (7,4; 10)	7,3 (6,4; 8,7)	8,1 (6,5; 9,5)	8,3 (7,5; 11)	7,6 (6,6; 10,3)
Более 10 лет	7,5 (6; 9,6)	7,7 (6,6; 9,7)	7,5 (6,5; 9,9)	7,9 (6,1; 11,8)	9,2 (7,4; 12,3)	8,9 (6,9; 12,1)
LY, мм До 10 лет	120 (99; 163)	134 (116; 153)	112 (102, 127)	118 (99; 142)	129 (112; 147)	116 (99; 139)
Более 10 лет	122 (103; 156)	114 (95; 163)	119 (94; 155)	127 (100; 172)	148 (125; 198)	147 (105; 184)
КФР, % До 10 лет	87 (76; 91)	86 (80; 87)	88 (85; 91)	86 (80; 91)	85 (75; 88)	87 (78; 91)
Более 10 лет	88 (81; 92)	88 (81; 91)	88 (80; 92)	87 (74; 92)	83 (69; 88)	84 (73; 90)

Таблица 3. — Смещение центра давления в пробе с поворотом головы, Ме (25%;75%)

Тип вибрации		Фоновая проба	Голова направо	Голова налево
Локальная вибрация	МОх, мм	-0,7 (-2,1; 1,4)	1,5 (-1,4; 3,8)	-2,3 (-5,5; 1)
	МОу, мм	-0,7 (-5,9; 4,5)	-1,5 (-5,1; 2,8)	-1,7 (-5,5)
Общая вибрация	МОх, мм	0,2 (-2,2; ,8)	1,9 (-0,6; ,6)	-1,8 (-5,2; 2,3)
	МОу, мм	-0,3 (-2,9; 2,9)	-2,4 (-7,7; 1,6)	-3,4 (-8,4; 1,7)
Примечание — Значения МОх больше 0 — смещение ЦД вправо, меньше 0 — влево; значения МОу больше 0 — смещение ЦД вперед, меньше 0 — назад.				

Таблица 4. — Показатели теста Ромберга, Ме (25%;75%)

Параметры Стаж	Локальная вибрация			Общая вибрация		
	глаза открыты	глаза закрыты	отношение	глаза открыты	глаза закрыты	отношение
V, мм/с До 10 лет	8,3 (7; 10,1)	11,6 (9,7; 14,7)	1,5 (1,2; 1,8)	8 (6,5; 9,9)	10,6 (9,5; 14,6)	1,4 (1,1; 1,7)
Более 10 лет	7,9 (6,5; 9,5)	10,1 (8,5; 15,4)	1,4 (1,2; 1,6)	9,1 (7,5; 11)	12,2 (9,3; 18,9)	1,3 (1,1; 1,7)
S <sub>ел</sub> , мм <sup>2</sup> До 10 лет	116 (84; 164)	150 (121; 218)	1,4 (1; 2)	99 (76; 227)	135 (72; 205)	1 (0,6; 1,7)
Более 10 лет	111 (81; 143)	154 (87; 223)	1,4 (0,7; 1,8)	105 (72; 192)	146 (92; 217)	1,1 (0,8; 1,7)
LY, мм До 10 лет	130 (104; 144)	182 (140; 227)	1,5 (1,2; 1,8)	123 (99; 144)	173 (134; 216)	1,4 (1,2; 1,8)
Более 10 лет	119 (99; 141)	162 (127; 218)	1,4 (1,2; 1,7)	143 (117; 178)	205 (148; 304)	1,3 (1,2; 1,7)
LFS, 1/мм До 10 лет	1,2 (0,8; 1,6)	1,3 (0,7; 1,6)	0,9 (0,8; 1,5)	1,2 (0,8; 1,8)	1,4 (1; 2,1)	1,4 (0,9; 1,7)
Более 10 лет	1,2 (0,9; 1,6)	1,3 (1; 1,7)	1,1 (0,9; 1,5)	1,3 (0,9; 1,8)	1,4 (1; 2)	1,1 (0,9; 1,6)
КФР, % До 10 лет	85 (79; 90)	73 (62; 80)	0,9 (0,8; 0,9)	87 (80; 91)	77 (63; 82)	0,9 (0,8; 1)
Более 10 лет	86 (81; 91)	78 (60; 85)	0,9 (0,7; 1)	83 (75; 88)	71 (48; 82)	0,9 (0,6; 1)

При депривации зрения компенсаторно возрастает роль других сенсорных систем в процессе поддержания ВП. При наличии же дисфункции этих систем следует ожидать более выраженные изменения функции равновесия при стабильнографическом исследовании с закрытыми глазами. Данные изменения были выявлены среди обследованных нами работников.



При проведении теста Ромберга депривация зрения вызвала смещение ЦД в сагиттальной плоскости на -1 (-7,1; 6,1) мм у лиц, занятых в условиях воздействия локальной вибрации, т. е. ЦД сместился назад, а у лиц, подвергающихся воздействию общей вибрации, — на 1,3 (-2,7; 8) мм, т. е. ЦД сместился вперед ( $p < 0,04$ ). Это может быть связано с дисфункцией проприоцептивных входов нижних конечностей [3]. Отмечалась различная тактика поддержания равновесия среди стажированных лиц. У работников группы 2 при депривации зрения среднее значение показателя КРИНД увеличилось и составило 12,1 (8,5; 16,4), а у работников группы 1, наоборот, уменьшилось — 7,9 (6,4; 10), межгрупповые различия были достоверны ( $p < 0,02$ ), что свидетельствует о больших энергозатратах на поддержание ВП у работников, занятых в условиях воздействия общей вибрации.

В группе работников, подвергавшихся воздействию локальной вибрации, преимущественно использовалась голеностопная стратегия поддержания ВП за счет напряжения мышц голени, а в группе с общей вибрацией при депривации зрения мышцы голени «выключались», что нашло отражение в изменении показателя VFY. В нашем исследовании при депривации зрения средние значения показателя VFY у лиц группы 1 со стажем работы более 10 лет составили -0,4 (-1,6; 2,9), группы 2 со стажем работы более 10 лет — 1,3 (0,9; 5,7), при этом отрицательное значение показателя указывает на увеличение тонуса мышц голени, положительное — на его снижение.

Оценка степени использования зрения для поддержания ВП показала, что средние значения КР находились в пределах нормальных значений и составили 134 (88; 180) и 111 (74; 166)% соответственно. Отрицательное влияние визуальной информации выявлено у 20 человек (31%) в группе локальной вибрации и у 40 человек (45%) в группе общей вибрации. Дисфункция сенсорных входов выявлена у 8 (13%) и 12 человек (14%) соответственно.

**Заключение.** На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. С помощью метода стабиллографии возможно выявление нарушений регуляции ВП, вызванных воздействием производственной вибрации, выраженность которых зависит от вида вибрации и стажа.

2. Воздействие на работника производственного вибрационного фактора более 10 лет в зависимости от вида производственной вибрации приводит к изменению двигательной стратегии поддержания вертикальной позы.

#### Литература

1. Профессиональная патология. Национальное руководство / Н.Ф. Измеров [и др.]. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. — 777 с.
2. Гаже, П. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека / П. Гаже, Б. Вебер. — Пер. с фр.; под ред. В.И. Усачева. — СПб., 2008. — 316 с.
3. Скворцов, Д.В. Клинический анализ движений. Стабилметрия / Д.В. Скворцов. — М.: «МБН», 2000. — 188 с.
4. Усачев, В.И. Возможности стабилметрического векторного анализа в диагностике постуральных нарушений / В.И. Усачев, Д.Е. Мохов // Материалы I Междунар. симп. «Клиническая постурология, поза и прикус». — СПб., 2004. — С. 32–41.
5. Руководство пользователя «Стабилан-01-2». — Таганрог: ЗАО «ОКБ «РИТМ».

### POSSIBILITY OF STABILOGRAPHY FOR ASSESSMENT THE STABILITY OF THE VERTICAL POSTURE IN WORKERS

*Sushynskaya T.M.<sup>1</sup>, Rybina T.M.<sup>1</sup>, Kardash O.F.<sup>1</sup>, Semizhon S.E.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Republican Unitary Enterprise “National Center of labour Protection of Ministry of Labour & Social Protection of Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>“MTW Healthcare center”, the Branch of OJSC “MTW”, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The aim of this study was to evaluate the possibility of using stabilography for identifying postural imbalance in workers exposed to industrial vibration. We analyzed stabilographic parameters characterizing the stability of the vertical posture in 152 workers exposed to industrial vibration. We identified postural changes indicating the disturbances of proprioceptive sensitivity in workers exposed to industrial vibration more than 10 years.

**Keywords:** industrial vibration, vertical posture, stabilography.

Поступила 16.05.2016

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖСПИРАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СТРУКТУРАХ $\mu$ -ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА, СВЯЗАННОГО С АГОНИСТОМ И АНТАГОНИСТОМ

*Хрусталева В.В.<sup>1</sup>, Хрусталева Т.А.<sup>2</sup>, Скоробогатый М.В.<sup>1</sup>, Деменчук Е.А.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье проанализированы различия между агонист-содержащей и антагонист-содержащей структурами  $\mu$ -опиоидного рецептора. Среди множества различий выделены только те, которые произошли в

непосредственной близости от сайта связывания лиганда. Описан механизм активации  $\mu$ -опиоидного рецептора за счет «скольжения» 6-й спирали в цитоплазму.

**Ключевые слова:**  $\mu$ -опиоидный рецептор, водородная связь, гидрофобный контакт, агонист; антагонист.

**Введение.** Роль  $\mu$ -опиоидных рецепторов в организме человека заключается в антиноцицепции: обезболивание необходимо для нормального протекания многих физиологических процессов [1]. Помимо повышения болевого порога стимуляция  $\mu$ -опиоидных рецепторов вызывает побочные эффекты: эйфорию, угнетение дыхания, ослабление перистальтики желудочно-кишечного тракта [1]. Рецептор состоит из семи длинных трансмембранных  $\alpha$ -спиралей и петель между ними (цитоплазматических и экстраклеточных). В полости между семью спиралями находится сайт связывания агонистов этого рецептора. Если связывание агониста с  $\mu$ -опиоидным рецептором приводит к активации связанного с ним G-белка и к интернализации рецептора (удалению белка из клеточной мембраны внутрь цитоплазмы), то связывание с антагонистом не завершается передачей сигнала, а сам рецептор остается на клеточной мембране в неактивном состоянии [2]. Как именно передается сигнал от активированного рецептора к G-белку неизвестно, но установлено, что процессу интернализации предшествует фосфорилирование остатка Tyr166 [2]. По всей видимости, этот аминокислотный остаток становится доступным для фосфорилирования только после активации рецептора. Другими словами, связывание рецептора с агонистом заставляет Tyr166 перейти из толщи билипидного слоя в цитоплазму. Недавно путем рентгеноструктурного анализа были получены сведения о строении  $\mu$ -опиоидного рецептора мыши со связанным антагонистом [3] и агонистом [2]. Появилась возможность выяснить, есть ли существенные различия в структуре рецептора, связанного с агонистом, и в структуре того же рецептора с антагонистом в сайте связывания.

**Цель работы** — изучение способа связывания агониста и его влияния на взаимное расположение аминокислотных остатков в трансмембранных альфа-спиралях  $\mu$ -опиоидного рецептора.

**Материалы и методы.** В настоящем биоинформатическом исследовании мы использовали две 3D-структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора мыши: антагонист-содержащую структуру (идентификатор в PDB: 4DKL [3]) сравнивали с агонист-содержащей (5C1M [2]).

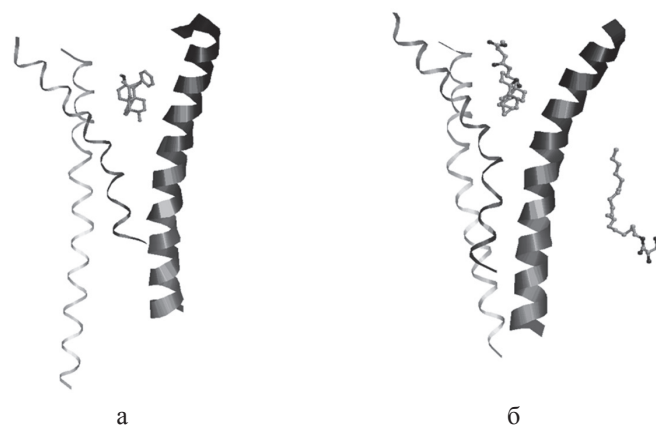
Каждая трансмембранная спираль обеих структур  $\mu$ -опиоидного рецептора была перезаписана в отдельный PDB-файл. Затем были созданы и проанализированы PDB-файлы, содержащие пары из семи спиралей (они были перезаписаны как разные цепи). Для обнаружения водородных связей, гидрофобных контактов, ионных,  $\pi$ - $\pi$ , катион- $\pi$ , и  $\pi$ -S взаимодействий между аминокислотами разных трансмембранных спиралей был использован сервер PIC (Protein Interactions Calculator) [4]. Также мы использовали сервер PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [5] для установления природы взаимодействия молекул агониста и антагониста с  $\mu$ -опиоидным рецептором. Для визуализации результатов использовались программы Jmol и RasMol.

Количественный анализ проводили с помощью t-теста для сравнения относительных величин. Число водородных связей и гидрофобных контактов для каждой из семи спиралей в данной структуре делили на количество аминокислотных остатков в семи трансмембранных спиралях. Затем сравнивали полученные относительные величины для одинаковых спиралей из агонист-содержащей и антагонист-содержащей структуры. Для более детального анализа проводили аналогичные расчеты для каждой пары спиралей (при этом делили число выявленных контактов на общее количество аминокислот только в двух сравниваемых спиралях).

**Результаты и их обсуждение.** Используя сервер, подсчитывающий белковые взаимодействия (PIC), мы установили, как именно семь трансмембранных спиралей  $\mu$ -опиоидного рецептора мыши соединены друг с другом. Важно отметить, что в кристаллическую структуру 4DKL входит антагонист морфина —  $\beta$ -FNA. Данная молекула образует множественные гидрофобные и полярные связи с радикалами аминокислот, формирующими внутреннюю поверхность трансмембранных спиралей, а также одну ковалентную связь. Наличие  $\beta$ -FNA в лиганд-связывающем домене может нарушать взаимодействие между трансмембранными спиралями, существовавшее до связывания. К сожалению, кристаллическая структура апо-формы  $\mu$ -опиоидного рецептора не получена, но получена структура того же  $\mu$ -опиоидного рецептора мыши, связанного с агонистом BU72 (5C1M). Итак, мы сравнили все межспиральные связи в 4DKL (структуре, содержащей антагонист) и 5C1M (структуре, содержащей агонист) с помощью сервера PIC.

В структуре с агонистом образуется 39 межспиральных водородных связей, в то время как в структуре с антагонистом образуются 52 водородные связи. Эти различия, однако, не являются достоверными, т. е. утверждать, что связывание антагониста приводит к увеличению частоты образования межспиральных водородных связей по всему рецептору нельзя.

Ионные, катион- $\pi$  связи, а также взаимодействия «ароматическое кольцо – сера» и «ароматическое кольцо – ароматическое кольцо» в обеих структурах  $\mu$ -опиоидного рецептора встречаются редко. Анализ гидрофобных связей показал, что в структуре с агонистом содержится 100 межспиральных гидрофобных контактов, в структуре с антагонистом — 110, что не является достоверным количественным различием.



**Рисунок — Структура 6 (светло серая, слева), 7 (темно-серая, слева) и 3-й (справа) альфа-спиралей  $\mu$ -опиоидного рецептора в связанном с агонистом (А) и антагонистом (Б) состоянии**

Если проверить достоверность различий в количестве контактов между отдельными спиральями, то выяснится, что количество гидрофобных контактов между 5 и 6-й спиральями в структуре с агонистом достоверно превышает таковое для структуры с антагонистом. По всей вероятности, это различие можно объяснить отсутствием в структуре с агонистом лизоцима, который был специально встроен между 5 и 6-й спиральями в структуру рецептора, связанного с антагонистом, с целью ее стабилизации [3]. Структура с агонистом была стабилизирована специфической наночастицей (фрагментом антитела), которая связалась с нижней частью рецептора [2]. Изменения в сети водородных связей в цитоплазматической части рецептора, вероятнее всего, вызваны взаимодействиями с лизоцимом и наночастицей, а не природой лиганда, связанного с полостью между спиральями. Если сфокусироваться на межспиральных водородных связях в области, окружающей лиганд, то придется заключить, что есть лишь 13 агонист-специфичных и 13 антагонист-специфичных связей. Конкретную информацию о них можно найти в таблицах 1, 3. В них гидрофобные взаимодействия отмечены как «Н», водородные связи между боковыми цепями как «SS», водородные связи между основной цепью и боковой как «MS», между ароматическими остатками как «AA», между серой и ароматическим остатком как «AS», между катионом и  $\pi$ -системой как «CP», ионные — как «I».

Одним из наиболее явных различий между агонист-содержащей и антагонист-содержащей структурами является измененная геометрия 3-й спирали (рисунок). В антагонист-содержащей структуре у 3-й петли есть более сильный изгиб: рядом с аминокислотным остатком Met151 расположен «излом». В агонист-содержащей структуре 3-я спираль является более линейной. Действительно, Met151 образует водородную связь с His297 (6-я петля) только в присутствии антагониста. Другие водородные связи 3-й спирали, образующиеся в присутствии антагониста: Asn150 – Ala113 (две водородные связи со 2-й спиралью) и Ser145 – Met203 (с 4-й спиралью). В агонист-содержащей структуре водородные связи, образуемые 3-й спиралью, иные: Asp147 – Thr120, Ser154 – Asp114 (со 2-й спиралью) и Lys141 – Met203 (с 4-й спиралью). Различия, указанные выше, отражают «распрямление изгиба» 3-й спирали в отсутствие антагониста.

Другим важным отличием агонист-содержащей и антагонист-содержащей структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора является геометрия 6-й спирали. Как мы отметили выше, в присутствии антагониста 6-я спираль образует только одну водородную связь Met151 – His297 с 3-й спиралью (а также 8 гидрофобных взаимодействий), в то время как в агонист-содержащей структуре эти спирали образуют всего 4 гидрофобные связи, одно  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие и ни одной водородной связи. Сходная ситуация (уменьшение количества водородных связей) была отмечена для 6 и 7-й спиралей. В присутствии антагониста образуются 5 уникальных водородных связей: Cys292 – Leu324 (основная цепь – боковая цепь), Cys292 – Asn328 (две водородные связи), Tyr299 – Gln314 (боковая цепь – основная цепь), Tyr299 – Ser317 (боковая цепь – боковая цепь). В присутствии агониста образуются 3 уникальные водородные связи: Cys292 – Leu324 (боковая цепь – боковая цепь), Cys292 – Gly325 (боковая цепь – боковая цепь) и Tyr299 – Gln314 (боковая цепь – боковая цепь).

Таблица 1. — Сведения о контактах между трансмембранными  $\alpha$ -спиралями, общих для структур  $\mu$ -опиоидного рецептора, связанного с антагонистом и с агонистом. Здесь и далее водородные связи вблизи сайта связывания выделены жирным шрифтом

	1	2	3	4	5	6	7
1							
2	H Ala68 – Tyr128 H Ile71 – Tyr128 H Met72 – Leu129 H Tyr75 – Leu121 H Tyr75 – Tyr128 H Val78 – Leu121 H Leu83 – Ala115 H Phe87 – Ala115 H Val89 – Ile101 H Val89 – Ala111 H Met90 – Phe108 H Met90 – Ala111 H Met90 – Leu112 H Ile93 – Ile105 H Ile93 – Phe108 H Val94 – Phe108 MS Cys79 – Thr118 MS Leu112 – Met90 AA Tyr57 – Tyr128 AS Phe108 – Met90						
3		H Leu139 – Phe123 H Val143 – Phe123 H Ile146 – Leu116 H Leu158 – Leu110 H Met161 – Tyr106 H Met161 – Ile107 SS Thr157 – Asn109 (три связи)					
4		H Ala102 – Ala184 H Ile105 – Pro181 H Ile105 – Ala184 H Tyr106 – Ala184 H Tyr106 – Val187	H Ile144 – Val202 H Ile 144 – Ala206 H Tyr148 – Ile198 H Tyr148 – Val202 H Tyr149 – Trp192 H Tyr149 – Leu200 H Phe152 – Ile198 H Phe156 – Leu194 SS Ser196 – Tyr149 AA Tyr149 – Trp192				
5			H Tyr148 – Leu232 H Met151 – Val236 H Met151 – Ala240 H Phe152 – Val236 H Phe152 – Phe239 H Phe152 – Ala240 H Ile155 – Ala240 H Ile155 – Pro244 H Phe156 – Phe239 H Leu158 – Ile248 H Val 163 – Ile247 H Tyr166 – Leu254 H Tyr166 – Met255 H Val169 – Met255 H Val169 – Leu259 MS Cys159 – Met255 MS Cys170 – Met255 SS Arg258 – Tyr166	H Ile198 – Leu232 H Ile198 – Val236 H Val202 – Leu232			
6					H Phe237 – Ile301 H Val245 – Ile290 H Ile248 – Val286 H Tyr252 – Val286		
7	H Leu74 – Ala323 H Val78 – Tyr326 H Val89 – Pro333 MS Asn86 – Ser329 (две связи)	H Leu110 – Tyr336 H Ala117 – Tyr326 H Leu121 – Tyr326 <b>SS Gln124 – Tyr326</b> (три связи)	<b>SS Tyr326 – Asp147</b>			H Met281 – Leu339 H Val284 – Leu335 H Val285 – Leu335 H Val285 – Tyr336 H Val288 – Leu331 H Val288 – Leu335 H Pro295 – Leu324 H Ile296 – Trp318 H Ile296 – Ile322 H Tyr299 – Trp318 H Val300 – Trp318 <b>SS Asn328 – Cys292</b> AA Tyr299 – Trp318 AS Tyr299 – Cys321 CP Trp318 – Lys303	

Таблица 2. — Сведения о контактах между трансмембранными  $\alpha$ -спиралями, уникальных для структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора, связанного с агонистом

	1	2	3	4	5	6		
1								
2	H Met90 – Ala115							
3		SS Thr120 – Asp147 SS Asp114 – Ser154						
4		H Ala102 – Pro181	H Ile142 – Met203 MS Lys141 – Met203 SS Asn191 – Thr160 (три связи)					
5			H Tyr148 – Val236 H Phe156 – Met243 MS Cys170 – Leu254 MS Cys170 – Arg258 SS Arg165 – Tyr252	H Leu194 – Phe239 H Met205 – Leu232				
6			H Ile155 – Trp293 AA Met151 – Trp293		H Ile234 – Ile301 H Phe237 – Ile298 H Phe241 – Phe289 H Phe241 – Trp293 H Pro244 – Phe289 H Val245 – Phe289 H Ile248 – Phe289 H Tyr252 – Val282 H Tyr252 – Val285 H Met255 – Ile278 H Met255 – Val282 H Ile256 – Leu275 H Ile256 – Ile278 H Ile256 – Val282 H Leu259 – Leu275 H Leu259 – Ile278 AA Phe241 – Phe289			
7	H Ile71 – Val316 H Leu74 – Phe320 H Tyr75 – Ile322 H Val78 – Ala323 H Leu88 – Phe338 H Val89 – Ala337 H Val89 – Phe338 MS Gly82 – Cys330 MS Val78 – Cys330 SS Tyr75 – His319	H Ile107 – Ala337 SS Asp114 – Asn332 SS Asp114 – Ser329	H Leu158 – Tyr336 H Met161 – Tyr336 SS Asp147 – Tyr326 (дополнительная) I Arg165 – Asp340 AS Met161 – Tyr336 CP Arg165 – Tyr336				H Val291 – Leu324 MS Gly325 – Cys292 SS Cys292 – Leu324 SS Tyr299 – Glu341 I 277 – Glu341	

Приведенные выше факты позволили сделать следующий вывод: 6-я спираль способна несколько легче «соскальзывать» относительно двух других спиралей (3 и 6-й) в присутствии агониста, чем в присутствии антагониста. Она не образует связи с 1, 2 и 4-й спиралями в присутствии агониста, но в то же время в присутствии антагониста образует два гидрофобных взаимодействия со 2-й спиралью. Для сравнения: 5-я спираль образует достоверно больше связей с 6-й спиралью в присутствии агониста, но все эти связи являются гидрофобными или  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиями. Эти изменения показывают, что 6-я спираль может быть своего рода мобильным элементом, передающим сигнал через изменения во внутриклеточной петле между 5 и 6-й спиралями.

Шестая спираль начинается с 272-го аминокислотного остатка в структуре с антагонистом и с 268-го остатка в структуре с агонистом, С-концевой остаток (306-я аминокислота) одинаков для обеих структур. Это значит, что в структуре с агонистом на N-конце присутствует дополнительный виток спирали. Как можно увидеть на рисунке (*a* — структура с агонистом), С-конец 6-й спирали смещен вниз относительно его положения на рисунке *b* (структура с антагонистом). Известно, что остаток Tyr166 (расположен на С-конце 3-й спирали) фосфорилируется только в рецепторе, активированном агонистом [2]. Поэтому можно предположить, что при связывании антагониста рецептором 6-я спираль не может соскользнуть вниз, а 3-я спираль приобретает свой характерный изгиб. В результате этого Tyr166 должен быть расположен ближе к мембране и не подвергаться фосфорилированию. Когда с рецептором связывается агонист, 6-я спираль «соскальзывает» вниз и выпрямляет изгиб 3-й спирали, делая Tyr166 доступным для фосфорилирования.

Седьмая спираль образует гораздо более прочные связи с 1 и 3-й спиралями в структуре с агонистом, чем в структуре с антагонистом. Она образует 4 дополнительных водородных связи с 1-й спиралью и дополнительную связь между Asp147 и Tyr326 3-й спирали. Согласно результатам алгоритма PLIP, Asp147 образует водородную связь с антагонистом и не образует водородных связей с агонистом. По всей вероятности, из-за этого Asp147 не вовлечен в образование водородных взаимодействий с аминокислотами других спиралей в структуре с антагонистом.

Другой регион с отклонениями в сети водородных связей расположен на наружной поверхности рецептора. В структуре, связывающей антагонист, образуются дополнительные водородные связи между 2 и 4-й, 3 и 4-й, 3 и 5-й спиралями. Видимо, они сформировались из-за связывания в данной зоне поверхностно активной молекулы, используемой для стабилизации структуры (рисунок *b*). Можно утверждать, что связывание лиганда стабилизирует структуру белка, способствуя образованию новых внутрибелковых взаимодействий. Однако связывание  $\mu$ -опиоидного агониста сопряжено с уменьшением количества таких связей не в целом во всей структуре, а в конкретных специфических сайтах, что делает эти сайты более мобильными (а именно 6-ю спираль).

С 2015 г. исследователи получили возможность сравнить агонист-содержащую и антагонист-содержащую структуру  $\mu$ -опиоидного рецептора. Естественно, первичный анализ был проведен самими кристаллографистами, снявшими рентген как для одной [2], так и другой структуры [3]. Однако анализ касался в основном взаимоотношений лигандов с рецептором, а не контактов между аминокислотными остатками внутри самого рецептора. Нельзя забывать и том, что различные биоинформатические алгоритмы дают разные результаты по количеству и типам связей между аминокислотными остатками. В данной работе мы отдельно рассматривали связи между каждой парой спиралей.

Таблица 3. — Сведения о контактах между трансмембранными  $\alpha$ -спиралями, уникальных для структуры  $\mu$ -опиоидного рецептора, связанного с антагонистом. Водородные связи вблизи сайта связывания выделены жирным шрифтом

	1	2	3	4	5	6	
1							
2	H Ala68 – Leu129 H Ile69 – Leu129 MS Asn86 – Ala111 (две связи) MS Lys100 – Val94 MS Lys100 – Tyr96						
3		H Met161 – Leu110 H Ala117 – Ile146 <b>MS Ala113 – Asn150</b> (две связи)					
4		H Leu112 – Trp192 H Ala113 – Trp192 H Leu116 – Trp192 MS Ile105 – Asn188 SS Asn109 – Trp192	MS Thr157 – Asn191 MS Asn191 – Thr153 SS Arg179 – Asp164 <b>SS Ser145 – Met203</b> SS Thr157 – Asn191 I Arg179 – Asp164				
5			H Phe156 – Pro244 H Ile155 – Val245 MS Cys159 – Pro244 MS Cys170 – Met255 SS Tyr166 – Arg258				
6		H Ile107 – Met281 H Leu110 – Val285	H Met161 – Val282 H Met161 – Val285 H Val169 – Leu275 H Leu158 – Val285 H Leu158 – Val286 <b>SS His297 – Met151</b>		H Tyr252 – Leu283		
7	H Tyr75 – Ala323 H Tyr75 – Tyr326 H Val81 – Val334 H Val89 – Tyr336 AA Tyr75 – Tyr326	H Ile107 – Tyr336 MS Asp114 – Ser329 SS Tyr128 – His319				H Met281 – Tyr336 H Val284 – Leu339 H Val285 – Leu339 <b>MS Cys292 – Leu324</b> <b>MS Tyr299 – Gln314</b> <b>SS Asn328 – Cys292</b> (две дополнительные связи) <b>SS Ser317 – Tyr299</b> SS Asp340 – Met281 (две связи)	

Применение методов статистической обработки данных возможно только для выявления достоверности в количественных различиях между двумя структурами. Действительно, в данной работе мы доказали, что гидрофобных контактов между 5 и 6-й  $\alpha$ -спиралями в агонист-содержащей структуре достоверно больше, чем в антагонист-содержащей. Однако причина этого кроется не в том, что агонист приводит к иным структурным перестройкам в рецепторе, нежели чем антагонист, а в особенностях подготовки 7ТМС рецептора к снятию рентгена (т. е. это артефакт, а не биохимический феномен). Различия же в характере взаимодействий между другими спиральями являются скорее качественными: только детальный анализ каждого взаимодействия способен позволить приблизиться к пониманию механизмов активации и блокировки рецептора.

Детальное сравнение межспиральных контактов агонист-содержащего и антагонист-содержащего  $\mu$ -опиоидного рецепторов выявило несколько новых фактов. Связывание антагониста сопряжено с образованием новых водородных межспиральных взаимодействий конкретно между 6 и 3-й и 6 и 7-й спиральями. Эти связи должны стабилизировать не только положение 6-й спирали, но и изогнутую форму 3-й спирали. Водородные связи между антагонистом и рецептором должны стабилизировать структуру комплекса «лиганд–рецептор» в т. ч. и за счет возникновения нескольких дополнительных водородных связей между трансмембранными спиральями рецептора.

**Заключение.** По результатам биоинформатического анализа можно заключить, что связывание антагониста стимулирует образование дополнительных водородных связей между остатками аминокислот 3 и 6-й, а также 3 и 7-й  $\alpha$ -спиральей  $\mu$ -опиоидного рецептора. Поскольку сведения о структуре рецептора без лигандов отсутствуют, нельзя исключить и того, что перечисленные выше взаимодействия присутствуют в апо-форме, но разрушаются при связывании рецептора с агонистом. Так или иначе эти связи должны предотвращать «скольжение» 6-й спирали в цитоплазму и обуславливать образование характерного изгиба 3-й спирали. Полученная информация важна для поиска агонистов и антагонистов  $\mu$ -опиоидных рецепторов путем молекулярного докинга.

## Литература

1. Synthesis of tripeptides containing D-Trp substituted at the indole ring, assessment of opioid receptor binding and in vivo central antinociception / R. De Marco [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2014. — Vol. 57, iss. 15. — P. 6861–6866.
2. Structural insights into  $\mu$ -opioid receptor activation / W. Huang [et al.] // *Nature.* — 2015. — Vol. 524, № 7665. — P. 315–321.
3. Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist / A. Manglik [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 485, № 7398. — P. 321–326.
4. Tina, K.G. PIC: Protein Interactions Calculator / K.G. Tina, R. Bhadra, N. Srinivasan // *Nucleic Acids Res.* — 2007. — Vol. 35. — P. 473–476.
5. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profiler / S. Salentin [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 2015. — Vol. 43, № 1. — P. 443–447.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF INTERHELICAL CONTACTS IN STRUCTURES OF $\mu$ -OPIOID RECEPTOR BOUND BY AGONIST AND ANTAGONIST

*Khrustalev V.V.<sup>1</sup>, Khrustaleva T.A.<sup>2</sup>, Skorobogaty M.V.<sup>1</sup>, Demenchuk E.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

The differences between agonist-containing and antagonist-containing structures of  $\mu$ -opioid receptor have been analyzed in this article. Among numerous differences we selected those which happened near the ligand binding site. The mechanism of the  $\mu$ -opioid receptor activation due to the “sliding” of the 6<sup>th</sup> helix into the cytoplasm has been described.

**Keywords:**  $\mu$ -opioid receptor; hydrogen bond; hydrophobic contact; agonist; antagonist

Поступила 08.06.2016

## КООРДИНАЦИЯ ЛЕКСИКО-ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОГО СОДЕРЖАНИЯ КУРСА ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА С МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ

*Цисык А.З.*

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

**Реферат.** В статье изложены формы и результаты работы кафедры латинского языка по координации лексико-терминологического содержания курса латинского языка с медико-биологическими и клиническими дисциплинами БГМУ

**Ключевые слова:** латинский язык, медицинская терминология, лексико-терминологическая координация с медицинскими кафедрами.

**Введение.** Координация лексико-терминологического содержания курса латинского языка с содержанием курсов медицинских дисциплин была одним из важнейших направлений работы кафедры латинского языка за все 25 лет ее существования. Поэтому мы считаем целесообразным подвести некоторые итоги этой работы.

**Цель** работы — демонстрация формы и результатов работы кафедры латинского языка по координации лексико-терминологического содержания курса латинского языка с медицинскими дисциплинами.

**Материалы и методы.** В статье использованы все виды учебной и учебно-справочной литературы, подготовленной кафедрой латинского языка в соавторстве с медицинскими кафедрами, и дан ее краткий анализ.

Курсы латинского языка в медицинских вузах Республики Беларусь, как и в вузах России и Украины, в течение последних десятилетий все больше интегрируются с профильными медико-биологическими и клиническими кафедрами в отношении своего лексико-терминологического содержания. Практика показала, что только такое профессионально ориентированное обучение позволяет добиться формирования терминологически грамотного врача, способного осознанно пользоваться международной греко-латинской терминологией. Доминирование тенденции к такой интеграции, в частности, становится заметным при сравнении учебной литературы по латинскому языку для медицинских вузов 60–70 гг. прошлого века с современной литературой. В учебниках прошлого в пределах одной грамматической темы встречались термины из различных подсистем медицинской терминологии, причем лексика использовалась без особой соотнесенности с актуальным состоянием медицинской терминологии. С утверждением в методике преподавания курса медицинской латыни системно-терминологического принципа каждая из трех основных подсистем — анатомической, клинической, фармацевтической — получила в структуре данного курса свою структурную и лексико-понятийную упорядоченность в форме отдельного дидактического блока [6]. В связи с этим появились и возможность, и необходимость поставить вопрос о лексической и понятийной интеграции с профильными медико-биологическими и клиническими дисциплинами. Первейшим условием такой интеграции должно быть лексико-терминологическое соответствие материала каждого учебного блока профильной медицинской терминологии. Для этого латинистам пришлось более основательно ознакомиться с терминологией основных профильных дисциплин и попытаться вникнуть в ее лексические и семантические особенности. Компетентность в столь многопрофильной терминологии, естественно, приходит не сразу, а достигается годами кропотливой работы с литературой по медицинским дисциплинам. Здесь, как и в отношении врачебного искусства, применимы слова великого Гиппократ «Жизнь корот-

ка, а путь в науку долог». На этом пути, как нам представляется, кафедре удалось достигнуть определенных результатов.

Работа по интеграции с медико-биологическими дисциплинами начиналась с отбора необходимого минимума анатомической терминологии как единого общепринятого интернационального языка медицинской науки. Анатомический блок, как известно, — это первая и самая объемная часть медико-биологических дисциплин, с которой встречаются первокурсники в начале своей учебы и с которой логично должна начинаться лексико-понятийная интеграция материала нашего курса. Современная анатомическая терминология основывается на научно обоснованном и международно признанном нормативно-справочном издании, каковым является «Международная анатомическая терминология», изданная в Москве в 2003 г. под редакцией Л.Л. Колесникова. Изучение и широкое использование именно этого издания очень важно для устранения путаницы и разночтений, возникающих в анатомических названиях из-за употребления устаревших терминов. В связи с этим отметим, что латинисты БГМУ последовательно придерживаются текста общепринятых кодексов Международной анатомической терминологии, начиная с Международной анатомической номенклатуры под редакцией С.С. Михайлова (1981) и заканчивая уже упомянутой Международной анатомической терминологии (МАТ) под редакцией Л.Л. Колесникова. В частности, с учетом МАТ мы заменили в учебной литературе, изданной на кафедре, все устаревшие термины типа *canalis hypoglossalis* (подъязычный канал), *ventriculus* (желудок) и др. Соответственно была исправлена терминология и добавлены новые термины в переизданные «Русско-латинский словарь прилагательных одного смыслового ряда в современной анатомической терминологии» [5] и учебно-методическое пособие «Ударение в современной Международной анатомической номенклатуре» [7], подготовленные совместно с кафедрой нормальной анатомии.

Максимально интегрируется с профильной профессиональной литературой и преподавание фармацевтического раздела программы. Исключаются названия лекарств, снятых с производства, вводятся названия новейших препаратов, лекарственных форм и другие термины, еще не встречавшиеся в учебной литературе по латинскому языку (трансдермальные терапевтические системы, внутриматочные полимерные носители, одноразовые шприцы и др.). Названия лекарственных средств и лекарственных форм выбираются из последних изданий известных справочников («Лекарственные средства» М.Д. Машковского и др.), текст рецептов и правила их прописывания — из рецептурных справочников, изданных в Беларуси, России и Украине. При этом, к сожалению, нередко приходится корректировать латинский фармацевтический текст. Например, в справочнике М.Д. Машковского [6] читаем:

Напечатано	Правильный вариант
<i>Aether pro narcosi stabilisatum</i>	<i>Aether pro narcosi <b>stabilisatus</b></i>
<i>Elixir pectoralis</i>	<i>Elixir <b>pectorale</b></i>
<i>Laevomycetini succinas solubile</i>	<i>Laevomycetini succinas <b>solubilis</b></i>

В связи с открытием фармацевтического факультета появилась возможность работать с его сотрудниками в плане коррекции ошибок в учебной и учебно-справочной литературе, подобных тем, которые были отмечены выше. Отметим, впрочем, что грамматические ошибки, искажающие понятийную сущность терминов, можно неоднократно встретить и в уже упомянутой выше Международной анатомической терминологии, не говоря уже об обычной учебной литературе по анатомии. Это говорит о том, что и анатомы, и фармакологи, и фармацевты, и специалисты других медико-биологических дисциплин должны более тесно сотрудничать со специалистами по латинскому языку при составлении учебной и справочной литературы.

Большое поле деятельности для наших латинистов представляют клинические дисциплины. Так, еще в 1994 г. мы подготовили вместе с терапевтами справочник по составлению диагнозов внутренних болезней, второе издание которого вышло в 2008 г. [1]. Именно на основе этого справочника мы подбирали русский и латинский тексты диагнозов для первого отечественного учебника по латинскому языку для студентов лечебного, педиатрического и военно-медицинского факультетов. Основательная работа была проведена нашими преподавателями совместно с кафедрой акушерства и гинекологии по подготовке серии методических пособий по различным направлениям работы данной кафедры и особенно по подготовке к печати Международной статистической классификации болезней (акушерство и гинекология) на русском, белорусском, английском и латинском языках [3]. Целый ряд методических пособий, терминологических словарей и практикумов подготовлен нашей кафедрой совместно с преподавателями кафедр терапевтической стоматологии, стоматологии детского возраста, дерматовенерологии, биологии. Всего же со времени основания нашей кафедры в 1989 г. было опубликовано совместно с преподавателями медико-биологических и клинических кафедр около 20 единиц учебной и учебно-справочной литературы.

Основательно пришлось расширить свои познания в области ботаники, химии, биохимии. авторскому коллективу нашей кафедры при подготовке первого отечественного учебного пособия для студентов фармацевтического факультета. Одним из результатов такой работы на кафедре стал «Краткий этимологический словарь фармацевтических терминов, обозначающих классы, группы и подгруппы лекарственных средств», который помогает преподавателям определять смысл многих современных фармацевтических и биохимических понятий, встречающихся в данном пособии и в фармацевтической литературе (анксиолитики, инотропный, холинолитический и т. п.). Следует отметить, что преподаватели кафедры давно нацелены на пополнение узкоспециальных



знаний сведениями о смежных дисциплинах. С целью повышения профессионального уровня ежемесячно на научно-методическом семинаре нашей кафедры обсуждаются вопросы этимологии, структуры и семантики разнoproфильных медицинских терминов, особенно новых. Вся эта многолетняя работа послужила хорошей основой для профессионального роста наших латинистов в плане освоения лексико-понятийного аппарата большинства медико-биологических и клинических кафедр, значительно повысила их профессиональные компетенции. В итоге преподаватели нашей кафедры умеют объяснить студенту-первокурснику место расположения любой анатомической структуры, название которой встречается в содержании материала занятия. Они умеют дать научную дефиницию и понимают смысл любого термина, представленного в теоретической и практической части клинического раздела курса, компетентны в тех вопросах химии, биохимии и фармацевтики, которые соприкасаются с материалом программы нашей дисциплины. Особенно важны такие умения преподавателей-латинистов при работе в группах иностранных студентов первого курса, которые особо нуждаются в таких комментариях. При этом все понятийные дефиниции приводятся на основании официальной учебно-справочной литературы, используемой в БГМУ на профильных кафедрах. Такой уровень компетентности преподавателя объективно повышает его педагогический статус в глазах студентов, усвоение материала курса латинского языка получает у учащихся профессиональную дидактическую мотивацию, а это повышает шанс на то, что знания, которые студенты получают на занятиях по латинскому языку, будут востребованы на профильных медицинских кафедрах.

Широкое поле возможностей для сотрудничества открывается перед латинистами и преподавателями профильных кафедр в связи с организацией преподавания учебного материала на английском языке. В частности, нам представляется целесообразной работа с анатомами над комментариями к англоязычному варианту Международной анатомической номенклатуры, в котором используется огромное количество латинизмов в качестве англоязычных вариантов латинских номенклатурных единиц. Такую же работу было бы полезно провести и по адаптации англоязычного варианта недавно появившейся Международной гистологической и цитологической номенклатуры. А пока что в плане подобного рода межпредметной интеграции отметим появление учебно-методического пособия на английском языке по общей рецептуре, подготовленного латинистами совместно с кафедрой фармакологии [4].

**Заключение.** Результатом работы по согласованию терминологического содержания курса латинского языка с курсами медико-биологических и клинических дисциплин, несомненно, будет не только активизация знаний и умений, полученных первокурсниками на кафедре латинского языка, но и расширение этих базисных терминологических знаний и умений на терминологических структурах профильных медицинских кафедр. Понимая актуальность и важность такого результата, кафедра латинского языка будет и в дальнейшем стремиться к плодотворному сотрудничеству с курсами медико-биологических и клинических кафедр.

#### Литература

1. Даведнік напісання дыягназаў асноўных захворванняў унутранных органаў на беларускай, рускай, лацінскай і англійскай мовах: метада. дапаможнік / склад. А.Э. Макарэвіч [і інш.]. — 2-е выд., перепрац. і дап. — Мінск: БДМУ, 2008. — 52 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. — 16-е изд., перераб. и доп. — М.: Новая волна, 2011. — С. 21, 357, 813.
3. Международная статистическая классификация болезней (акушерство и гинекология) на русском, белорусском, английском и латинском языках / Сост.: Т.А. Смирнова, А.З. Цисык, Л.С. Капитула. — Минск: БГМУ, 2003. — 136 с.
4. Общая рецептура = General prescription: учеб.-метод. пособие / А.В. Волчек [и др.]. — Минск: БГМУ, 2015. — 32 с.
5. Руденок, В.В. Русско-латинский словарь прилагательных одного смыслового ряда в современной анатомической терминологии: учеб.-метод. пособие / В.В. Руденок, А.З. Цисык. — 2-е изд., доп. — Минск: БГМУ, 2011. — 48 с.
6. Цисык, А.З. Вековые традиции и современные инновации в преподавании основ медицинской латыни / А.З. Цисык // Инновационная технология обучения и воспитания студентов в медицинском вузе: тез. докл. учеб.-метод. конф. / Под ред. С.Д. Денисова, Н.Н. Щетинина. — Минск: БГМУ, 2002. — С. 104–106.
7. Ударение в современной Международной анатомической номенклатуре: учеб.-метод. пособие / С.Д. Денисов [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — Минск: БГМУ, 2011. — 244 с.

## LEXICAL AND TERMINOLOGICAL COORDINATION OF THE COURSE OF THE LATIN LANGUAGE WITH MEDICOBIOLOGICAL AND CLINICAL SUBJECTS

*Tsisyk A.Z.*

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

Forms and results of the work of the collective body of the department of the Latin Language on the lexical and terminological coordination with medicobiological and clinical departments are expounded. The most important types of educational and methodical grants and other educational reference books are specified and some joint educational editions are commented. Positive effects of such coordination are emphasized.

**Keywords:** latin language, medical terminology, lexical and terminological coordination with medicinal subjects.

Поступила 12.05.2016

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ РАЗМНОЖЕНИЕ АРЕНАВИРУСОВ *IN VITRO*

Богданова Н.Л., Рустамова Л.М., Красько А.Г., Фомина Е.Г., Семижон П.А., Петкевич А.С.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,  
Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Этиотропные лекарственные средства, применяемые для лечения лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) и геморрагической лихорадки (ГЛ) Ласса практически отсутствуют, специфическая профилактика не разработана. Были исследованы следующие лекарственные средства: ланатозид Ц, цитовир-3, амиксин и амизон.

**Ключевые слова:** аренавирусы, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, вирусингибирующая активность, лекарственные средства.

**Введение.** Вирус лимфоцитарного хориоменингита и вирус Ласса являются представителями РНК-содержащих вирусов семейства *Arenaviridae*, вызывающих одноименные лихорадки с выраженным геморрагическим синдромом. Относятся к антропозоонозным природно-очаговым инфекциям. Геморрагические лихорадки, вызываемые этими возбудителями, высоко контагиозны. Возбудитель передается воздушно-капельным или алиментарным путями. Заболевание, вызываемое вирусом ЛХМ, регистрируется повсеместно, в т. ч. на территории Республики Беларусь. При осложненной форме ЛХМ в 7–10 % случаев возможен летальный исход. Смертность при геморрагической лихорадке Ласса может достигать 80%. Лихорадка Ласса, относится к категории особо опасных вирусных инфекций, встречается во многих странах Африки и может быть завезена из эндемичных территорий. Описан ряд случаев распространения вируса Ласса из Западной Африки в Европу и Северную Америку. По определению Национального института аллергии и инфекционных болезней (США) аренавирусы категории А, в т. ч. лихорадка Ласса, принадлежат к патогенам, которые могут быть использованы в качестве биологического оружия. [1–3].

В настоящее время практически отсутствуют эффективные средства этиотропной и неспецифической защиты от возбудителей опасных и особо опасных вирусных инфекций, а имеющийся в современной медицинской практике арсенал противовирусных лекарственных средств ограничен. Применение рибавирина, известного противовирусного средства, сопряжено с ухудшением качества жизни пациента, поскольку данный препарат токсичен и имеет ряд побочных эффектов.

Научный интерес представляет поиск противовирусных препаратов не только синтетической природы, но и растительного происхождения. Биологически активные вещества (БАВ), содержащиеся в быстро делящихся клетках растений (эволюционный аналог эмбриональных и стволовых клеток млекопитающих), обладают уникальными регуляторными, некоторые из них — противовирусными свойствами. Например, известно, что сердечные гликозиды являясь активными действующими веществами листьев наперстянки, семян строфанта, плодов ландыша применяются в течение уже нескольких веков в медицине, причем раньше их использовали для лечения самых разных болезней, таких как туберкулеза, сифилиса, эпилепсии и др. В структуре сердечных гликозидов выделяют две основные части: сахаристую часть (гликон), представляющую собой цепочку сахаров, которых может быть от одного до четырех, и несахаристая часть (агликон), в которую входит стероидный фрагмент и лактонное кольцо. Сахара, входящие в структуру сердечных гликозидов, определяют их водо- и липидорастворимость и поэтому существенно влияют на скорость развития и длительность действия препаратов. В свою очередь агликон ответственен за весь спектр эффектов сердечных гликозидов, включая их способность связываться с белками различных тканей в организме в зависимости от полярности молекул: чем меньше полярность, тем больше связь (у дигитоксина — 97%, у дигоксина и целанида — 15–30%). Таким образом, можно заключить, что гликон определяет кинетику, а агликон — фармакодинамику сердечных гликозидов [4, 5].

Учитывая высокую контагиозность вируса Ласса, растущие международные связи, миграцию населения и необходимость обеспечения биологической безопасности Республики Беларусь актуальными являются исследования по изучению противовирусной активности лекарственных средств.

Лекарственные средства с установленной вирусингибирующей активностью могут быть рекомендованы к использованию в схемах терапии вирусных инфекций по новому назначению, что расширяет их спектр применения. Ранее нами изучены противовирусные свойства ряда фармакопейных препаратов на моделях арена-, ортомиксо- и флавивирусов с выявлением противовирусной активности [6].

Лекарственные средства для исследований отобраны с учетом свойств, механизма действия их активных компонентов. Учитывались также особенности патогенетических изменений, индуцируемых вирусом в результате развития инфекционного процесса в организме человека.

Все лекарственные средства применяли в концентрациях, не вызывающих цитодеструктивных изменений монослоя культур клеток.

**Цель работы** — оценка вирусингибирующих свойств лекарственных средств на растительной основе и синтетической природы в системе *in vitro* на модели вирусов ЛХМ и Ласса, обладающих различными фармакологическими свойствами.

**Материалы и методы.** *Вирусы.* В работе использовали вирус ЛХМ, штамм Armstrong, вирус Ласса, штамм Josiach. Вирусы хранятся в Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека, государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск. Восстановление и накопление инфекционного материала для исследований осуществляли пассированием вирусов в перевиваемой культуре клеток почки африканской зеленой мартышки Vero E6.

Для подтверждения аутентичности вирусов ЛХМ и Ласса использовали молекулярно-генетические методы. Для исследования вируса ЛХМ — метод обратной транскрипции (ОТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени по технологии TaqMan (с применением гибридационно-флуоресцентной пробы) производства государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». Для анализа комплементарной нуклеотидной последовательности генома вируса ЛХМ использовали участок в 3'-нетранслируемой области S-сегмента, который проводили с помощью программного обеспечения прибора IQ 5 для ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме «реального времени». Для вируса Ласса реакцию обратной транскрипции проводили со случайными праймерами с использованием набора «Реверта-L», производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии (РФ). Полученную в результате реакции комплементарную ДНК (кДНК) использовали для постановки ПЦР. Анализ продуктов амплификации проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле.

*Лекарственные средства.* Исследованы препараты синтетической природы: Цитовир-3, ЗАО «Цитомед», Санкт-Петербург; Амизон, ОАО «Фармак», Украина; Амиксин (тилорон), ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» и ЛС растительного происхождения — Ланатозид Ц (Lanatoside C) — гликозид листьев наперстянки шерстистой, Nobilus Ent, Польша. Рабочие концентрации ЛС готовили на физиологическом растворе или бидистиллированной воде.

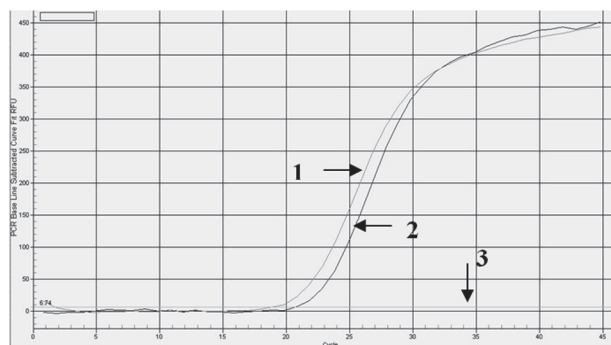
*Определение токсических свойств препаратов на культуре клеток.* В работе использовали трехсуточную культуру клеток Vero E6. ЛС вносили в разных концентрациях в среду поддержки DMEM (Sigma) с добавлением 2% эмбриональной телячьей сыворотки. Результат учитывали через 36–72 ч. Токсичность исследуемых лекарственных средств оценивали по четырехкрестовой системе, анализируя морфологию клеток и целостность монослоя при микроскопировании в инвертированном микроскопе. За максимально переносимую концентрацию принимали 1/2 дозы, при которой не определялось цитопатическое действие препарата.

*Определение противовирусной активности препаратов в культуре клеток Vero E6.* Во флаконы с культурой клеток, зараженной вирусами с множественностью инфицирования 0,1–0,001 БОЕ/клетка, вносили исследуемые лекарственные средства в составе агарового покрытия в максимально переносимых концентрациях (МПК), а также последовательных двукратных разведениях, рассчитанных для каждого препарата. В качестве контроля использовали зараженные вирусом культуры клеток Vero E6, необработанные препаратом. На 4-е сут вносили раствор нейтрального красного в опытные и контрольные образцы для визуальной идентификации сформировавшихся негативных колоний. Противовирусную активность определяли методом редукции бляшек в присутствии препарата в сравнении с контрольными культурами клеток. Максимально активной концентрацией считали 1/2 концентрации лекарственного средства, не вызывающего цитодеструктивных изменений монослоя культуры клеток Vero. Минимально активной концентрацией считали ту, которая снижала титр вируса на 1,5–1,7 lg БОЕ/мл. Эффективность препарата оценивали по значению химиотерапевтического индекса (ХТИ), который вычисляли по отношению МПК/МАК. Препараты с ХТИ = 2 считали слабо активными, с ХТИ ≥ 4 — средней активности, при ХТИ ≥ 8 — высоко активными. Перспективными для дальнейшего изучения считали препараты, у которых ХТИ был равен или выше 4.

Статистическую обработку результатов всех экспериментов проводили путем вычисления средней геометрической титра для каждой пробы, определяемую в 3-х повторях для каждой группы нетоксичных и эффективных концентраций каждого исследуемого на противовирусную активность лекарственного средства в соответствии с методическими рекомендациями Ашмарина И.П. и Воробьева Л.А. [7]. Достоверность различий титров, выраженных в lg БОЕ/мл, вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента–Фишера. Полученные данные считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исследованы восстановленные штаммы вирусов ЛХМ и Ласса по подтверждению их аутентичности. Для этой цели подобраны пары праймеров к вирусам ЛХМ и Ласса и проведены молекулярно-генетические исследования.

Регистрацию накопления продуктов амплификации фрагментов ДНК вируса ЛХМ осуществляли с помощью анализа кривых накопления флуоресцентного сигнала. Установлено наличие специфических фрагментов генетического материала вируса ЛХМ, определенное с помощью контрольной положительной пробы (К+ПЦР), содержащей диагностически значимый фрагмент РНК вируса ЛХМ, амплифицированной в одном эксперименте с РНК, выделенной из клинических образцов (К-ПЦР, отрицательный контроль (рисунок 1)).



1 — амплификат исследуемого образца; 2 — амплификат положительного контрольного образца;  
3 — амплификат отрицательного контрольного образца

**Рисунок 1. — Амплификация фрагмента 3'-нетранслируемой области S-сегмента генома вируса ЛХМ с детекцией сигнала в режиме реального времени**

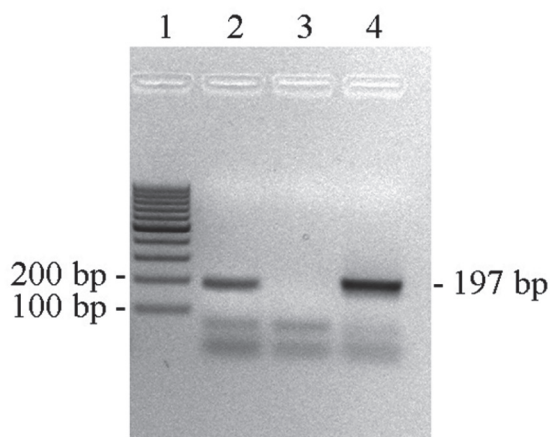
В ОТ-ПЦР установлено, что используемые праймеры фланкируют фрагмент генома размером 156 нуклеотидных основания (позиции в геноме для прямого праймера — 3222–3240, для обратного праймера — 3361–3377) согласно нуклеотидной последовательности штамма Armstrong. Как показали результаты в образцах, взятых для исследования, содержится генетический материал вируса лимфоцитарного хориоменингита:

Arena-For 5'-3'	3222–3240	156 н.п.
Arena-Rev 5'-3'	3361–3377	S- сегмент вируса ЛХМ

Для подтверждения аутентичности вируса Ласса использовали пару олигонуклеотидов (праймеров), ограничивающих фрагмент L-сегмента вирусного генома размером 197 bp:

Arena-For	5'-AGCCTGATCCCAGATGCCACACA TCTAG-3'	5190-5218	197 н.п.
Arena-Rev	5'-TGCTGTTGGAGCGGCTGATGGTC TCAG-3'	5360-5387	L- сегмент вируса Ласса

В результате анализа продуктов амплификации показано, что на матрице РНК исследуемого образца вируса Ласса амплифицируется характерный для данного вируса кДНК-фрагмент размером 197 н.п. Его присутствие выявлено в образце, выделенном из вирусосодержащей культуральной жидкости (положительная проба). В остальных образцах наличие характерного фрагмента РНК вируса Ласса не обнаружено (рисунок 2).



Дорожки: 1 — ДНК-маркер 100 bp; 2 — результат амплификации на матрице, выделенной из культуральной жидкости, содержащей вирус Ласса, штамм *Josiach*; 3 — отрицательный контрольный образец;  
4 — положительный контрольный образец

**Рисунок 2. — Результаты идентификации вируса Ласса, выделенного из вирусосодержащей культуральной жидкости**

В результате исследований лекарственных средств на модели вируса ЛХМ нами установлены следующие показатели противовирусной активности: лекарственное средство ланатозид Ц в дозе МПК и в 1/2 этой дозы полностью подавлял размножение вируса ЛХМ, в дозе 0,06 мкг/мл — снижал инфекционный титр на 1,6 lg БОЕ/мл по сравнению с контролем, ХТИ = 8. Лекарственное средство амиксин в МПК, равной 12,5 мкг/мл и половине

этой дозы, полностью подавлял размножение вируса, в концентрации 3,0 мкг/мл — был практически не активен; его ХТИ = 2. Показатель ХТИ лекарственного средства цитовир-3 также был равен 2. У лекарственного средства амизон противовирусная активность не выявлена (таблица 1, рисунок 3).

Таблица 1. — Изучение противовирусных свойств лекарственных средств различной природы на модели вируса ЛХМ

Лекарственное средство	Концентрация, мкг/мл	Титр вируса, lg БОЕ/кл	Снижение титра вируса, lg БОЕ/кл	ХТИ МПК/МАК
Контроль вируса	0	6,0	—	—
Ланатозид Ц	0,5	0	6,0	8
	0,25	0	6,0	
	0,125	3,4	2,6	
	0,06	4,4	1,6	
Цитовир-3	100	0	6,0	2
	50	4,5	1,5	
	25	5,8	0,2	
Амиксин	12,5	4,2	1,8	2
	6,0	4,5	1,5	
	3,0	5,9	0,1	
Амизон	800	5,8	0,2	2
	400	6,0	0	
	200	6,0	0	

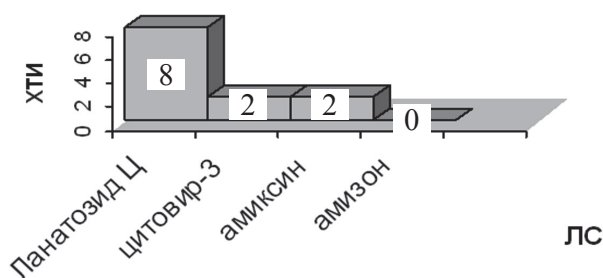


Рисунок 3. — Ингибирующая активность лекарственных средств в культуре клеток Е6, инфицированных вирусом ЛХМ

На модели вируса Ласса исследованы лекарственные средства со значениями ХТИ, равными или выше 4. Таким препаратом явился ланатозид Ц. Действие лекарственного средства ланатозид Ц было исследовано в тех же концентрациях, что и при инфицировании культур клеток Vero E6 вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

Лекарственное средство ланатозид Ц в МПК, равной 0,5 мкг/мл, ингибировал размножение вируса Ласса на 4,8 lg, а в 1/4 этой концентрации препарат снижал инфекционный титр на 1,7 lg, ХТИ = 4, средняя активность (таблица 2).

Таблица 2. — Изучение противовирусных свойств лекарственного средства ланатозид Ц на модели вируса Ласса

Лекарственное средство	Концентрация, мкг/мл	Титр вируса, lg БОЕ/кл	Снижение титра вируса, lg БОЕ/кл	ХТИ МПК/МАК
Контроль вируса	0	6,2	—	—
Ланатозид Ц	0,5	1,4	4,8	4
	0,25	3,7	2,5	
	0,125	4,5	1,7	
	0,06	5,4	0,8	

По нашему мнению противовирусный эффект лекарственного средства ланатозид Ц, являющегося сердечным гликозидом, связан с фармакологической способностью его агликона связываться с вирусными белками, подавляя вирусный процессинг на ранних стадиях его развития.

**Заключение.** Подтверждена аутентичность образца вируса ЛХМ, у которого определен характерный для данного вируса фрагмент значимой области генома размером 156 нуклеотидных оснований в соответствии с нуклеотидной последовательностью штамма Armstrong вируса ЛХМ; образца вируса Ласса, штамм Josiach, размер нуклеотидной последовательности значимой области фрагмента генома которого составляет 197 н.п.

На модели аренавирусов ЛХМ и Ласса *in vitro* проведены исследования противовирусной активности прицельно отобранных ЛС фармакопейного статуса: ланатозид Ц, цитовир-3 амиксин и амизон.

Выявлена антивирусная активность лекарственных средств разной степени выраженности при инфицировании культур клеток Vero E6 вирусами ЛХМ и Ласса. Получены следующие результаты:

*на модели вируса ЛХМ:*

- ланатозид Ц — лекарственное средство на растительной основе: определена наиболее высокая ингибирующая размножение вируса активность, ХТИ = 8;

- цитовир-3 и амиксин — лекарственные средства синтетической природы: слабо активны, ХТИ = 2;

*на модели вируса Ласса:*

- ланатозид Ц показал активность средней степени выраженности, ХТИ = 4;

При изучении противовирусных свойств лекарственного средства амизон на модели вируса ЛХМ и Ласса противовирусных свойств не выявлено.

Результаты исследований представляют научный интерес, требуются дальнейшие испытания с целью применения средств по новому назначению, разработки и создания новых антивирусных препаратов.

#### Литература

1. Use of single-cycle infectious lymphocytic choriomeningitis virus to study hemorrhagic fever arenaviruses / W.W. Shanaka [et al.] // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85, № 4. — P. 1684–1695.

2. Evaluation of Lassa antiviral compound ST-193 in a Guinea pig model / A. Kathleen [et al.] // *Antiviral. Res.* — 2011. — Vol. 90, № 1. — P. 70–79.

3. Подходы к антивирусной фитотерапии / Ю.А. Смирнов [и др.] // *Традиционная медицина.* — 2009. — № 2. — С. 47–59.

4. Сердечные гликозиды. Лекция 18 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://studopedia.ru/2\\_23055\\_serdechnie-glikozidi.html](http://studopedia.ru/2_23055_serdechnie-glikozidi.html). — Дата доступа: 17.05.2016.

5. Влияние препаратов различной природы на экспериментальную инфекцию мышей, вызываемую вирусом лимфоцитарного хориоменингита / Н.Л. Богданова [и др.] // *Нейроиммунология.* — 2011. — Т. 9, № 3–4. — С. 36. — По материалам: *Нейроиммунология. Рассеянный склероз: 18-я Всерос. науч.-практ. конф. неврологов «Современные возможности нейровизуализации»: симп., посвящ. 20-летию ПЭТ-исследования в России, Санкт-Петербург, 27–30 сент. 2011 г.*

6. Сочетанное применение лекарственных средств разной природы при лимфоцитарном хориоменингите у мышей / Н.Л. Богданова [и др.] // *Здравоохранение.* — 2008. — № 11. — С. 76–79.

7. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. — Л: Медгиз, 1962. — 280 с.

#### MEDICINES INHIBIT THE REPLICATION OF ARENAVIRUSES *IN VITRO*

*Bogdanova N.L., Rustamova L.M., Krasko A.G., Fomina E.G., Semizhon P.A., Petkevich A.S.*

*State Institution “National Science & Practice Centre of Epidemiology & Microbiology”, Minsk, Republic of Belarus*

Etiotropic of medicines used for the treatment of lymphocytic choriomeningitis (LCM) and hemorrhagic fever (GL) Lassa virtually absent, specific preventive maintenance is not developed. The aim of the study was to evaluate the properties of the sighting inhibition of virus selected medicines (drugs) based on natural or synthetic nature, with different pharmacological properties, *in vitro* system. Lanatoside c, tsitovir-3, amiksin and amizon — the following drugs were studied.

**Keywords:** arenaviruses, Lymphocytic choriomeningitis, Lassa hemorrhagic fever, medications.

Поступила 08.07.2016

#### ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ СТУДЕНТАМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

*Вергун О.М., Яранцева Н.Д.*

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

**Реферат.** Токсикологическая химия является фармацевтической дисциплиной, которая занимает пограничную область между медицинскими (токсикология, фармакология), биологическими (биохимия, фармакогнозия) и химическими (аналитическая, органическая, физическая, фармацевтическая химии) дисциплинами.

Медицинские дисциплины ставят перед токсикологической химией вопросы идентификации, обнаружения, количественного определения токсических и лекарственных веществ в живом организме. Химические и фармацевтические науки, и прежде всего аналитическая химия, дают методы для решения этих вопросов. В свою очередь методы токсикологической химии оказывают и способны оказывать влияние на фармацевтиче-

ские дисциплины, особенно на получившее широкое распространение направление в фармации — биофармацию. Колоссальный багаж приобретенных знаний по аналитической и фармацевтической химии дает возможность студентам правильно осмыслить, понять основы токсикологической химии и в будущем с успехом использовать полученные навыки в своей дальнейшей практической деятельности.

**Ключевые слова:** токсикологическая химия, фармацевтический анализ, биофармация, общая и специальная подготовка.

**Введение.** Токсикологическая химия является прикладной химической наукой, занимающей видное место в ряду химических дисциплин. Она теснейшим образом связана с повседневной клинической практикой врача, поскольку без данных химико-токсикологического анализа невозможно грамотное проведение лечебных мероприятий при токсических явлениях у живых лиц или достоверного заключения при смертельных отравлениях. Данные химико-токсикологического анализа требуются при решении правовых и других важных вопросов.

В век бурного развития химии, химической и фармацевтической промышленности все новые и новые химические вещества и лекарственные средства внедряются в жизнь, быт и деятельность человека. Но при определенных условиях многие из них оказывают неблагоприятное влияние на организм человека, животного и растения, вызывают отравление различной тяжести, становятся потенциально опасными не только для здоровья, но иногда и для жизни человека. Поэтому постоянно увеличивается число отравлений во многих странах мира. Ставится даже вопрос о «токсической ситуации», сложившейся в современном обществе и заключающейся в накоплении в окружающей человека внешней среде большого количества веществ, применяемых для хозяйственных, бытовых и медицинских целей [1].

Распространение наркомании и токсикомании в обществе, синтез новых химических соединений, обладающих наркотическим или психотропным действием, поставили задачу подготовки специалистов, имеющих навыки работы в области химико-токсикологического анализа биологических жидкостей на присутствие наркотических и токсических веществ с целью распознавания возможного отравления или наркотического (токсикоманического) опьянения.

Некоторые вопросы токсикологической химии тесно связаны с превращением токсических веществ в организме, поэтому в каждой группе веществ уделено достаточно внимания биотрансформации и фармакокинетики чужеродных соединений в организме человека, а также превращению токсических веществ в трупном материале.

При изучении дисциплины обобщены и теоретически обоснованы методы изолирования токсических и наркотических веществ, а также методы очистки извлечений из биологических объектов с учетом физико-химических свойств исследуемых соединений. При подготовке учебного материала необходимо приблизиться к современному уровню развития токсикологической химии и при этом сохранить опыт предшественников, накопленный более чем за 200 лет и имеющий большое практическое значение при подготовке современного провизора. Многие химические и инструментальные методы анализа, которые используются при исследовании объектов химико-токсикологического анализа, даны в кратком изложении, т. к. они уже изучаются студентами в курсе аналитической, фармацевтической химии и др. Необходимо представить основные принципы химико-токсикологического анализа в строгой и краткой форме, однако не потерять при этом ясности и последовательности изложения.

Огромное разнообразие объектов химико-токсикологического исследования, их разнохарактерность, сложность разрешаемых вопросов привели к необходимости выделения токсикологической химии в особую фармацевтическую дисциплину, имеющую ряд специфических особенностей, отличающих ее от других химических дисциплин, и, в частности, от аналитической химии, методы которой широко используются в токсикологической химии [2].

**Цель работы** — анализ методов преподавания токсикологической химии в фармацевтическом вузе.

**Результаты и их обсуждение.** На современном этапе отличительной особенностью от аналитической химии являются задачи, которые ставятся перед токсикологической химией.

1. Разработка новых и усовершенствование применяемых физико-химических и химических методов изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ в биологическом материале (жидкости, органы и ткани) организма и во внешней среде.

2. Изолирование, обнаружение и определение продуктов метаболизма ядовитых и сильнодействующих веществ в живом организме и трупе.

Решение этих задач направлено в первую очередь на диагностику отравлений, оказание быстрой помощи пострадавшему, на профилактику отравлений ядовитыми веществами. Первую задачу по требованиям судебной медицины и органов суда на протяжении около двух с половиной столетий решает судебная химия. Решение второй задачи, хотя и было заложено в судебной химии много лет назад, становится возможным лишь теперь с появлением и развитием новейших методов аналитической химии. На современном этапе это виды хроматографии: тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная; микрохимия, микрокристаллоскопия с кристаллооптикой; оптические методы анализа; экстракционные методы анализа: люминесцентный, электрохимические электродиализ, электрофорез и др.

Учебный процесс по дисциплине «Токсикологическая химия» разделен на модули и включает следующие разделы:

1. Теоретический раздел (лекционный материал, нормативно-правовые акты Республики Беларусь в области токсикологической экспертизы).

2. Практический раздел (перечень знаний и умений, лабораторный практикум, в котором собраны методические указания для студентов для подготовки к занятиям, промежуточные тесты, алгоритм решения основных типов ситуационных задач).

3. Вспомогательный раздел (справочные и вспомогательные материалы, список литературы, рекомендуемой к изучению, и ссылки на интернет-ресурсы, нормативные документы кафедры: типовая и учебная программы, календарно-тематические планы лекций и занятий, расписание лекций и занятий, вопросы к практическим навыкам и экзаменам).

4. Раздел контроля знаний (тестовые задания для самоконтроля обучающегося, для текущей и промежуточной аттестации, вопросы для текущей и промежуточной аттестации, вопросы к контрольным работам, ситуационные задачи).

По токсикологической химии студенты фармацевтического факультета получают общую и специальную подготовку. В соответствии с календарно-тематическим планом по токсикологической химии проводится 18 лекций и 29 практических занятий для студентов очной формы обучения. Теоретический блок дисциплины делится на общую и специальную части. В общей части дается представление о токсикологической химии как науке, составных частях этой дисциплины, методах химико-токсикологических исследований. В специальной части изучения дисциплины приводятся принципы классификации ядовитых и сильнодействующих веществ по методам их изолирования из биологических материалов животного и растительного происхождения, описываются и выполняются на лабораторных занятиях методы анализа на отдельные вещества и их группы. Перед каждым занятием студентам выдается перечень вопросов, которые следует проработать в рамках изучаемой темы, методический материал для теоретического изучения, читаются лекции. К обучающему процессу привлекаются практикующие специалисты — эксперты-химики судебно-химических экспертиз, клинические токсикологи, сотрудники химико-токсикологических лабораторий.

Разработан блок ситуационных задач, основанных на реальных событиях. Эта часть занятий проходит в виде деловой игры: студенты делятся на две команды, коллективно разбираются в предложенной ситуации, затем один человек докладывает решение. Вся группа принимает активное участие в обсуждении предлагаемого решения, задают вопросы. При решении ситуационных задач рассматриваются вопросы оказания первой и доврачебной помощи пострадавшим, а также перечень необходимых для этого лекарственных средств. Будущие провизоры должны уметь при необходимости оказать первую помощь пострадавшим в критических ситуациях, связанных с химическими авариями и техногенными катастрофами, а также как будущие руководители аптек правильно сориентироваться в перечне необходимого ассортимента. Многим из них предстоит работать на предприятиях химической и фармацевтической промышленности, поэтому очень важно ориентироваться в вопросах экологии, техники безопасности сотрудников, мерах профилактики и оказания помощи при чрезвычайных ситуациях.

Преподавание не ограничивается подготовкой будущего провизора к производству и оценке всякого рода химико-токсикологических исследований, большое внимание уделяется вопросам токсикодинамики и токсикокинетики, биотрансформации ксенобиотиков. Изучаются некоторые биохимические методы исследований: активность ферментов живого организма, определение дис-гемоглобинов крови. Отрабатываются возможности обнаружения и определения веществ в сложной биологической матрице и другие вопросы, без решения которых невозможно дальнейшее развитие токсикологической химии и химико-токсикологического анализа. Особое внимание уделяется методам подготовки проб, в частности, отрабатываются методы жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции, минерализации, перегонки водяным паром и др. Практическое приложение токсикологической химии составляет химико-токсикологический анализ во всех его разновидностях.

Достижения в области токсикологической химии тесно связаны с общими успехами химических и фармацевтических наук и особенно аналитической химии. Современные методы анализа находят широкое применение и в токсикологической химии. На практических занятиях студенты приобретают навыки применения микрохимических методов, микрорентгенофлуориметрического, спектрального и газохроматографического анализа. В практику включен чувствительный и надежный дробный метод анализа соединения металлических ядов. Отрабатываются методики тонкослойной хроматографии на определение отдельных фармакологических групп лекарственных средств и методика тонкослойного скрининга, изучается готовая комплексная система «Токси-лаб», применяемая в судебной химии. Проводятся иммуно-химические исследования на реальном биологическом материале. Организуются экскурсии в централизованную химико-токсикологическую, судебно-химическую и национальную антидопинговую лаборатории, где наглядно можно ознакомиться с работой самого новейшего высокотехнологического оборудования. Освещаются вопросы аккредитации лабораторий, лицензирования деятельности и оценки контроля качества исследований.

Интересны в плане развития такие разделы токсикологической химии, как фитотоксикология, токсикология пестицидов. Данные знания необходимы для полноценного формирования специалиста с высшим фармацевтическим образованием. Все это является залогом успеха в изучении токсикологической химии студентами фармацевтического факультета, подготовки их как высококвалифицированных специалистов в области химико-токсикологического, судебно-химического анализа, что в свою очередь приведет к дальнейшему развитию методов токсикологической химии и решения задач, стоящих перед экспертами-химиками.

**Заключение.** Перечень организаций, в которых могут работать выпускники фармацевтических вузов, постоянно расширяется. Это теперь не только аптеки и контрольно-аналитические лаборатории, но и предприятия



химической, биохимической, фармацевтической, пищевой, косметической промышленности, организации и лаборатории, занимающиеся проблемами экологии и профилактической медицины. Знания, полученные студентами при изучении токсикологической химии, помогут им стать всесторонне грамотными специалистами, проявить себя в области разработки лекарственных средств для профилактики, лечения интоксикаций.

#### Литература

- 1.Белевитин, А.Б. Значение токсикологии и радиобиологии в подготовке врачей / А.Б. Белевитин, О.Л. Евланов, А.Н. Гребенюк // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2008. — № 3 (23). — Прилож. 1. — С. 3–9.
- 2.Гребенюк, А.Н. Подготовка врачей по токсикологии: современное состояние и ближайшие перспективы / А.Н. Гребенюк // Токсикол. вестн. — 2010. — № 3 (102). — С. 37–41.

## FEATURES OF THE PROFESSIONAL ORIENTATION OF TEACHING TOXICOLOGICAL CHEMISTRY STUDENTS OF PHARMACEUTICAL FACULTY

*Vergun O.M., Yarantsev N.D.*

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

Toxicological chemistry is a pharmaceutical discipline that occupies the border area between the medical, biological and chemical disciplines. Medical discipline put in front of Toxicological chemistry issues of identification, detection and quantification of toxic and medicinal substances in a living organism. Chemical and pharmaceutical science, giving methods for the solution of these issues. In turn, methods of Toxicological chemistry have an impact on the pharmaceutical discipline, especially on the widespread trend in the pharmacy — biopharmaceu.

The knowledge needed to complete the formation of a specialist with higher pharmaceutical education. All this is the key to success in studying of Toxicological chemistry students of pharmaceutical faculty, preparing them as highly qualified specialists in the field of chemical-Toxicological, forensic chemical analysis, which in turn will lead to further development of methods of Toxicological chemistry and solutions to challenges facing the chemical experts.

**Keywords:** toxicological chemistry, pharmaceutical analysis, biopharmacy, general and special training.

Поступила 31.05.2016

## ПРОБЛЕМЫ НОМИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ЛАТИНСКОЙ БОТАНИЧЕСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ

*Кузнецова Е.Л.*

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

**Реферат.** Исследован ряд латинских родовых названий травянистых лекарственных растений (фитонимов, для которых представлены различные объяснительные и этимологические версии). Определена этимология и мотивация данных фитонимов. Рассмотрены характеристики растений, положенные в основу номинации. Произведена классификация данных наименований.

**Ключевые слова:** латинское родовое название, травянистое лекарственное растение, объяснительная и этимологическая версия.

**Введение.** Актуальность данного исследования обусловлена тем, что лингвистическое изучение фитонимической лексики, в т. ч. на примере латинских названий лекарственных растений, представляет интерес для будущих ботаников, врачей и фармацевтов. Однако в лингвистической и ботанико-фармацевтической литературе в отдельных случаях можно встретить различные версии, объясняющие причину появления того или иного научного фитонима. В связи с этим возникает необходимость систематизации подобных наименований лекарственных растений.

**Цель работы** — выявление и классификация латинских родовых названий травянистых лекарственных растений, для которых представлены различные версии, объясняющие причину появления данных фитонимов.

**Материалы и методы.** Материал исследования — латинские родовые фитонимы, отобранные из этимологических словарей латинских названий растений. В работе были применены следующие приемы и методы исследования: приемы этимологического и исторического анализа; методы словообразовательного и мотивационного анализа; описательный, сравнительно-сопоставительный и количественный методы.

**Результаты и их обсуждение.** На основании анализа ряда латинских родовых фитонимов (90 номинаций) выявлено 19 наименований, для которых представлены неоднозначные версии, объясняющие причину появления данных названий. В соответствии с разработанной классификацией выделено 4 группы подобных фитонимов.

**1. Фитонимы, указывающие на медицинское предназначение растений.** Особую группу составляют фитонимы, в которых к указанию на внешние признаки растений присоединяется и указание на медицинское применение растений, поскольку внешняя характеристика (подобие растений на органы человека) определяет соответствующее употребление растений для лечения заболеваний этих органов. Данная особенность характерна для латинских номенклатурных названий («Доктрина сигнатур» Парацельса) [1].

К подобным номинациям относятся приведенные ниже латинские наименования и некоторые соответствующие им русские названия (созданные путем искусственного составления или калькирования), объясняемые так же, как и научные фитонимы.

Например, в латинских родовых названиях *Chrysosplenium* (селезеночник) и *Hepatica* (печеночница), имеющих соответствия в русском языке, отражено сравнение с селезенкой и печенью. Так, наименование *Chrysosplenium*, в котором прослеживается двойное сравнение растения, происходит от греческих слов *chryseus* «золотой, золотистый» и *splen* «селезенка» [2]: название дано растению по окраске цветков (растение имеет золотистые цветки) и форме листьев, что обусловило применение растения как лекарственного средства против болезней селезенки [1]. Название же *Hepatica* является результатом субстантивации прилагательного женского рода *hepatica* (подразумевается (*herba*) *hepatica* «печеночная (трава)» < *hepaticus*, *a*, *um* «относящийся к печени, печеночный» < *hepar* «печень» [3]): трехлопастные листья растения по форме напоминают этот орган [1]. В качестве русских родовых наименований данных растений зафиксированы названия *селезеночник* (< *селезеночный* < *селезенка*) и *печеночница* (< *печеночный* < *печень*).

Обращают на себя внимание также научные родовые номинации *Pneumonanthe* (горечавка) (синоним к *Gentiana*) и *Pulmonaria* (медуница), полученные растениями по причине их подобия на ткань легких, в связи с чем эти растения употреблялись при заболеваниях этого органа. Например, наименование *Pneumonanthe*, образованное от латинизированных греческих слов *pneumon* «легкое» и *anthos* «цветок» [2], объясняется таким же образом, как и видовой эпитет *pneumonanthe* в названии *Gentiana pneumonanthe* (горечавка легочная): наименование получено растением по пятнистым цветкам и прежнему применению против болезней легких [4]. Номинация же *Pulmonaria*, имеющая в своей основе латинскую лексему со значением «легкое», представляет собой субстантивированное прилагательное женского рода *pulmonaria* (подразумевается (*herba*) *pulmonaria* «легочная (трава)» < *pulmonarius*, *a*, *um* «легочный» < *pulmo* «легкое» [3]): в пятнах на листьях *Pulmonaria officinalis* в средние века видели сходство с тканью легких, в окраске цветков — сходство с их цветом; отсюда заключали, что растение должно быть лекарственным средством против легочных болезней [4].

**2. Фитонимы, для которых представлены различные объяснительные версии.** В числе подобных наименований представлены номенклатурные лексемы, для которых существуют различные версии, объясняющие причину появления названия.

Многие латинские номинации из данной группы не имеют соответствий в русском языке.

Примеры таких наименований — названия рода *Coccyganthe* и *Lychnis* (горюцет) (синонимы к *Coronaria*). Так, фитоним *Coccyganthe* может указывать на одну из особенностей жизнедеятельности растения (способность выделять секрет или время цветения). Данная номинация, происходящая от греческих существительных *kokkux* «кукушка» и *anthos* «цветок» [2], сопоставима с видовым эпитетом *flos-cuculi* (кукушкин цвет), имеющим две версии объяснения: наименование дано растению по выделяющейся на стебле белой пене, которую в народе называли «слиной кукушки», или по цветению только в то время, когда кукует кукушка [4]. Синонимичное же родовое название этого растения — *Lychnis* — может содержать указание на органолептический признак растения (окраска или форма) либо на его предназначение (бытовое применение). Наименование *Lychnis* является заимствованием греческого фитонима *lychnis*, произведенного от лексемы *lychnos* «светильник» [2] и имеющего следующие варианты объяснения: фитоним появился либо по причине наличия у растения пурпурно-красных цветков или чашечки в форме фонаря [7], либо по применению волокон в качестве фитиля [4].

Интерес представляет научное наименование рода *Chelidonium* (чистотел), в котором можно проследить указание на особенность жизнедеятельности растения (время цветения) или на его предназначение (медицинское применение). Название *Chelidonium* — заимствование греческого фитонима *chelidion*, восходящего, в свою очередь, к существительному *chelidon* «ласточка»: согласно одной из версий, наименование получено из-за цветения растения весной, во время прилета ласточек, и увядания во время их отлета; согласно другой версии, название дано по прежнему применению растения против глазных болезней, в основе которого лежит поверье, что ласточки исцеляют с его помощью ослепших птенцов [6].

Другое родовое название — *Heraclēum* (борщевик) — может предполагать указание на предназначение растения (медицинское применение) или на его органолептический признак (размер). Наименование *Heraclēum* представляет собой латинизированное греческое название *herakleion*, данное по имени Геракла (*Herakles* «Геракл» [2]), героя греческой мифологии, который открыл лекарственные свойства растения против нагноения; возможно, фитоним связан с мощным ростом растения [4].

В качестве следующего примера можно привести наименование рода *Hypericum* (зверобой), которое может отражать особенность жизнедеятельности растения (место произрастания) или его органолептический признак (сочетание свойств). Название *Hypericum* восходит к греческому фитониму *hypereikos* (*hypereikon*, *hyperikon*) [7], образованному от греческих слов *hupo* «при», «близко» и *ereike* (*erike*) «древовидный вереск» [2]: по одной из версий растение так названо как степное (*hypereikos* — «растущий среди вереска»), т. к. впервые описанные виды зверобоя были найдены среди вересковых зарослей [6, 7]; по другой версии, подразумевается внешнее сходство (*hypereikos* — «растение, похожее на вереск»), т. к. некоторые виды зверобоя похожи на вереск, например, *Hypericum ericoïdes* [4].

Среди латинских номинаций, для которых существуют различные версии, объясняющие причину появления названия, имеется фитоним, калькированный в русский язык. Так, родовое название *Anemone* (ветреница) (синоним к *Anemoneïdes*), являющееся заимствованием греческого наименования *anemone* (< *anemos* «ветер»

[2]), — пример номинации, отражающей какую-либо особенность жизнедеятельности растения (характер прикрепления цветков, место произрастания или время цветения): наименование дано растению или по движению цветков при малейшем дуновении ветра, или по быстрому опадению околоцветника на ветру, или по обитанию на открытых ветру местах, или по цветению весной во время сильного ветра [4, 7]. Синонимичное родовое название *Anemone* является дериватом наименования *Anemone*. В русском языке присутствует фитоним, соответствующий латинским названиям *Anemone* и *Anemone* — это родовое наименование ветреница (< ветер).

**3. Фитонимы, для которых представлены различные этимологические версии.** Отдельные номинации имеют несколько этимологических версий и в соответствии с этим обычно различные варианты объяснения.

Выделяются подобные фитонимы, представленные только в латинской номенклатуре.

Например, к таким номинациям относится родовое наименование *Polygonum* (*горец*) (синоним к *Persicaria*), в котором возможно проследить указание на один из органолептических признаков растения (количественная характеристика). Номинация *Polygonum* является заимствованием греческого фитонима *polygonon*, происходящего либо от лексемы *poly* «много» и ботанического названия *gonu* «узел», «колесо, междоузлие» (< *gonu* «колесо»), либо от *poly* «много» и *gonos* «потомство» [2]: наименование дано растению из-за наличия на стебле утолщенных узлов и междоузлий или из-за большого числа плодов, производимых растением [4].

Встречаются также примеры родовых названий, предполагающих указание на органолептические признаки растений (сочетание свойств) либо на их предназначение (медицинское или бытовое применение). К данным фитонимам относятся названия рода *Carlina* (*колючник*) и *Coronaria* (*горюцет*). Наименование *Carlina*, согласно одним авторам, является искажением итальянского *cardino* «маленький чертополох» (уменьшительное к *cardo* «чертополох») и дано растению по внешнему сходству с чертополохом [4]. По другим источникам, название происходит от имени собственного *Carolus* «Карл»: фитоним связан либо с именем императора Карла Великого, франкского короля из династии Каролингов, открывшего, согласно преданию, данное растение в качестве лекарственного средства, либо с именем германского кайзера Карла V, также употреблявшего его как лекарство [1]. Другое наименование — *Coronaria* (*горюцет*) — в соответствии с одной версией, происходит от латинского существительного *corōna* (ботаническое название *corōna* «то же, что привенчик» < *corōna* «венчик, венец» [3]): есть мнение, что название дано растению за красоту венчика (по привенчику, венцу чешуек на границе ноготка и отгиба лепестка) [6]. Возможно также, эта номинация является калькой греческого *stephanotikos* «используемый для изготовления венков, гирлянд»: такое название присвоено данному роду в связи с практическим применением растений [4].

Отдельные латинские родовые наименования, входящие в состав данной группы, были заимствованы в русский язык. Так, некоторые из подобных названий в зависимости от этимологических версий могут указывать на предназначение растений (медицинское применение) либо на особенность их жизнедеятельности (место произрастания). Примеры: наименования рода *Paeonia* (*пион*) и *Valeriana* (*валериана*). Название *Paeonia* является заимствованием греческого фитонима *paionia*: согласно одной версии, название *paionia* (< *paionios* «целительный», «целебный», «относящийся к Пеану» < *Paion=Paian* «Пеан» [2]) дано растению в честь бога врачевания Пеана, т. к. корни этого растения считались в старину целебными [7]; согласно другому объяснению, греческое название *paionia* происходит от *Paionia* (название местности в Македонии) [5]. Номинация же *Valeriana*, по одной из версий, происходит от латинского глагола *valere* «здороваться, быть здоровым» [3]: такое название было присвоено растению в связи с его лечебными свойствами (по лекарственному действию *Valeriana officinalis*, которая применялась как возбуждающее, болеутоляющее, успокоительное и средство, охраняющее от колдовства) [6]. Согласно другой версии, название дано растению по области его произрастания: позднелатинское *herba* (или *radix*) *valeriana* «трава (или корень) валериановые» < *valerianus, a, um* < *Valeria* (римская провинция в Паннонии, откуда это растение происходит) [5]. Русскими родовыми названиями рассмотренных растений являются заимствованные наименования пион и валериана.

Еще одно родовое название — *Veronica* (*вероника*) — может указывать на предназначение растения (медицинское применение) либо на его органолептический признак (сочетание свойств). *Veronica* — фитоним, о происхождении которого приводятся различные версии: 1) < *vere unica* (*planta*) < *vere* «подлинно» («истинно, правильно, верно») и *unicus, a, um* «единственный» и *planta* «растение» [3] (по исключительным лекарственным свойствам *Veronica officinalis*) [4]; 2) < искаженное *Vettonica* (по внешнему сходству с другим растением — *Betonica* (*буквица*) < *Vettonica*) [4]; 3) < *Veronica* «Святая Вероника» (считается, что название *Veronica* дано в честь Святой Вероники, следовательно, заключает в себе косвенное указание на принадлежность растения к лекарственным) [1]. В русском языке зафиксировано заимствованное родовое название вероника.

Следует также остановиться на номинации *Arnica* (*арника*), которая может отражать органолептический признак растения (форма) либо его предназначение (воздействие на человека). Согласно одной версии, наименование *Arnica* происходит от греческого существительного *\*aren* (*pl. arnes*) «баран» [2] или прилагательного *arnikos* «бараний»: корзинки растения, если их подсушить, напоминают золотистый бараний мех [6]. Согласно другой версии, название *Arnica* считается искажением наименования *Ptarmica*, восходящего к греческому фитониму *ptarmike* (< *ptarmikos, e, on* «возбуждающий чихание»), т. к. цветки и корни арники вызывают чихание [6], [7]. В качестве русского родового названия данного растения представлен фитоним арника.

**4. Фитонимы, переосмысленные под влиянием народной этимологии или из-за ошибочного прочтения древних текстов.** Некоторые наименования отличаются тем, что в них можно проследить переосмысление под влиянием народной этимологии или из-за ошибочного прочтения древних текстов.

В латинской номенклатуре имеется пример подобного фитонима, калькированного в русский язык. Это название *Aquilegia* (*водосбор*), которое, согласно одному объяснению, отражает особенность жизнедеятельности растения (способность собирать и сохранять влагу), согласно другому — его органолептический признак (форма). Наименование *Aquilegia* производят от существительного *aqua* «вода» и глагола *legere* «собирать» или от существительного *aquila* «орел» [3], т. к. листья и цветки растения способны собирать и сохранять дождевую воду; либо предполагается, что название дано по изогнутым шпорцам *Aquilegia vulgaris*, напоминающим когти орла (или что-то общее подмечено между формой клюва этой птицы и изогнутыми шпорцами цветка) [1]. Однако последняя мотивация применима к встречающемуся в средневековых травниках фитониму *Aquileia* [1], следовательно, первоначальное название могло быть изменено под влиянием народной этимологии или из-за ошибочного прочтения древних текстов. Таким образом, раньше растение имело основой своего имени не воду, а орла [1]. В русском языке представлено родовое название *водосбор*.

**Заключение.** Как показал анализ номинаций, рассмотренных в данной работе, в латинской номенклатуре имеются родовые наименования, для которых по той или иной причине затруднительно выявить какое-либо определенное основание номинации (19 названий — 21,1% от общего количества проанализированных номинаций (90)). В их числе выделяются номинации, указывающие на медицинское применение растений (4 названия — 4,4% от общего количества проанализированных номинаций), а также наименования, имеющие различные варианты объяснения или несколько этимологических версий (14 названий — 15,6%), либо переосмысленные под влиянием народной этимологии или из-за ошибочного прочтения древних текстов (1 название — 1,1%). При этом отдельные латинские наименования имеют соответствия в русской ботанической номенклатуре (искусственно составленные, калькированные или заимствованные фитонимы).

#### Литература

1. Головкин, Б.Н. О чем говорят названия растений / Б.Н. Головкин. — М.: Агропромиздат, 1986. — 160 с.
2. Дворецкий, И.Х. Древнегреческо-русский словарь: ок. 7 000 слов: в 2 т. / И.Х. Дворецкий. — М.: Гос. изд-во иностр. и нац. слов., 1958. — 2 т.
3. Дворецкий, И.Х. Латинско-русский словарь: ок. 50000 слов / И.Х. Дворецкий. — 4-е изд., стер. — М.: Рус. яз., 1996. — 845 с.
4. Каден, Н.Н. Этимологический словарь латинских названий растений, встречающихся в окрестностях агробиостанции МГУ «Чашниково» / Н.Н. Каден, Н.Н. Терентьева; под ред. В.И. Мирошниковой. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975. — 203 с.
5. Фасмер, М. Этимологический словарь русского языка: в 4 т. / М. Фасмер; пер. с нем. и доп. О.Н. Трубачева. — 4-е изд., стер. — М.: Астрель:АСТ, 2004. — 4 т.
6. Чухно, Т. Большая энциклопедия лекарственных растений / Т. Чухно. — М.: Эксмо, 2007. — 986 [35] с.
7. Chantraine, P. Dictionnaire étymologique de la langue grecque: histoire des mots: en 4 vol. / P. Chantraine. — Paris: Klincksieck, 1968–1980. — 4 vol.

## THE PROBLEMS OF MEDICINAL PLANT NOMINATION IN LATIN BOTANICAL NOMENCLATURE

*Kuznetsova E.L.*

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

Series of Latin gender names of herbaceous medicinal plants are analysed (phytonyms with different explanatory and etymologic versions). The etymology and the motivation of these phytonyms are defined. The signs assumed as a basis of nomination are shown. These names are classified.

**Keywords:** latin gender name, herbaceous medicinal plant, explanatory and etymologic version.

Поступила 14.06.2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>3</b>
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ •3 С НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА <i>Александрович А.С., Пальцева А.И., Козич А.А.</i> .....	3
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДЕПУЛЬПИРОВАНИЯ ЗУБОВ ПО ОРТОПЕДИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ <i>Беляй А.М., Петражицкая Г.В.</i> .....	6
МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТРАТЕГИИ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ <i>Бородина Г.Л., Кривонос П.С.</i> .....	11
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕАКТИВНЫМИ ХЛАМИДИОИНДУЦИРОВАННЫМИ АРТРОПАТИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ <i>Варонько И.А., Григорчук И.П.</i> .....	14
МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА <i>Величко А.В., Дундаров З.А., Зыблев С.Л., Похожай В.В.</i> .....	18
МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОГРАНОВ (ПЕЧЕНИ, ПОЧКИ, СЕРДЦА) <i>Власова-Розанская Е.В., Казак Л.Г., Казакевич Д.С., Вольнец Н.Б.</i> .....	21
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ ТОНУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН <i>Водоевич В.П., Ларионова И.Н., Пашковский А.Р., Салаш Т.В.</i> .....	24
СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ НАСТРОЕНИЯ: КЛИНИКО-СУИЦИДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ <i>Гелда А.П., Голубович В.В., Нестерович А.Н., Рунец К.Е.</i> .....	26
СОБЫТИЯ И ОБСТОЯТЕЛЬСТВА СУИЦИДОГЕННОГО КРИЗИСА У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ НАСТРОЕНИЯ <i>Голубович В.В., Гелда А.П., Нестерович А.Н., Рунец К.Е.</i> .....	30
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ПЛАСТИН В СОЧЕТАНИИ С ПЛАСТИКОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАТАМИ ИЗ ГРЕБНЯ ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ ПРИ УСТРАНЕНИИ ПОСЛЕОПУХОЛЕВЫХ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ <i>Горбачев Ф.А., Тесевич Л.И.</i> .....	34
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ УСТРАНЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО РЕФЛЮКСА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Леценко В.Г., Новикова Н.М., Мансуров В.А.</i> .....	38
ПРИМЕНЕНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА <i>Карапетян Г.М., Марченко Л.Н., Косик И.И., Далидович А.В., Глинский А.В., Цвирко В.Н., Кишкурно А.С.</i> .....	42
СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D И СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ <i>Кежун Л.В., Корсак О.А., Касюк О.А.</i> .....	47
ПЕРВИЧНЫЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЕ НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ <i>Корень Т.А., Шепетько М.Н., Жемло В.М.</i> .....	50
ПОВЫШЕННЫЙ БАЗОВЫЙ УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И РИСК ОТДАЛЕННОГО РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН <i>Корнелюк О.М.</i> .....	54

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ, ВОПРОСЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С АНОМАЛИЕЙ КИММЕРЛИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ <i>Кулага В.С., Титкова Е.В., Януль А.Н., Демидов А.И., Маркушевский А.Ф., Нестеренко В.А.</i> .....	58
РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ЭСТЕТИЧЕСКИХ РЕСТАВРАЦИЙ В СТОМАТОЛОГИИ <i>Луцкая И.К.</i> .....	61
БРУКСИЗМ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ BRUXSHECKER <i>Наумович С.С., Корхова Н.В., Федосенко А.Л.</i> .....	64
ЦИФРОВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БЮГЕЛЬНЫХ ПРОТЕЗОВ <i>Наумович С.С., Разоренов А.Н.</i> .....	66
КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДАУНА <i>Пальцева А.И., Мотюк И.Н., Мартынич Д.И., Гусина Н.Б., Пономаренко С.М.</i> .....	67
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ АРМИРУЮЩИХ КОМПОЗИТМАТЕРИАЛОВ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ЗУБНОГО РЯДА <i>Пархамович С.Н., Тюкова Е.А.</i> .....	71
ВЛИЯНИЕ МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ И ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ <i>Пархоменко Л.Б., Крутилина Н.И.</i> .....	74
ВЛИЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Плащинская Л.И., Мрочек А.Г.</i> .....	80
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ТЕЛА МАТКИ <i>Принькова Т.Ю., Прохорова В.И., Таганович А.Д.</i> .....	84
КАРДИОМИОПАТИЯ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА <i>Рудой А.С., Урываев А.М.</i> .....	89
ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ТИПУ НАРУШЕНИЯ РЕЛАКСАЦИИ <i>Соловьев Д.А., Пригодина Т.А., Митьковская Н.П.</i> .....	92
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ <i>Сукало А.В., Прилуцкая В.А.</i> .....	96
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИИ ЭМАЛИ ЗУБОВ <i>IN VITRO</i> <i>Тарасенко О.А., Халецкая С.А.</i> .....	100
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТБЕЛИВАНИЯ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ <i>Терехова Н.В.</i> .....	103
ЧАСТОТА И ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ФЛЕГМОНОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОКОЛОЧЕЛЮСТНЫХ ТКАНЯХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ И ШЕИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ МЕДИАСТИНИТАМИ <i>Тесевич Л.И., Черченко Н.Н.</i> .....	105
АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВ <i>ABC</i> , <i>GST</i> С ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОК С ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ И ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Третьяк И.Ю., Демидчик Ю.Е., Костюк С.А.</i> .....	110

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ <i>Трисветова Е.Л., Паторская О.А.</i> .....	114
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ <i>Устинович А.А., Устинович К.Н.</i> .....	118
ПРИМЕНЕНИЕ 3D-РЕКОНСТРУКЦИИ ОЧАГОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ДЛЯ ОПИСАНИЯ И АНАЛИЗА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ <i>Федулов А.С., Карапетян Г.М., Косик И.И., Далидович А.В., Глинский А.В.</i> .....	122
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ХИМИЧЕСКОГО ОТВЕРЖДЕНИЯ «МИГРОФИЛ ХО» ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КУЛЬТЫ ЗУБА ПОД ИСКУССТВЕННУЮ КОРОНКУ <i>Чистякова Г.Г., Сахар Г.Г.</i> .....	126
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ <i>CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE</i> <i>Шаруба С.В.</i> .....	129
ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО <i>Шепетько М.Н.</i> .....	133
<b>ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>136</b>
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ КОНТУРНОЙ КОРРЕКЦИИ <i>Анисович М.В., Петрова С.Ю., Ильюкова И.И.</i> .....	136
ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ УЧРЕЖДЕНИЯ ОБЩЕГО СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ <i>Бобок Н.В., Балащенко А.А.</i> .....	139
СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАДИКАЛЬНО ПРОЛЕЧЕННЫМ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Богомазова Е.В., Воронец О.А.</i> .....	141
ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА В СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЕ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ <i>Волох Е.В., Кот П.В., Борисова Т.С.</i> .....	144
РЕПРОДУКТИВНЫЕ УСТАНОВКИ СОВРЕМЕННЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН <i>Вязьмин А.М., Щавелева М.В., Мардас Д.М.</i> .....	146
ОЦЕНКА УСЛОВИЙ РАБОТЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ СОТРУДНИКАМИ ПОДСТАНЦИЙ г. МИНСКА <i>Гирко И.Н., Котовская Л.С.</i> .....	149
ОТРАВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ В г. МИНСКЕ В 2008–2012 гг. <i>Грищенко Л.Н., Борисевич С.Н., Дорошко В.Н., Комиссаров К.Н.</i> .....	152
ЭФФЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ С УЧЕТОМ ХАРАКТЕРА ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ <i>Дзержинская Н.А., Шевчук Л.М., Пиезграда А.Е.</i> .....	155

МНОГОЛЕТНЯЯ И ГОДОВАЯ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ В БЕЛАРУСИ <i>Дронина А.М., Бандацкая М.И., Чистенко Г.Н., Данилюк Ю.С., Кудина В.А.</i> .....	159
ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС БОЛЕЗНИ ЛАЙМА В ПЕРВОМАЙСКОМ РАЙОНЕ г. МИНСКА <i>Дронина А.М., Гузовская Т.С., Рашкевич И.И., Белова Е.Ю., Семижон О.А.</i> .....	163
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ПОДРОСТКОВ: АСПЕКТЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ <i>Занкевич И.Г., Борисова Т.С.</i> .....	167
ШУМ НА РАБОЧИХ МЕСТАХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ <i>Кот П.В., Кураш И.А.</i> .....	170
ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Кускова С.П.</i> .....	172
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ ИНТЕГРИРОВАННЫХ КЛАССОВ <i>Лабодаева Ж.П., Болдина Н.А., Корбут Ю.И.</i> .....	176
ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА СТАТУСА ПИТАНИЯ СПОРТСМЕНОВ ИГРОВЫХ ВИДОВ СПОРТА (ФУТБОЛИСТОВ) <i>Лавинский Х.Х., Борисевич Я.Н.</i> .....	179
СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ ЖЕНЩИН ВРАЧЕЙ-АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ <i>Лисок Е.С., Наумов И.А.</i> .....	183
НОВЫЙ ГЕНОТИП НОРОВИРУСОВ GII.17 — ПРИЧИНА РОСТА ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В БЕЛАРУСИ В 2015 г. <i>Лозюк С.К., Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В., Казинец О.Н., Дедюля К.Л., Богуш З.Ф.</i> .....	186
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОБИОЗОМ НАСЕЛЕНИЯ ЗАВОДСКОГО РАЙОНА г. МИНСКА В ПЕРИОД С 1995 ПО 2015 гг. <i>Маклюк М.А., Раевская И.А., Потакова Л.М.</i> .....	189
ТАБАКОКУРЕНИЕ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА <i>Полянская А.В., Бортник П.А., Попков Д.А.</i> .....	193
СТРУКТУРА РАСХОЖДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ДИАГНОЗОВ В СЛУЧАЯХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ <i>Самойлович М.В.</i> .....	196
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ К ИНФОРМАЦИОННО-КОМПЬЮТЕРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ В ПРОЦЕССЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ <i>Смирнова Г.Д., Сивакова С.П.</i> .....	199
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ <i>Солтан М.М., Ворошилова Е.А., Кобрусева А.С.</i> .....	202
СТРУКТУРА ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ <i>Федорович С.Е.</i> .....	204
К ВОПРОСУ РАЗРАБОТКИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ РЕГЛАМЕНТОВ СОДЕРЖАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ, ОБОСНОВАННЫХ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ•207 <i>Шевчук Л.М., Соколов С.М., Ганькин А.Н., Гриценко Т.Д., Просвирякова И.А., Пшегрода А.Е.</i> .....	207



<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА .....</b>	<b>211</b>
МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ТЕСТ-МОДЕЛИ <i>TETRAHYMENA PYRIFORMIS</i> БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ КОНСЕРВОВ МЯСНЫХ ДЛЯ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ <i>Бондарук А.М., Свинтилова Т.Н., Журихина Л.Н., Долгина Н.А., Цыганков В.Г. ....</i>	211
МЕТОДИКА МИКРОВОЛНОВОГО РАЗЛОЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ <i>Вергун О.М., Боровикова Л.Н. ....</i>	215
О ЗНАЧИМОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ <i>Висмонт Ф.И., Висмонт А.Ф. ....</i>	218
ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА НАПРЯЖЕННОСТЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ СТРЕССЕ <i>Гусакова Е.А., Городецкая И.В. ....</i>	222
ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР-KB И СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СИГАРЕТНОГО ДЫМА <i>Девина Е.А., Таганович А.Д. ....</i>	225
ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ БАД, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ИСТОЧНИКАМИ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, НА <i>TETRAHYMENA PYRIFORMIS</i> <i>Журихина Л.Н., Бондарук А.М., Свинтилова Т.Н., Цыганков В.Г. ....</i>	227
ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ У НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. ....</i>	233
ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ — ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА <i>Ковганко Н.Н., Клинецов Е.В., Ковганко В.Н. ....</i>	237
СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ <i>Ковганко Н.Н., Слабко И.Н., Ковганко В.Н. ....</i>	238
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ КОМПОНЕНТОВ СУРФАКТАНТА И ПРОДУКТОВ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ <i>Котович И.Л., Рутковская Ж.А. ....</i>	240
АНАЛИЗ И СИНТЕЗ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТЕЙ ДЛЯ ВЫБОРА ФИКСИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ <i>Кронивец Н.А., Белькович Ю.И. ....</i>	244
ОБ УЧАСТИИ ВАЛИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ <i>Лобанова В.В., Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И. ....</i>	247
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ (ПОРФТ) ДЛЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН КОЖИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ПЕРВЫЙ ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОРФТ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ <i>Потапнев М.П., Троянов А.А., Кондратенко Г.Г., Арабей А.А., Ибрагимова Ж.А., Колесникова Т.С., Ходосовская Е.В., Бутько Л.В., Левандовская О.В., Кривенко С.И. ....</i>	251

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВИРУСА ЭБОЛА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ХРАНЕНИЯ <i>Рустамова Л.М., Красько А.Г., Родионова Л.П., Семенов С.Ф., Богданова Н.Л., Семижон П.А., Владыко А.С.</i> .....	255
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИПОСОМ С N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИИ <i>Рутковская Ж.А., Котович И.Л.</i> .....	259
ВОЗМОЖНОСТИ СТАБИЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ У РАБОТНИКОВ <i>Сушинская Т.М., Рыбина Т.М., Кардаш О.Ф., Семижон С.Е.</i> .....	262
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖСПИРАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СТРУКТУРАХ μ-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА, СВЯЗАННОГО С АГОНИСТОМ И АНТАГОНИСТОМ <i>Хрусталева В.В., Хрусталева Т.А., Скоробогатый М.В., Деменчук Е.А.</i> .....	265
КООРДИНАЦИЯ ЛЕКСИКО-ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКОГО СОДЕРЖАНИЯ КУРСА ЛАТИНСКОГО ЯЗЫКА С МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ <i>Цисык А.З.</i> .....	271
<b>ФАРМАЦИЯ</b> .....	<b>274</b>
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩИЕ РАЗМНОЖЕНИЕ АРЕНАВИРУСОВ <i>IN VITRO</i> <i>Богданова Н.Л., Рустамова Л.М., Красько А.Г., Фомина Е.Г., Семижон П.А., Петкевич А.С.</i> .....	274
ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ СТУДЕНТАМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА <i>Вергун О.М., Яранцева Н.Д.</i> .....	278
ПРОБЛЕМЫ НОМИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ЛАТИНСКОЙ БОТАНИЧЕСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ <i>Кузнецова Е.Л.</i> .....	281

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

**БГМУ**  
**в авангарде медицинской науки и практики**

**Сборник научных трудов**

**Выпуск 6**

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 04.11.2016. Формат 60×84/8. Бумага офсетная.  
Ризография. Гарнитура Times New Roman.  
Усл. печ. л. 33,94. Уч.-изд. л. 35,04. Тираж 115 экз. Заказ № 10.

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