



SCIENTIFIC-PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

INSTITUTION OF MINISTRY  
OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS

№12/2017

Journal awarded of  
the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)



Winner  
of the VIII National  
contest "Zolotaja Litera"  
in the nomination  
"The best specialized  
publication"  
(2012)

Included in the list of the scientific editions  
of the Republic of Belarus for publication  
of medical and biological dissertation research results

The journal is included  
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

#### Editorial board:

BELETSKY A. V.  
BUHLER M. V. (Germany)  
VASILEVSKIY I. V.  
VEKSNER S. (USA)  
VOLOTOVSKIY I. D.  
VARABEI A. V.  
GERASIMOVICH G. I.  
GUREVICH G. L.  
DEDOV I. I. (Russia)  
DUBUSKE L. (USA)  
EVSTIGNEEV V. V.  
ZATEVAHIN I. I. (Russia)  
KARPOV I. A.  
KEVRA M. K.  
KOVALENKO V. N. (Ukraine)  
KRASNY S. A.  
KUBARKO A. I.

MALASHKO V. A.  
MALINOVSKIY N. N. (Russia)  
MIHAYLOV M. I. (Russia)  
MOKHORT T. V.  
MROCHEK A. G.  
NASONOV E. L. (Russia)  
POKROVSKIY V. I. (Russia)  
PFEIFER J. (Austria)  
SLOBOZHANINA E. I.  
SMYCHOK V. B.  
SOROKA N. F.  
TERNOV V. I.  
TITOV L. P.  
CHERSTVY E. D.  
CHUCHALIN A. G. (Russia)  
SHOTT A. V.

**Editor-in-Chief**  
ABAYEV YU. K.

**Deputy Chief Editor**  
ULASHCHYK V. S.  
**Executive Secretary**  
FEDOTOVA L. A.



#### Editorial council:

BARANOV I. V.  
BOYARSKAYA N. I.  
GERASIMENKO M. A.  
DERKACH J. N.  
ZHILIN A. D.  
ZHUKOVA N. P.  
LOSITSKIY I. G.  
LYZIKOV A. N.  
MALYSHKO S. S.  
MIHAYLOVSKIY V. P.

NICHITAYLO M. E. (Ukraine)  
PINEVICH D. L.  
SIKORSKIY A. V.  
SNEZHITSKIY V. A.  
STRIZHAK A. A.  
SUKALO A. V.  
SUKONKO O. G.  
CHASNOYT R. A.  
SHILO V. D.  
SHCHASTNY A. T.

## Лекции и обзоры

- Шалькевич Л. В., Кудлач А. И., Волотовская А. В., Малыгина Ю. В.** Физические методы в лечении и реабилитации пациентов с эпилепсией ..... 3
- Анискевич О. Р., Юдина О. А., Пучков А. Ф.** Патоморфологическая диагностика ангиосаркомы сердца 13
- Богдан В. Г., Потапнев М. П., Янушко В. Я., Северин И. Н., Лепешко С. Г.** Хроническая ишемия нижних конечностей: возможности применения клеточной терапии и генно-инженерных технологий ..... 19

## Клиническая медицина

- Владимирская Т. Э., Швед И. А., Федоров А. Л., Стельмашок В. И., Михневич Д. Л., Юдина О. А., Полина С. С., Борисевич А. А., Яцевич О. Н., Варава Н. К.** Биомаркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий .... 28
- Асташонко А. Н., Докукина Т. В., Полещук Н. Н., Рубаник Л. В., Махров М. В., Шеремет Е. А.** Вариабельность биомаркеров (амилоидов Ав40, Ав42, белков тау, PrP<sup>27-30</sup>) у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с другими психическими и нейро-дегенеративными заболеваниями ..... 33

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Мазуренко Н. Н., Заблодский А. Н., Лярская Н. В., Матющенко О. В.** Первичная заболеваемость дуоденогастральным рефлюксом у детей Витебской области в 2008—2016 гг. .... 41

## В помощь практическому врачу

- Казеко Л. А., Рукша К. Г., Портянко А. С., Летковская Т. А., Черствый Е. Д.** Матриксная металлопротеиназа-14 как маркер хронического течения периодонтита ..... 46

## Обмен опытом

- Заболотная И. Б.** Лечение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием гидрокарбонатных минеральных вод ..... 50
- Дечко М. В., Антоненкова Н. Н., Жаврид Э. А.** Результаты лечения люминального А рака молочной железы без регионарных и отдаленных метастазов ..... 55

## Срочные публикации

- Дорошкевич И. П.** Структура сна у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа ..... 59

## Съезды, конференции, совещания

- Резолюция Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» ..... 64

## Случаи из практики

- Новик Д. К., Кравченко Д. В., Ромашевская И. П.** Длительное течение множественной миеломы ..... 68

## Книжные новинки

- Книги, поступившие в Республиканскую научную медицинскую библиотеку ..... 71

## Юбилеи

- Карлович Н. В.** Городскому эндокринологическому диспансеру г. Минска — 25 лет ..... 73
- Сычик С. И., Федоренко Е. В., Шевчук Л. М., Итпаева-Людчик С. Л., Иванович Е. А.** Научно-практический центр гигиены: 90 лет на благо здоровья и безопасности ..... 76

## Lectures and Reviews

- Shalkevich L. V., Kudlach A. I., Volotovskaya A. V., Malygina Yu. V.** Physical methods for treating and rehabilitating patients with epilepsy
- Aniskevich O. R., Yudina O. A., Puchkov A. F.** Cardiac angiosarcoma in pathologist's practice
- Bogdan V. G., Potapnev M. P., Yanushko V. Ya., Severin I. N., Lepeshko S. G.** Chronic lower limbs ischemia: future of cell therapy and genetically engineered technologies appliance

## Clinical Medicine

- Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Fedorov A. L., Stelmashok V. I., Mikhnevich D. L., Yudina O. A., Polina S. S., Borisevich A. A., Yatsevich O. N., Varava N. K.** Biomarkers for assessing cardiovascular complications risk following coronary artery stenting
- Astashonok A. N., Dokukina T. V., Poleshchuk N. N., Rubanik L. V., Makhrov M. V., Sheremet E. A.** Variability of biomarkers (amyloids Ав40, Ав42, tau proteins, PrP<sup>27-30</sup>) in patients with Alzheimer's disease comparing with other mental and neurodegenerative disorders

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Mazurenka N. N., Zablotsky A. N., Lyarskaya N. V., Matsiushchanka V. V.** Primary morbidity of gastroduodenal reflux among children of Vitebsk region for 2008—2016

## Help to Practitioner

- Kazeka L. A., Ruksha K. G., Portyanko A. S., Letkovskaya T. A., Cherstvy E. D.** Matrix metalloproteinase-14 as marker for periodontitis chronic course

## Sharing Experience

- Zabolotnaya I. B.** Management of patients with non-alcoholic fatty liver disease using hydrocarbonate mineral waters
- Dechko M. V., Antonenkova N. N., Zhavrid E. A.** Results of treating luminal breast cancer without regional or distant metastases

## Urgent Publications

- Doroshkevich I. P.** Sleep structure in patients with type 1 diabetes mellitus

## Congresses, Conferences, Meetings

- Resolution of scientific-practical conference with international participation "Health and Environment" dedicated to the 90th anniversary of Scientific and Practical Center of Hygiene Republican Unitary Enterprise

## Case Reports

- Novik D. K., Kravchenko D. V., Romashevskaya I. P.** Multiple myeloma prolonged course

## New Publications

- Books entered the Republican Scientific Medical Library

## Anniversaries

- Karlovich N. V.** Minsk Municipal Endocrinologic Health Center is 25
- Sychik S. I., Fedorenko E. V., Shevchuk L. M., Itpaeva-Liudchik S. L., Ivanovich E. A.** Scientific and Practical Center of Hygiene: 90 years for health and safety



<sup>1</sup>Л. В. ШАЛЬКЕВИЧ, <sup>2</sup>А. И. КУДЛАЧ, <sup>1</sup>А. В. ВОЛОТОВСКАЯ, <sup>3</sup>Ю. В. МАЛЫГИНА

## ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>19-я городская детская поликлиника Минска, Беларусь, <sup>3</sup>Минский городской центр  
медицинской реабилитации для детей с психоневрологической патологией, Минск, Беларусь

*Рассматриваются методы физической реабилитации, допустимые к применению у пациентов с эпилепсией. Приведен обзор данных литературы и научных исследований, посвященных использованию таких методов физического воздействия, как механо-, электро-, лазеро-, фото-, магнито-, гидро- и бальнеотерапия, а также гипобарическая адаптация, в терапии и реабилитации последствий эпилептического процесса. Установлено, что применение физиотерапевтических мероприятий в лечении и реабилитации пациентов с эпилепсией является актуальным и перспективным направлением в современной медицинской практике.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, реабилитация, физиотерапия.

*The article discusses the methods of physical rehabilitation acceptable to be used for managing patients with epilepsy. Literature publications and research data related to appliance of physical methods such as the mechano-, electro-, laser, photo-, magnet, hydro- and balneotherapy, and hypobaric adaptation in treating and rehabilitating for the epileptic process consequences are reviewed. The physiotherapy use for treating and rehabilitating patients with epilepsy was found to be a relevant and promising trend in the up-to-date medical practice.*

**Key words:** epilepsy, rehabilitation, physiotherapy.

HEALTHCARE. 2017; 12: 3—12.

PHYSICAL METHODS FOR TREATING AND REHABILITATING PATIENTS WITH EPILEPSY

L. V. Shalkevich, A. I. Kudlach, A. V. Volotovskaya, Yu. V. Malygina

Эпилепсия является широко распространенным заболеванием психоневрологического профиля, накладывающим определенные ограничения на различные аспекты жизни пациентов и оказывающим негативное влияние как на физическое, так и психическое функционирование индивидов. На современном этапе достигнуты значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза эпилепсии, широко используются классические и альтернативные методы медикаментозной терапии, активно разрабатываются новые противоэпилептические препараты и схемы лечения. Адекватная фармакотерапия позволяет достигнуть стойкой клинико-лабораторной ремиссии у 50—70% пациентов с эпилепсией [1]. Вместе с тем методы физической и социально-психологической реабилитации таких пациентов находятся в стадии разработки. И если при эпилепсии у взрослого населения основные нераскрытые вопросы лежат в области их социальной дезадаптации и стигматизации, то для возрастозависимых эпилептических процессов детства, в той или иной степени сопряженных с нарушением как психичес-

кого, так и моторного развития, на первый план выходят вопросы возможности первичной и вторичной профилактики таких нарушений посредством допустимых методов физической и социально-психологической реабилитации. Мы полагаем, что главным принципом немедикаментозного лечения и реабилитации пациентов детского возраста с эпилепсией должно быть сочетание биологического (физического) и психосоциального методов воздействия, в основе которых лежит использование механизмов адаптации и компенсации, а также динамическая оценка адекватности указанных мероприятий и возможность их расширения с учетом индивидуальных особенностей пациента [2].

Основополагающими предпосылками к адекватной реабилитации пациентов с различными формами эпилепсии являются своевременная диагностика заболевания и выявление особенностей его клиники и течения, а также назначение оптимального медикаментозного противоэпилептического лечения. В этом аспекте основной проблемой, с которой сталкивается эпилептология детского возраста, является

прежде всего многообразие клинических проявлений данного заболевания и полярная направленность его течения по вариантам исхода. Весьма значимым препятствием для назначения эффективной противозипилептической терапии является ограничение к применению некоторых препаратов у детей младших возрастных групп [2]. В связи с этим лечение и реабилитация при помощи физического воздействия пациентов детского возраста с установленной формой эпилептического процесса, особенно в случае злокачественного его течения, приобретает чуть ли не первостепенное значение для их последующего максимально своевременного физического и психического развития и функционирования.

Стоит отметить, что в отличие от психосоциальных и педагогических методов, физиотерапевтические способы редко применяются для лечения и реабилитации последствий эпилепсии и судорожных состояний у детей, особенно в активной фазе заболевания. Тем не менее в некоторых клиниках различные методы физиотерапевтического воздействия, такие как диадинамические токи (ДДТ), назальный седуксен-электрофорез, электросон, гальванический воротник по методике А. Е. Щербака, ультрафиолетовое облучение (УФО), йодобромные и радоновые ванны, магнитолазеротерапия, применяются в комплексной терапии эпилептических приступов и реабилитации последствий патологического функционирования пароксизмально-измененной центральной нервной системы (ЦНС).

Теоретической основой медицинской реабилитации является концепция последствий болезни, разработанная экспертами ВОЗ и представленная в виде «Международной классификации нарушений, ограничений трудоспособности и социальной недостаточности» [3]. Концептуальная модель последствий болезни позволяет наметить следующие точки приложения реабилитации: воздействие на первый уровень последствий — восстановление функции, на второй, организменный, — восстановление критериев жизнедеятельности, и на третий уровень — социальное восстановление больного [4].

В данной статье рассматриваются некоторые методы физической реабилитации, допустимые к применению у пациентов детского возраста с эпилепсией и способствующие, по нашему мнению, максимально возможному

восстановлению утраченных функций и повышению качества жизни индивидов. Методы физиотерапии, используемые при лечении эпилепсии и реабилитации ее последствий, условно можно разделить на несколько групп с учетом ведущего вида энергии (механическая, электрическая, световая и др.) и локализации воздействия.

По направленности все физиотерапевтические методики, применяемые при эпилепсии, можно разделить на лечебные (оказывающие противозипилептическое действие) и реабилитационные (направленные на ликвидацию последствий эпилепсии на организм пациента). Следует отметить, что для большинства физиотерапевтических методик характерным является сочетание этих действий. Ниже приведена характеристика основных методов физического воздействия, применяемых при эпилепсии.

### Механотерапия

Необходимо отметить, что исследования, которые посвящены изучению биофизических и физиологических закономерностей влияния физических методов реабилитации (в том числе массажа и иглорефлексотерапии) на ЦНС и организм в целом, отстают от их практического применения, ввиду чего существующие методические рекомендации зачастую носят эмпирический характер [5].

В основе механизма воздействия на нервную систему механического раздражения, наносимого на кожу пациента, лежит рефлекторно-сегментарный принцип изменения вегетативной иннервации и сложнорефлекторные безусловные реакции, основанные на функционировании различных отделов центральной и периферической нервной системы. Иными словами, этот метод рефлекторной терапии основан на многоступенчатом нейрогуморальном процессе. Установлено, что в зависимости от характера раздражителя, места приложения, площади, интенсивности и скорости такого воздействия степень раздражительных процессов может носить диаметрально противоположный характер [7]. Так, согласно классическим представлениям, различают местную, сегментарную и общую реакции организма на локальное механическое воздействие. В основе местной реакции лежит аксон-рефлекс, влияющий на изменение сосудистого тонуса в месте воздействия и частичную гибель клеток, что приводит



к образованию продуктов белкового распада, стимулирующих биологические процессы. В мягких тканях образуются биологически активные вещества типа норадреналина и ацетилхолина, которые способствуют возникновению и проведению нервных импульсов. Сегментарная реакция — это рефлекторный ответ организма в пределах соответствующего сегмента спинного мозга. Общая реакция складывается из нейрофизиологических, нейрогуморальных сдвигов в результате передачи потока импульсов в мозговой ствол, ретикулярную формацию, подкорковую область и кору головного мозга и проявляется в усилении процессов торможения или возбуждения в ЦНС. Таким образом, в механизмах действия физиотерапевтического воздействия лежат основные закономерности сложнорефлекторных реакций, приводящих к равновесию основных нейровегетативных соотношений с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных функций организма.

Применение массажа при эпилепсии до сих пор является спорным и неоднозначным. Существуют данные, указывающие на нежелательность его использования при судорогах [2]. И все же стоит отметить, что массаж является весьма эффективным средством, корригирующим метаболические и ишемические нарушения в ЦНС посредством улучшения кровообращения и при адекватном использовании не вызывающим побочных эффектов. Так, исследование, проведенное на более чем 1000 пациентов первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС, в том числе с судорожным синдромом, в центре восстановительной медицины и реабилитации г. Омска, показало высокую эффективность разработанной оригинальной методики ручного массажа релаксирующей направленности в области соединительнотканых структур в отношении улучшения функционального состояния регуляторных систем в организме. У детей улучшилась адекватная реакция на окружающую среду, отмечалась положительная динамика неврологической симптоматики, значительно снижались проявления гипоксии головного мозга, индекс напряжения систем адаптации и нормализовался цикл «сон — бодрствование». Отрицательного влияния массажа на судорожные приступы отмечено не было [5]. В 2011 г. опубликованы результаты медико-социальной

реабилитации 30 пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП), в структуре заболевания которых отмечалось наличие симптоматических эпилептических приступов [6]. На момент проведения медико-социальной реабилитации пациентам с медикаментозной ремиссией от 2 до 8 мес корректировали дозу принимаемых препаратов в сторону некоторого увеличения. Физические методы реабилитации двигательных нарушений (лечебную физкультуру с кинезотерапией и с использованием позиционеров, методы ортопедической коррекции, физиолечение, динамическую проприоцептивную коррекцию) начинали в «щадящем» режиме с постепенным увеличением нагрузки. Были получены положительные результаты в двигательной, психоэмоциональной сфере и коррекционной речевой функции [6]. Выбор методики массажа является одним из ключевых факторов, определяющих решение о включении его в процесс комплексной реабилитации детей с двигательными нарушениями и сопутствующей эпилепсией.

#### **Методы воздействия на точки акупунктуры (рефлексотерапия)**

Одной из наиболее известных методик этой группы является иглорефлексотерапия. Данный метод оказывает комплексное лечебное и реабилитационное воздействие на организм пациента. Лечебное влияние заключается в стимуляции синтеза гормонов стероидного ряда (адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов). Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) способны оказывать прямое (путем снижения уровня возбуждения в клетках головного мозга через влияние на мембранные каналы и рецепторы и регуляцию синтеза определенных нейромедиаторов) и опосредованное (положительное влияние на процессы созревания нейронов головного мозга, а также нивелирование стимулирующего влияния на процессы возбуждения со стороны различных биологически активных веществ) действие на процессы эпилептогенеза [8]. Реабилитационное воздействие сводится к вышеописанному рефлекторно-опосредованному механизму, посредством которого кора головного мозга через ретикулярную формацию получает афферентную импульсацию, способствующую нормализации процессов возбуждения и торможения [9].

На основании имеющихся сведений об эффективности применения иглорефлексотерапии при судорогах в восточной рефлексотерапии Г. Б. Долгих получены положительные результаты при проведении исследования по терапии судорожных состояний у детей с использованием воздействия на акупунктурные точки с помощью электромагнитного излучения (ЭМИ) и лазерорефлексотерапии [10]. Автор установил эффективность воздействия на биологически активные точки низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) инфракрасного диапазона ( $\lambda=0,89$  мкм) с импульсной мощностью 4—6 Вт, частотой импульсов 80 Гц и 150 Гц, магнитной индукцией 25—50 мТл, время воздействия на БАТ составляет 20—30 с, за 1 сеанс используется до 6 точек. Продолжительность процедуры не более 2—3 мин, до 10—12 процедур на курс [11].

Другим способом пунктурного воздействия, допустимого и эффективного при лечении эпилепсии, является электропунктура. Так, доступным и неинвазивным способом лечения эпилепсии является чрескожная аурикулярная стимуляция блуждающего нерва [12]. Данный метод, являясь лечебным, позволяет сократить число приступов, но не приводит к их полному исчезновению.

#### **Электротерапия (биорезонансное физиотерапевтическое воздействие, транскраниальная терапия гальваническим и импульсными токами, УВЧ-терапия)**

В основе биорезонансных явлений лежит синхронизация ритмических характеристик физического фактора с биологическими ритмами различных органов и систем посредством сообщения им адекватной для их функционирования частоты при стабилизации интенсивности воздействия [13]. Для пациентов психоневрологического профиля определена корреляция между биоэлектрическими ритмами клеток головного мозга и показателями их психического здоровья (когнитивно-мнестическая функция). На основе этой зависимости разработаны комплексные методы биорезонансного физиотерапевтического воздействия с использованием параметров ЭЭГ при эпилепсии, нарушениях сна, травматических повреждениях ЦНС, инсультах и т. д., направленные на коррекцию измененного функциони-

рования клеток и структур головного мозга при помощи устройств, трансформирующих патофизиологические параметры в физиологические [14].

К примеру, электросонотерапия — один из методов импульсного электрического воздействия на ЦНС, в результате которого организм изменяет свое функциональное состояние на таковое, приближенное к физиологическому сну. Принцип действия электросонотерапии заключается в рефлекторном ответе ЦНС на раздражающее действие электродов на кожные рецепторы и импульсное распространение токов вдоль сосудов и нервных волокон. Под влиянием данного физиотерапевтического метода восстанавливается вегетативный и гуморальный гомеостаз и нормализуются тормозно-возбудительные процессы в ЦНС. Кроме того, под влиянием электросонотерапии активируется выработка эндорфинов в лимбических структурах головного мозга, оказывающих наравне с анальгезирующим и седативный эффект [15].

Экспериментальные исследования показали, что эффект импульсных токов разных частот, применяемых для электросонотерапии, прежде всего зависит от состояния липидного компонента мембран клеток ЦНС. Так, у здоровых животных импеданс (емкость и электрическое сопротивление) нервной ткани выше, чем у подвергнутых стрессу или при гиперлипидемии, поэтому на последних импульсные токи частотой 1000 Гц влияют более выражено, тогда как при частотах 10 Гц и 100 Гц электрический ток вызывает лишь поляризацию клеточных мембран нейронов коры и, распространяясь по межклеточному пространству, может достигать более глубоких структур мозга и способствовать активации гормональных систем. Однако отмечено, что ток частотой 100 Гц вызывает чрезмерную активацию, которая выражается в снижении регуляторного влияния со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. При снижении импеданса нервной ткани, которое имеет место при эпилептических процессах, импульсный ток частотой 10 Гц может оказывать раздражающее действие на клетки ЦНС в виде включения центральных регуляторных механизмов гормональных систем, значимость которых (в частности, гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы) в формировании саногенетических противозэпилептических механизмов описана выше. О справедливости

такого предположения свидетельствует повышение уровня кортикостероидов и снижение концентрации тиреоидных гормонов, тестостерона и инсулина в крови, вызванных стрессом и гиперлипидемией, при применении тока частотой 10 Гц [13].

В последнее десятилетие в педиатрической неврологической практике стали активно применять новый вариант гальванизации — транскраниальную микрополяризацию. Этот метод трансцеребральной физиотерапии, разработанный в НИИ экспериментальной медицины РАМН, основан на использовании постоянных токов малой интенсивности, избирательно направленных на различные структуры головного мозга. У пациентов с наличием судорожных приступов при проведении транскраниальной микрополяризации локализация электродов следующая: анод — задневисочная проекция, катод — теменная проекция одноименного полушария. В случае наличия на ЭЭГ генерализованной судорожной активности электроды располагаются на обоих полушариях; при выявлении очага эпилептической активности в каком-либо из полушарий проводится микрополяризация противоположного полушария. На фоне положительной клинической динамики в процессе транскраниальной микрополяризации у пациентов с эпилептическими приступами наблюдается улучшение электроэнцефалографической картины. Причем улучшение ЭЭГ-показателей может иметь место уже после 3 процедур микрополяризации, что выражается в уменьшении эпилептиформных изменений (снижение генерализованной пароксизмальной активности, а также количества и амплитуды одиночных спайков и эпилептических комплексов). Данные неврологического осмотра после курса микрополяризационных воздействий свидетельствуют о снижении количества припадков от 2 до 10 раз по сравнению с исходными показателями. Необходимо подчеркнуть, что постепенное снижение эпилептических приступов можно наблюдать не только в ходе лечебного курса транскраниальной микрополяризации, но еще некоторое время после окончания процедур (в течение 5—10 дней). [16]

Ультравысокочастотная (УВЧ) терапия представляет собой лечебное воздействие электрической составляющей переменного электромагнитного поля высокой и ультравысокой частоты, ее использование возможно с первых

дней жизни ребенка. В результате УВЧ-терапии усиливаются пролиферативные процессы соединительнотканых элементов, усиливается поступление в очаг воспаления различных иммунных тел и других защитных клеток ретикулоэндотелиальной системы, существенно усиливается кровоток и лимфообращение. Активация эндокринной системы стимулирует гормонсинтетические процессы в корковом веществе надпочечников [17]. Согласно данным литературы, способ эффективен, безопасен, доступен, экономически целесообразен, может быть применен у пациентов любого возраста и приводит к снижению числа приступов без изменения схемы лечения или введения новых лекарственных средств [18].

Положительное влияние на снижение частоты и выраженности эпилептических приступов также оказывают сочетанное лечебное воздействие синусоидальными модулированными токами на симпатические узлы шеи и трансорбитальный ГОМК-электрофорез у детей с височной эпилепсией за счет положительной динамики биоэлектрической активности мозга и улучшения кровообращения [19].

### Магнитотерапия

Воздействие магнитного поля на головной мозг людей, больных эпилепсией, неоднократно описывалось в публикациях второй половины XX века [20—23]. На основании исследований в 2003 г. запатентован способ лечения эпилепсии магнитным полем: воздействие на головной мозг переменным магнитным полем индукцией 15—25 мТл, 1 раз в день в течение 20—40 мин, 8—10 раз по схеме: 3 дня ежедневно, день перерыва, 3 дня ежедневно, день перерыва, 2—4 дня ежедневно, что позволяет повысить эффективность противоэпилептической терапии. Авторами также предложено использование данного способа в качестве монотерапии при непереносимости медикаментозного воздействия. Противопоказаниями к применению данного способа являются наличие в зоне воздействия магнитным индуктором объектов из металла и онкологические заболевания головного мозга [24].

Транскраниальная магнитная стимуляция — один из доказанных и перспективных методов диагностики, лечения и реабилитации детей и взрослых с заболеваниями нервной системы. Основой метода является регистрация

моторных вызванных потенциалов в сочетании с электронейромиографией, оценка баланса коркового возбуждения и торможения и последующее воздействие на повышенную возбудимость коры головного мозга. Физиологической основой метода является деполяризация мембраны нервной клетки вследствие генерации электрического поля в глубине тканей [25]. Опубликованные в настоящее время данные с учетом всех ограничений позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности C (вероятно эффективный) низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса при его расположении в коре или непосредственной близости от корковой дисплазии [26]. Проведенная в 2009—2010 гг. научно-исследовательская работа по применению магнитотерапии в комплексном лечении пациентов с эпилепсией позволила установить, что воздействие на головной мозг импульсного магнитного поля, соответствующего по частоте основному ритму мозговой биоэлектрической активности, оказывает нормализующее влияние на функциональное состояние головного мозга у лиц с эпилепсией и способствует более быстрому достижению положительного клинического эффекта проводимой противосудорожной терапии, позволяя снизить дозы противосудорожных препаратов [27].

### Лазеротерапия

Низкоинтенсивная магнитолазерная терапия способствует улучшению адаптационных свойств всего организма, включая структуры головного мозга. При воздействии лазерной терапии на ЦНС перестраивается биоэлектрическая активность головного мозга, корректируется нейромедиаторное взаимодействие, повышается неспецифическая резистентность и активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Ранее считалось, что антигипоксическое влияние лазерной терапии может приводить к образованию эффекта гипероксии, чреватого оказанием стимулирующего действия на пароксизмальную активность клеток головного мозга. В связи с этим разработана особая, преимущественно реабилитационная, методика лазерной терапии для пациентов с эпилепсией: использование квантовой гемотерапии при мощности излучения инфракрасного спектра 25%, экспозиции по 10 мин симметрично, на проце-

дуру и одновременно с этим — контактного способа воздействия импульсным ИК-лазером на области крупных сосудисто-нервных пучков на шее с обеих сторон, орбитальные и височные области последовательно, при импульсной мощности 4—3 Вт и частоте следования импульсов (также последовательно) 50 Гц и 1000 Гц на каждую зону, экспозицией 8—15 с при каждом воздействии. Кратность сочетанных процедур — 1 раз в неделю в течение 1—2 мес [28]. В другом опубликованном исследовании при проведении магнитной лазерной терапии на область шейных вегетативных ганглиев у пациентов детского возраста с абсансной эпилепсией достоверно была установлена оптимизация функции неспецифических структур мозга за счет нормализации индекса альфа-ритмов при проведении ЭЭГ-обследования [29].

### Фототерапия

Существует несколько патофизиологических точек приложения фототерапевтического метода воздействия, благодаря которым данный метод физиотерапии может стать эффективным в лечении и реабилитации пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Во-первых, фотостимуляция играет важную роль в продукции и регулировании мелатонина и витамина D, которые непосредственно и опосредованно влияют на пороговые значения возникновения возбуждения в клетках головного мозга. Во-вторых, установлены сезонные колебания частоты и выраженности эпилептических приступов: их учащение и усугубление отмечаются в осенне-зимний период, что также связано со снижением в крови уровня мелатонина и, соответственно, снижением его влияния на подавление возбуждения в клетках ЦНС. Некоторые эпидемиологические исследования указывают на более низкую распространенность эпилепсии в Южной Европе по сравнению со странами Северной Европы. В-третьих, фототерапия является признанным медицинским средством для лечения депрессии за счет влияния на моноаминергические системы и синтез серотонина, дофамина и норадреналина — веществ, влияющих не только на эмоциональную сферу, но и на эпилептогенез [30].

Кроме того, существуют публикации, посвященные взаимосвязи происхождения эпилептических расстройств и нарушений иммунной системы организма. Так, П. А. Темин установил



причинно-следственную связь между иммунологическими нарушениями и развитием фармакологической резистентности у пациентов с эпилепсией [31]. П. Т. Григорук исследовал применение фототерапии аппаратом «Биоптрон» в комплексной терапии пациентов с эпилепсией в возрасте от 11 до 70 лет. При этом автор разработал модификацию классического способа применения данного аппарата. Так, поляризованный свет было решено направлять на область проекции сонных артерий над грудинно-ключичным сочленением. В результате проведенного исследования отмечено снижение частоты и выраженности приступов у подавляющего большинства пациентов [32].

### Гидро- и бальнеотерапия

Гидротерапия — это применение пресной воды в виде ванн, душей, обливаний, плавания в бассейне. Бальнеотерапия — использование искусственно приготовленных и природных минеральных вод с целью лечения, профилактики, реабилитации. В основе действия гидро- и бальнеотерапии лежат температурный, химический и механический факторы.

Водные процедуры запускают в организме целый каскад ответных реакций со стороны кожи, сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и мышечной систем, активируют теплообмен и окислительно-восстановительные процессы. Рецепторы кожи, слизистых оболочек, внутренних органов и сосудов активно транслируют эфферентные импульсы в соответствующие участки коры головного мозга, отвечающие за восприятие и обобщение данных сигналов. Нервно-рефлекторный механизм водолечебной процедуры подкрепляется гуморальным действием, обусловленным раздражением периферических рецепторов кожи и слизистых оболочек химическими веществами, активностью водной среды. Предпочтительнее использовать индифферентные (34—37°C) и теплые (38—39°C) водные процедуры, так как это приводит к усилению процессов торможения в коре головного мозга и возникновению анальгезирующего и седативного действия, снижению мышечного тонуса [33].

Особое значение для реабилитации пациентов с патологией нервной системы приобретает использование минеральных вод в виде ванн. Так, хлоридные натриевые и йодобромные ванны оказывают обезболивающее и се-

дативное действие за счет влияния на проводимость нервной системы и усиления торможения в ЦНС. Кроме того, хлоридные натриевые, йодобромные и сероводородные ванны оказывают положительный эффект не только на нервную систему, но и на сердечно-сосудистую, улучшая процессы микроциркуляции во всех тканях и органах, способствуя расширению сосудов и улучшению оксигенации в том числе и структур головного мозга. Радоновые ванны могут оказывать сходный положительный эффект на состояние пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии за счет ионизирующего излучения, образующегося в результате распада в кожных покровах радона и его изотопов. Кислородные, углекислые и азотные ванны помимо активизации процессов торможения в ЦНС оказывают и умеренное вазотоническое действие [34].

Плавание, бесспорно, является одним из наиболее эффективных и безопасных способов реабилитации посредством двигательной активности. Этот вид физической активности способствует улучшению работы всех систем организма, прежде всего сердечно-сосудистой и дыхательной, и оказывает несомненное положительное влияние на функцию ЦНС, снижая ее излишнюю возбудимость [35].

Как известно, варианты двигательной деятельности в плавании различаются по уровню физических нагрузок и времени, затрачиваемому на занятия. В зависимости от задач реабилитационной программы в каждом индивидуальном случае занятия можно условно отнести к рекреативному, оздоровительному, кондиционному, адаптивному или спортивному плаванию [36].

Вопросы обучения плаванию детей с отклонениями в состоянии здоровья как значимой реабилитационной методики упоминались в научных публикациях начиная с прошлого столетия. Так, Э. П. Бебриш с 1963 г. по 1973 г. проводил исследования с учащимися вспомогательной школы, в процессе которых было установлено, что у детей с нарушением интеллекта, занимающихся плаванием, разница в темпе движений по сравнению с нормальными детьми минимальна, а у детей с осложненной формой олигофрении после нескольких лет занятий плаванием темп движений приближается к таковому у детей с легкой степенью умственной отсталости. Посредством проведения различных тестов также было определено, что у

занимающихся плаванием учеников вспомогательной школы улучшалась координация движений и легче усваивались сами движения и достигалась их автоматизация [37]. В исследованиях Г. Д. Горбунова, посвященных изучению влияния плавания на процессы внимания и памяти, отмечено значимое улучшение психомоторики у пловцов по сравнению с лицами, не получающими такого вида физической нагрузки [38]. Д. Ф. Мосунов, В. Г. Сазыкин в своих исследованиях, посвященных изучению влияния плавания на организм детей с ограниченными возможностями и отклонениями различной тяжести и степени патологии (олигофрения, эпилепсия, гемипарез, микроцефалия, гидроцефалия и др.), доказали возможность обучать плаванию детей с разнообразными комплексами отклонений от нормы не только в специальных лечебных бассейнах при поликлиниках или стационарах, но и в крытых и открытых спортивных плавательных бассейнах [39]. В более поздних работах авторы доказали принципиальную возможность обучения плаванию ребенка с любыми нарушениями и поражениями с целью повышения уровня физического, интеллектуального и психического развития [40].

### **Гипобарическая гипоксическая адаптация**

Интервальная гипоксия оказывает значительное влияние прежде всего на нервную систему. Нервная ткань является наиболее чувствительной к гипоксии, однако контролируемое гипоксическое воздействие способно вызывать ряд положительных эффектов с ее стороны. Одним из проявлений адаптации является улучшение мозговой гемодинамики, которое связано с увеличением синтеза оксида азота и количества функционирующих капилляров в головном мозге, а также гипертрофия нервных и глиальных клеток в головном мозге. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в коре головного мозга. У адаптированного к гипоксии организма отмечается более быстрая выработка и сохранение новых условных рефлексов, а также более быстрый переход приобретенных навыков из кратковременных в долговременные, улучшение психоэмоционального состояния и когнитивно-мнестических функций. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что у адаптированного к гипоксии организма повышается порог судорожной готовности, что, вероятнее всего, связано с усилением вас-

куляризации мозга и увеличением уровня антиоксидантной защиты [41].

Вышеуказанные изменения достигаются путем постепенного приучения (тренировки, адаптации) организма к дефициту кислорода. Существует два метода гипоксических тренировок: нормобарический и гипобарический. Нормобарическая гипоксическая адаптация проводится при нормальном барометрическом давлении с пониженным парциальным давлением кислорода в газовой смеси. При гипобарической гипоксической тренировке гипоксия сочетается с гипобарией, что может осуществляться в искусственных условиях (нахождение в барокамере) [42].

Опыт применения гипобарической гипоксической адаптации в лечении ряда неврологических заболеваний у детей показал его высокую эффективность в качестве дополнительного средства лечебного и реабилитационного воздействия при тиках, детских церебральных параличах, эпилепсии. Использование данного метода при лечении труднокурабельных форм эпилепсии у детей, особенно сопровождающихся нарушением психического и моторного развития, позволяет улучшить эффективность противосудорожной терапии у значительного числа пациентов не только в плане снижения числа приступов, но и улучшения психоэмоционального состояния. Эффект от проведения гипобарической гипоксической адаптации наступает в сроки от 1 нед до 1 мес после окончания курса [43].

### **Музыкотерапия**

Музыкотерапия является одним из современных направлений в биорезонансном терапевтическом воздействии. В эксперименте установлено, что наиболее выраженное реабилитационное воздействие оказывают мелодические произведения, где преобладают низкочастотные сигналы длительностью 10—20 с, в том числе и вальсовые мелодии, совпадающие с частотой дыхания (0,3 Гц), а также музыкальные фразы длительностью 1—3 мин и еще более длительные (20—30 мин) музыкальные циклы. Считается, что характер используемого музыкального произведения, воздействия «электромагнитной музыки» может оказывать как возбуждающее, так и тормозящее влияние на регуляторные центры организма или его периферические структуры, обеспечивая гармо-

низацию функциональных возможностей организма. Проведенные исследования доказали возможность применения музыкально-модулированного электрического тока в качестве адекватного физиологического раздражителя, способствующего расширению оперативных и регуляторных возможностей ЦНС на базе активации биосинтетических и микроциркуляторных процессов [13]. Данная методика доказала свою безопасность и достаточную эффективность при различных судорожных приступах у пациентов с эпилепсией.

Таким образом, распространенное до сих пор среди врачей мнение о том, что активная физиотерапевтическая реабилитация пациентов с эпилепсией приводит к повышению риска провокации приступа, вследствие чего она должна быть ограничена, является в большей степени данью традиции, чем результатом научных исследований. Физиотерапия при эпилепсии исключительно с целью понижения возбудимости ЦНС также представляет собой искусственное сужение возможностей большого числа перспективных методов реабилитации. Назначение различных ее методов воздействия с целью нормализации обменных процессов в нервной ткани и снижения эпилептогенной активности головного мозга наряду с их стимулирующим влиянием позволяет увеличить эффективность проводимой противосудорожной терапии и повысить качество жизни пациентов с эпилептическими приступами.

Изучение возможностей физиотерапевтической реабилитации пациентов с эпилепсией представляется актуальным и перспективным направлением, находящимся в состоянии становления и требующим проведения исследовательских работ с целью выявления эффективности и безопасности различных методов и формирования доказательной базы [44].

#### Контактная информация:

Шалькевич Леонид Валентинович — зав. кафедрой детской неврологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;

e-mail: shalkevich\_@tut.by.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. В. Ш., А. И. К.

Сбор и обработка материала: А. В. В., А. И. К., Ю. В. М.

Написание текста: Л. В. Ш., А. В. В., А. И. К., Ю. В. М.

Редактирование: Л. В. Ш., А. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Zenkov L. R. *Treatment of epilepsy. The reference guide for doctors.* M.; 2001. 232 s. (in Russian)
2. Prusakov V. F., Utkuzova M. A., Belousova M. V. *et al.* *Epilepsy at children: current, forecast and questions of rehabilitation.* *Psikhologia. Neurologia.* 2009; 6(38): 27—30. (in Russian)
3. *International classification of violations, decrease in working capacity and social insufficiency.* M.; 1982. 187 s. (in Russian)
4. Onegin E. V. *An algorithm of the organization of service of rehabilitation of children with perinatal defeats of nervous system in the conditions of the regional center.* *GGMU zhurnal.* 2005; 1: 75—80. (in Russian)
5. Tikhonov S. V., Kalinina I. N., Polustruyev A. V. *Method of manual massage of the relaxing orientation for children with consequences of perinatal damage of the central nervous system.* *Omskiy nauchnyy bulletin.* 2011; 5(101): 188—90. (in Russian)
6. Medetbekova Zh. A. *Features of rehabilitation of children with epileptic attacks.* *Vestnik AGIUV.* 2011; 32—3. (in Russian)
7. Likhberman B. V. A. E. *Shcherbak and his contribution to the Soviet physical therapy.* *Voprosy kurortologii, fisioterapii i lechebnoj fizicheskoy kultury.* 1963; 5: 12—15. (in Russian)
8. Griffin D., Okheda S., ed. *Physiology of endocrine system.* M.: Binomial. Laboratory of knowledge; 2008. 496 s. (in Russian)
9. Usova M. K., Morokhov S. A. *Short guide to acupuncture and cauterization.* M.: Medicine; 1974. 145 s. (in Russian)
10. Luvsan Gavaa. *East reflexotherapy: sketches of methods.* Novosibirsk: Nauka; 1991. 432 s. (in Russian)
11. Dolgikh G. B. *Use of reflexotherapy in complex treatment of convulsive states at children.* *Alternativnaya meditsina.* 2007; 1: 20—3. (in Russian)
12. He W., Wang X. Y., Zhou L., et al. *Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial.* *Trials.* 2015; 16: 371.
13. Zubkova S. M. *Physiological fundamentals of bioresonant physical therapy.* *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya.* 2013; 1: 3—10. (in Russian)
14. Chernikova L. A., *Rehabilitation of patients survived stroke: role of physiotherapy.* *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya.* 2005; 2: 3—9. (in Russian)
15. Orekhova E. M. *Low-frequency pulse electrotherapy of a hypertension: autoref. diss.... dr. of medical sciences.* M.; 1990. (in Russian)
16. Shelyakin A. M., Preobrazhenskaya I. G., Bogdanov O. V. *Mikropolarisational therapy in childish neurology.* M.: «Medkniga»; 2008: 118. (in Russian)
17. Bogolyubov V. M., Ponomarenko G. N. *General physical therapy: Textbook.* 3 prod., reslave. M, SPb.: SLP; 1998: 139—46. (in Russian)
18. Bogoljubov V. M., Ulaschik V. S. *Combination and association of various physical faktors.* *Fizioterapiy, balneologiy i reabilitatsiya.* 2004; 5: 39—46. (in Russian)
19. Yaverbaum N. P., Yasnogorsky V. G. *Physical methods in complex treatment of patients with epilepsy: methodical recommendations.* Irkutsk; 1981. 14 s. (in Russian)
20. Rybina I. Ya. *Use of constant magnetic fields in the course of treatment of patients with epilepsy (clinical, EEG-*



and ESKOG-kontrol). *Modern methods of a research and treatment of patients with epilepsy: collection of scientific works.* SPb.; 1989: 89—93. (in Russian)

21. Bogolyubov V. M. *Balneology and physical therapy.* M.: Medicine; 1985: t. 1: 472—5. (in Russian)

22. Gustson P. P. Use of constant magnetic field in treatment of generalized convulsive epileptic seizures. *Actualnye voprosy neurologii i neirokhirurgii: tezisy doklada III s'ezda nevrologov, neirokhirurga i psichiatrov Estonskoy SSR.* Tallinn. 1989; 1: 58—9. (in Russian)

23. Karlov V. A. Impact of magnetic field on bioelectric activity of a brain of healthy people and patients with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S. S. Korsakova.* 1996; 2(96); 54—8. (in Russian)

24. Sparrows S. V., Shprakh V. V., Starodubtsev A. V. *Method of treatment of epilepsy with magnetic field.* Patent 99109669/14, RF; 2010. (in Russian)

25. Yevtushenko S. K., Kazaryan N. E., Simonyan V. A. Application of a method of transcranial magnetic stimulation in clinical neurology. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskij zhurnal.* 2007; 5(15): 119—26. (in Russian)

26. Chervyakov A. V., Poydasheva A. G., Korzhova Yu. E. *i dr. Modern therapeutic opportunities of rhythmic transcranial magnetic stimulation in treatment of diseases of nervous system.* RMZh. 2014; 22: 1567.

27. Dokukina T. V., Makhrov M. V., Smolskaya I. V. *i dr. SRP Application of magnetotherapy in complex treatment of patients with epilepsy.* *Dostizheniya medicinskoj nauki Belarusi, vipusk 15;* 87—9. 2009—2010. (in Russian)

28. Bogoljubov V. M. State and future of studying magnet fields biologic and therapeutic effects. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury.* 1981; 4: 4—5. (in Russian)

29. Kravtsova E. Yu., Kravtsov Yu. I., Shevchenko K. V. *Magnetolaser therapy in correction of adaptive opportunities of a brain at children with absanse epilepsy.* *Aspects of balneology, physical therapy and medical physical culture.* 2014; 2: 25—8. (in Russian)

30. Baxendale S. A. *Light therapy as a treatment for epilepsy.* *Med. Hypotheses.* 2011; 5(76): 661—4.

31. Temin P. A., Stefani D. V., Vinogradova T. V., *i dr. Immunological aspects of epilepsy.* In: book «Diagnostics and treatment of epilepsy at children». M.; 1997. (in Russian)

32. Grigoruk P. T. *Complex treatment of epilepsy with use of the polarized device light Bioptron.* *Materials of the Anniversary scientific and practical conference devoted to*

*the 5 anniversary of activity of Zepter-International in Ukraine.* Kiev: ZEPTER publishing house; 1999: 48—51. (in Russian)

33. Smirnova L. E., Kotlyarov A. A., Aleksandrovsky A. A. *i dr. Methods of rehabilitation of patients with cardiovascular diseases.* Saransk; 2007. (in Russian)

34. Volotovskaya A. V. *Medical physical factors as SPA therapy basis.* *Meditsinskie novosti.* 2012; 12: 50—3. (in Russian)

35. Fetisov A. M., Saykin S. V. *Swimming in complex rehabilitation and socialization of children with limited opportunities and deviations in the state of health.* *Socialno-ekonomicheskie javleniya i process.* 2014; 9(12): 341—7. (in Russian)

36. Bulgakova N. Zh., Morozov S. N., Popov O. I. *Improving, medical and adaptive swimming: studies for students of a high-school.* M.: Izdat. Akademiya center; 2005. (in Russian)

37. Bebrish E. P. *Some features of physical development of mentally retarded pupils.* *Defektologiya.* 1976; 4: 29—32. (in Russian)

38. Govbuna G. D. *Influence of physical activities on mental processes (on materials of a research of swimmers): autoref. diss.... edging. teach. sciences.* L.; 1967. (in Russian)

39. Mosunov D. F. *Problems of adaptive swimming. Chelovek i ego zdorovie: tezicy. Mezhdunar. congressa.* SPb.; 1997: 189. (in Russian)

40. Mosunov D. F., Sazykin V. G. *Overcoming critical situations when training in swimming of the disabled child: studies. grant. M.;* 2002. 149s. (in Russian)

41. Shalkevich L. V., Kulikova V. V. *Hypoxemic adaptation as method of treatment of neurologic diseases.* *Ukrainskiy medichniy almanakh.* 2014; 2(17); 148—51. (in Russian)

42. Meerson F. Z., Tverdokhlib V. P., Boev V. M. *Adaptation to a periodic hypoxia in therapy and prevention: management.* M.: Science; 1989. 70 s. (in Russian)

43. Shalkevich L. V., Lappo O. G., Kozyro V. I. *Hypobaricheskaya hypoxemic adaptation in treatment of epilepsy at children. Topical issues of pediatrics and surgery: Region materials of scientific-research conference devoted to the 35 anniversary of BONDS "The Minsk regional children's clinical hospital".* Minsk: Zimaletto; 2010: 145—6. (in Russian)

44. Mikhaylov V. A. *Epilepsy: stigmatization, quality of life and rehabilitation of patients.* *Nevrologicheskij vestnik.* 2007; 3: 135—6. (in Russian)

Поступила 21.04.17.



О. Р. АНИСКЕВИЧ, О. А. ЮДИНА, А. Ф. ПУЧКОВ

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АНГИОСАРКОМЫ СЕРДЦА**

Городское клиническое патологоанатомическое бюро Минска, Минск, Беларусь

*Первичные злокачественные новообразования сердца являются редкой патологией, однако, несомненно, обладают огромной социальной значимостью. Им подвержены, главным образом, лица молодого возраста; первичные опухоли сердца плохо выявляются, склонны к крайне агрессивному течению, могут длительно скрываться под маской разнообразных банальных кардиологических заболеваний. Опухолевая патология сердца сопряжена с большими затруднениями в диагностике и практически полным отсутствием возможностей радикального лечения, всегда за короткое время приводит к летальному исходу.*

*Важнейшими направлениями в изучении данной патологии являются как совершенствование методов диагностики, так и разработка новых подходов к терапии, способных обеспечить контроль течения заболевания вплоть до излечения. Это, безусловно, должно стать результатом тесного сотрудничества клиницистов и патоморфологов, обладающих соответствующей теоретической и практической подготовкой.*

**Ключевые слова:** ангиосаркома, опухоли мягких тканей, злокачественные опухоли сердца, иммуногистохимия.

*Primary malignant cardiac neoplasms are a rare pathology but undoubtedly have a huge social significance. They occur mainly in young people; primary heart tumors are poorly identified, are prone to an extremely aggressive course, and can be hiding under the guise of various common cardiac diseases for a long time. Tumor pathology of the heart is associated with great difficulties in diagnosis and almost complete lack of opportunities for radical treatment, always leads to the fatal outcome in a short time. The most important directions in the study of this pathology are known to be both the diagnostic methods improvement and new approaches to therapy development allowing provide control over the disease course until recovery. This, of course, should be the result of close cooperation between clinicians and pathologists who have appropriate theoretical and practical training.*

**Key words:** angiosarcoma, soft tissue tumors, malignant heart tumors, immunohistochemistry.

HEALTHCARE. 2018; 1: 13—18.

CARDIAC ANGIOSARCOMA IN PATHOLOGIST'S PRACTICE

O. R. Aniskevich, O. A. Yudina, A. F. Puchkov

Ангиосаркома — редкая мягкотканная саркома, одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей. Построена из эндотелиальных клеток, в той или иной степени сохраняющих способность к ангиогенезу [1]. Склонна к местным рецидивам и быстрому отдаленному метастазированию.

Н. А. Краевский определяет ангиосаркому как злокачественную незрелую опухоль сосудистого происхождения и указывает на отсутствие единого мнения относительно тождественности понятий «ангиосаркома», «злокачественная гемангиоэндотелиома» и «злокачественная гемангиоперицитомы» [2]. Отметим, что согласно классификации опухолей мягких тканей ВОЗ (2013) в рубрике «Злокачественные сосудистые опухоли» выделены две нозологические единицы: эпителиоидная гемангиоэндотелиома (9133/3) и ангиосаркома мягких тканей (9120/3) [3, 4]. Такие же нозологические единицы выделены ВОЗ в классификации опухолей сердца (в рубрике «Злокачественные опухоли сердца») и печени (в рубрике «Злокачественные неэпителиальные опухоли») [4—6].

На отсутствие четкого понимания и единства в определении ангиосаркомы указывал Д. И. Головин [7], отмечая, что в то время как одни исследователи «поставили знак равенства» между ангиосаркомой и гемангиоэндотелиомой, другие, напротив, отделяют ангиосаркому от гемангиоэндотелиомы, считая ее более злокачественной ангиопластической опухолью, в которой резко выраженные явления анаплазии могут затушевывать сосудистую природу. Автор подчеркивал, что, по А. В. Смольяникову, различие между гемангиоэндотелиомой и гемангиосаркомой заключается в степени анаплазии опухолевых клеток.

**Классификация**

Ранние классификации предполагали деление сарком на кругло-, веретено- и полиморфноклеточные, что отражало исключительно особенности их морфологического строения. Попытки же осуществления гистогенетической классификации были сопряжены с многочисленными ошибками, обусловленными ограниченностью возможностей метода световой

микроскопии при стандартных окрасках препаратов. Однако и применяемые сегодня методики иммуногистохимического типирования, ставшие уже обязательными, и достижения молекулярной генетики, хотя и позволили чрезвычайно расширить представления о саркомах и понимание их биологии, далеко еще не решили всех проблем диагностики и классификации этих новообразований [4].

Тем не менее, благодаря широкому применению иммуногистохимического метода и современным сведениям о гистогенезе опухоли, сегодня ангиосаркома, бесспорно, трактуется как опухоль с эндотелиальной дифференцировкой [8].

Напомним, что эндотелий, согласно общепринятым представлениям, рассматривается как производное эмбриональной мезенхимальной ткани. В соответствии с онтофилогенетической классификацией эпителиальных тканей Н. Г. Хлопина эндотелий относят к так называемому ангиодермальному типу эпителия. Подчеркивается, что многие исследователи рассматривают эндотелий как представителя группы соединительных тканей, с которыми его объединяет общий источник развития [9].

Классификация опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2013) в рубрике «Злокачественные сосудистые опухоли мягких тканей» выделяет две формы: эпителиоидную гемангиоэндотелиому и ангиосаркому мягких тканей [4]. Однако существуют представления, согласно которым данные новообразования не являются отдельными онкопатологическими формами, а представляют собой соответственно low-grade и high-grade формы одной опухоли [1, 8]. Другими же авторами эпителиоидная ангиосаркома рассматривается как вариант гистологического строения опухоли, наряду с веретеноклеточной и смешанной формами, по признаку преобладающего паттерна [10].

Классификация ВОЗ 2013 г. полностью отказалась от применения системы степеней злокачественности *National Cancer Institute* (NCI), признав более точной систему *Federation*

*Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) (табл. 1). Система FNCLCC предполагает оценку материала по трем параметрам: 1) степени дифференцировки (1—3 балла); 2) митотической активности (1—3 балла); 3) наличию и выраженности некрозов (0—2 балла). Общее количество баллов соответствует I (2—3 балла), II (4—5 баллов) или III (6—8 баллов) степени злокачественности. При этом сохраняется двухступенное деление на опухоли низкой (low-grade, что соответствует grade I) и высокой (high-grade, соответствующие grade II—III) степени злокачественности [4].

Нередко при описании ангиосарком встречается подразделение их на гемангио- и лимфангиосаркомы, в зависимости от происхождения соответственно из кровеносных и лимфатических сосудов. Говоря о правомерности такого подразделения, А. D. Nash подчеркивает, что оно основывается более на клинических особенностях опухоли, чем на морфологических. Сходная гистологическая картина, подтверждаемая иммуногистохимическими данными и результатами ультраструктурных исследований, указывает на общность происхождения этих опухолей. Ангиосаркома рассматривается как единая онкопатологическая форма, поскольку признаков, позволяющих выделить ее подтипы, нет, а строение опухоли определяется степенью дифференцировки [1, 11].

### Статистика

Ангиосаркома составляет около 1% от всех сарком [10]. Наиболее характерной локализацией является кожа, особенно в области головы и шеи (на нее приходится до 50% всех случаев ангиосаркомы и около 96% случаев ангиосаркомы кожной локализации [12]). Указывается на преобладание среди пациентов с ангиосаркомой белокожих мужчин [13], чаще в возрасте 70—80 лет [11]. По разным данным, отношение среди пациентов мужского пола к женскому составляет от 2 : 1 до 3 : 1. У детей встречается чрезвычайно редко [11],

Таблица 1

Системы классификации степени злокачественности NCI и FNCLCC

Система NCI		Система FNCLCC	
степень	форма	степень	форма
Grade I Grade II	Low-grade	Grade I	Low-grade
Grade III Grade IV	High-grade	Grade II Grade III	High-grade

обычно в возрасте старше 10 лет, а соотношение полов стремится к равенству [1].

Около 25% первичных новообразований сердца являются злокачественными. Среди них на саркомы приходится до 95%. Первичная ангиосаркома — наиболее частая нозологическая форма среди сарком сердца, ее доля — 25—40%. Около 90% первичных ангиосарком сердца локализуется в правом предсердии. Первичные саркомы сердца встречаются в популяции в 0,002—0,3% по данным аутопсий и в 0,15% по данным эхоКГ. Метастатическое поражение сердца наблюдается до 100 раз чаще, чем первичное [10, 14—20].

### Клинические особенности

Для ангиосаркомы сердца характерно латентное течение с поздним проявлением симптомов. В связи с этим от 66 до 89% пациентов имеют множественные метастазы на момент первичного обращения [20]. Клиническая симптоматика крайне неспецифична. Наиболее частыми симптомами являются диспноэ и ортопноэ. Опухоль часто проявляется правожелудочковой недостаточностью, венозной гипертензией с отеком легких и плевральным выпотом. Несколько реже встречаются боль в груди (чаще справа), кашель, синкопе, кровохарканье [18, 20]. В большинстве случаев, когда присутствует вовлечение перикарда, наблюдается перикардальный, обычно геморрагический, выпот. Описаны случаи манифестации ангиосаркомы под маской перикардита, поражения клапанов сердца, коронарных артерий, тампонады сердца, кардиомиопатии, разрыва миокарда. Возможна симуляция ТЭЛА [19].

Пятилетняя выживаемость при ангиосаркомах всех локализаций составляет от 20 до 34% [12, 21—23]. При кожных формах уровень смертности колеблется от 30 до 75%. Опухоли поверхностных локализаций отличаются более медленным прогрессированием, меньшей склонностью к метастазированию, чем ангиосаркомы внутренних органов. К факторам прогноза относятся также размеры опухоли и в меньшей степени уровень гистологической дифференцировки [11]. В случаях первичного поражения сердца прогноз однозначно плохой. Выживаемость после установления диагноза не превышает 1 года. Кроме того, медиана времени до прогрессирования ангиосаркомы значительно короче (4 мес), чем других сарком сердца (13 мес) [19].

### Этиология

А. А. Феденко и соавт. разделяют ангиосаркомы на связанные и не связанные с лимфостазом. Отмечается, что связанные с лимфостазом опухоли (так называемые лимфангиосаркомы) в подавляющем большинстве случаев развиваются у женщин, перенесших мастэктомию, при хроническом (многолетнем) нарушении оттока лимфы в ипсилатеральной верхней конечности. Однако описаны случаи развития ангиосарком на фоне хронического лимфостаза при врожденной, травматической, инфекционной патологии, а также при его идиопатических вариантах [11, 24].

Известна роль ионизирующего излучения в развитии ангиосарком. Указывается, что около 50% радиоиндуцированных ангиосарком наблюдались через 10 и более лет после лучевой терапии злокачественных новообразований шейки матки, яичников, эндометрия, молочной железы, болезни Ходжкина [24].

Указывается, что ангиосаркомы у детей могут возникать после радиотерапии или сочетаться с нейрофиброматозом I типа, врожденной гипертрофией конечностей (синдром Клиппеля — Треноне — Вебера), а также другими генетическими заболеваниями (синдром Маффуччи, двусторонняя ретинобластома (Rb1 делеция), пигментная ксеродерма, синдром Айкарди) [24]. Относительно ангиосаркомы печени сообщается о единичном подтвержденном случае этиологической связи с мышьяком у детей, в то время как около 1/4 ангиосарком печени развились у взрослых пациентов, получивших торотраст для проведения ангиографии (что объясняется высокой склонностью препарата к накоплению в костях, печени, селезенке и лимфоузлах,  $\alpha$ -излучением и очень длинным периодом полураспада радиоактивного тория), имевших контакт с инсектицидами, содержащими соединения мышьяка, или у промышленных рабочих, подвергавшихся воздействию винилхлорида при производстве синтетического каучука [24—26]. При этом у детей описаны множественные примеры, демонстрирующие связь между доброкачественной инфантильной гемангиоэндотелиомой и ангиосаркомой, у взрослых же данных о наличии предшествующих опухоли сосудистых поражений нет [1].

Ангиосаркомы могут развиваться в непосредственной близости от нефункционирующих

артериовенозных фистул у пациентов после трансплантации почек (с медикаментозно подавленным иммунитетом), рядом с инородными телами (металл, пластик, синтетические сосудистые трансплантаты, хирургические губки, костный цемент) [24].

Чрезвычайно редки случаи развития ангиосарком в других опухолях (гемангиомы, лимфангиомы, доброкачественные и злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, лейомиомы) [24]. Описывается единичный случай развития ангиосаркомы в листовидной опухоли молочной железы [27].

Сведения об этиологии первичных ангиосарком сердца практически отсутствуют. Большинство случаев рассматриваются как идиопатические. Существуют основания говорить об определенной генетической предрасположенности к данной патологии. Так, в некоторых случаях ангиосарком сердца выявлены точечные мутации в генах KRAS, TP53 (Tumor protein 53), PLCG1 (Phospholipase C, gamma 1) [10]. Выявлены сложные генетические изменения в виде потери локусов хромосомы 22 и 7pter-p15 и увеличение локусов в 5pter-p11, 8p12-qter и 20pter-q12 хромосом. Диагностические генетические изменения, связанные с локализацией ангиосарком, не установлены [24]. Ввиду редкости патологии сведения о генетических нарушениях крайне скудны, а исследования затруднены и единичны.

### Патоморфологическая диагностика

Макроскопически ангиосаркома описывается обычно как мягкая, темно-красная, склонная к кровоточивости опухоль, часто окруженная узлами-сателлитами, которая может иметь частично солидную (более плотную) и частично губчатую или кистозную структуру, что зависит от уровня клеточности, развития сосудистого компонента и кистозной трансформации.

В случаях локализации в сердце опухоль чаще располагается в полости с выраженным инвазивным компонентом в миокарде и других структурах, имеет вид мелкодольчатого узла с кровоизлияниями и некрозами (рис. 1, цв. вклейка) [15].

Отличительная черта гистологической картины ангиосаркомы — формирование опухолевых клетками атипичных сосудистых пространств (рис. 2, цв. вклейка). Ангиобластные клетки варьируют от мелких, низкодифферен-

цированных, со скудной, плохо различимой цитоплазмой до крупных, довольно полиморфных веретенообразных, округлых или полигональных, с обильной бледной цитоплазмой. Ядра, вне зависимости от уровня васкулярной дифференцировки, всегда отличаются выраженной атипией, гиперхромией, обычно содержат глыбчатый или везикулярный хроматин, заметные ядрышки. Митотическая активность значительно повышена.

Наблюдаются сосудистые структуры разнообразных форм — от довольно хорошо сформированных тонкостенных кавернозных или анастомозирующих каналов, заполненных кровью и выстланных плоскими эндотелиальными клетками с признаками атипии, неправильных очертаний просветов, заполненных пролиферирующими массами опухолевых клеток, до едва различимых щелевидных пространств, ограниченных беспорядочными наслоениями клеток.

В пределах одной и той же опухоли могут наблюдаться участки, приближающиеся по строению к доброкачественным сосудистым образованиям, области с резко выраженной анаплазией, а также гиперклеточные участки, в которых клетки, утрачивая признаки сосудистой дифференцировки, образуют солидные эпителиоидные пласты и тяжи, формируя карциномоподобный паттерн.

В ткани опухоли встречаются очаги некроза, кровоизлияния, выпадения масс фибрина [11, 15, 17, 28].

Для диагностики ангиосаркомы предлагается использование импрегнации серебром ретикулиновых волокон, что позволяет визуализировать очертания новообразованных сосудистых структур, далеко не всегда хорошо определяемых при световой микроскопии с использованием стандартных окрасок [11]. Ту же цель преследует иммуногистохимическое окрашивание опухоли на ламинин и коллаген IV типа [3]. Иммунофенотип ангиосаркомы включает позитивную реакцию на различные маркеры (табл. 2) [29].

Кроме того, при дифференциальной диагностике ангиосарком возможно применение окрасок на **цитокератин** (фокальное окрашивание в большинстве случаев, сильное диффузное — в эпителиоидных формах; окраска на цитокератины в 1/3 ангиосарком оказывается позитивной); Ulex europaeus agglutinin 1 (**UEA1**) (окрашивается также в эпителиоидных саркомах,



Таблица 2

## Иммуногистохимические маркеры ангиосарком

Маркер	Диагностическая значимость	Окраска	Особенности
<b>ERG</b> (ETS Avian Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog)	Высокочувствительный и высокоспецифичный маркер эндотелиальной дифференцировки (позитивная реакция у 96% ангиосарком)	Ядерная диффузная интенсивная	Позитивная реакция в эндотелиоцитах и стволовых гемопоэтических клетках
<b>CD31(PECAM-1, Platelet-endothelial cell adhesion molecule 1)</b>	Высокочувствительный и специфичный маркер: 90% ангиосарком позитивны независимо от подтипа и степени дифференцировки (может быть негативен в эпителиоидных формах)	Мембранная диффузная	Трансмембранный гликопротеин эндотелиоцитов, мегакариоцитов, гистиоцитов и др.
<b>FVIII</b> (Factor VIII Related Antigen)	Высокая специфичность к клеткам эндотелия (100%), низкая чувствительность, зависимость от степени дифференцировки (позитивно реагируют 10—15% high-grade ангиосарком)	Гранулярная цитоплазматическая	Фактор Виллебранда, присутствует только в эндотелиоцитах, мегакариоцитах и тромбоцитах
<b>CD34</b>	Относительная чувствительность и специфичность: позитивен у >85% ангиосарком, но только у 60% низкодифференцированных; позитивен в лейомиосаркомах, эпителиоидных саркомах и др.	Мембранная диффузная	Трансмембранный гликопротеин гемопоэтических клеток-предшественников и эндотелиальных клеток
<b>Flil</b> (Friend Leukemia Virus Integration 1)	Высокочувствительный (100%) маркер эндотелиального генеза, низкоспецифичный (29%)	Ядерная, диффузная или фокальная	Позитивен также в меланомах, синовиальной саркоме, аденокарциномах легких и др.
<b>VEGFR3</b> (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3)	Низкочувствительный (50% ангиосарком), достаточно специфичный маркер	Мембранная	Трансмембранный протеин преимущественно венозных и лимфатических эндотелиоцитов

различных метастатических карциномах); **виментин** (не имеет клеточной специфичности, дает позитивное цитоплазматическое окрашивание в клетках мезенхимального происхождения; позитивная реакция характерна для эпителиоидной формы). **EMA, S100, HMB-45** — дают отрицательную реакцию, что позволяет при необходимости дифференцировать ангиосаркому от карцином и меланомы. Позитивную окраску на **αSMA** демонстрируют 24% опухолей (при наличии выраженного перичитарного компонента) [21, 22].

Оценку иммуногистохимической реакции опухолевой ткани проводят по признаку распространенности (диффузная: более 50% опухолевых клеток, фокальная: менее 50%) и интенсивности (0 — негативная, 1+ — слабая реакция, 2+ — умеренная, 3+ — выраженная) [3, 10, 11, 18].

При электронной микроскопии клеток ангиосаркомы в их цитоплазме обнаруживаются промежуточные филаменты, пиноцитозные пузырьки и тельца Вейбеля — Паладе, характерные для эндотелиальных клеток структуры, содержащие фактор Виллебранда и Р-селектин [11, 22, 30].

## Заключение

Ангиосаркома — редкая высокозлокачественная мягкотканная опухоль, плохо изученная, представляющая большие трудности в диагностике и лечении. Ангиосаркома сердца — наиболее частая нозологическая форма среди первичных сарком этой локализации, в то же время она является исключительно редкой в практике врача, что в сочетании с крайней агрессивностью опухоли обуславливает высокий риск клинических ошибок, позднюю постановку диагноза и ухудшает прогноз. Изучение этиологии, молекулярно-генетических и биохимических особенностей ангиосаркомы, основанное на всестороннем клиническом и морфологическом ее анализе, позволит вести поиск и разработку методов терапевтического воздействия, открытие мишеней для таргетной терапии, а значит, получить возможность продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Безусловно, отправной точкой для исследований является своевременная клиническая и морфологическая диагностика ангиосаркомы, требующая в первую очередь должной настороженности специалистов.

Современный уровень гистологической техники, рациональное применение иммуногистохимического типирования и других сложных методов исследования при соответствующей теоретической и практической подготовке специалистов позволяют в большинстве случаев точно диагностировать данную патологию. Значительно большие трудности связаны с ранним выявлением ангиосаркомы в клинике и с подходами к ее лечению, на решение которых должны быть направлены совместные усилия клиницистов и патоморфологов.

**Контактная информация:**

Анискевич Олег Русланович — врач-патологоанатом.  
Городское клиническое патологоанатомическое бюро.  
220045 г. Минск, ул. Семашко, 8, корп. 8; +375 17 207-44-93.

**Участие авторов:**

Идея и концепция статьи: О. А. Ю., А. Ф. П.  
Сбор и обработка материала: О. Р. А., О. А. Ю.  
Написание текста и подготовка фотоснимков: О. Р. А.  
Редактирование: О. А. Ю., А. Ф. П.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES**

1. Cherstvoy E. D., Kravcova G. I., Furmanchuk A. V. *i dr. Tumors and Tumor-like Processes in Children: Classification, Morphology, Histogenesis, Molecular Biology*. Minsk: Asar; 2002. 400 s. (in Russian)
2. Kraevskiy N. A., Smoliyannikov A. V., Sarkisov D. S., eds. *Pathoanatomical Diagnosis of Human Tumors: a guidebook in 2 vol. 4th ed., revised and amended*. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1993. 560 s. (in Russian)
3. Fletcher C. D. M., Unni K. K., Mertens F., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2002: 173—7.
4. Macko D. E. *Modern ideas about the morphological classification of soft tissue sarcomas and their practical significance*. *Prakticheskaya onkologiya*. 2013; 14(2): 77—86. (in Russian)
5. Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004: 273—81.
6. Hamilton S. R., Aaltonen L. A., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2000: 191—8.
7. Golovin D. I. *Errors and Difficulties of Histological Diagnosis of Tumors: a guide for doctors*. Leningrad: Meditsina; 1982. 304 s. (in Russian)
8. Weidner N. C., Richard J., Suster S. et al., eds. *Modern Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. 2114 p.
9. Afanasiyev Yu. I., Yurina N. A., Kotovskiy E. F., *i dr. Histology, Embryology, Cytology: textbook*. 6th ed., revised and amended. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 800 p. (in Russian)
10. Leduc C., Jenkins S. M., Sukov W. R. et al. *Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases*. *Hum. Pathol.* 2017; 60: 199—207.
11. Nash A. D. *Soft Tissue Sarcomas: a Histological Diagnosis*. New York: Raven Press; 1989. 274 p.
12. Morgan M. B., Swann M., Somach S., et al. *Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(6): 867—74.
13. Young R. J., Brown N. J., Reed M. W. et al. *Angiosarcoma*. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 983—91.
14. Kiryanov N. A., Terekhov M. V., Sukhanov S. A., *i dr. Cardiac angiosarcoma*. *Arkhiv Patologii*. 2011; 73(2): 42—3. (in Russian)
15. Bockeria L. A., Serov R. A., Kavsadze V. E. *Morphology of Heart Tumors: Atlas*. Moscow: A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences; 2010. 508 s. (in Russian)
16. Iwa N., Masuda K., Yutani Ch., et al. *Imprint cytology of primary cardiac sarcomas: a report of 3 cases*. *Ann. Diagn. Pathol.* 2009; 13(4): 239—45.
17. Knyshov G. V., Vitovskiy R. M., Zakharova V. P. *Cardiac Tumors. Problems of Diagnosis and Surgical Treatment*. Kiev: Presa Ukrayni; 2005. 256 s. (in Russian)
18. Fatima J., Duncan A. A., Maleszewski J. J., et al. *Primary angiosarcoma of the aorta, great vessels, and the heart*. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57: 756—64.
19. Ostrowski S., Marcinkiewicz A., Kofmider A., Jaszewski R. *Sarcomas of the heart as a difficult interdisciplinary problem*. *Arch. Med. Sci.* 2014; 10(1): 135—48.
20. Jalalian R., Naghshvar F., Habibi V., et al. *Primary cardiac angiosarcoma in a middle aged woman*. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2015; 17(6): 1—4.
21. Mark R. J., Poen J. C., Tran L. M., et al. *Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature*. *Cancer*. 1996; 77(11): 2400—6.
22. Hart J., Mandavilli S. *Epithelioid angiosarcoma. A brief diagnostic review and differential diagnosis*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011; 135: 268—72.
23. Espat N. J., Lewis J. J., Woodruff J. M., et al. *Confirmed angiosarcoma: prognostic factors and outcome in 50 prospectively followed patients*. *Sarcoma*. 2000; 4(4): 173—7.
24. Fedenko A. A., Konev A. A., Anurova O. A., *i dr. Angiosarcomas*. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i kozhi*. 2013; 1: 24—41. (in Russian)
25. Andersen N. J., Froman R. E., Kitchell B. E., Duesbery N. S. *Clinical and molecular biology of angiosarcoma*. In: Derbel F., ed. *Soft Tissue Tumors*; InTech, 2011: 149—74. Available at: <http://www.intechopen.com/books/soft-tissue-tumors/clinical-and-molecular-biology-of-angiosarcoma>.
26. Harrison J. R., Faust T. W., Blackstone M. O. *Hepatic angiosarcoma: an unusual cause of congestive heart failure*. *South Med. J.* 2001; 94(3): 336—8.
27. Mamoon N., Mushtaq S., Hassan U., et al. *Angiosarcoma arising in recurrent phyllodes tumour*. *Histopathology*. 2009; 54(7): 913—6.
28. Golbert Z. V., Lavnikova G. A. *Mediastinal and cyst tumors*. M.: Meditsina; 1965. 272 s. (in Russian)
29. Dabbs D. J., Thompson L. D. R. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 4 ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 931 p.
30. Eilber F. R., Morton D. L., Sondak V. K., Economou J. S., eds. *The Soft Tissue Sarcomas*. Orlando, Florida: Grune & Stratton; 1987. 316 p.

Поступила 27.04.17.

<sup>1</sup>В. Г. БОГДАН, <sup>1,3</sup>М. П. ПОТАПНЕВ, <sup>2</sup>В. Я. ЯНУШКО, <sup>3</sup>И. Н. СЕВЕРИН, <sup>1</sup>С. Г. ЛЕПЕШКО

## ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

*Представлен анализ данных литературы о возможностях применения клеточной терапии и генно-инженерных технологий для стимуляции ангиогенеза при хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК). Рассмотрены результаты клинических исследований с оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения. Представленные данные указывают на безопасность использования новых технологий и их способность в большинстве клинических исследований оказывать положительное влияние на пациентов с ХИНК в течение 3—6 мес наблюдения. Необходимо проведение дополнительных исследований с оценкой отдаленных результатов лечения, в том числе в случаях применения комбинированных схем лечения ХИНК.*

**Ключевые слова:** хроническая ишемия нижних конечностей, терапевтический ангиогенез, тромбоцитарные концентраты, ростовые факторы, генно-инженерные конструкции, мезенхимальные стволовые клетки, клетки костного мозга.

*The article presents an analysis of published data on using cell therapy and genetically engineered technologies for stimulating angiogenesis in case of chronic lower limb ischemia. The technologies include use of growth factors, vector-mediated transgene transfer, mesenchymal and hematopoietic stem cells. The clinical studies outcomes are considered and the therapy near and remote results are assessed. The data presented demonstrate the used biotherapeutical approaches safety and their efficiency in most clinical trials based on assessment of early treatment responses for 3—6 months of observations. Additional clinical studies are necessary in order to assess the chronic lower limb ischemia biotherapy late effects.*

**Key words:** chronic lower limb ischemia, therapeutic angiogenesis, growth factors, platelet concentrates, vector-mediated transgene transfer, mesenchymal stem cells, bone marrow mononuclear cells.

HEALTHCARE. 2017; 12: 19—27.

CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA: FUTURE OF CELL THERAPY AND GENETICALLY ENGINEERED TECHNOLOGIES APPLIANCE

V. G. Bogdan, M. P. Potapnev, V. Ya. Yanushko, I. N. Severin, S. G. Lepeshko

Эффективное лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) по-прежнему остается актуальной проблемой сосудистой хирургии в связи с важной медицинской, социальной и экономической значимостью, которая обусловлена большой распространенностью патологии, трудностями и длительностью лечения, высокой степенью инвалидизации данной категории пациентов.

К общепринятым методам лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, являющихся наиболее частой причиной возникновения ХИНК, относят медикаментозную терапию, хирургические (открытые реконструктивные операции), интервенционные (эндоваскулярные операции) методы, «гибридные» операции (сочетание открытых реконструкций и эндоваскулярных вмешательств) [1, 2]. Современная ангиотропная фармакотерапия и возможности реконструктивной сосудистой хирургии

позволяют достичь положительных исходов лечения только у 40—70% пациентов с данной патологией [3]. Имеются ограничения применения существующих подходов к лечению, наиболее очевидных применительно к пациентам с так называемыми дистальными формами поражения артерий нижних конечностей, то есть диффузными поражениями дистальных отделов артериального русла, в отношении которых фармакотерапия эффективна лишь на ранних стадиях заболевания. Отдаленные показатели хирургического лечения таких поражений не являются удовлетворительными; чем дистальнее расположен артериальный сегмент, тем хуже конечная эффективность оперативного вмешательства [1]. Именно эта категория пациентов вносит основной «вклад» в показатель неудовлетворительных результатов лечения ХИНК.

В последние годы комплексное лечение ХИНК расширилось за счет дополнительного



включения технологий биотерапии заболевания с целью стимуляции неоангиогенеза [4—8]. Это связано с разработкой новых принципов применения клеточной терапии и генно-инженерных технологий «терапевтического ангиогенеза» для управления ангиогенезом, ангиогенезом, для образования капилляров и формирования коллатерального кровообращения в ишемизированных тканях с помощью целого ряда растворимых факторов, клеточных и генных продуктов [7—9].

### Растворимые факторы ангиогенеза в лечении ХИНК

К настоящему времени экспериментально обоснован и проведен ряд клинических испытаний по применению ростовых факторов, стимулирующих мобилизацию в периферическое кровеносное русло и пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественниц с формированием кровеносных сосудов у пациентов с ХИНК. Экспериментальные исследования показали, что преимущественный рост капилляров идет за счет существующих эндотелиальных клеток сосудов, затем — циркулирующих клеток-предшественниц. В экспериментах на кроликах с моделированной ХИНК эффективный ангиогенез установлен под влиянием VEGF, FGF-1 или FGF-2, также эффективны FGF-5, ангиопоэтин-1, тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), HGF, MCP-1, GM-CSF, HIF-1 $\alpha$ , калликреин. В то же время большинство исследователей отметили, что введение ростовых факторов ангиогенеза (рекомбинантных белков) внутримышечно дает быстрый эффект, однако короткое время действия препаратов оказалось ограничением для их широкого клинического применения [8, 9].

D. F. Lazarous и соавт. выявили безопасность однократного введения высоких доз (30 мкг/кг массы тела) основного фактора роста фибробластов (bFGF) пациентам с перемежающейся хромотой [10]. Кровоток в икроножных мышцах увеличился через 1 мес на 66 $\pm$ 26%, через 6 мес — на 153 $\pm$ 51%. В течение 6 мес большинство пациентов отмечали клиническое улучшение, в том числе увеличение дистанции безболевой ходьбы (ДБХ). Преходящая гипотония отмечалась у 1 пациента. L. T. Cooper и соавт. после внутривенного введения bFGF (2 мкг/кг массы тела, 6 инъекций, 1 раз/нед) наблюдали протеинурию у 5 из 16 пациентов с перемежаю-

щейся хромотой без очевидных клинических улучшений по сравнению с лицами из группы контроля [11]. R. J. Lederman и соавт. показали, что внутриартериальное одно- или двукратное введение (через 1 мес) 30 мкг/кг массы тела rhFGF вызывало улучшение физической активности у пациентов с перемежающейся хромотой с увеличением ДБХ в 2,5—3 раза [4]. При этом клиническая эффективность одно- и двукратного введения rhFGF не различались. A. Marui и соавт. установили, что однократное внутримышечное введение 200 мкг bFGF в микросферах биodeградируемого гидрогеля желатина оказывало пролонгированное воздействие на организм пациента [12]. Положительный клинический ответ на такую терапию через 24 сут наблюдения включал: удлинение ДБХ в течение 6 мин с 295 $\pm$ 42 до 491 $\pm$ 85 м, увеличение транскутального давления кислорода с 53,5 $\pm$ 5,2 до 65,5 $\pm$ 4,0 мм рт. ст.; снижение болевого синдрома в покое с 3,5 $\pm$ 0,2 до 1,0 $\pm$ 0,022 балла, заживление кожных язв у 3 из 5 пациентов полностью и у 1 из 5 пациентов частично. При этом не отмечено достоверного изменения показателя лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). M. Kumagai и соавт. определили эффективность внутримышечного введения желатиновых микросфер, содержащих FGF, при лечении лиц с ХИНК [13]. Через 24 нед у пациентов отмечено увеличение в 1,6 раза транскутального давления кислорода, в 1,25 раза — ДБХ в течение 6 мин, балльной оценки клинического состояния по Rutherford, снижение балльной оценки болевого синдрома. Анализ краткосрочного применения растворимых факторов роста у пациентов с ХИНК не выявил серьезных осложнений. Отсутствие длительных сроков наблюдения не позволяет в полной мере оценить риск нежелательного ангиогенеза как онкогенного, так и связанного с неонкогенными заболеваниями, в частности, неоангиогенеза атеросклеротических бляшек. Специфические риски и осложнения такой терапии связаны с мембранозной нефропатией при применении VEGF с гипотензией и FGF-2 [8].

Другой подход к терапевтическому ангиогенезу при ХИНК заключается в использовании не отдельных ростовых факторов, а их комплекса в составе обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП)/плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ)/плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ). Приме-



нение аутологичной ОТП считается безопасным, поскольку ее получают из крови самого пациента. ОТП/ПОТ/ПОРФТ не относится к классическим лекарственным средствам и по своим биологическим характеристикам приближается к биомедицинским клеточным продуктам [14, 15]. Возможность применения ОТП для лечения перемежающейся хромоты или ХИНК оценена в единичных работах. Так, А. Г. Драгунов и соавт. показали, что локальное введение аутологичной ОТП в область ишемизированной конечности приводило к положительному клиническому ответу у 17 из 19 пациентов при увеличении значения ЛПИ на  $0,38 \pm 0,07$  и длительности ходьбы без боли в 2 раза [16]. Эффект был стабилен не менее 4—6 мес. В другом исследовании введение пациентам с ХИНК аутологичной ОТП осуществляли по ходу глубокой бедренной и подколенной артерий ишемизированной конечности [17]. При этом через 6 мес наблюдения за 30 пациентами установлено, что объективные инструментальные показатели характеризовались улучшением объемного кровотока в 1,4 раза; магистрального кровотока и уровня микроциркуляции — в 1,2 раза. «Умеренное» улучшение клинического статуса отмечено у 56,7% пациентов, в том числе снижение болевого синдрома при ходьбе и потепление кожных покровов стоп пролеченной конечности. Большинство показателей качества жизни улучшились на 26,9—33,5%. Положительный эффект от введения аутологичной ОТП отметили все пациенты.

Лечение трофических нарушений и язвенных дефектов как грозного осложнения ХИНК, ведущего в конечном итоге к ампутации конечности, классически проводится с применением патогенетического хирургического вмешательства, использования вакуум-терапии, дезинфицирующих растворов и мазей [18—21]. Обычно лечение хронических язв требует длительных сроков с эффективностью заживления 25% через 6 мес и 52% — через 12 мес наблюдения [22]. Предпринимаются разные подходы к повышению эффективности и ускорению заживления длительно существующих язв. Так, в состав увлажняющих покрытий ран вводят ростовые факторы или ОТП [19, 21]. Наибольший положительный эффект данный способ демонстрирует после заполнения дна язвы грануляционной тканью от предшествующего консервативного лечения в соответствии с TIME-кон-

цепцией (минимизация зон некроза, устранение и профилактика воспаления и инфекции, своевременное дренирование язвы в случае появления экссудата). У пациентов с ХИНК следует ежедневно менять повязки и проводить осмотр раны на наличие инфекционных осложнений [21]. Длительное местное применение (8—20 нед) тромбоцитарного ростового фактора (PDGF-BB) в виде геля вызвало у 48% пациентов полное заживление ран [23]. Использование ОТП в виде геля при лечении 39 пациентов (средний возраст 66,8 года) с хроническими кожными ранами нижних конечностей (в 60% случаев атеросклеротического генеза) позволило добиться заживления ран в 83% случаев в течение 145 сут лечения. Кроме того, успешное местное лечение позволило отказаться от «низкой» ампутации конечностей во всех случаях, кроме одного [18]. Еще более успешным оказалось лечение с использованием ОТП (местно + инъекционно) у более молодой группы пациентов ( $n=19$ , средний возраст  $38,55 \pm 16,46$  года) с венозной недостаточностью нижних конечностей. Авторы в течение  $4,82 \pm 2,16$  нед наблюдали заживление кожных ран у 94,7% пациентов [24]. Обобщая многочисленные публикации, авторы отметили наличие доказанного положительного эффекта применения ОТП для лечения кожных язв нижних конечностей различного генеза [25, 26]. Установлено, что локальное применение ОТП увеличивает долю полного заживления кожных ран, уменьшает глубину и степень ее инфицирования (особенно глубоких слоев), сокращает сроки заживления ран, в том числе у пациентов с ХИНК после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей [27]. Отмечено, что применение ОТП 2 раза в неделю (в среднем 11 аппликаций) позволяет отказаться от ампутации конечности в процессе лечения в 89% случаев по сравнению с обычным уровнем в 58—80% [28].

### Генная терапия ХИНК

Использование не белковых молекул ангиогенных ростовых факторов, а их генов (в составе векторных носителей) было предложено для получения длительной и адресной стимуляции локального ангиогенеза [6]. Наиболее эффективным средством доставки генетических конструкций являются рекомбинантные вирусные частицы. Однако возможные негативные

побочные эффекты (инсерционный мутагенез, иммунный ответ) заставили отказаться от вирусной трансдукции как метода генотерапии ХИНК *in vivo*. Вместе с тем совершенствование методов физической доставки (электроперенос, гидродинамические методы) обусловило применение «голой» плазмидной ДНК. Были разработаны системы экспрессии, позволяющие изымать из векторов гены антибиотикорезистентности, что увеличило биобезопасность таких конструкций [29]. Показано, что наличие бактериальных последовательностей в плазидах ведет к быстрому ингибированию экспрессии трансгенов в контексте эукариотических клеток вследствие включения таких векторов в гетерохроматин [30]. Решение проблемы было найдено в применении миниплазмид, MIDGE-векторов, а также в химическом синтезе плазмид *de novo* [29, 31]. Для стимуляции ангиогенеза используют гены ростовых факторов: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), факторы роста фибробластов (FGF-1, FGF-2, FGF-4), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1) [6, 8]. Одним из наиболее часто применяемых является ген VEGF. Внутримышечное введение гена VEGF-165 (2 инъекции по 2 мг очищенной плазмиды через 4 нед) в виде «голой» плазмидной ДНК пациентам с ХИНК (n=9, средний возраст 59±19 лет, срок наблюдения 6±3 мес) обеспечило выраженный клинический эффект. Увеличился ЛПИ (с 0,33±0,05 до 0,48±0,03), кожные язвы зажили или значительно уменьшились на 4 из 7 нижних конечностей, у 3 пациентов улучшение состояния позволило отказаться от ампутации конечности [32]. В то же время в качестве осложнения такой терапии отмечено наличие отека тканей в месте введения препарата. Выявлено, что кодируемые геном VEGF-A различные изоформы белка могут различаться по биологической активности. VEGF-A189 вызывает только пролиферацию эндотелиальных клеток, VEGF-A165 преимущественно стимулирует эндотелиальные клетки к образованию кровеносных сосудов [5]. Исследование, включавшее 52 пациента, показало, что двукратное внутримышечное введение 1,2 мг препарата «Неоваскулен» (VEGF-165) вызывало увеличение ДБХ со 135±53 до 258±38 м у пациентов с ХИНК в стадии IIB и с 43±14 до 213±209 м у пациентов с ХИНК в стадии III [33]. Одновременно у всех пациентов наблюдалось статистически досто-

верное увеличение ЛПИ и на 450—490% (через 6 мес) уровня мышечной перфузии нижних конечностей.

В другом клиническом наблюдении однократное внутримышечное введение (20 инъекций) Ad<sub>GV</sub> VEGF<sub>121.10</sub> (вектор на основе аденовируса) было неэффективно при проведении генной терапии у пациентов с перемежающейся хромотой. Пиковое время прогулки пациентов через 12 нед не отличалось от такового у пациентов из контрольной группы (плацебо) [34]. Внутримышечное 4-кратное введение плазмиды, содержащей FGF-1, на 1-е, 15-е, 30-е, 45-е сутки лечения пациентов с ХИНК (n=51, средний возраст 72 года, срок наблюдения 25 нед и 52 нед) позволило снизить в 2 раза риск ампутаций конечности и осложнений без достоверных различий показателей ЛПИ, чрескожного насыщения кислорода и т. д. [35]. В другом исследовании не было выявлено достоверного положительного ответа при использовании гена, кодирующего FGF (NV1FGF), для генной терапии пациентов с ХИНК (n=525) и оценке показателей предотвращения высокой ампутации конечности и смерти пациентов [36]. Использование гена фактора роста гепатоцитов (HGF) для терапевтического ангиогенеза у пациентов с ХИНК рассматривается как одно из новых направлений [37]. Полученные данные выявили эффективность такого подхода при краткосрочном (в пределах 2 мес) наблюдении по показателям устранения болевого синдрома при ходьбе и заживления кожных язв. При длительном наблюдении повысилось качество жизни без снижения уровня ампутации конечности. В ходе фазы I/IIa клинических испытаний плазмиду, кодирующую ген HGF, вводили пациентам с умеренной и тяжелой формами болезни периферических артерий (последствия атеросклероза или болезни Бюргера). Через 2 мес наблюдалось снижение интенсивности боли, а также заживление трофических язв кожи [38]. Эффект сохранялся в течение 2 лет, что дает основание для проведения третьей фазы клинических испытаний.

В ходе проведенного исследования отмечена наибольшая эффективность клеточной терапии (кДНК VEGF-165 под контролем цитомегаловирусного промоутера) у пациентов с заведомо проходимым подвздошно-бедренным сегментом и малым стажем курения в анамнезе [39]. Наибольший эффект, согласно данным

лабораторных и инструментальных обследований, был достигнут через 3 мес после терапии.

Таким образом, при лечении с использованием генов различных ангиогенных ростовых факторов пока не получены убедительные клинические данные, хотя в некоторых исследованиях показана достаточная безопасность и возможность перспективного применения их в терапии пациентов с ХИНК [6, 8, 37, 40, 41].

### Клеточная терапия ХИНК

Клеточная терапия ХИНК за последние 15 лет развилась как самостоятельное направление терапевтического ангиогенеза, приобретающее все новых сторонников. Введение эндотелиальных клеток пациентам в настоящее время не получило клинического обоснования в связи с малочисленностью этой популяции клеток в периферической крови и костном мозге. Тем не менее именно клетки костного мозга пациентов, содержащие клетка-предшественницы ангиогенеза, стали основным клеточным субстратом для введения в большинстве клинических исследований [3, 7, 8, 37, 42—44]. Считается, что для восстановления кровотока при ишемии нижних конечностей требуется не столько формирование капилляров, сколько образование новых артерий, так как, согласно закону Пуазейля, большое количество сосудов малого диаметра (следовательно, увеличение общей площади сечения) влечет за собой увеличение сопротивления току жидкости в системе, и в итоге адекватное кровоснабжение не обеспечивается, ишемия сохраняется [42]. Артериогенез осуществляется за счет трансформации существующих коллатеральных артериол в функционально полноценные коллатеральные артерии, что может быть обеспечено за счет паракринного действия стромальных клеток костного мозга [45]. При использовании клеточной терапии чаще образуются более крупные сосуды (диаметром 10—20 мкм) по сравнению с капиллярами, что является преимуществом этого вида лечения. При клеточной терапии наблюдается также увеличение диаметра существующих коллатеральных кровеносных сосудов. Клеточная терапия ХИНК оказывает положительный эффект за счет увеличения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественниц, вовлечения их в формирование капилляров и интерстициальных артерий, паракринной секреции ангиогенных

факторов и цитокинов. Считается, что стромальные клетки жировой ткани и пуповины, а также выделяемые ими цитокины и ростовые факторы определяют клинический эффект локально вводимых клеток [3, 8]. Обеспечение наибольшего локального эффекта вводимых клеток достигается в клинических исследованиях путем внутриаартериального или внутримышечного введения, а также их комбинацией. В большей части клинических наблюдений повышение значений ЛПИ и чрескожного напряжения кислорода, заживление кожных язв достоверно лучше достигались при внутримышечном, но не при внутриаартериальном введении клеток костного мозга. В то же время боли в ишемизированной конечности проходили в равной степени независимо от пути введения клеточного продукта [3, 37, 44]. Аналогичный эффект может быть достигнут при локальном введении гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (G-CSF) или G-CSF-мобилизованных стволовых клеток периферической крови [3, 46]. В то же время введение мононуклеарных клеток периферической крови чаще вызывает различные осложнения и не показано для пожилых пациентов с ХИНК [3]. Клеточная терапия ХИНК эффективна в отношении пациентов только с атеросклеротической этиологией заболевания, но прогноз сохранения пораженной конечности сомнителен, более выражен положительный эффект при облитерирующих тромбангиитах [2, 47]. Окончательно не решены и вопросы безопасности применения стволовых и прогениторных клеток, особенно при повторных введениях, по-прежнему неизвестна длительность достигнутого терапевтического эффекта вследствие недостаточной продолжительности мониторинга клинических наблюдений [42]. В качестве основных противопоказаний для проведения клеточной терапии у пациентов с ХИНК указывают высокий риск ампутации конечности или смерти, связанный с нахождением пациента на гемодиализе, потерей веса, декомпенсированным диабетом, возрастом более 75 лет [44]. Уже первые клинические испытания показали, что введение пациентам с ХИНК мононуклеарных клеток костного мозга значительно улучшает региональную гемодинамику в нижних конечностях [3, 44]. В ходе клинических испытаний TACT (Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation) у пациентов снизились болевые ощущения в покое,

улучшились показатели чрескожного давления кислорода, ДБХ [48]. G. Cobellis и соавт., оценивая положительный клинический эффект применения аутологичных клеток костного мозга у пациентов с ХИНК, указывают на способность этих клеток выделять VEGF, с чем связан ангиогенез в месте введения клеточной культуры [49]. Положительный клинический эффект с увеличением продолжительности ходьбы без боли и возрастанием показателя ЛПИ отмечен у 4 из 6 пациентов.

Как указывают E. Venoit и соавт., в 35 из 45 проанализированных клинических испытаний использовали аутологичную клеточную терапию у пациентов с ХИНК с внутримышечным введением моноклеарных клеток костного мозга (в среднем  $32 \cdot 10^8$  клеток) [44]. Средний возраст пациентов составил 63 года (34—78 лет), у большинства из них ХИНК имела атеросклеротическое происхождение, более чем у 70% пациентов был сахарный диабет. Результаты оценивали как по объективным лабораторным и функциональным показателям в течение 3—6 мес наблюдения, так и по конечным критериям лечения — необходимость проведения ампутации, смерть пациента. Осложнения клеточной терапии встречались в среднем в 4,2% случаев и включали: боль, кровотечение, анемию, повышение температуры тела. Положительный результат клеточной терапии у пациентов с ХИНК по сравнению с контрольной группой заключался в снижении количества ампутаций конечностей (14,4% и 24,6% соответственно;  $p=0,0019$ ). Смертность пациентов с ХИНК в основной группе составила 9,4% и зависела от возраста пациента, наличия сахарного диабета, нахождения на гемодиализе. У пациентов в возрасте более 67 лет она составила 18,8%; при наличии сахарного диабета — 12,5%; при нахождении на гемодиализе — 24,4%. Функциональные и лабораторные исследования показали значительное улучшение показателей в 60% клинических наблюдений. Снижение болевого синдрома при ходьбе отмечено в 89,2% случаев, заживление или значительное улучшение состояния кожных язв — в 93,5%. Общее количество пациентов с ХИНК, участвовавших в клинических испытаниях, составило 1272. Аналогичные данные представлены R. Compagna и соавт. и M. Shimamura и соавт. [3, 37].

W.-H. Gao и соавт. использовали для клеточной терапии ХИНК аллогенные мезенхимальные стволовые клетки пуповины [50]. При этом внут-

римышечно в среднем вводили  $6,29 \cdot 10^7$  клеток на  $1 \text{ м}^2$ . В течение всего периода наблюдения (около 6 мес) отмечено отсутствие клинических показаний к ампутации конечности, полное или частичное заживление хронических ран, исчезновение болей в конечностях в покое, увеличение ДБХ. При этом через 1 мес наблюдения отмечено увеличение циркулирующих в периферической крови эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) с  $0,1051 \pm 0,0729\%$  до  $0,1939 \pm 0,1096\%$ . В исследовании V. Gupta и соавт., где использовали аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) костного мозга, у пациентов с ХИНК, вызванной болезнью Бюргера, сравнивали введение МСК в дозе 1 и 2 млн клеток на 1 кг массы тела [46]. Через 6 мес наблюдения наилучшие результаты были получены при введении МСК в дозе 2 млн клеток на 1 кг массы тела: устранение боли в покое и уменьшение площади язвенного дефекта на 11% в месяц (приоритетные параметры), увеличение ДБХ, ЛПИ, наибольшее уменьшение риска ампутации среди всех групп — 88,57% (вторичные параметры).

При адресной аутологичной клеточной терапии у пациентов с ХИНК пытаются использовать ЭПК как ЭПК-обогащенной взвеси CD34+ или CD133+ клеток костного мозга, или G-SCF-мобилизованных клеток периферической крови [51—53]. Первые проведенные клинические испытания со сроками наблюдения 3 и 6 мес показали значительное улучшение показателей ЛПИ, ДБХ, отсутствие показаний для проведения ампутации нижней конечности. Более длительные сроки не выявили необходимости ампутации нижней конечности или смерти пациентов до 104 нед, поддержание улучшенного показателя транскутального напряжения кислорода через 156 нед и улучшенного показателя ЛПИ через 208 нед после проведения клеточной терапии [51]. В другом клиническом наблюдении введение G-CSF-мобилизованных клеток CD133+ периферической крови также позволило снизить число ампутаций конечности, улучшило показатели ЛПИ и физической активности пациентов через 1 год наблюдения [37]. Внутримышечное введение CD34-положительных клеток из периферической крови снизило интенсивность боли, размер язв, увеличило чрескожное давление кислорода, значение ДБХ. По сравнению с контрольной группой уменьшилась частота ампутаций конечностей [51, 52].



Внутримышечное введение аутологичных клеток костного мозга, экспрессирующих альдегиддегидрогеназу (ALDH<sup>bright</sup>), достоверно увеличивало значение ЛПИ без изменения чрескожного давления кислорода, при этом улучшались показатели по шкале Резерфорда [53].

A. Liew и соавт. проанализировали результаты 16 клинических испытаний, опубликованных в 2005—2015 гг., включавших от 6 до 160 пациентов со сроками наблюдения от 1 мес до 2 лет [54]. Тип вводимых клеток — аутологичные G-CSF-мобилизованные мононуклеарные клетки периферической крови пациентов; клетки CD34+, CD133+, мононуклеарные клетки костного мозга, мезенхимальные клетки костного мозга, концентрат клеток костного мозга. Культуры вводили внутримышечно или внутриапериартериально в различной концентрации. Проведенный мета-анализ суммарных данных показал, что по сравнению с группами без клеточной терапии у пациентов с ХИНК снизилась частота ампутаций нижних конечностей (значение отношения шансов (ОШ) составило 0,54; доверительный интервал (ДИ) — 0,34—0,87;  $p=0,01$ ), улучшилось заживление кожных язв (ОШ=2,90; ДИ (1,44—5,82);  $p<0,01$ ), увеличилось значение ЛПИ (ОШ=5,91; ДИ (1,85—18,86);  $p<0,01$ ). Показатели смертности в течение срока наблюдения от всех причин в группе пациентов с ХИНК, получавших клеточную терапию, и группе пациентов с ХИНК, не получавших ее, достоверно не различались. Следует отметить, что при проведении анализа только с учетом данных 10 плацебоконтролируемых рандомизированных клинических испытаний данные различия были статистически недостоверны, и отмечены только для показателей заживления кожных язв и ЛПИ.

В настоящее время изучается возможность применения комбинированных подходов к проведению биотерапии у пациентов с ХИНК. Так, J. Skora и соавт. показали высокую эффективность одновременного проведения клеточной терапии аутологичными мононуклеарами костного мозга и генотерапии плазмидой, содержащей ген VEGF [55]. Через 3 мес наблюдения в группе пациентов с ХИНК, получавших комбинированную терапию ( $n=16$ ), показатели ЛПИ улучшились с  $0,29\pm 0,21$  до  $0,52\pm 0,23$ ; ангиография показала наличие коллатерального кровотока в ранее ишемизированной конечности; кожные язвы полностью зажили у 11 паци-

ентов (68,75%). В контрольной группе пациентов ( $n=16$ ), получавших консервативную терапию пентоксифиллином, не наблюдали улучшения, в том числе заживления кожных язв. Ампутации конечности выполнены у 4 (25%) пациентов, получавших комбинированную клеточную и генную терапию, и у 8 (50%) пациентов контрольной группы.

Таким образом, по результатам анализа многочисленных исследований, в настоящее время отсутствуют обоснованные данные о клинической эффективности новых технологий стимуляции ангиогенеза, включающих введение ростовых факторов ангиогенеза и плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, генной или клеточной терапии в лечении пациентов с ХИНК. Это связано с разнообразием используемых препаратов, путей и режимов их введения, сроков лечения и наблюдения за пациентами, тяжестью состояния пациентов и наличием у них осложнений, а также их возрастом. Тем не менее в большинстве клинических случаев в результате применения биотерапии отмечено достижение положительных промежуточных результатов (показателей ЛПИ региональной ангиографии, полное или значительное заживление имеющихся трофических язв, снижение частоты ампутаций конечностей в процессе лечения и наблюдения в течение 1 года). В то же время с помощью биотерапии пока не достигнуты положительные долгосрочные результаты, связанные со смертностью пациентов, отказом от ампутации конечностей. В настоящее время стоит задача проведения дополнительных клинических исследований по разработке наиболее рациональных схем применения клеточной и других видов биотерапии у пациентов с ХИНК, в том числе в комплексе с традиционными подходами по хирургической коррекции ангиогенеза и фармакотерапии периферической артериальной недостаточности нижних конечностей.

#### Контактная информация:

Богдан Василий Генрихович — д. м. н., профессор, полковник медицинской службы, начальник военно-медицинского факультета. Белорусский государственный медицинский университет. 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 71; сл. тел.: +375 17 285-66-83.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Г. Б., М. П. П.  
Сбор и обработка материала: В. Я. Я., И. Н. С., С. Г. Л.  
Написание текста: В. Г. Б., М. П. П., В. Я. Я., И. Н. С., С. Г. Л.  
Редактирование: В. Г. Б., М. П. П.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Yanushko V. A., Turlyuk D. V., Ladygin P. A., Isachkin D. V. Current approaches to diagnostics and treatment of multi-layered lower limbs arteries lesions below the inguinal fold at the critical ischemia stage. *Novosti khirurgii*. 2011; 19(6): 115—28. (in Russian)
2. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M. L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur. Heart J.* 2011; 32(22): 2851—906.
3. Compagna R., Amato B., Massa S., et al. Cell therapy in patients with critical limb ischemia. *Stem Cell Intern.* 2015.art. ID 931420.
4. Lederman R. J., Mendelsohn F. O., Anderson R. D., et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet*. 2002; 359(9323): 2053—8.
5. Wahlberg E. Angiogenesis and arteriogenesis in limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2003; 38(1): 198—203.
6. Tongers J., Roncalli J. G., Losordo D. W. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia microvascular therapies coming of age. *Circulation*. 2008; 118: 9—16.
7. Bulgin D. V., Andreeva O. V. Therapeutic angiogenesis by growth factors and bone marrow mononuclear cells administration: biological foundation and clinical prospects. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015; 17(3): 89—111. (in Russian)
8. Choke E., McCarthy M. Chronic lower limb ischemia: therapeutic angiogenesis. *Oxford Textbook of Vascular Surgery*; 2016: 49.
9. Silvestre J.-S., Smadja D. M., Levy B. I. Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. *Physiol. Rev.* 2013; 93(4): 1743—802.
10. Lazarous D. F., Unger E. F., Epstein S. R., et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of phase I trial. *J. Am. College Cardiol.* 2000; 36(4): 1239—44.
11. Cooper L. T., Jr. Hiatt W. R., Creager M. A., et al. Proteinuria in a placebocontrolled study of basic fibroblast growth factor for intermittent claudication. *Vasc. Med.* 2001; 6(4): 235—9.
12. Marui A., Tabata Y., Kojima S., et al. A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ. J.* 2007; 71(8): 1181—6.
13. Kumagai M., Marui A., Tabata Y., et al. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. *Heart Vessels*. 2016; 3(5): 713—21.
14. Jadlowiec C., Brenes R., Li X., et al. Stem cell therapy for critical limb ischemia: What can we learn from cell therapy for chronic wounds? *Vascular*. 2012; 20(5): 284—9.
15. Aprili G., Gandini G., Guaschino R., et al. SIMTI recommendations on blood components for non-transfusional use. *Blood Transf.* 2013; 11(4): 611—22.
16. Dragunov A. G., Aleksandrov Yu. V., Khripunov S. A. Interstitial administration of platelet-enriched autoplasm (PEA) in treatment of lower limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2008; 14(4): 17—9. (in Russian)
17. Sukovatykh B. S., Orlova A. Yu., Artyushkova E. B. Influence of plasma enriched with platelets and of the preparation «Myelopid» on the course of acute and chronic ischemia of the lower limbs. *Novosti khirurgii*. 2012; 20(2): 41—8. (in Russian)
18. Sakata J., Sasaki Sh., Handa K., et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocol of care and platelet-rich plasma gel in Japanese wound care program. *Ostomy Wound Manag.* 2012; 58(4): 36—49.
19. Yamada T., Onishi K., Utsunomiya M., Nakamura M. Our treatment strategy for critical limb ischemia. *Int. J. Vasc. Med.* Vol. 2013, ID 437471, 5.
20. Morton L. M., Bolton L. L., Corbett L. Q., et al. An evaluation of the association for the advancement of wound care venous ulcer guideline and recommendations for further research. *Adv. Skin Wound Care*. 2013; 26(12): 553—61.
21. Inoue Y., Hasegawa M., Maekawa T., et al. The wound/burn guidelines — 1. Wounds in general. *J. Dermatol.* 2016; 43: 357—75.
22. Martson W. A., Davies S. W., Armstrong B., et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44: 108—14.
23. Steed D. L. and Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J. Vasc. Surg.* 1995; 21(1): 71—81.
24. Yilmaz S., Aksoy E., Doganci S., et al. Autologous platelet-rich plasma in treatment of chronic venous leg ulcers: a prospective case series. *Vascular*. 2015; 23(6): 580—5.
25. Carter M. J., Fylling C. P., Parnell L. K. S. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systemic review and meta-analysis. *Eplasty*. 2011; 11: e38.
26. De Pascale M. R., Sommese L., Casamassimi A., Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus. Med. Rev.* 2015; 29(1): 52—61.
27. Massara M., Barilla D., De Caridi G., et al. Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: a case series and literature review. *Semin. Vasc. Surg.* 2015; 28(3—4): 195—200.
28. Kontopodis N., Tavlas E., Papadopoulos G., et al. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int. J. Lower Extremity Wounds*. 2016; 15(1): 45—51.
29. Marie C., Vandermeulen G., Quiviger M., et al. pFARs, Plasmids free of antibiotic resistance markers, display highlevel transgene expression in muscle, skin and tumour cells. *J. Gene Med.*, 2010; 12(4): 323—32.
30. Riu E., Chen Z. Y., Xu H., et al. Histone modifications are associated with the persistence or silencing of vector-mediated transgene expression in vivo. *Mol. Ther.* 2007; 15: 1348—55.
31. Mayrhofer P., Schleef M., Jechlinger W. Use of minicircle plasmids for gene therapy. *Methods Mol. Biol.* 2009; 542: 87—104.
32. Baumgartner I., Pieczek A., Manor O., et al. Constitutive expression of phVEGF<sub>165</sub> after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patient with critical limb ischemia. *Circulation*. 1998; 97: 1114—23.
33. Gavrilenko A. V., Oleynik E. M. The efficacy of genetically engineered constructions VEGF165 in complex treatment of chronic lower limb ischemia. *Annaly khirurgii*. 2015; 6: 5—9. (in Russian)

34. Rajagopalan S., Mohler E., Lederman R.J., et al. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral arterial disease: design of the RAVE trial. *Am. Heart J.* 2003; 145(6): 1114—8.
35. Nikol S., Baumgartner I., Belle E.V., et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Molec. Therapy.* 2008; 16(5): 972—8.
36. Belch J., Hiatt W. R., Baumgartner I., et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia. *Lancet.* 2011; 377(9781): 1929—37.
37. Shimamura M., Nakagami H., Koriyama H., Morishita R. Gene therapy and cell-based therapies for therapeutic angiogenesis in peripheral artery disease. *Biomed. Res. Intern.* 2013, art. ID 18625.
38. Morishita R., Makino H., Aoki M., et al. Phase I/IIa clinical trial of therapeutic angiogenesis using hepatocyte growth factor gene transfer to treat critical limb ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011; 31(3): 713—20.
39. Talitsky K. A., Bulkina O. S., Aref'eva T. I. i dr. Efficacy of therapeutic angiogenesis in patients with chronic lower limb ischemia. *Geny i kletki.* 2011; 6(3): 89—98. (in Russian)
40. Teraa M., Conte M. S., Moll F. L., Verhaar M. C. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(2): 938—43.
41. Morishita R., Makino H., Aoki M., et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomized placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischemia. *Lancet.* 2011; 377 (9781): 1929—37.
42. Lebedev S. V., Karasev A. V., Kungurtsev V. V. i dr. Cell therapy of critical limb ischemia (problems and prospects). *Vestnik Rossiyskoy akademii medinskikh nauk.* 2013; 68(3): 33—44. (in Russian)
43. Plotnikov M. V., Maksimov A. V. Treatment of peripheral arterial diseases using progenitor cells. *Practicheskaya meditsina.* 2014; 2(4): 118—22. (in Russian)
44. Benoit E., O'Donnell Th. F., Patel A. N. Safety and efficacy of autologous cell therapy in critical limb ischemia: a systemic review. *Cell Transplant.* 2013; 22: 545—62.
45. Heil M., Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (Arteriogenesis). *Circ. Res.* 2004; 95(5): 449—58.
46. Soldatenkov V. E., Chechetkin A. V., Kargin V. D. i dr. Collection and application of autologous stem cells of patients with chronic limb ischemia. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2014; 59(1): 66. (in Russian)
47. Gupta P. K., Krishna M., Chullikana A., et al. Administration of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells in critical limb ischemia due to Buerger's disease: phase II study report suggests clinical efficacy. *Stem. Cells Transpl. Med.* 2017; 6(3): 689—99.
48. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T., et al. Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) study investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9331): 427—35.
49. Cobellis G., Maione C., Botti Ch., et al. Beneficial effects of VEGF secreted from stromal cells in supporting endothelial cell functions: therapeutic implications for critical limb ischemia. *Cell Transplant.* 2010; 19: 1425—37.
50. Gao W.-H., Yu J.-Y., Guan Y., et al. The immunomodulatory effects of umbilical cord mesenchymal stem cell in critical limb ischemia patients. *J. Stem Cell Res. Ther.* 2016; 6: 349.
51. Kawamoto A., Katayama M., Handa N., et al. Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial. *Stem Cells.* 2009; 27(11): 2857—64.
52. Losordo D. W., Kibbe M. R., Mendelsohn F., et al. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(6): 821—30.
53. Perin E., Silva G., Gahvemanpour A., et al. A randomized, controlled study of autologous therapy with bone marrow-derived aldehyde dehydrogenase bright cells in patients with critical limb ischemia. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2011; 78(7): 1060—7.
54. Liew A., Bhattacharya V., Shaw J., Stansby G. Cell Therapy for critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Angiology.* 2016; 67(5): 444—55.
55. Skora J., Pupka A., Janczak D., et al. Combined autologous bone marrow mononuclear cell and gene therapy as the last resort for patients with critical limb ischemia. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11(2): 325—31.

Поступила 04.08.17.





<sup>1</sup>Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, <sup>1</sup>И. А. ШВЕД, <sup>1</sup>А. Л. ФЕДОРОВ, <sup>2</sup>В. И. СТЕЛЬМАШОК, <sup>1</sup>Д. Л. МИХНЕВИЧ,  
<sup>3</sup>О. А. ЮДИНА, <sup>3</sup>С. С. ПОЛИНА, <sup>2</sup>А. А. БОРИСЕВИЧ, <sup>1</sup>О. Н. ЯЦЕВИЧ, <sup>4</sup>Н. К. ВАРАВА

## БИОМАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь, <sup>3</sup>Городское клиническое патологоанатомическое бюро Минска,  
Минск, Беларусь, <sup>4</sup>10-я городская клиническая больница Минска, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить возможность применения MMP-9, PAI-1, sICAM, Tgf- $\beta$ 1 в качестве лабораторных маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений в ранние сроки (первые сутки) после стентирования.

**Материал и методы.** Содержание биохимических маркеров определяли у 102 пациентов в сыворотке крови, взятой в течение 24 ч после стентирования. Морфологические исследования проводили на 136 сегментах коронарных артерий, взятых у 21 умершего с острым инфарктом миокарда в течение суток после стентирования. Для исследования содержания в крови биохимических маркеров использовали иммуноферментный анализ. Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе «SIRIOS SEAC» (Италия). Для анализа и оценки процессов перестройки внеклеточного матрикса в коронарных артериях после стентирования использовали количественные показатели экспрессии биомолекулярных маркеров MMP-9, Tgf- $\beta$ 1, sICAM и PAI-1.

**Результаты.** Установлено, что в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и снижение sICAM и PAI-1 по сравнению со здоровыми лицами. Повышение концентрации MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и снижение sICAM в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда не связано с экспрессией MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и sICAM в ткани коронарных артерий в первые сутки после стентирования. Активация MMP-9 и sICAM-1 в ткани коронарных артерий в ранние сроки стентирования свидетельствует о повреждении тканей, развитии воспаления и тромбоза. Избыточная экспрессия Tgf- $\beta$ 1 в ткани коронарных артерий в ранние сроки после операции, возможно, стимулирует развитие фиброза и рестеноза. Снижение концентрации PAI-1 в сыворотке крови пациентов с острым инфарктом миокарда связано с повышением экспрессии PAI-1 в ткани коронарных артерий в первые сутки после операции стентирования ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), что можно рассматривать как предиктор развития острого тромбоза.

**Ключевые слова:** рестеноз, тромбоз, металлопротеиназа, активатор ингибитора плазминогена, растворимая молекула клеточной адгезии, трансформирующий фактор роста.

**Objective.** To assess the possibility of using MMP-9, PAI-1, sICAM, Tgf- $\beta$ 1 as laboratory markers for the cardiovascular complications development in the early terms (the first day) after stenting.

**Materials and methods.** The biochemical markers levels were determined in the blood serum taken in 102 patients within 24 hours after stenting. Morphological studies were conducted on 136 segments of the coronary arteries taken in 21 persons having died after acute myocardial infarction within 24 hours after stenting. An enzyme immunoassay (ELISA) was performed to examine the blood levels of biochemical markers. The absorbance was measured on an enzyme immunoassay analyzer «SIRIOS SEAC» (Italy). In order to analyze and evaluate the processes of the extracellular matrix restructuring in the coronary arteries after the stenting, the biomolecular markers MMP-9, Tgf- $\beta$ 1, sICAM, and PAI-1 expression were quantified.

**Results.** It was found that the MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 concentrations increased and the sICAM and PAI-1 decreased statistically significantly ( $p < 0,05$ ) in the blood serum of patients with acute myocardial infarction in comparison with the healthy ones' values. The MMP-9, Tgf- $\beta$ 1, concentrations increase and decrease sICAM in the blood serum of patients with acute myocardial infarction was not associated with the MMP-9, Tgf- $\beta$ 1, and sICAM expression in the coronary artery tissue on the first day after stenting. The MMP-9 and sICAM-1 activation in the coronary artery tissue at the early stages after stenting indicated to the tissue damage, inflammation and thrombosis development. The Tgf- $\beta$ 1 overexpression in the coronary artery tissue at an early stage after the surgery might stimulate the fibrosis and restenosis development. Reduction of the PAI-1 concentration in the blood serum of patients with acute myocardial infarction was associated with the PAI-1 expression increase in coronary artery tissue on the first day after the stenting ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ) and might be considered an acute thrombosis predictor.

**Key words:** restenosis, thrombosis, metalloproteinase, activator of plasminogen inhibitor, soluble cell adhesion molecule, transforming growth factor.

HEALTHCARE. 2017; 12: 28—32.

BIOMARKERS FOR ASSESSING CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS RISK FOLLOWING CORONARY ARTERY STENTING

T. E. Vladimirskaia, I. A. Shved, A. L. Fedorov, V. I. Stelmashok, D. L. Mikhnevich, O. A. Yudina, S. S. Polina, A. A. Borisevich, O. N. Yatsevich, N. K. Varava



Широкое применение стентов показало, что их постоянное присутствие в сосуде может являться источником тромбоза, хронического воспаления и пролиферации неоинтимы, приводящих к рестенозу. Постоянно присутствующий в сосуде стент ослабляет геометрию сосуда, а полимер, используемый в стентах с лекарственным покрытием в качестве основы для локальной доставки лекарств, может вызывать раздражение сосуда, эндотелиальную дисфункцию, гиперреактивность сосуда и хроническое воспаление в месте имплантации [1]. У 10—50% пациентов после операции в зависимости от степени поражения и вида стента возникает необходимость в проведении повторных процедур реваскуляризации миокарда [2]. Главный критерий, лимитирующий эффективность вмешательств, — это повторные сужения просвета (рестеноз) в месте стентированного сегмента и тромбоз [3, 4]. В связи с этим, несомненно, актуальным является поиск предикторов развития тромбоза и рестеноза в стентированном сосуде.

Механизм формирования рестеноза, связанный с гиперплазией интимы, до конца не изучен. В процессе развития рестеноза важное место занимает воспаление. Так, локальная экспрессия активированных макрофагов может быть связана с механизмами интимальной гиперплазии [5]. Цитокины играют основную роль в регулировании процесса воспаления, который вовлечен в развитие рестеноза после коронарных вмешательств [6]. Большинство работ показывают, что воспаление в сосудах может быть уменьшено за счет противовоспалительных ответных механизмов, которые поддерживают целостность и гомеостаз сосудистой стенки [7]. Противовоспалительные механизмы включают внешние сигналы и реакции внутриклеточных медиаторов. Среди внешних сигналов рассматривают противовоспалительные цитокины, трансформирующий фактор роста бета-1 (Tgf- $\beta$ 1), интерлейкин 10 (IL-10), антагонист рецептора IL-1, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), некоторые ангиогенные и ростовые факторы. Tgf- $\beta$ 1 может действовать как паракринный противовоспалительный фактор. Вместе с тем результатом гиперэкспрессии Tgf- $\beta$ 1 может быть чрезмерная выработка коллагена, фиброз, склерозирование и как следствие, рестеноз [8].

Большие перспективы в диагностике не только атеросклероза, но и осложнений после стентирования связывают с использованием

растворимых форм межклеточной адгезии (sICAM-1, sVCAM-1 и sPECAM-1) как независимых маркеров воспаления [9].

Существенную роль в ремоделировании атеросклеротических артерий играют матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (TIMP). Основной биологической функцией ММП является удаление компонентов внеклеточного матрикса [10, 11]. Предполагается, что при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, ремоделировании левого желудочка специфическая роль принадлежит активности ММП-3 и ММП-9, а так же ингибитору металлопротеиназ TIMP-1. По данным некоторых зарубежных исследований, уровень ММП-9, а также соотношение ММП-9/TIMP-1 увеличивается, а уровень TIMP-1 снижается при прогрессировании стеноза [12, 13]. Установлено, что при инфаркте миокарда пиковый уровень ММП-9 в сыворотке крови в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны поражения [14].

Еще одним осложнением стентирования является тромбоз стента — редкое, но грозное по своим последствиям осложнение, которое может клинически проявляться инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией или внезапной коронарной смертью [14]. Факторами, которые повышают частоту тромбозов стента, являются, с одной стороны, увеличение содержания в крови коагулянтов, с другой — наличие значительных повреждений сосудистой стенки в результате стентирования и баллонной ангиопластики. Тромбоз не возникает, если увеличение в крови факторов свертывающей системы будет компенсировано повышением антисвертывающих и фибринолитических факторов. Уменьшение противосвертывающих факторов при атеросклерозе связано в том числе и с увеличением ингибиторов антикоагулирующих и фибринолитических компонентов крови, одним из которых является ингибитор активатора плазминогена (PAI-1). Установлено, что окисленные ЛПНП снижают фибринолитическую активность эндотелия, подавляя секрецию активатора плазминогена t-PA и увеличивая высвобождение PAI-1, тем самым провоцируя развитие внутрисосудистого тромбоза и атеросклероза [15].

Гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования стентированных коронарных артерий (КА) позволяют выявить локальные биомаркеры, связанные с процессами рестеноза и тромбоза. Анализ источников

литературы показал, что нерешенными остаются проблемы прижизненной лабораторной диагностики риска осложнений стентирования.

Целью исследования является оценка возможности использования MMP-9, PAI-1, sICAM, Tgf- $\beta$ 1 в качестве лабораторных маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений в ранние сроки (первые сутки) после стентирования.

### Материал и методы

Материалом исследования служила сыворотка крови 102 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), взятая непосредственно перед стентированием, а также 136 сегментов КА 21 умершего в первые сутки после стентирования с ОИМ.

Для исследования содержания в крови биохимических маркеров использовали иммуноферментный анализ (ИФА). Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе «SIRIOS SEAC» (Италия).

Количественную оценку экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа «Leica DMLS» с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой JVC (при увеличении в 200 раз и минимальном количестве полей зрения — 10), с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии «Aperio Image Score». Сегменты КА фотографировали, для анализа экспрессии маркеров отбирали участки артерии без стента и стентированные с расчетом индекса экспрессии (ИЭ) соответствующего маркера.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Stat Plus 2010». Для определения статистической значимости различий между группами использовали тест Краскела — Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена и вычислением коэффициента корреляции  $r$ . Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25; 75]. Уровень доверительной вероятности  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

### Результаты и обсуждение

**MMP-9.** Окрашивание с антителами к MMP-9 наблюдалось в лейкоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК), макрофагах и миофибробластах бляшки, неоинтимы и меди. В стентированных

артериях отмечалась выраженная экспрессия MMP-9 в очагах клеточной пролиферации (рис. 1, а; цв. вклейка). ГМК активно экспрессировали MMP-9 вблизи участков КА с очагами лимфоцитарной и макрофагальной пролиферации. Слабо или умеренно окрашивались эндотелиальные клетки (ЭК), выявлялись очаги окрашивания экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) КА. Умеренно или интенсивно окрашивались лейкоциты тромба КА (рис. 1, б; цв. вклейка). В целом, в стентированных сосудах отмечалась более распространенная и выраженная клеточная пролиферация, чем в нестентированных КА. Соответственно, в стентированных артериях наблюдалась более интенсивная окраска (экспрессия) MMP-9, тогда как в нестентированных сегментах сосудов отмечалось умеренное или слабо выраженное окрашивание клеток с антителами (АТ) к MMP-9.

Выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение ИЭ MMP-9 в участках артерий со стентами (17,64 [13,15; 21,4]) по сравнению с нестентированными КА (11,1 [10,1; 14,9]) и снижение ( $p < 0,05$ ) ИЭ MMP-9 в участках КА с тромбами (6,7 [3,5; 9,5]) по сравнению с участками без тромба (12,7 [7,9; 20,5]).

**PAI-1.** При ИГХ-окрашивании PAI-1 выявлялся в эндотелии сосудов, ГМК, лейкоцитах, ЭЦМ. Интенсивно с АТ к PAI-1 окрашивалась эндотелиальная выстилка капсулы бляшки. Выраженное окрашивание наблюдалось в ЭК новообразованных сосудов бляшки (рис. 2; цв. вклейка). В местах эрозий в капсуле атероматозной бляшки выраженная экспрессия PAI-1 отмечалась в лейкоцитах, адгезированных к поверхности поврежденной эндотелиальной выстилки (рис. 2, б; цв. вклейка). Умеренно позитивно экспрессировали PAI-1 единичные пенистые клетки. Умеренно и сильно окрашивались с АТ к PAI-1 ГМК меди, сильно — ГМК неоинтимы. В участках КА с плотной фиброзной капсулой наблюдались умеренно позитивные участки окрашивания ЭЦМ.

Количественный анализ интенсивности экспрессии PAI-1 в ткани стентированных КА умерших с ИБС показал значительные ( $p < 0,05$ ) различия ИЭ между участками КА с тромбом и без тромба (12,93 [9,08; 16,66] и 11,13 [8,17; 15,75] соответственно).

**sICAM.** Экспрессия sICAM, наблюдалась в основном в лейкоцитах и активированных ЭК. Выраженная экспрессия sICAM визуализировалась в лейкоцитах воспалительного инфильтрата в очагах атероматоза (рис. 3, а; цв. вклейка).

Позитивно окрашивались лейкоциты тромба (рис. 3, б; цв. вклейка). Большое количество sICAM и ЭК наблюдалось в новообразованных сосудах бляшки. Отмечалось умеренно позитивное, реже — выраженное окрашивание цитоплазмы ГМК интимы и меди. Наблюдалась очаги слабого или умеренного окрашивания ЭЦМ капсулы бляшки. В стабильной фиброзной покрывке умеренно и интенсивно окрашивались с АТ к sICAM ГМК, в липидном ядре бляшки — ЭК сосудов и лимфоциты. Интенсивно окрашивались ядра ГМК меди. В участках тромбоза сильная экспрессия sICAM отмечалась в лейкоцитах тромба и ЭК сосудов бляшки и интимы.

Были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) между ИЭ sICAM в участках КА без тромба и с тромбом (5,82 [3,28;9;48] и 7,42 [4,69; 11,14] соответственно).

**Tgf- $\beta$ 1.** При окрашивании с АТ к TGF- $\beta$ 1 в участках артерий со стентами отмечалась умеренная и очагово — интенсивная экспрессия белка ЭК неоинтимы (рис. 4, а; цв. вклейка). В участках нестентированных артерий активно экспрессировали TGF- $\beta$ 1 фибробласты и ГМК неоинтимы и меди. В очагах атероматоза визуализировалась сильная окраска цитоплазмы ГМК и фибробластов стентированных КА. Интенсивно окрашивались ЭК капсулы бляшки и базальная мембрана (обнаженный подэндотелиальный слой) стентированных сегментов КА (рис. 4, б; цв. вклейка). В сегментах артерий без стентов умеренно и выраженно окрашивались ЭК капсулы бляшки и слабое позитивное окрашивание демонстрировали ГМК и фибробласты.

Статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) в уровнях экспрессии Tgf- $\beta$ 1 отмечались в участках КА со стентами (6,7 [4,85; 9,6]) и без таковых (26,1 [22,7; 32]).

**Биохимическое исследование крови пациентов с ИБС.** Концентрация MMP-9 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ при стентировании статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышала уровень MMP-9 в сыворотке крови здоровых людей (279,8 [175,05; 313,15]). В сыворотке крови пациентов с ОИМ содержание PAI-1 было значительно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у здоровых лиц (4088,3 [2413,3; 5140,0] и 5078,3 [4120,0; 6110,0] соответственно). Выявлена обратная умеренная связь между экспрессией PAI-1 в ткани стентированных КА и концентрацией PAI-1 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание sICAM-1 в

сыворотке крови у пациентов с ОИМ (395 [227,5; 575]) также было ниже ( $p < 0,001$ ), чем у здоровых лиц (7,42 [4,69; 11,14]). Концентрация Tgf- $\beta$ 1 в сыворотке крови пациентов с ОИМ достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала (в 6,5 раз) содержание биомаркера в крови здоровых лиц (98,3 [91,7; 102,3] и 15,1 [12,4; 36,8] соответственно).

В крови пациентов с ОИМ наблюдалось резкое увеличение (в 2,8 раза) активности MMP-9. При стентировании повышалась экспрессия MMP-9 в КА пациентов с ИБС. Интенсивно с АТ к MMP-9 окрашивались ГМК синтетического типа, макрофаги и лейкоциты, ЭК в участках гиперцеллюлярности. В то же время ИЭ MMP-9 в участках с тромбом был ниже ( $p < 0,001$ ), чем в КА без тромба, возможно, за счет того, что в участках тромбоза не наблюдалось избыточной миграции и пролиферации клеток синтетического типа — ГМК и макрофагов. MMP-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации связанных с матриксом факторов роста и процессинга цитокинов. Таким образом, активация MMP-9 в ранние сроки стентирования свидетельствует о повреждении тканей и развитии воспаления.

В физиологических условиях PAI-1 подавляет действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу (деструкции тромба), следовательно, увеличение активности PAI-1 в ткани КА ведет к повышению тромбообразования. В ткани КА в участках с тромбами экспрессия PAI-1 значительно выше, чем в участках артерий без тромба. В сыворотке крови пациентов с ОИМ наблюдалось снижение концентрации PAI-1 ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами. Снижение уровня PAI-1 в крови у данных пациентов ассоциировано с повышением активности PAI-1 в ткани КА ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, снижение концентрации PAI-1 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ можно рассматривать как предиктор острого коронарного тромбоза при стентировании.

У пациентов с ОИМ отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение содержания sICAM-1 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами, не связанное с повышением данного биомаркера в участках КА с тромбами в сроки стентирования до 24 ч. Поскольку sICAM-1 является важным медиатором воспаления, позволяя лимфоцитам узнавать соответствующие участки поверхности ЭК, и



адгезивной молекулой, способствующей прилипанию лейкоцитов крови к эндотелиальной выстилке сосуда, повышение экспрессии sICAM-1 в ткани КА служит предпосылкой воспаления и тромбообразования.

Концентрация Tgf- $\beta$ 1 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ достоверно ( $p < 0,001$ ) превышало его содержание у здоровых лиц. Tgf- $\beta$ 1 оказывает влияние на процессы инициации пролиферации фибробластов, синтез компонентов ЭЦМ, кооперацию клеток воспаления (в первую очередь макрофагов), обладает противотромбозным действием, препятствуя экспрессии адгезивных молекул. В то же время избыточная экспрессия Tgf- $\beta$ 1 в ткани КА может способствовать фиброзу и рестенозу.

### Выводы

1. В сыворотке крови у пациентов с ОИМ отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и снижение sICAM и PAI-1 по сравнению со здоровыми лицами.

2. Не выявлена корреляция между изменениями концентрации MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и sICAM в сыворотке крови у пациентов с ОИМ и экспрессией MMP-9, Tgf- $\beta$ 1 и sICAM в ткани КА в первые сутки после стентирования.

3. Активация MMP-9 и sICAM-1 в ткани КА в ранние сроки стентирования свидетельствует о повреждении тканей, развитии воспаления и тромбоза.

4. Избыточная экспрессия Tgf- $\beta$ 1 в ткани КА в ранние сроки после операции, возможно, стимулирует развитие фиброза и рестеноза.

5. Снижение концентрации PAI-1 в сыворотке крови у пациентов с ОИМ связано с повышением экспрессии PAI-1 в ткани КА в первые сутки после операции стентирования ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), что можно рассматривать как предиктор острого тромбоза.

#### Контактная информация:

Владимирская Татьяна Эрнстовна — к. б. н., вед. науч. сотр., рук. отдела общей патологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;  
сл. тел. +375 17 202-35-33.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. Э. В., И. А. Ш., В. И. С.  
Сбор информации и обработка материала: А. Л. Ф., О. Н. Я., Н. К. В., О. А. Ю., А. А. Б.

Статистическая обработка данных: Д. Л. М., С. С. П., А. Л. Ф.  
Написание текста: Т. Э. В., И. А. Ш., А. Л. Ф., Д. Л. М.

Редактирование текста: Т. Э. В., И. А. Ш.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Virmani R., Guagliumi G., Farb A., et al. Drug-eluting stents: Caution and concerns for long-term outcome. *Coron. Artery Dis.* 2004; 15: 313—8.
2. Onuma Y., Ormiston J. A., Serruys P. W. Bioresorbable scaffolds technologies. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2011; 75(3): 509—20.
3. Nakazawa G., Otsuka F., Nakano M., Vorpahl M., et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants: bare-metal and drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (11): 1314—22.
4. Osiyev A. G., Krestiyaniyov O. V. Coated balloon catheters in the treatment of coronary stents restenoses: the mechanism of action, technical aspects, clinical efficacy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2011; 2: 76—8. (in Russian)
5. Shalhoub J. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis. *J. Inflamm.* 2011; 8(1). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094203/> (Access 12 October.2016).
6. Tashiro H. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12(2): 107—13.
7. May M. J., Marienfeld R. B., Ghosh S., et al. Characterization of the I $\kappa$ B-kinase NEMO-binding domain. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(48) Available at: <http://journal-inflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-9255-8-9>. (Access 12 October. 2016).
8. Gavrisheva N. A. Transforming growth factor- $\beta$ 1 for different clinical course of coronary heart disease after coronary artery bypass surgery. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 12(6): 521—8. (in Russian)
9. Belokopytova I. S. Diagnostic value of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013; 4: 62—6. (in Russian)
10. Bokeriya L. A. Endovascular methods in the treatment of patients with multifocal atherosclerosis. *Annaly khirurgii.* 2002; 1: 11—7. (in Russian)
11. Morice M. C., Serruys P. W., Sousa J. E., et al. Randomized study with the sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773—80.
12. Wen J. A decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions? *Heart Vessels.* 2013; 28(2): 135—42.
13. Wu H. D. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2013; 17(9): 707—12.
14. Jaffe R., Strauss B. H. Late and very late thrombosis of drug eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 119.
15. Cale J. M., Lawrence D. A. Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Drug Targets.* 2007; 8: 971—81.

Поступила 18.06.17.



<sup>1</sup>А. Н. АСТАШОНОК, <sup>2</sup>Т. В. ДОКУКИНА, <sup>1</sup>Н. Н. ПОЛЕЩУК, <sup>1</sup>Л. В. РУБАНИК, <sup>2</sup>М. В. МАХРОВ, <sup>2</sup>Е. А. ШЕРЕМЕТ

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БИОМАРКЕРОВ (АМИЛОИДОВ А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, БЕЛКОВ ТАУ, PrP<sub>27-30</sub>) У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>РНПЦ психического здоровья, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Провести комплексное лабораторное, клинично-неврологическое и нейровизуализационное обследование пациентов с различными когнитивными нарушениями и сконструировать биочипы для детекции маркеров нейродегенерации (амилоидов А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, белка PrP<sub>27-30</sub>) при различных дементных состояниях.

**Материал и методы.** Обследованы 109 пациентов с различными психическими и нейродегенеративными заболеваниями. Для количественного определения маркеров (А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, фТау) использовали тест-системы для иммуноферментного анализа: А $\beta$ 40 Elisa Kit, А $\beta$ 42 Elisa Kit, Human Tau [pT181] phosphoELISA Kit (США). Для более точной индикации амилоидов А $\beta$ 40, А $\beta$ 42 и белка PrP<sub>27-30</sub> конструировали биочипы с активированными сенсорными покрытиями из анти-А $\beta$ -амилоидных и антиприонных антител. Идентификацию патологических белковых структур проводили на микроскопе «Nanoscope III d MultiMode» (США), оборудованном J-сканером. При статистической обработке лабораторных данных сравнение в независимых группах проводили с помощью критерия Краскела — Уоллиса (H, z). Для сравнения групп по качественным признакам использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$ . Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался <0,05.

**Результаты.** Обследованы пациенты с интеллектуально-мнестическими нарушениями различного генеза. Дана оценка их неврологического статуса с дифференциацией на различные группы. Методом иммуноферментного анализа в плазме крови у 109 пациентов и у 10 из них в цереброспинальной жидкости определен уровень  $\beta$ -амилоидов А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, белка тау. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено закономерное уменьшение содержания в плазме крови А $\beta$ 40 (от 39,2 $\pm$ 0,8 до 7,81 $\pm$ 0,5 пг/мл), пограничные значения титра А $\beta$ 42 (4,3 $\pm$ 1,5 пг/мл) и повышение уровня тау-белка (от 30,3 $\pm$ 4,5 до 40,3 $\pm$ 4,5 пг/мл). Параллельное использование кремниевых биочипов позволило адсорбировать и идентифицировать с помощью атомно-силовой микроскопии  $\beta$ -амилоид А $\beta$ 40, белок PrP<sub>27-30</sub>. Полученные результаты важны для оценки степени выраженности дегенеративно-дистрофических изменений в ЦНС, усовершенствования методов диагностики и прогнозирования скорости развития патологического процесса в зависимости от концентрации и конформационной структуры амилоидогенных белков.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, амилоиды А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, белок PrP<sub>27-30</sub>, биочипы, атомно-силовая микроскопия, диагностика.

**Objective.** To conduct comprehensive laboratory, clinic-neurological and neuroimaging examinations of patients with various cognitive disorders and to design biochips for detecting the neurodegeneration markers (amyloids А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, protein PrP<sub>27-30</sub>) at various dementia states.

**Materials and methods.** One hundred and nine patients with various mental and neurodegenerative disorders were examined. To quantify the markers (А $\beta$ 40, А $\beta$ 42 and phosphoTau), the following ELISA test-systems were used: А $\beta$ 40 Elisa Kit, А $\beta$ 42 Elisa Kit, Human Tau [pT181] phosphoELISA Kit (USA). To indicate the amyloid А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, and PrP<sub>27-30</sub> protein more accurately biochips with activated sensory coatings of anti-А $\beta$ -amyloid and anti-prion antibodies were constructed. The pathological protein structures was identified using a Nanoscope III d MultiMode microscope (USA) equipped with a J-scanner. For the laboratory data statistical processing the independent groups was compared using the Kraskel — Wallis criterion (H, z). To compare the groups by the qualitative characteristics, conjugacy tables were used with the  $\chi^2$  criterion calculation. The value <0.05 was accepted as the critical level of significance (p-value) in the hypotheses testing.

**Results.** Patients with intellectual-mnestic disorders of various genesis were examined. Their neurological statuses were evaluated and the patients were differentiated into different groups. The quantitative levels of  $\beta$ -amyloids А $\beta$ 40, А $\beta$ 42, and tau protein were determined by ELISA test-systems in 109 patients' blood plasma and in 10 persons' cerebrospinal fluid (CSF). In the group of the AD patients, there was noticed a regular decrease in the blood plasma А $\beta$ 40 (from 39.2 $\pm$ 0.8 to 7.81 $\pm$ 0.5 pg/ml), borderline values of the А $\beta$ 42 titer (4.3 $\pm$ 1.5 pg/ml) and increased levels of the tau protein (from 30.3 $\pm$ 4.5 to 40.3 $\pm$ 4.5 pg/ml). The parallel silicon biochips use made possible adsorption and identification of the  $\beta$ -amyloid А $\beta$ 40, protein PrP<sub>27-30</sub> by means of atomic force microscopy. The results obtained are important for assessing the degree of the degenerative-dystrophic changes in the central nervous system, for improving the methods of pathological process diagnosis and predicting the rate of development depending on the amyloidogenic proteins concentration and conformational structure.

**Key words:** neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, amyloids A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, PrP<sub>27-30</sub> protein, biochips, atomic force microscopy, diagnostics.

HEALTHCARE. 2017; 12: 33—40.

**VARIABILITY OF BIOMARKERS (AMYLOIDS A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, TAU PROTEINS, PRP<sub>27-30</sub>) IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE COMPARING WITH OTHER MENTAL AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS**

A. N. Astashonok, T. V. Dokukina, N. N. Poleshchuk, L. V. Rubanik, M. V. Makhrov, E. A. Sheremet

В течение последних десятилетий в практической медицине нарастает интерес к проблеме диагностики и нозологической дифференциации нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) [1, 2]. Это связано как с неуклонным распространением цереброваскулярной патологии неясного генеза, так и с увеличивающейся частотой инвалидизации и смертности от НДЗ [3, 4]. Важным аспектом также является социальный груз проблемы, поскольку организация системы ухода и обслуживания таких пациентов требует больших экономических вложений [5, 6]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитывается около 47,5 млн человек с различными типами деменций, при этом ежегодный прирост составляет около 7,7 млн новых случаев [7]. Однако, по мнению ряда исследователей, статистические данные не являются полными и не отражают в полной мере истинную картину заболеваемости [8].

В целом под когнитивными расстройствами понимают субъективное или объективно выявляемое ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным индивидуальным или средним возрастным образовательным уровнями, наступающее вследствие структурных, дисметаболических, токсических повреждений головного мозга, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности [9, 10].

Выраженность психических расстройств варьирует от мягкого интеллектуального нарушения до тяжелой деменции. Степень когнитивного дефицита во многом определяет общее состояние пациента, уровень его социальной и бытовой дезадаптации.

Наиболее частыми причинами нарушения когнитивных функций и актуальными для практического здравоохранения являются: болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция (СД), смешанная деменция (СмД), болезнь Паркинсона и т. д. [11]. Особую роль среди них занимают прионные заболевания (болезнь Крейтцфельда — Якоба (БКЯ), новый вариант БКЯ, амиотрофический лейкоспонгиоз (АЛ) и др.)

[12]. Считается, что патогенетический механизм, лежащий в основе большинства из этих заболеваний связан с конформационным превращением нормальных клеточных белков ЦНС (белка PrP<sup>c</sup>, амилоида- $\beta$ , тау-белка,  $\alpha$ -синуклеина и др.) в особые патологические изоформы, приобретающие аномальные физико-химические свойства, такие как протеазоустойчивость, токсичность, нерастворимость [13]. Эти патологические белковые компоненты накапливаются в ткани мозга или в элементах гематканевого и гематоэнцефалического барьеров в виде аморфных агрегатов и/или амилоидных фибрилл [2].

В настоящее время диагностика ряда НДЗ основывается на сопоставлении результатов нейровизуализационного исследования (МРТ, КТ, ЭЭГ с картированием), оценки нейропсихологического статуса пациентов по когнитивным шкалам и т. д. [2, 14]. При этом окончательный диагноз устанавливается на основании анализа ткани мозга с использованием гистологического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического методов и в ряде случаев с использованием лабораторных животных [14].

В то же время, несмотря на комплексное обследование пациентов различных групп, до сих пор многие кардинальные вопросы этиологии и патогенеза НДЗ остаются невыясненными. Это в первую очередь относится к структуре биомаркеров цереброваскулярной патологии и их прогностической значимости на додементной (доклинической) стадии.

### Материал и методы

Исследован следующий клинический материал: кровь (n=109), цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) (n=10) у пациентов в возрасте 38—89 лет с различными когнитивными нарушениями, проходивших лечение в стационаре РНПЦ психического здоровья. Выделено несколько групп пациентов (согласно МКБ=10): 1-я группа — БА (F00.0, F00.1, F00.2, 76,5 $\pm$ 3,4 года, 25 человек); 2-я группа — СД (F01.0, F01.2, F01.3, 72,7 $\pm$ 3,5 года, 23 пациента); 3-я группа — ши-

зофрения и расстройства шизофренического спектра (F20, F21, F25, 58,7±4,5 года, 27 пациентов); 4-я группа — пациенты с когнитивными нарушениями на фоне других психических расстройств (F03, F07, F02.0, F02.1, F02.8, F10, 69,4±2,7 года, 34 пациента). Контрольную группу составили 44 психически здоровых человека в возрасте 54,2±3,5 года) без отягощенной наследственной и соматической патологии.

У всех пациентов проводилось комплексное инструментальное (МРТ, ЭЭГ с картированием) и клиническое (неврологическое, психиатрическое) обследования. МРТ выполняли на аппарате «General Electric Optima 450 W» (США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Запись ЭЭГ осуществляли на 21-канальном электроэнцефалографе «Мицар» (РФ) в монополярном отведении с последующей обработкой данных в режимах периодометрического и спектрального анализа.

Для оценки нейропсихологического статуса использовали тесты: MMSE, «Батарея лобной дисфункции», «Рисование часов», «Таблицы Шульте», «Счет по Крепелину», тест запоминания 10 слов А. Р. Лурия, «Шкала реактивной и личностной тревожности» [15].

**Возбудитель.** В работе использовали эталонный штамм скрепи — 263К (инфекционный титр — 6,5 LD<sub>50</sub>/мл), полученный от доктора J.-Ph. Deslys (Департамент нейропатологии, Франция), а также штаммы: БКЯ (шт. БКЯ-ДВ, РБ, титр — 5,5 LD<sub>50</sub>/мл), АЛ (шт. АЛ-Д, титр — 5,0 LD<sub>50</sub>/мл). Все штаммы адаптированы к мозговой ткани сирийских хомяков, хранятся в 10% суспензии ткани мозга при –70°С.

**Рекомбинантные белки.** Применяли коммерческие β-амилоиды Аβ40 (ab82797, Abcam) и Аβ42 (ab82797, Abcam), которые предварительно разводили в 50 ммоль Трис-буферном растворе (рН 7,0) до концентрации белка 50 мкг/мл и разделяли на серию аликвот.

#### **Модификация твердой поверхности (подложек) для проведения атомно-силовой микроскопии (АСМ)**

**Слюда.** Аминослюду получали путем модификации свежеисколотой ее поверхности аминогруппами в парах 3-аминопропилтриэтоксисилана с последующей ее обработкой 10 ммоль раствором MgSO<sub>4</sub>. На подготовленную поверхность наносили β-амилоиды (Аβ40, Аβ42) объемом 30 мкл с экспозицией на подложке 60, 80,

120, 220 мин. Отмывку образцов проводили трехкратно дистиллированной водой.

**Кремний.** В качестве основы биочипа использовали пластины монокристаллического кремния, поверхность которых предварительно гидрофилизировали путем нагревания на водяной бане в смеси H<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:NH<sub>4</sub>OH (соотношение 5:1:1) в течение 15 мин при температуре 72°С. Модификацию поверхности кремния проводили согласно разработанному оригинальному подходу [16, 17].

Для детекции PrP<sup>27–30</sup> первоначально формировали с помощью микроконтактной печати (МКП) полосы из бычьего сывороточного альбумина (БСА). Далее наносили на поверхность по 50 мкл моноклональных антител 3F4 (P1115, Sigma) в разведении 1:5000 и инкубировали 30–40 мин при 37°С. Прионный белок адсорбировали нанесением на поверхность кремния лизатов ЦСЖ или лимфоцитарной фракции крови, обработанных протеиназой К.

Для выявления в крови и ЦСЖ β-амилоидных белков (Аβ40, Аβ42) предварительно проводили иммобилизацию на кремниевую подложку специфических антиамилоидных антител («beta amyloid 1–40 polyclonal antibody», 44341 и «beta amyloid 1–42 polyclonal antibody», 44346, «Invitrogen»). Из клинического материала β-амилоиды выделяли по методу A. Rostagno и J. Ghiso [18].

**АСМ-анализ.** Исследование проводили на микроскопе «Nanoscope III MultiMode» («Digital Instruments», США), оборудованном J-сканером. Использовали контактные 100- и 200-мкм кантилеверы «Nanoprobe» («Veeco», США) из Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> с константами упругости 0,12 и 0,36 Н/м и тейпинговые зонды из кремния с резонансной частотой ~315 кГц. Обработку изображений проводили с использованием модуля «Femtoscan online» (версия 2.2.94).

**Иммуноферментный анализ (ИФА).** Для количественного определения β-амилоидов (Аβ40, Аβ42), тау-белка (фТау) использовали ИФА-тест-системы: Аβ40 Elisa Kit (КНВ3481, США), Аβ42 Elisa Kit (КНВ3441, США); Human Tau [pT181] phosphoELISA Kit (КНО0631, США).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0 («StatSoft», США). Для сравнения групп по качественным признакам использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ<sup>2</sup>. Сравнение данных в независимых группах проводили



с помощью критерия Краскела — Уоллиса (H). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратичного (s) отклонения, качественные — в виде абсолютной и относительной частоты. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимался  $<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что неврологический статус пациентов 1-й группы (БА) характеризовался отсутствием очаговой симптоматики. Глубина нарушений психических функций у этих пациентов коррелировала с тяжестью и длительностью заболевания. При статистическом анализе установлено, что у большинства (80%) обследованных отмечалась умеренная и тяжелая деменция, связанная с различными расстройствами речи (афазия, агнозия, апраксия, парафазия), бредовой симптоматикой, нарушениями чтения и письма.

Неврологические признаки отмечались в 24% случаев. Слабость конвергенции выявлена у 8%, отклонение языка от средней линии — у 4%, незначительно выраженная асимметрия носогубных складок — у 16%, легкая асимметрия сухожильных и надкостничных рефлексов — у 12% пациентов. Менингеальных и патологических рефлексов, парезов и параличей конечностей не отмечалось.

Патологические ЭЭГ-изменения наблюдались у подавляющего (96%) числа пациентов этой группы. При ЭЭГ-картировании у 92% лиц отмечалось превышение индекса медленной активности. Патологическое фокусирование бета-активности установлено у 64%, снижение пиковой частоты основного ритма — у 80%; инверсия частотно-пространственной структуры основной активности — у 56%. При нейровизуализации (МРТ) у 76% пациентов выявлены признаки различной степени выраженности: в виде диффузной атрофии (преимущественно височных долей) и вторичного расширения борозд и желудочков.

Неврологический статус у пациентов 2-й группы (СД) характеризовался наличием очаговых проявлений у большинства (83%) обследованных. Бульбарная симптоматика, включая дизартрию и дисфагию, отмечалась у 48%; нарушение походки — у 87%; частые, неспровоцированные падения — у 22%. У 83% пациентов выявлялись семантическая и амнестичес-

кая афазия, конструктивная апраксия, агнозия, акалькулия.

Патологические ЭЭГ-изменения при СД отмечались у подавляющего большинства пациентов. Среди них наблюдались: превышение индекса медленной активности (83%); патологическое фокусирование бета-активности (87%); снижение пиковой частоты основного ритма (74%); инверсия частотно-пространственной структуры альфа-ритма (78%). У 4% обследованных зарегистрирована генерализованная пароксизмальная активность. При нейровизуализации (МРТ) у 70% пациентов выявлены очаговые инфаркты; у 61% — перивентрикулярный лейкоареоз; у 74% — корковая атрофия и гидроцефалия.

Данные патопсихологического обследования пациентов 3-й группы свидетельствовали об отсутствии тяжелых когнитивных расстройств. Наиболее часто интеллектуально-мнестическое снижение заключалось в ослаблении объема кратковременной механической памяти (59%) и снижении информационной нагружаемости (48%).

Патологические ЭЭГ-изменения в виде повышения индекса медленно-волновой активности и наличие феномена бета-фокусирования регистрировались более чем у 40% пациентов. Это можно объяснить значительным снижением функциональной активности головного мозга пациентов с клиническим диагнозом из рубрики F20, вероятно, вследствие приема психотропных лекарственных средств или в связи с обострением основного заболевания. При нейровизуализации (МРТ) у 22% пациентов выявлены изменения в виде начальной атрофии, расширение конвекса.

Четвертую группу составили пациенты с когнитивными нарушениями на фоне других психических, преимущественно органических, расстройств. По результатам анализа данных ЭЭГ, у 24% пациентов отмечался повышенный индекс пароксизмальности с регистрацией эпипептиформной активности. При ЭЭГ-картировании у большинства пациентов данной группы отмечались различные патологические признаки: превышение индекса медленной активности (59%); патологическое фокусирование бета-активности (65%); снижение пиковой частоты основного ритма (50%); инверсия частотно-пространственной структуры альфа-ритма (53%). При нейровизуализации у 68% пациентов вы-



явлены признаки различной степени выраженности: локальная атрофия, гидроцефалия, расширение борозд и желудочков.

С целью установления уровня и степени выраженности выявленных когнитивных расстройств у обследованных пациентов параллельно проводили лабораторное обследование. С помощью ИФА определяли наличие и концентрацию маркеров нейродегенерации (Аβ40, Аβ42, фТау) в плазме крови и ЦСЖ. Полученные результаты отражены в таблице.

Установлено, что концентрация β-амилоида Аβ42 в плазме крови у пациентов с диагнозом «БА» и «СД», а также другими психическими расстройствами не превышала пороговых значений. Тем не менее в группах 1—4 отмечены вариации по количеству других белков — Аβ40 и фТау. В 1-й группе у пациентов с диагнозом F00.1 уровень Аβ40 соответствовал минимальным показателям (до  $7,81 \pm 0,5$  пг/мл), что указывало на более глубокие патологические процессы в ЦНС. В то же время патологическая изоформа тау-белка (в концентрациях от  $30,3 \pm 4,5$  до  $40,3 \pm 4,5$  пг/мл) определена только у пациентов с диагнозами F00.0 и F00.2. Основываясь на данных W. Stoothoff и G. Johnson, можно предположить, что выявленная дисфункция тау-белка у пациентов с ранним началом и атипичной формой БА является следствием вторичного нейродегенеративного процесса, обусловленного нарушением клиренса интраце-

ребральных амилоидов Аβ40, Аβ42 в гематочное русло [19].

Во 2-й группе отмечены вариации в содержании амилоида Аβ40. Известно, что данный белок преимущественно откладывается в области магистральных артерий и мелких кровеносных капилляров головного мозга при нейродегенерации [20]. Можно предположить, что снижение уровня Аβ40 в плазме крови у пациентов из подгрупп F01.1, F01.3 указывает на преобладание сосудистых нарушений ЦНС, сходных с теми, которые наблюдаются при БА.

Ни у одного из обследованных 3-й группы амилоидные белки Аβ40 и Аβ42 не обнаружены. Маркер фТау в количестве  $15,6$  пг/мл выявлен у 8 пациентов (F20.0) в возрасте 26—29 лет. У пациентов старшей возрастной группы (от 45 до 74 лет) тау-белок в плазме крови вообще не выявлялся. Полученные результаты свидетельствовали о достоверных различиях в содержании фТау в плазме крови у пациентов с диагнозом F20, относящихся к разным возрастным группам.

В 4-й группе также выявлены вариации по количеству маркеров Аβ40, фТау. Это указывало на то, что концентрация этих патологических белковых компонентов также различается и при других психических и НДЗ. Однако для достоверной постановки диагноза необходимо учитывать такие показатели, как содержание фТау в ЦСЖ и индекс фТау/Аβ42 в плазме

### Уровень биомаркеров в плазме крови у обследованных пациентов

Группа пациентов	Подгруппы	Аβ40, пг/мл	Аβ42, пг/мл	фТау, пг/мл
1-я*	F00.0, n=7	$13,4 \pm 1,2$	$4,3 \pm 1,5$	$30,3 \pm 4,5$
	F00.1, n=14	$7,81 \pm 0,5$		Не выявлен
	F00.2, n=4	$39,2 \pm 0,8$		$40,3 \pm 4,5$
2-я	F01.2, n=8	$30,2 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,8$	Не выявлен
	F01.3, n=8	$7,84 \pm 0,6$		
	F01.9, n=7	$46,5 \pm 0,8$		
3-я**	F20, n=16	Не выявлен	Не выявлен	$15,6 \pm 0,6$
	F21, n=3	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен
	F25, n=8	Не выявлен	Не выявлен	$22,6 \pm 1,2$
4-я***	F03, n=3	$32,2 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,5$	Не выявлен
	F07, n=3	$44,4 \pm 1,2$		
	F02.0, n=2	$9,82 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,8$	$14,2 \pm 0,8$
	F02.1, n=4	$7,88 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,7$
	F02.8, n=18	$32,2 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,6$	Не выявлен
F10.7, n=7	$32,2 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,3$	Не выявлен	
Здоровые доноры		40—50	0—5	0

\*Различия показателей достоверны между группами 1 и 2 ( $p=0,001$ ); \*\*различия показателей достоверны между группами 2 и 3 ( $p<0,05$ ); \*\*\*различия показателей достоверны между группами 3 и 4 ( $p<0,05$ ).

крови или ЦСЖ, определение которых, как полагают, является значимым для оценки прогрессирования нейродегенеративного процесса при снижении когнитивных функций [21].

Дополнительно методом ИФА анализировали образцы ЦСЖ у части пациентов ( $n=10$ ) с диагнозами F00.1, F01.2, F02.1, F20. Выявленные качественные и количественные показатели биомаркеров ( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , фТау) коррелировали с активным нейродегенеративным процессом и выраженными когнитивными нарушениями, констатированными при клинико-инструментальной диагностике.

Для повышения специфичности и более точной индикации и идентификации маркеров нейродегенерации ( $\beta$ -амилоидов  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ ) на следующем этапе конструировали биочипы с сенсорными участками поверхности. В качестве прототипа и контроля использовали сконструированные ранее биочипы для детекции прионного белка  $PrP_{27-30}$  [16, 17]. Алгоритм обнаружения белков  $\beta$ -амилоидов представлен на рис. 1.

Проанализированы 53 образца плазмы крови пациентов из подгрупп F00.1, F01.3, F20, F21 F25, F02.1, у которых биомаркеры  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  не выявлялись методом ИФА или их концентрация соответствовала минимальным пороговым значениям. Наличие  $\beta$ -амилоидного пептида  $A\beta_{40}$  установлено в 5 (9,43%) из 53 исследованных образцов с помощью АСМ по индикации

четко выраженных полос белковых иммунокомплексов  $A\beta_{40}$ +антитело, значительно превышающих уровень полос БСА в среднем на  $19\pm 3,5$  нм. Дополнительно проведенный анализ этих биопроб на белок  $PrP_{27-30}$  позволил констатировать наличие в следовых количествах прионного белка в 8 (15%) случаях.

Следует отметить, что другой белок ( $A\beta_{42}$ ) ни в одном из исследованных образцов не выявлен. Это, вероятно, связано с тем, что  $\beta$ -амилоиды в норме представлены в виде моно- или димеров [21]. При патологических состояниях эти белки становятся олигомерами и высвобождаются в кровь и ЦСЖ лишь в пиколярных количествах [22]. Известно, что, хотя амилоид  $A\beta_{42}$  откладывается преимущественно в ткани мозга и является одним из компонентов амилоидных бляшек, он достаточно неустойчив и быстро деградирует при протеолитическом воздействии [23]. В связи с этим актуальными являются дальнейшие исследования по определению наноамилоидов, не выявляющихся при использовании рутинных методов диагностики на доклинической стадии патологического процесса.

Кроме того, представлялось актуальным провести идентификацию и оценить возможность анализа тонкой наноструктуры маркеров нейродегенерации ( $\beta$ -амилоидов,  $PrP_{27-30}$ ). Используя белки  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , штаммы  $PrP_{27-30}$ , изучены этапы сорбции и описаны различные

типы конформационно-измененных структур на сконструированных гидрофильных слюдяных и кремниевых подложках. На рис. 2 показаны различные типы белковых структур, образовавшихся при иммобилизации на кремниевую и слюдяную поверхности  $\beta$ -амилоидов.

Вероятно, образование протофибриллярных амилоидных структур белков  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  происходило из множества мономерных частиц (2—3 нм), которые соединялись друг с другом с образованием олигомеров.

По данным АСМ, линейные размеры олигомеров соста-

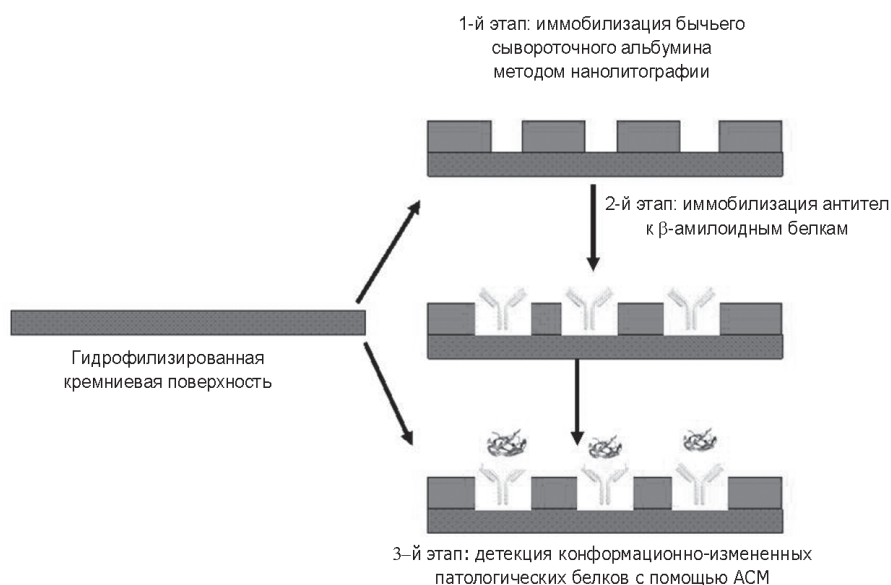


Рис. 1. Способ индикации патологических белковых компонентов ( $\beta$ -амилоидов) на сконструированных кремниевых биочипах

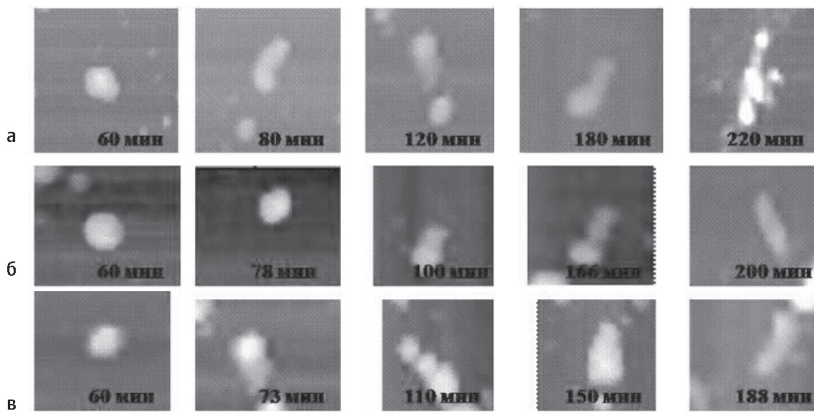


Рис. 2. Этапы полимеризации в различные типы белковых структур  $\beta$ -амилоидов A $\beta$ 40 (а, б) и A $\beta$ 42 (в) по данным АСМ-анализа

вили: ширина  $79,2 \pm 17,4$  нм, высота  $4,3 \pm 2,2$  нм. Последние в дальнейшем гомоагрегировали с образованием различного типа протофибриллярных образований. Размер протофибриллы колебался от 200 до 500 нм в зависимости от времени экспозиции образца на подложке. Сходный тип белковых структур отмечен при исследовании штаммов белка PrP<sub>27–30</sub>. На кремниевой подложке идентифицировано преимущественно два типа частиц: глобулы (длина 5–12 нм, высота 4–5 нм), разветвленные линейные образования (длина 200–300 нм, высота 5–7 нм), сходные с протофибриллами, наблюдаемыми при сорбции белков A $\beta$ 40, A $\beta$ 42.

Согласно данным R. Kaye и С. А. Lasagna-Reeves, основную роль в развитии конформационно-измененных структур амилоидов A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, PrP<sub>27–30</sub> играет дестабилизация нативной (ригидной) структуры белка, находящегося в частично развернутом состоянии [24]. При этом происходит превращение естественной растворимой формы белковой молекулы в нерастворимые олигомерные или полимерные структуры, которые откладываются в ткани ЦНС, обуславливая патологический процесс.

Таким образом, сконструированы биочипы с сенсорными участками поверхности, на которые иммобилизованы специфические антитела к  $\beta$ -амилоидам A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 и белку PrP<sub>27–30</sub>. С использованием АСМ показана возможность экспресс-детекции и идентификации нанокolicеств маркеров нейродегенерации в клиническом материале. В целом результаты данного исследования позволяют утверждать, что исследования, направленные на индикацию и идентификацию различных патологических белковых компонентов являются значимыми как

для повышения эффективности диагностики, так и проведения лечебно-профилактических мероприятий с целью улучшения качества жизни пациентов с психоневрологическими заболеваниями.

Выявление особенностей дементных состояний имеет важное значение, поскольку в ряде ситуаций адекватное лечение может привести к замедлению прогрессирования нейродегенеративного процесса.

### Выводы

1. При проведении комплексного обследования пациентов с когнитивными нарушениями выявлены различия не только их нейропсихологического статуса, но и вариабельность содержания различных маркеров нейродегенерации ( $\beta$ -амилоиды, фТау).

2. Оценка уровня биомаркеров (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, фТау) в плазме крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с болезнью Альцгеймера и при других нейродегенеративных заболеваниях с помощью иммуноферментного анализа позволила определить различия в количестве амилоида A $\beta$ 40, тау-белка, что способствовало установлению степени выраженности патологического процесса в ЦНС.

3. Оптимизированы этапы пробоподготовки клинического материала, унифицирована методика получения активированных сенсорных поверхностей для управляемой адсорбции специфических антиамилоидных и антиприонных антител. С использованием атомно-силовой микроскопии стандартизирована тактика индикации  $\beta$ -амилоида A $\beta$ 40 и прионного белка PrP<sub>27–30</sub>.

4. С помощью атомно-силовой микроскопии показана возможность идентификации и анализа тонкой наноструктурной организации разноразмерных патологических белковых компонентов (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42), белка PrP<sub>27–30</sub>. Полученные результаты являются актуальными для совершенствования и дифференциации нейродегенеративных заболеваний различного генеза. При этом, несомненно, сочетание и сопоставление лабораторных, клинико-нейропсихологических данных и оценка определенных биохимических показателей позволят установить их наибольшую диагностическую и

прогностическую значимость и обосновать подходы к адекватной патогенетической терапии.

5. Избранный подход к детекции патологических биомаркеров в дальнейшем будет способствовать снижению затрат на лабораторную и клиническую диагностику дементных состояний.

#### Контактная информация:

Асташонек Андрей Николаевич — к. б. н., лаборатория диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; e-mail: micro.87@mail.ru.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. А., Н. Н. П., Т. В. Д.  
Сбор и обработка материала: А. Н. А., Т. В. Д., М. В. М., Е. А. Ш., Л. В. Р.

Статистическая обработка данных: А. Н. А., М. В. М., Е. А. Ш.

Написание текста: А. Н. А., Н. Н. П., Т. В. Д.

Редактирование: А. Н. А., Л. В. Р., М. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Illarioshkin S. N., Vlasenko A. G., Fedotova E. Y. Modern possibilities of identification of the latent stage of neurodegenerative process. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 2: 39—50. (in Russian)
2. Gomez-Rio M., Caballero M., Gorriz Saez J. M., Minquez-Castellanos A. Diagnosis of neurodegenerative disease: the clinical approach. *Curr. Alzheimer Res*. 2016; 13(5): 469—74.
3. Sycheva M. A., Sergeeva I. G., Tulupov A. A. Organic lesions of the brain: a tutorial of Novosib. State University: RITs NGU, 2015. 32 s. (in Russian)
4. Soto C., Estrada L. Protein misfolding and neurodegeneration. *Arch. Neurol*. 2008; 65(2):184—9.
5. Ponomarev V. V. *Neurodegenerative Diseases*. SPb.: Foliant; 2013. 200 s. (in Russian)
6. Belousov Y. B., Zyryanov S. K., Belousov D. Y., Beethoven A. S. Clinical and economic aspects of therapy of Alzheimer's disease in Russia. *Quality of Clin. Pract*. 2009; 1: 3—27. (in Russian)
7. Alzheimer's Association Report. *Alzheimer's disease: Facts and Figures*. № 12(4). 2016. Available at: [https://www.alz.org/documents\\_custom/2016-facts-and-figures.pdf](https://www.alz.org/documents_custom/2016-facts-and-figures.pdf).
8. Gulland A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report. *Br. Med. J*. 2012; 344: 1756—833.
9. Yakhno N. N. Cognitive disorders in neurological practice. *Neurological J*. 2006; 1: 4—12. (in Russian)
10. Gustov A. V., Antipenko E. A. Antioxidant therapy for discirculatory encephalopathy. *J. Neurol. Psychiatr. named after S. S. Korsakov*. 2010; 7: 53—5. (in Russian)
11. Ponomarev V. V. Neurodegenerative diseases: present and future. *Medical News*. 2007; 5: 23—8. (in Russian)
12. Leonova Z. A. Prions and prion diseases. *Bulletin VSSC SO*. 2010; 6: 169—74. (in Russian)
13. Skovronsky D. M., Lee V. M.-Y., Trojanowski J. O. Neurodegenerative disease: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Ann. Rev. Pathol*. 2005; 1: 151—70.
14. Castellani R. J., Alexiev B. A., Phillips D., et al. Microscopic investigations in neurodegenerative diseases. *Modern Research and educational topics in microscopy*. 2007; 1: 171—82.
15. Bleykher V. M., *Clinical Pathopsychology: A guide for physicians and clinical psychologists* / V. M. Bleykher, I. V. Kruk, S. N. Bokov. M.: Modek; 2006. 624 s. (in Russian)
16. Zhavnerko G. K. A method for detecting a protease-resistant form of a PrPd prion protein with a molecular weight of 27—30 kD in a biological sample in human or animal's transmissible spongiform encephalopathy. Patent 18422, RB; 2014. (in Russian)
17. Astashonok A. N., Poleshchuk N. N., Dokukina T. V. et al. Identification of protein-markers of the neurodegeneration in patients with cognitive impairment and detection of protease-resistant prion protein (PrP<sub>27-30</sub>) at various dementia states. *Psychiatr. Psychother. Clin. Psychol*. 2015; 2: 11—21. (in Russian)
18. Rostagno A., Ghiso J. Isolation and biochemical characterization of amyloid plaques and paired helical filaments. *Curr. Protoc. Cell Biol*. 2009; 1: 1—31.
19. Stoothoff W., Johnson G. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005; 1739: 280—97.
20. Cherdak M. A., Uspenskaya O. V. Vascular dementia. *Neurol. Neuropsychiatr. Psychosomatics*. 2010; 1: 30—6. (in Russian)
21. Raskin J., Cummings J., Hardy J., et al. Neurobiology of Alzheimer's disease: integrated molecular, physiological, anatomical biomarker and cognitive dimensions. *Curr. Alzheimer Res*. 2015; 8: 712—22.
22. Nag S., Sarkar B., Bandyopadhyay A., et al. Nature of the amyloid- $\beta$  monomer and the monomer-oligomer equilibrium. *Biol. Chem*. 2011; 286(16): 13827—33.
23. Toledo J. B., Shaw L. M., Trojanowski J. Q. Plasma amyloid beta measurements — a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimer's Res. Ther*. 2013; 5(2): 1—10.
24. Kaye R., Lasagna-Reeves C. A. Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity. *J. Alzheimer's Dis*. 2013; 33: 67—78.

Поступила 15.06.17.





<sup>1</sup>Н. Н. МАЗУРЕНКО, <sup>1</sup>А. Н. ЗАБЛОДСКИЙ, <sup>1</sup>Н. В. ЛЯРСКАЯ, <sup>2</sup>О. В. МАТЮЩЕНКО

## ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ У ДЕТЕЙ ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ В 2008—2016 гг.

Витебский областной детский клинический центр, Витебск, Беларусь, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучение частоты встречаемости и структуры первичной заболеваемости дуоденогастральным рефлюксом (ДГР) среди детского населения Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет за период 2008—2016 гг.

**Материал и методы.** Проведен анализ первичной документации за 2008—2016 гг., определена частота встречаемости и структура первичной заболеваемости ДГР среди детей. Обработка полученных результатов выполнена с помощью программы «STATISTICA», версия 6.1.

**Результаты.** За период 2008—2016 гг. первичная заболеваемость ДГР на 1000 детского населения Витебской области прогрессивно возросла с 0,96 до 2,39 ( $p < 0,013$ ). Данную патологию чаще регистрировали у девочек ( $p < 0,05$ ). В 2008, 2009 и 2011 г. в структуре заболеваемости ДГР преобладали дети в возрасте от 12 до 14 лет ( $p < 0,05$ ), а с 2015 г. — старше 15-летнего возраста ( $p < 0,05$ ). В структуре патологии превалировал ДГР II степени ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Ведущее место в структуре заболеваемости занимает ДГР II степени, а среди пациентов преобладают лица женского пола в возрасте от 12 до 17 лет. Учитывая рост заболеваемости ДГР среди детей, большое значение имеет разработка новых методов диагностики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** дуоденогастральный рефлюкс, дети, первичная заболеваемость.

**Objective.** To examine the frequency and structure of gastroduodenal reflux (GDR) primary morbidity among children of Vitebsk region aged 0 to 17 years for the period of 2008—2016.

**Materials and methods.** We analyzed the primary documentation for the period and determined the GDR primary morbidity frequency and structure among children. «STATISTICA» program, version 6.1, was used for processing of the results obtained.

**Results.** The GDR primary morbidity per 1,000 children of Vitebsk region for the period of 2008—2016 increased progressively from 0.96 to 2.39 ( $p < 0.013$ ). The pathology was identified in girls more often ( $p < 0.05$ ). Children aged 12 to 14 years prevailed in the GDR morbidity structure in 2008, 2009, and 2011 ( $p < 0.05$ ) while since 2015 we have seen prevalence of children older 15 years ( $p < 0.05$ ). GDR, II, dominated in the pathology structure ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The leading place in the structure of morbidity is occupied by GDR, II. Girls aged 12 to 17 years prevail among the patients. Taking into account the GDR morbidity increase among children it is very important to develop new methods for diagnosing and managing this pathology.

**Key words:** gastroduodenal reflux, children, primary morbidity.

HEALTHCARE. 2017; 12: 41—45.

PRIMARY MORBIDITY OF GASTRODUODENAL REFLUX AMONG CHILDREN OF VITEBSK REGION FOR 2008—2016

N. N. Mazurenka, A. N. Zablotsky, N. V. Lyarskaya, V. V. Matsiushchanka

Болезни органов пищеварения занимают прочные позиции в общей заболеваемости детей, распространенность их постоянно увеличивается [1].

Благодаря активному развитию детской гастроэнтерологии в последние годы уделяется много внимания нарушениям деятельности сфинктерных аппаратов пищеварительного тракта, особенно дуоденогастральному рефлюксу (ДГР) [2, 3].

Терапевты, в том числе гастроэнтерологи, крайне редко диагностируют ДГР, а значение его в патогенезе заболеваний органов пищева-

рения недооценивают [4]. Эндоскописты же видят ДГР достаточно часто (48,9% случаев), особенно у людей молодого возраста [5—7].

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии пола и возраста на частоту встречаемости ДГР [8]. Заболевание преимущественно встречается у девочек — 20,7%, у мальчиков — в 13,7% случаев. Установлена зависимость частоты выявления ДГР от пола и возраста. У мальчиков и девочек наблюдалось увеличение частоты случаев патологии с возрастом, у девочек нарушения встречались чаще [9].

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся улучшения качества диагностики и лечения заболевания, в литературе широко не отражена заболеваемость детского населения ДГР [10].

Возрастные ограничения для применения многих методов исследования в детском возрасте, низкая доступность некоторых методов диагностики, низкая обращаемость и протекание ДГР под маской другой патологии позволяют предположить, что истинная заболеваемость среди детей значительно выше [11, 12].

Цель настоящего исследования — анализ частоты встречаемости и структуры первичной заболеваемости ДГР среди детского населения Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет за 2008—2016 гг.

### Материал и методы

Исходная информация для подсчета показателей заболеваемости получена из учетной формы № 31 «Отчет о медицинской помощи детям».

Применялись следующие методы социально-гигиенических исследований: аналитический — изучение заболеваемости, анализ ее структуры на протяжении 2008—2016 гг.; статистический — методики выкопировки сведений из первичной документации, вычисление относительных величин, расчет показателей динамических рядов, графическое изображение относительных величин.

Первичная заболеваемость ДГР рассчитана как отношение числа случаев ДГР, зарегистрированных у детей в Витебской области, к количеству детского населения области в возрасте от 0 до 17 лет в отчетном году. На основе этих данных получены показатели заболеваемости, рассчитанные на 1000 детского населения.

ДГР оценивали полуколичественным методом: I степень изменений — желтое окрашивание содержимого желудка; II степень — зеленое прозрачное содержимое; III степень — зеленое мутное содержимое [13].

Обработка полученных результатов выполнена в программе STATISTICA, версия 6,1. Статистическую оценку значимости полученных результатов с вычислением точного значения уровня статистической значимости ( $p$ ) проводили двумя путями:

- 1) сравнение 95% доверительных интервалов (ДИ) относительных частот;
- 2) в таблицах  $2 \times 2$  с расчетом классического критерия  $\chi^2$  по Пирсону (при значении абсолют-

ных частот более 10), критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность (при значении абсолютных частот от 5 до 10), точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот менее 5).

В таблицах  $2 \times 2$  и при сравнении относительных величин значения указывали в тексте с точностью до трех десятичных знаков, и только в случае если  $p$  меньше 0,001, то в формате « $p < 0,001$ » указывали лишь интервал значений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , статистически высокозначимыми при  $p < 0,01$ .

При сравнении 95% ДИ относительных величин значения указывались как статистически значимые ( $p < 0,05$ ) или статистически незначимые ( $p > 0,05$ ). Нижние и верхние границы 95% ДИ для относительных частот рассчитаны по таблице, относительная частота признака — путем вычисления медианы ( $Me$ ).

В учреждениях здравоохранения (УЗ) Витебской области эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводят на амбулаторном этапе пациентам с 7 лет (Витебский областной клинический центр, детская поликлиника Новополоцкой центральной городской больницы, детские поликлиники Оршанской центральной поликлиники). Пациенты более младшего возраста, а также лица, которым необходимо проведение исследования под наркозом, направляются в Витебскую детскую клиническую больницу.

Первичная заболеваемость ДГР изучена по данным формы № 025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного» УЗ Витебской области, формы № 003-у «Медицинская карта стационарного больного» в УЗ «Витебский детский областной клинический центр». Для анализа первичной заболеваемости ДГР изучали данные ЭГДС у пациентов, направленных для исследования по клиническим показаниям, которым диагноз ДГР установлен впервые.

### Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ динамики первичной заболеваемости ДГР с общей заболеваемостью по классу «Болезни органов пищеварения» и первичной заболеваемостью по классу «Болезни органов пищеварения» среди детского населения Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет. В ходе анализа получены данные, свидетельствующие о том, что если показатели общей и первичной заболеваемости по классу «Болезни органов пищеварения» уменьшались

( $p < 0,001$ ), то первичная заболеваемость ДГР прогрессивно увеличивалась ( $p = 0,013$ ) (рис. 1).

Среди пациентов с ДГР преобладали девочки (табл. 1).

Изучена зависимость первичной заболеваемости ДГР от возраста. Установлено, что в 2008, 2009 и 2011 г. в структуре заболеваемости преобладали дети в возрасте от 12 до 14 лет ( $p < 0,05$ ), в 2012—2014 гг. отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов в возрасте от 15 до 17 лет ( $p > 0,05$ ), с 2015 г. преобладали пациенты подросткового возраста ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Первичная заболеваемость ДГР среди детского населения Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет в зависимости от степени тяжести колебалась волнообразно. В 2008—2016 гг. преобладала первичная заболеваемость ДГР II степени ( $p < 0,001$ ), за исключением 2009 г., в котором уровень заболеваемости ДГР I и II степени было одинаково ( $p = 0,219$ ) (рис. 2).

На рис. 2 показано, что первичная заболеваемость ДГР I степени за период с 2008 г. по 2016 г. увеличилась на 58,9% ( $p < 0,001$ ). Резкое увеличение заболеваемости отмечалось

в 2009 г. ( $p < 0,001$ ) и в 2016 г. ( $p = 0,004$ ). Первичная заболеваемость ДГР II степени увеличилась на 59,12% ( $p < 0,001$ ). Пик повышения заболеваемости отмечался в 2011 г. ( $p < 0,001$ ). С 2014 г. заболеваемость имеет отчетливую тенденцию к увеличению ( $p < 0,001$ ). Первичная заболеваемость ДГР III степени увеличилась на 65,22% ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание резкий подъем заболеваемости в 2009 г. ( $p = 0,003$ ) и далее ее плавное нарастание.

Проанализирована динамика первичной заболеваемости ДГР на 1000 детского населения Витебской области по сравнению с такими ведущими нозологическими единицами по классу «Болезни органов пищеварения», как язвенная болезнь и гастриты, дуодениты (рис. 3).

На рис. 3 видно, что показатели первичной заболеваемости язвенной болезнью за 2008—2016 гг. существенно не изменились ( $p = 0,409$ ), первичная заболеваемость гастритами, дуоденитами уменьшилась ( $p = 0,01$ ), тогда как первичная заболеваемость ДГР увеличилась на 59,83% ( $p = 0,013$ ).

В ходе анализа обратили внимание на то, что количество проведенных ЭГДС за изучаемый



Рис. 1. Динамика общей и первичной заболеваемости (%) по классу «Болезни органов пищеварения» по сравнению с первичной заболеваемостью ДГР среди детей Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет в 2008—2016 гг.

Таблица 1

**Число пациентов с ДГР в зависимости от пола среди детского населения Витебской области в 2008—2016 гг.**

Год	Число пациентов	Мальчики	Девочки	p
2008	221	86 (38,91 [13,9—54,9]%)	135 (61,09 [40,7—82,7]%)	0,007
2009	280	100 (35,71 [18,6—55,9]%)	180 (64,29 [44,1—81,4]%)	<0,001
2010	270	99 (36,67 [19,4—57,6]%)	171 (63,33 [42,4—80,6]%)	<0,001
2011	297	121 (40,74 [22,7—59,4]%)	176 (59,26 [40,6—77,3]%)	0,009
2012	236	85 (36,02 [18,8—59,4]%)	151 (63,98 [40,6—81,2]%)	<0,001
2013	230	73 (31,74 [13,2—52,9]%)	157 (68,26 [47,1—86,8]%)	<0,001
2014	317	132 (41,64 [0,8—90,6]%)	185 (58,36 [9,4—99,2]%)	0,015
2015	488	216 (44,26 [5,3—85,3]%)	272 (55,74 [14,7—94,7]%)	0,038
2016	504	209 (41,47 [5,3—85,3]%)	295 (58,53 [14,7—94,7]%)	0,002

Таблица 2  
 Заболеваемость ДГР (%) у детей в зависимости от возраста в Витебской области за 2008—2016 гг.

Год	Возраст, лет					
	0—1	1—2	3—7	7—11	12—14	15—17
2008	1 (0,45 [0—15,4]%)	1 (0,45 [0—15,4]%)	15 (6,79 [1,1—29,2]%)	58 (26,24 [10,7—50,2]%)	110 (49,78 [28,2—71,8]%)	36 (16,29 [5,2—40,3]%)
2009	1 (0,36 [0—12,3]%)	0	9 (3,21 [0—12,3]%)	43 (15,36 [4,0—32,7]%)	133 (47,5 [27,5—66,1]%)	94 (33,57 [15,9—52,4]%)
2010	1 (0,37[0—12,8]%)	0	6 (2,22 [0,1—19,0]%)	52 (19,27 [6,3—38,1]%)	121 (44,81 [25,5—64,7]%)	90 (33,33 [16,5—54,0]%)
2011	0	0	13 (4,38 [0,1—17,2]%)	56 (18,86 [9,9—42,3]%)	135 (45,45 [28,3—65,7]%)	93 (31,31 [14,7—49,4]%)
2012	1 (0,42 [0—14,2]%)	0	9 (3,82 [0,1—21,1]%)	34 (14,41 [2,7—32,4]%)	97 (41,1 [22,1—63,4]%)	95 (40,25 [22,1—63,4]%)
2013	0	3 (1,3 [0—14,8]%)	8 (3,48 [0,1—21,9]%)	41 (17,83 [5,0—38,8]%)	96 (41,74 [23,2—65,5]%)	82 (35,65 [16,4—57,3]%)
2014	0	1 (0,32 [0—70,8]%)	16 (5,05 [0—70,8]%)	57 (17,98 [0,8—90,6]%)	118 (37,22 [0,8—90,6]%)	125 (39,43 [0,8—90,6]%)
2015	5 (1,02 [0—52,2]%)	1 (0,2 [0—52,2]%)	32 (6,56 [0—52,2]%)	88 (18,03 [0,5—71,6]%)	151 (30,94 [5,3—85,3]%)	211 (43,25 [5,3—85,3]%)
2016	1 (0,2 [0—52,2]%)	0	31 (6,15 [0—52,2]%)	78 (15,48 [0,5—71,6]%)	131 (25,99 [0,5—71,6]%)	263 (52,18 [14,7—94,7]%)

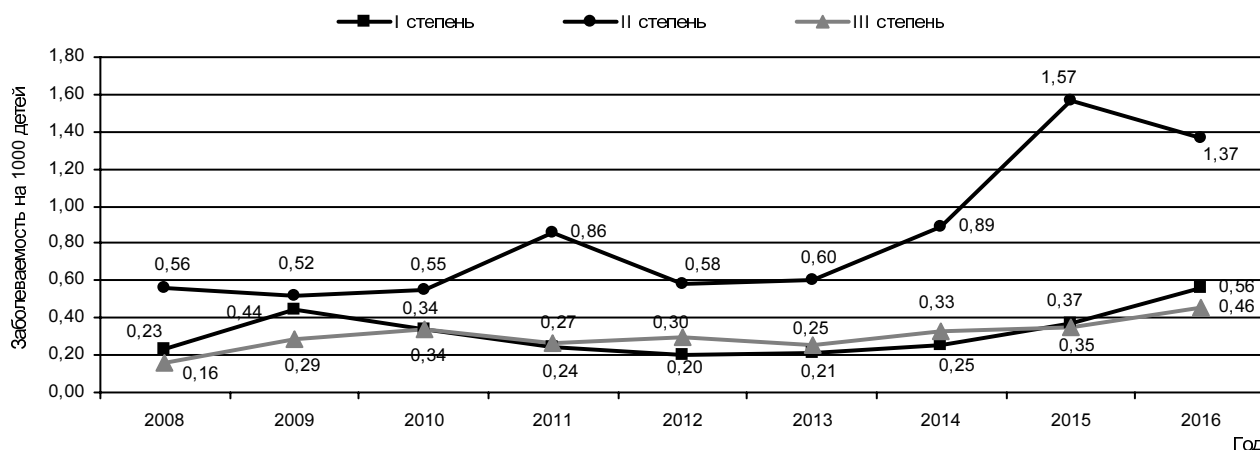


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости ДГР (%) в зависимости от тяжести патологии среди детей Витебской области в возрасте 0 до 17 лет за 2008—2016 гг.

период увеличилось при уменьшении численности детского населения Витебской области. Во всех возрастных группах, количество пациентов, направленных на ЭГДС по клиническим показаниям, колебалось волнообразно.

При изучении динамики заболеваемости в зависимости от возраста детей по отношению к количеству проведенных ЭГДС установлено, что общее количество проведенных ЭГДС относительно численности детского населения Витебской области за период 2008—2016 гг. увеличилось на 13,19% ( $p < 0,001$ ). Отмечалось увеличение частоты случаев у детей в возрасте до 1 года в 2015 г., в возрасте от 1 до 2 лет в 2013 г. ( $p < 0,001$ ). Среди детей дошкольного возраста и у подростков патология диагностировалась волнообразно, с резким снижением в

2010 г. и подъемом в 2015 г. ( $p = 0,024$ ). В возрастной группе от 7 до 14 лет отмечалось стабильное выявление заболевания с увеличением с 2015 г. ( $p = 0,016$ ) (табл. 3).

Таким образом, за период 2008—2016 гг. первичная заболеваемость ДГР детского населения Витебской области увеличилась на 59,83% ( $p = 0,013$ ). Среди пациентов чаще встречались лица женского пола в возрасте от 12 до 17 лет ( $p < 0,05$ ). Во всех возрастных группах частота ДГР у пациентов, которые были направлены на ЭГДС по клиническим показаниям, колебалась волнообразно. Превалировала первичная заболеваемость ДГР II степени ( $p < 0,001$ ).

В связи с нарастанием заболеваемости ДГР возникает необходимость ее учета и разработки новых методов диагностики и лечения.



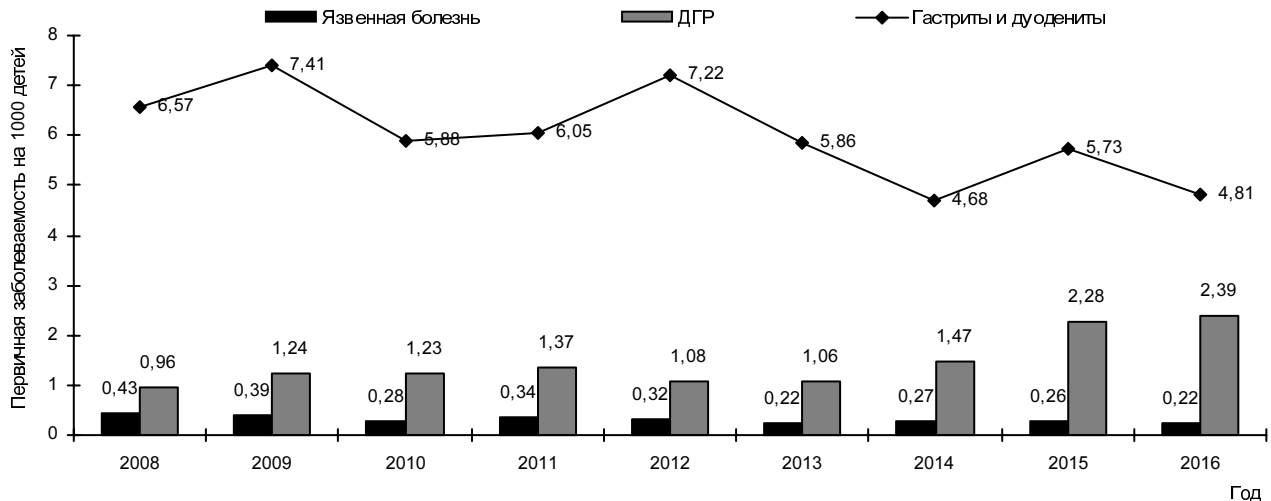


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости язвенной болезнью, гастритами, дуоденитами и ДГР (%) у детей Витебской области в возрасте от 0 до 17 лет за 2008—2016 гг.

Таблица 3

**Структура ДГР у детей в зависимости от возраста по отношению к количеству проведенных ЭГДС по Витебской области за период 2008—2016 гг. (%)**

Год	Число пациентов	Возраст (количество проведенных ЭГДС)					
		0—1 год	1—2 года	3—6 лет	7—11 лет	12—14 лет	15—17 лет
2008	2665	1,25 (80)	1,32 (76)	4,73 (317)	5,91 (982)	11,88 (926)	12,68 (284)
2009	2994	1,06 (94)	0 (114)	3,35 (269)	4,0 (1074)	14,79 (899)	17,27 (544)
2010	3274	1,01 (99)	0 (94)	1,56 (385)	4,41 (1178)	12,86 (941)	15,6 (577)
2011	3133	0 (87)	0 (105)	3,83 (339)	4,97 (1126)	15,39 (877)	15,53 (599)
2012	3153	0,85 (117)	0 (106)	2,47 (364)	3,09 (1099)	11,92 (814)	14,55 (653)
2013	2456	0 (111)	2,8 (107)	2,14 (373)	5,65 (726)	13,89 (691)	18,3 (448)
2014	2782	0 (114)	0,74 (135)	4,0 (400)	6,92 (824)	17,99 (656)	19,14 (653)
2015	3125	4,13 (121)	0,64 (157)	7,66 (418)	10,45 (842)	22,37 (675)	23,14 (912)

**Контактная информация:**

Мазуренко Николай Николаевич — врач-эндоскопист. Витебский областной детский клинический центр. 210015, г. Витебск, ул. Шрадера, 7; сл. тел. +375 (0212) 47-71-77.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: А. Н. З., О. В. М.  
Сбор и обработка материала: Н. Н. М., А. Н. З.  
Статистическая обработка данных: Н. В. Л.  
Написание текста: Н. В. Л., А. Н. З., Н. В. Л.  
Редактирование: Н. В. Л., О. В. М.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES**

- Mazurin A. V., Filin V. A., Tsvetkova L. N. Modern ideas about the upper gastrointestinal tract pathology in children. *Pediatrics*. 1997; 1: 5—7. (in Russian)
- Korotko G. F. *Introduction to the Gastrointestinal Tract Physiology*. Tashkent; 1987. 221 s. (in Russian)
- Denisov M. Yu. *Gastroduodenal Reflux in Children. Children's Gastroenterology in Siberia: Problems and Solutions*. Novosibirsk: Kurgan; 1997: 4—13. (in Russian)
- Pimanov S. I. *Esophagitis, Gastritis and Peptic Ulcer: A guide for doctors*. Moscow; 2000: 49—50. (in Russian)
- Volkov V. S., Kolesnikova I. Yu., Belyaeva G. S., et al. On the role of duodenal reflux in the pathogenesis of peptic ulcer of the duodenum. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 1: 12—7. (in Russian)
- Saveliyev V. S., Buyanov V. M., Lukomskiy G. I. *Guidelines for Clinical Endoscopy*. Moscow: Meditsina; 1985. 110. (in Russian)
- Lapchenko E. S., Preobrazhenskaya T. M., Galayeva E. V., Loranskaya I. D. The state of the gastric mucosa in patients with gastroduodenal reflux. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2010; 9: 28—32. (in Russian)
- Kawahara H., Dent J., Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology*. 1997; 113: 399—408.
- Tukhvattulin A. M., Pirogov A. P. To the reflux disease problem in children. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2002; 1(83): 33—4. (in Russian)
- Nesterenko Z. V., Semenenko L. A., Medvedeva L. V., Tkachenko L. V. Modern aspects of diagnosis of gastroduodenal diseases in children. *Ukrainskiy Meditsinskiy Almanakh*. 2009; 12(9): 133—4. (in Russian)
- Khavkin A. I., Gureev A. N. *Instrumental Diagnostics of Functional Disorders of the Upper GI Tract. Functional disorders of motor activity of the upper gastrointestinal tract in children*. Moscow; 2012: 26—36. (in Russian)
- Hermans D., Sokal E. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr*. 2003; 162, Iss. 9: 598—602.
- Zablodskiy A. N. *Gastrointestinal Endoscopy in Children*. Moscow: Meditsina; 2002. 288 s. (in Russian)

Поступила 16.05.2017.



<sup>1</sup>Л. А. КАЗЕКО, <sup>2</sup>К. Г. РУКША, <sup>1,2</sup>А. С. ПОРТЯНКО, <sup>1</sup>Т. А. ЛЕТКОВСКАЯ, <sup>1</sup>Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ

## МАТРИКСНАЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-14 КАК МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДОНТИТА

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить особенности экспрессии матриксной металлопротеиназы-14 (ММП-14) в периодонте при быстро прогрессирующем и хроническом периодонтите.

**Материал и методы.** Исследование проведено на биоптатах десны, полученных у 13 пациентов с быстро прогрессирующим и у 17 пациентов с хроническим периодонтитом, из них у 12 — простой периодонтит, у 5 — сложный периодонтит. Выраженность экспрессии оценивали на гистологических слайдах, окрашенных с антителами к ММП-14.

**Результаты.** Установлено, что хроническое течение периодонтита ассоциировано с выраженной экспрессией фермента в строме десны.

**Закключение.** Выраженная экспрессия ММП-14 наблюдается в строме десны при хроническом периодонтите в отличие от быстро прогрессирующего, что позволяет использовать данный маркер для установления формы и прогнозирования течения заболевания, а также выбора тактики лечения.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа-14, периодонтит, экстрацеллюлярный матрикс, коллаген.

**Objective.** To determine the matrix metalloproteinase-14 (MMP-14) expression patterns in aggressive and in chronic periodontitis.

**Materials and methods.** The study was performed on the material of the gingival biopsies from 30 patients with periodontitis including 13 patients with aggressive periodontitis and 17 patients with chronic periodontitis: among them 12 subjects had simple periodontitis and 5 — complicated one. The expression intensity was assessed using histological slides stained by immunohistochemistry with antibodies to MMP-14.

**Results.** The chronicity of the disease was found to be associated with the enzyme strong expression in the gingival stroma.

**Conclusion.** Strong MMP-14 expression was observed in the chronic periodontitis but not in the aggressive periodontitis. Thus, MMP-14 can be used as a marker of the chronic process making possible the disease form determination and the course prediction as well as the therapeutic tactics selection.

**Key words:** matrix metalloproteinase-14, periodontitis, extracellular matrix, collagen.

HEALTHCARE. 2017; 12: 46—49.

MATRIX METALLOPROTEINASE-14 AS MARKER FOR PERIODONTITIS CHRONIC COURSE

L. A. Kazeka, K. G. Ruksha, A. S. Portyanko, T. A. Letkovskaya, E. D. Cherstvy

Периодонтит — широко распространенное среди населения всех стран заболевание, при котором поражаются структуры, поддерживающие зуб [1, 2]. Данные эпидемиологических стоматологических обследований населения Республики Беларусь свидетельствуют о высокой (практически 100%) распространенности заболеваний периодонта у взрослых, что позволяет считать эту патологию основной причиной утери зубов [3, 4]. Согласно современным представлениям, заболевание возникает в результате взаимодействия периодонтопатогенных бактерий (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*,

*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*) и иммунного ответа макроорганизма [2].

Периодонтит обычно прогрессирует достаточно медленно и носит хронический характер, однако скорость развития процесса может значительно варьировать. Если защитные реакции организма не справляются с воздействием агрессивных внешних факторов, периодонтит может принимать быстро прогрессирующее течение, для которого характерно бурное начало и активное разрушение тканей периодонта преимущественно у практически здоровых моло-

дых людей. Диагностика периодонтита традиционно основана на данных клинического и рентгенологического обследования, которые позволяют оценить степень тяжести уже развившегося заболевания. В настоящее время самым эффективным (чувствительным) клиническим диагностическим критерием является измерение утери прикрепления при периодонтальном зондировании. Рентгенологическая убыль альвеолярной кости также является высокоспецифичным критерием периодонтита.

Однако начальные стадии заболевания и места с высоким риском последующей деструкции не могут быть определены с помощью существующих диагностических критериев. Проведенное исследование гистологических препаратов десны, окрашенных гематоксилином и эозином, у пациентов с различным течением периодонтита показало, что во всех случаях наблюдения определялись признаки хронического продуктивного воспаления [5].

Различное клиническое течение при схожести патоморфологической картины определяет актуальность выявления молекулярных маркеров прогрессирования процесса, что будет способствовать ранней диагностике, выявлению групп риска с «агрессивным» течением патологии, дифференцированному подходу к выбору метода лечения.

Неоднократно предпринимались попытки разработки способа молекулярной диагностики хронического периодонтита на основе выявления полиморфизма генов [6, 7], матричных РНК [8, 9], некоторых белков [10, 11] и метаболитов [12], тем не менее ни один из этих подходов не выявил специфичные для периодонтита факторы.

Прогрессирование периодонтита является результатом активации «каскада» молекул, к которым относятся провоспалительные медиаторы, кислородные радикалы, матриксные металлопротеиназы (ММП), а также их ингибиторы [13, 14]. ММП — семейство Zn-зависимых ферментов, которые участвуют в деструкции всех типов белков внеклеточного матрикса и активируются при воспалительных и опухолевых процессах. Главным компонентом экстрацеллюлярного матрикса собственной пластинки десны является коллаген I типа, разрушение которого имеет определяющее значение в деградациии соединительной ткани при периодонтите [15]. Именно поэтому ММП-14 — мембранно-

связанный фермент, обладающий коллагеназной активностью и активирующий коллагеназы ММП-8 и ММП-13, представляет интерес для стоматологов как потенциальная ключевая молекула, играющая роль в патогенезе и прогнозе заболевания.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости иммуногистохимического определения экспрессии ММП-14 в периодонте при быстро прогрессирующем и хроническом периодонтите.

### Материал и методы

Для оценки экспрессии проведено гистологическое исследование 30 биоптатов десны пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом (13 человек) и хроническим периодонтитом (17 человек). Всем пациентам проведена профессиональная гигиена полости рта и закрытый кюретаж, во время которого выполнена биопсия мягких тканей периодонта.

Фрагменты ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, после чего изготавливали гистологические срезы толщиной 4 мкм и монтировали на предметные стекла, обработанные 3-аминопропилтриэтоксисилоном. Демаскировку антигенов проводили в течение 30 с при температуре 125°C в нагреваемой барокамере «Pascal» (DAKO, Дания) в буфере с рН 9,0. В качестве первичных использовали моноклональные кроличьи антитела к ММП-14 (клон EP1264Y, «Abcam», Великобритания, 1:500). Инкубацию с первичными антителами осуществляли в холодильной камере при 4°C в течение 18 ч. Детекцию связанных антител проводили при помощи полимерной системы визуализации «BioGenex Super Sensitive™ (SS) Polymer-HRP IHC Detection System» («BioGenex», США). В качестве хромогена использовали диаминобензидин (DAKO, Дания), в качестве контрокрашивания — гематоксилин Майера. При проведении отрицательного контрольного окрашивания исключали первичные антитела. Затем производили съемку гистологических препаратов по 3 случайных непересекающихся поля зрения таким образом, чтобы поле зрения включало участок эпителия и стромы десны. В каждом поле зрения с помощью программного пакета Aperio ImageScope v 9.0 происходило автоматическое разделение пикселей по цвету в зависимости от интенсивности иммуногистохимического окрашивания.

В дальнейшем, согласно преобладающему цвету, экспрессию учитывали как отрицательную (синий цвет), слабую (желтый цвет), умеренную (оранжевый цвет) или выраженную (коричневый цвет) (цв. вклейка). Для статистического анализа использовали пакет STATISTICA 12. Сравнение групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса.

### Результаты и обсуждение

Экспрессия ММП-14 наблюдалась во всех исследуемых случаях как быстро прогрессирующего, так и хронического периодонтита.

Для фермента характерно окрашивание мембран клеток базального слоя эпителия, в клетках стромы позитивное окрашивание обнаруживалось как в мембране, так и в цитоплазме клеток. Установлено, что при быстро прогрессирующем периодонтите экспрессия ММП-14 носила слабый и умеренный характер, в то время как в группе пациентов с простым и сложным хроническим периодонтитом она была достоверно более выраженной ( $p=0,0027$ ) (таблица, цв. вклейка).

Известно, что семейство ММП формирует «каскад» реакций, обуславливающих изменения в соединительной ткани при активном и хроническом воспалении [5]. Повышение активности и содержания ММП-7, -9, -8, -12, -13, -14 наблюдалось в слюне и десневой жидкости при хроническом периодонтите по сравнению с группой здоровых пациентов [8—11]. Тем не менее анализ биологических жидкостей может не давать целостной картины изменений, происходящих в тканях, и является достаточно дорогостоящим и трудно реализуемым на практике методом. Таким образом, знания о роли ММП в развитии периодонтита все еще носят фрагментарный характер и не позволяют прогнозировать течение заболевания на раннем этапе.

ММП-14 является «центральной» участником каскада, ведущего к деструкции периодонта, и включает 3 домена. Внеклеточный домен содержит каталитический Zn-связывающий и

гемопексиновый участки, благодаря чему активирует фермент и осуществляет функцию миграции и адгезии через взаимодействие с CD44, CD 63, а также расщепляет фибронектин, ламинин, коллаген I и III типов. Второй домен — трансмембранный, отличающий ММП-14 от большинства представителей семейства (ММП-14 не секретируется в экстрацеллюлярный матрикс). Третий домен молекулы расположен в карбокситерминальной части и представляет собой «цитоплазматический хвост», этой частью ММП-14 связывается с актином, а также белками-адапторами, участвующими в клатрин-зависимой интернализации фермента. Определено, что при блокировании данного процесса ММП-14 теряет свою активность и способность индуцировать коллагенолитическую активность и клеточную миграцию [16].

Помимо этого, ММП-14 способна активировать другие коллагеназы (ММП-8, ММП-13), а также прожелатиназу (проММП-2). Все перечисленные ферменты обладают коллагеназной активностью, однако только ММП-14 обуславливает инвазию и миграцию эпителиальных и опухолевых клеток, фибробластов в участках коллагеновых волокон [17]. Было доказано, что в коллагеновом матриксе, подвергнутом обработке пепсином, опухолевые и воспалительные клетки способны мигрировать и без участия металлопротеиназ «амебоидным» перемещением, однако миграция в прочном интактном матриксе невозможна без участия данных ферментов и ММП-14, в частности [18].

Согласно полученным данным, экспрессия ММП-14 была как мембранной, так и цитоплазматической и достигала максимальной выраженности при хроническом воспалении. Можно предположить, что в условиях хронического воспаления главной функцией ММП-14 является обеспечение миграции воспалительных клеток в экстрацеллюлярном матриксе.

Большинство работ, посвященных исследованию периодонтита, основано на изучении

### Экспрессия ММП-14 в строме десны у пациентов с различным клиническим течением периодонтита

Экспрессия ММП-14	Быстро прогрессирующий периодонтит	Хронический (простой и сложный) периодонтит	Количество пациентов
Слабая и умеренная	13 (43,33%)	7 (23,33%)	20 (66,67%)
Выраженная	0 (0,00%)	10 (33,33%)	10 (25,93%)
Количество случаев, n	13	17	30
% от всех случаев	43,33%	56,67%	100,00%



слюны или десневой жидкости, что не может адекватно характеризовать изменение содержания ММП-14, поскольку она является мембранно-связанным ферментом и не секретируется из клетки. Кроме того, степень разрушения ткани также может влиять на уровень фермента в биологической жидкости. Было обнаружено повышение содержания ММП-14 в тканях пациентов с хроническим периодонтитом по сравнению с быстро прогрессирующим, что говорит о потенциальной роли ММП-14 как маркера хронического течения процесса. Выявленная закономерность позволит предположить характер течения заболевания на раннем этапе диагностики периодонтита и выбрать оптимальную тактику лечения.

Таким образом, быстро прогрессирующий периодонтит характеризуется более низкой экспрессией ММП-14 по сравнению с хронической формой заболевания. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ММП-14 можно использовать в практике как дополнительный метод диагностики и прогнозирования течения периодонтита на ранних стадиях заболевания.

#### Контактная информация:

Казеко Людмила Анатольевна — к. м. н., доцент, 1-я кафедра терапевтической стоматологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220004, г. Минск, Сухая, 28, каб. 805; сп. тел. +375 17 200-56-85.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. К., А. С. П.  
Сбор информации и обработка материала: Л. А. К., К. Г. Р.  
Статистическая обработка данных: Л. А. К., К. Г. Р.  
Написание текста: Л. А. К., К. Г. Р.  
Редактирование текста: Е. Д. Ч., А. С. П., Т. А. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

## REFERENCES

1. Kinane D. F. *Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol. 2000. 2001; 25: 8—20.*
2. Page R. C., Kornman K. S. *The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol. 2000. 1997; 14: 9—11.*
3. Kazeka L. A., Yudina N. A. *Periodontal diseases in the population of the Republic of Belarus. Dental Forum. 2005; 2: 16—19. (in Russian)*
4. Yudina N. A., Yuris O. V., Rusak A. S., et al. *Epidemiological survey of the adult population of the Republic of Belarus (Part 2 — periodontal status). Dental J. 2011; 3: 198—202. (in Russian)*
5. Letkovskaya T. A., Kolb E. L., Kazeka L. A. *Morphologic changes in aggressive periodontitis in adults. Medical News. 2017; 1: 75—8. (in Russian)*
6. Jaradat S. M., Ababneh K. T., Jaradat S. A., et al. *Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis. Oral Dis. 2012; 18: 271—9.*
7. Sahingur S. E., Xia X. J., Gunsolley J., et al. *Single nucleotide polymorphisms of pattern recognition receptors and chronic periodontitis. J. Periodontol. 2011; 46: 184—92.*
8. Kajita K., Honda T., Amanuma R., et al. *Quantitative messenger RNA expression of Toll-like receptors and interferon- $\alpha$ 1 in gingivitis and periodontitis. Oral. Microbiol. Immunol. 2007; 22: 398—402.*
9. Lakschevitz F. S., Aboodi G. M., Glogauer M. *Oral neutrophil transcriptome changes result in a pro-survival phenotype in periodontal diseases. PLoS One. 2013; 8: e68983.*
10. Salazar M. G., Jehmlich N., Murr A., et al. *Identification of periodontitis associated changes in the proteome of whole human saliva by mass spectrometric analysis. J. Clin. Periodontol. 2013; 40: 825—32.*
11. Da L., Goncalves R., Regina M., et al. *Comparative proteomic analysis of whole saliva from chronic periodontitis patients. J. Proteomics. 2010; 73: 1334—41.*
12. Aimetti M., Cacciatore S., Graziano A., et al. *Metabonomic analysis of saliva reveals generalized chronic periodontitis signature. Metabolomics. 2012; 8: 465—74.*
13. Cavalla F., Hernandez-Rios P., Sorsa T., et al. *Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 440.*
14. Reboul P., Pelletier J. P., Tardif G., et al. *The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis. J. Clin. Invest. 1996; 97: 2011—9.*
15. Hernandez M., Gamonal J., Tervahartiala A., et al. *Associations between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study. J. Periodontol. 2010; 81: 1644—52.*
16. Uekita T., Itoh Y., Yana I., et al. *Cytoplasmic tail-dependent internalization of membrane-type 1 matrix metalloproteinase is important for its invasion-promoting activity. J. Cell. Biol. 2001; 155: 1345—56.*
17. Seiki M. *The cell surface: the stage for matrix metalloproteinase regulation of migration. Curr. Opin. Cell. Biol. 2002; 14: 624—32.*
18. Sato K., Ebihara T., Adachi E., et al. *Possible involvement of aminotelopeptide in self-assembly and thermal stability of collagen I as revealed by its removal with proteases. J. Biol. Chem. 200; 275: 25870—5.*

Получена 05.09.17.



И. Б. ЗАБОЛОННАЯ

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИДРОКАРБОНАТНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины,  
Одесса, Украина

**Цель исследования.** Изучить эффективность гидрокарбонатных минеральных вод различной минерализации в комплексной терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов с НАЖБП. Неалкогольный стеатоз печени диагностирован у 46 из них, стеатогепатит минимальной степени активности — у 14. Сопутствующая патология представлена заболеваниями эзофагогастроудоденальной системы (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический неатрофический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). В начале исследования методом рандомизации сформировано 3 группы. Пациенты 1-й группы (n=20, контроль) получали стандартный комплекс лечения (диетотерапия и режим дозированных физических нагрузок), 2-й группы (n=20) дополнительно получали внутренний курсовой прием маломинерализованной гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (МВ Лужанская, Закарпатье). Пациенты 3-й группы дополнительно к стандартному комплексу получали курсовой внутренний прием среднеминерализованной углекислой борной гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (МВ Поляна Квасова, Закарпатье). Группы пациентов были репрезентативны по основным показателям.

Использовали общеклиническое обследование, исследовали витальные (индекс массы тела, окружность талии) и биохимические показатели функции печени — содержание билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, а также показатели липидного обмена: содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности, глюкозы крови, уровня инсулина. Для количественной оценки степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) использовали индекс HOMA-IR, проводили ультрасонографические исследования. Для обработки полученных данных использовали статистические методы.

**Результаты.** Продемонстрировано улучшение клинического течения НАЖБП, положительное влияние на липидный обмен, уменьшение ИР, улучшение толерантности к углеводам, что зависело от минерализации воды.

**Заключение.** Курсовой питьевой прием гидрокарбонатных минеральных вод различной минерализации может быть использован для коррекции углеводного обмена, а именно ИР и нарушенной толерантности к глюкозе, функционального состояния печени, в том числе, липидного спектра крови у пациентов с НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, щелочная минеральная вода, инсулинорезистентность, углеводный обмен.

**Objective.** The aim was to study the effectiveness of hydrocarbonate mineral waters of different mineralization in the complex therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** Sixty patients with NAFLD were examined. Non-alcoholic liver steatosis was diagnosed in 46 patients, steatohepatitis of a minimal degree of activity — in 14 patients. The concomitant pathologies were represented by the esophagogastroduodenal system diseases (gastroesophageal reflux disease, chronic non-atrophic gastritis and duodenal ulcer, inactive stage). At the beginning of the study, three groups were formed by randomization. Patients of group I (20 people, control group) received a standard treatment package (diet and dosed exercise regimen). The treatment in group II (20 persons) was supplemented with an internal course of a low-mineralized bicarbonate sodium mineral water (MW Luzhanskaya, Zakarpatiye) administration. Patients of group III ingested a medium-mineralized carbonic boric hydrocarbonate sodium mineral water (MW Polyana Kvasova, Zakarpatiye) in addition to the standard therapeutic complex. The groups of patients were representative for the main indicators. During the study the general clinical examinations were performed, the vital signs, the biochemical parameters of the liver function, i.e. bilirubin, transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, lipid metabolism, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein, blood glucose, insulin levels were studied. The HOMA-IR index was used to quantify the insulin resistance (IR) degree, ultrasonography was performed, and statistical methods were used.

**Results.** An improved NAFLD clinical course, the positive effect on the lipid metabolism, the IR reduction, and an improved carbohydrates tolerance depended on the water mineralization were demonstrated.

**Conclusion.** *A course of drinking hydrocarbonate mineral waters of various mineralization may be used for correcting the carbohydrate metabolism, namely, the IR and an impaired glucose tolerance, the functional state of the liver including the patients' with NAFDL blood lipid spectrum.*

**Key words:** *non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, alkaline mineral water, insulin resistance, carbohydrate metabolism.*

HEALTHCARE. 2017; 12: 50—54.

#### MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE USING HYDROCARBONATE MINERAL WATERS

I. B. Zabolotnaya

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одна из наиболее распространенных патологий в западном мире. Исходами заболевания являются развитие стеатогепатита, фиброз печени вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярная карцинома. НАЖБП тесно коррелирует с печеночной и общей инсулинорезистентностью (ИР) — ранним маркером развития сахарного диабета СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией [1, 10, 12].

Современная модель патогенеза НАЖБП сформулирована в теории «двух ударов», первым из которых служит развитие жировой дистрофии печени (стеатоза), связанное с избыточным образованием, поступлением и накоплением в печени свободных жирных кислот. «Второй удар» обусловлен развитием окислительного стресса с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение [13—15].

Лечение НАЖБП и сопутствующих ей метаболических нарушений требует длительной и активной терапевтической тактики с использованием нескольких классов препаратов, обязательно с учетом сопутствующей патологии органов пищеварения, что увеличивает риск полипрагмазии, может сопровождаться развитием побочных эффектов и, соответственно, усугублением патологического процесса, а также аллергизацией организма.

Современная терапия заболевания и исключение факторов риска могут сопровождаться обратным развитием патологического процесса. Основываясь на вышесказанном, интересным представляется поиск немедикаментозных методов коррекции липидного и углеводного обмена — ведущих факторов патогенеза первичной НАЖБП.

Цель исследования: изучить эффективность гидрокарбонатных минеральных вод (МВ) различной минерализации в комплексной терапии пациентов с НАЖБП.

Обоснованием для применения МВ у этой категории лиц служат работы последних лет, убедительно демонстрирующие принципиальные возможности питьевых МВ положительно влиять на течение метаболических процессов при нарушении липидного и углеводного обмена у больных разных нозологических групп, в том числе у лиц с метаболическим синдромом, часто ассоциируемым с НАЖБП [2—9].

#### Материал и методы

Обследованы 60 пациентов с НАЖБП в возрасте 46—60 лет, в среднем —  $52,53 \pm 3,41$  года. Среди обследованных было 22 мужчины и 38 женщин. Неалкогольный стеатоз печени диагностирован у 46 пациентов, стеатогепатит минимальной степени активности — у 14. Сопутствующая патология представлена заболеваниями эзофагогастродуоденальной системы (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический неатрофический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК)). Сформировано 3 группы: пациенты 1-й группы (n=20, контроль) получали стандартный комплекс лечения (диетотерапия и режим дозированных физических нагрузок); 2-й (n=20) — дополнительно получали внутренний курсовой прием борной маломинерализованной гидрокарбонатной натриевой МВ (Лужанская, скв. № 4-Е, с. Солочин Свалявского района Закарпатской области); 3-й группы — дополнительно к стандартному комплексу получали курсовой внутренний прием борной углекислой среднеминерализованной гидрокарбонатной натриевой МВ (Поляна Квасова, скв. № 9-Р с. Солочин Свалявского района Закарпатской области). Группы пациентов были репрезентативны по основным показателям (пол, возраст, сопутствующая патология, изменения липидного и углеводного обмена, функциональное состояние печени).

МВ назначались за 45—60 мин до приема пищи, что зависело от кислотообразующей функции желудка, по 200 мл на прием, 3 раза в день, температурой 40—42°C на протяжении 21—24 дней. Минеральные воды принимались непосредственно у источников.

Формулы использованных минеральных вод:

МВ Лужанская

скв. № 4-Е  $\text{H}_3\text{BO}_3$  0,045  $\text{M}_{3,17}$   $\frac{\text{HCO}_3 \text{ 96 Cl 3 SO}_4 \text{ 1}}{(\text{Na}+\text{K}) \text{ 83 Ca 16 Mg 1}}$

МВ Поляна Квасова

скв. № 9-Р  $\text{CO}_2$  1,775  $\text{HBO}_3$  0,177  $\text{M}_{7,19}$   $\frac{\text{HCO}_3 \text{ 97 Cl 3}}{(\text{Na}+\text{K}) \text{ 91 Ca 7 Mg 2}}$

У пациентов проведены общеклиническое обследование, исследование витальных показателей: индекс массы тела, окружность талии (ИМТ, ОТ), биохимических показателей функции печени — содержание билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также показателей липидного обмена: содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы в крови, уровня инсулина. Для количественной оценки степени выраженности инсулинорезистентности (ИР) использовали индекс НОМА-IR, проводили ультрасонографические исследования.

### Результаты и обсуждение

До лечения у пациентов определялся диспепсический (75,00%) и болевой (53,33%) синдромы, которые в большей степени были обусловлены сопутствующей патологией органов пищеварения.

Изучение функционального состояния печени продемонстрировало нарушения пигментного обмена у 36,66% пациентов за счет повышения содержания общего билирубина ( $24,72 \pm 2,08$ ) мкмоль/л, ЩФ и ГГТП до 1,5 N у 38,33% пациентов.

Нарушение липидного спектра крови наблюдалось у всех пациентов, что характеризовалось повышенным уровнем ОХ ( $6,69 \pm 0,42$ ) ммоль/л, ТГ ( $2,18 \pm 0,14$ ) ммоль/л) и  $\beta$ -липопротеинов ( $65,25 \pm 2,88$ ) ед., содержания ЛПНП ( $4,18 \pm 0,24$ ) ммоль/л) и снижением ЛПВП ( $1,29 \pm 0,07$ ) ммоль/л).

Повышение уровня аминотрансфераз, преимущественно АЛТ до 1,5—1,8 N наблюдалось у 23,33% пациентов.

Признаки ИР определялись у всех пациентов. При этом уровень глюкозы в сыворотке крови натощак составлял в среднем по группе  $5,89 \pm 0,31$  ммоль/л, уровень инсулина —  $20,12 \pm 1,75$  мкЕД/мл. При этом гиперинсулинемия определялась в 46,66% случаев и составляла в среднем  $26,14 \pm 2,18$  мкЕД/мл. Индекс НОМА-IR в среднем равен  $5,31 \pm 0,56$  ед., что превышало нормальные значения показателя в 1,9 раза.

Проведение теста толерантности к глюкозе выявило нарушения толерантности к углеводам (НТГ) у 43,33% пациентов. Так, средний уровень глюкозы в крови натощак составлял  $5,68 \pm 0,39$  ммоль/л, а через 2 ч после стандартного завтрака —  $8,62 \pm 0,58$  ммоль/л. При этом средний уровень гликозилированного гемоглобина у этих пациентов составлял  $5,83 \pm 0,34\%$ , что, согласно данным Американской диабетологической ассоциации и IDF, соответствует состоянию предиабета.

ИМТ превышал нормальные значения и составлял в среднем  $32,26 \pm 1,14$  кг/м<sup>2</sup>.

Уровень малонового диальдегида (МДА) как показателя интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) был повышен ( $5,43 \pm 0,21$  мкмоль/л).

Применение МВ у большинства пациентов позволило улучшить клиническое течение основного заболевания, что проявлялось в уменьшении выраженности болевого и диспепсического синдромов ( $p < 0,05$ ), а также сопутствующей эзофагогастроудоденальной патологии ( $p < 0,001$ ), что было больше выражено при увеличении минерализации воды.

Анализ биохимических показателей характеризовался позитивными изменениями липидного спектра крови. Так, применение МВ Лужанская сопровождалось снижением уровня ОХ ( $p < 0,05$ ), тенденцией к снижению  $\beta$ -липопротеинов, ЛПНП ( $p > 0,05$ ). В то же время применение МВ Поляна Квасова оказывало более выраженное влияние на липидный обмен, когда наблюдалась и тенденция к снижению уровня ТГ, а также достоверное снижение ЛПНП ( $p < 0,02$ ).

Такие эффекты гидрокарбонатных МВ можно сопоставить с эффектами терапии статинами. Так, в исследовании, проведенном Ф. Н. Чавдар и соавт., терапия розувастатином



в дозе 10 мг/сут в течение 1 мес приводила к снижению ХС ЛПНП на 23% [11]. В проведенном исследовании достигнуто снижение на 25% при применении МВ Поляна Квасова.

Стоит отметить выраженное влияние данных МВ на углеводный обмен. Изучение их воздействия на показатели синдрома ИР свидетельствовало о снижении индекса НОМА-IR в обеих группах, принимавших МВ, более выраженное в группе пациентов, получавших МВ Поляна Квасова ( $p < 0,02$ ). При этом стоит отметить и снижение уровня базальной гиперинсулинемии в 1,4—1,6 раза при применении данной воды.

Аналогичная тенденция прослеживалась и относительно улучшения толерантности к углеводам: по результатам теста толерантности к глюкозе отмечены достоверные положительные сдвиги углеводного обмена в обеих группах ( $p < 0,05$ ), принимавших МВ различной минерализации, сопоставимые между собой.

Следует отметить, что малый срок, за который получено достоверное уменьшение ИР и гиперинсулинемии, превосходит известные эффекты метформина [1, 10, 13], что свидетельствует в пользу альтернативных возможностей применения природных факторов у этой категории больных.

Полученные результаты объясняются тем, что гидрокарбонатные МВ повышают активность фермента гексокиназы и тем самым улучшают транспорт глюкозы в ткани, положительно влияют на процессы промежуточного обмена углеводов — способствуют ресинтезу аденозинтрифосфорной кислоты и декарбоксилированию пировиноградной кислоты, а также улучшают гликогенообразование в печени [8, 9].

Параллельно наблюдалось восстановление пигментного обмена, снижение уровня ферментов ЩФ и ГГТП, более выраженное при применении МВ большей минерализации (Поляна Квасова). Существенного влияния на уровень гипертрансфераземии у пациентов со стеатогепатитом не отмечено.

МВ Лужанская была более эффективна в отношении снижения массы тела. Так, после лечения с применением МВ Лужанская ИМТ составлял  $29,28 \pm 1,16$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как при использовании МВ Поляна Квасова ИМТ после лечения составлял  $30,16 \pm 1,12$  кг/м<sup>2</sup>.

В обеих группах пациентов, принимавших различные МВ, отмечено снижение уровня МДА ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует в пользу ограничения процессов перекисидации липидов у данных пациентов.

Таким образом, сравнительная оценка эффективности лечения с использованием гидрокарбонатных минеральных вод свидетельствует об их однонаправленном положительном влиянии на большинство показателей углеводного и липидного обмена, более выраженном при повышении минерализации воды. Существенных различий в динамике большинства показателей не выявлено.

В то же время МВ Поляна Квасова обладает более выраженным инсулинотропным действием, влиянием на показатели липидного обмена, в частности на уровень ЛПНП, в то время как МВ Лужанская способствует большей потере массы тела у пациентов.

Проведенные исследования демонстрируют возможности использования щелочных МВ в комплексном лечении больных НАЖБП для повышения эффективности терапии, прежде

#### Динамика показателей липидного и углеводного обмена у больных НАЖБП под влиянием лечения МВ

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ОХ, ммоль/л	7,03±0,48	6,97±0,43	>0,5	6,66±0,35	5,64±0,28	<0,05	6,66±0,42	5,64±0,35	<0,05
β-липопротеины, ед.	66,84±2,09	62,17±1,90	>0,2	68,25±2,88	63,62±2,26	>0,05	74,25±2,88	64,62±3,26	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,97±0,12	1,86±0,14	>0,2	2,17±0,14	2,04±0,11	>0,2	2,17±0,14	1,84±0,11	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,20	3,46±0,19	>0,2	4,25±0,24	3,66±0,16	>0,05	4,22±0,29	3,15±0,24	<0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,11	1,54±0,12	>0,2	1,19±0,07	1,23±0,09	>0,5	1,19±0,07	1,23±0,09	>0,5
Глюкоза, ммоль/л	6,52±0,36	5,87±0,42	<0,2	5,76±0,37	5,37±0,24	>0,05	5,69±0,44	5,23±0,23	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	18,54±0,82	16,67±0,94	<0,2	19,93±1,44	14,43±1,23	<0,05	19,82±2,02	13,49±1,60	<0,05
Индекс НОМА, ед.	5,29±0,44	4,11±0,56	<0,2	4,98±0,58	3,26±0,39	<0,05	5,26±0,63	3,56±0,44	<0,02
МДА, мкмоль/л	5,62±0,33	5,24±0,22	<0,2	5,41±0,18	4,32±0,16	<0,05	5,29±0,19	4,20±0,17	<0,05

всего они положительно влияют на углеводный и липидный профили пациентов.

**Контактная информация:**

Заболотная Ирина Борисовна — докторант по специальности «Медицинская реабилитация, физиотерапия и курортология». Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины. 65014, Украина, г. Одесса, Лермонтовский пер., 6; e-mail: mrik@kurort.odessa.net.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## REFERENCES

1. Babak O. Ya., Kolesnikova E. V., Sytnik K. A., Kurinnaya E. G. Preventive measures at nonalcoholic fatty liver disease: are there ways to prevent disease? *Suchasna gastroenterologiya*. 2013; 5: 112—7. (in Russian)
2. Botvineva L. A., Nikitin E. N., Melnikova L. N., Akayeva E. A. The use of drinking mineral waters and the fiber-enriched diet for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury*. 2010; 2: 13—6. (in Russian)
3. Gerasimenko Yu. A., Britov A. I., Chkheidze A. P., Gerasimenko M. Yu. Comparative effectiveness of drinking mineral waters in patients with type 2 diabetes mellitus in sanatorium-and-spa treatment. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2006; 2: 29—32. (in Russian)
4. Demchenko V. P., Efimenko N. V., Fedorova T. E. i dr. The effectiveness of the spa and resort-based treatment with the use of Essentuki-type drinking mineral water for the treatment of metabolic lesions in the kidneys of the patients with type 2 diabetes mellitus. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya*. 2013; 6: 50—1. (in Russian)
5. Efimenko N. V. Action mechanisms of drinking mineral waters and their role in resort gastroenterology. *Kurortnaya meditsina*. 2015; 3: 2—7. (in Russian)
6. Efimenko N. V., Kaysinova A. S., Mertsavaeva Z. V. i dr. The use of mineral waters for the rehabilitative treatment of the patients with non-alcoholic lesions of the liver in the hospital environment. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury*. 2012; 1: 17—20. (in Russian)
7. Kolesnik E. O., Babov K. D., eds. *Mineral waters of Ukraine*. Kiev: Vidavets Kupriyanova O. O.; 2005. 576 s. (in Ukrainian)
8. Loboda M. V., Kolesnik E. O., eds. *Fundamentals of Health Resort Treatment: A Guide for Students and Doctors*. Kiev: Vidavets Kupriyanova O. O.; 2003. 512 s. (in Ukrainian)
9. Babov K. D., Zolotareva T. A., Nasibullin B. A. i dr. Features of the biological action of mineral waters of different mineralization. Kiev: KIM; 2009. 60 s. (in Russian)
10. Kharchenko N. V., Fadeyenko G. D., Skripnik I. N., Kurinnaya E. G. Proceedings of the International Congress for the Study of Liver Diseases of the European Association for the Study of the Liver. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 3: 107—12. (in Russian)
11. Chavdar F. N., Kovaleva Yu. V., Maslov A. P. i dr. Effect of short-term therapy with rosuvastatin on lipid metabolism in patients with coronary heart disease. *Farmateka*. 2014; 16: 23—6. (in Russian)
12. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015; 62: 47—64.
13. Mili S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Dig. Dis*. 2012; 30(2): 158—62.
14. Nouredding M., Mato J. M., Lu S. C. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp. Biol. Med*. 2015; 240(6): 809—20.
15. Pastori D., Polimeni I., Baratta F., et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liv. Dis*. 2015; 47: 4—11.

Поступила 12.07.17.

### Вниманию читателей!

С апреля 2017 г. Государственное учреждение «Республиканская научная медицинская библиотека» получила доступ к **Электронному библиотечному абонементу (ЭБА)** Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ Российской Федерации сроком на 1 год. В ЭБА доступны книги, авторефераты, диссертации, периодические издания.

Заказ документов через ЭБА осуществляется в зале каталогов (каб. 315).

*Ждем Вас в нашей библиотеке!*

М. В. ДЕЧКО, Н. Н. АНТОНЕНКОВА, Э. А. ЖАВРИД

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮМИНАЛЬНОГО А РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ РЕГИОНАРНЫХ И ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Определить наиболее эффективный вид лечения (гормонотерапия, химиогормонотерапия) у операбельных пациенток с люминальным А-подтипом рака молочной железы (РМЖ) без поражения регионарного лимфатического коллектора по показателям 5-летней общей, безрецидивной и канцерспецифической выживаемости.

**Материал и методы.** Изучены данные канцер-регистра, амбулаторных карт, историй болезни и опухолевой материал 168 пациенток, страдающих резектабельным люминальным А РМЖ, которым проведено радикальное лечение в 2006—2009 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

**Результаты.** Установлено, что при люминальном А-подтипе РМЖ и распространенности процесса в пределах T1-4N0M0 химиогормонотерапия не имеет преимуществ перед гормонотерапией: общая выживаемость составила  $93,2 \pm 3,3\%$  и  $89,0 \pm 2,9\%$  ( $p=0,706$ ) соответственно; безрецидивная —  $84,6 \pm 4,7\%$  и  $100,0 \pm 0,0\%$  ( $p=0,001$ ); канцерспецифическая —  $96,5 \pm 2,4\%$  и  $99,0 \pm 1,0\%$  ( $p=0,013$ ) соответственно.

**Заключение.** Наиболее эффективным методом лечения люминального А РМЖ (T1-4N0M0) является адъювантная гормонотерапия.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, люминальный А-подтип, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, гормонотерапия, химиогормональное лечение.

**Objective.** To determine the most effective type of treating (hormonotherapy, chemohormonotherapy) operable patients with luminal A subtype of breast cancer with undamaged regional lymphatic collector in terms of five-year overall, disease-free and cancer-specific survival.

**Material and methods.** The cancer registry data, the outpatient records, case histories, and tumor material of 168 patients suffering from resectable luminal A breast cancer who had underwent radical treatment in the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in 2006—2009 were studied.

**Results.** It was established that for the luminal A subtype of breast cancer and for prevalence of the process within T1-4N0M0, chemohormonotherapy had no advantages over hormonotherapy: the overall survival was  $93.2 \pm 3.3\%$  and  $89.0 \pm 2.9\%$  ( $p=0.706$ ); the disease-free survival was  $84.6 \pm 4.7\%$  and  $100.0 \pm 0.0\%$  ( $p=0.001$ ); the cancer-specific survival was  $96.5 \pm 2.4\%$  and  $99.0 \pm 1.0\%$  ( $p=0.013$ ), respectively.

**Conclusion.** The adjuvant hormonotherapy is the most effective therapeutic method for the luminal A breast cancer (T1-4N0M0).

**Key words:** breast cancer, luminal A subtype, overall survival, disease-free survival, cancer-specific survival, hormonotherapy, chemohormonal treatment.

HEALTHCARE. 2017; 12: 55—58.

### RESULTS OF TREATING LUMINAL A BREAST CANCER WITHOUT REGIONAL OR DISTANT METASTASES

M. V. Dechko, N. N. Antonenkova, E. A. Zhavrid

Фундаментальные исследования, проведенные T. Sorlie и соавт., доказали, что рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярно-генетические подтипы, различающиеся по биологическому течению и чувствительности к гормоно-, химио- и иммунотерапии [1, 2]. Это положение в настоящее время является общепринятым.

Наибольший удельный вес среди всех подтипов РМЖ имеет люминальный А рак: 44% [3], 45,8% [4]. Установлено, что такие опухоли, в отличие от других подтипов, характеризуются высокой гормоно- и низкой химиочувствительностью. Это обстоятельство приобретает особую актуальность при выборе тактики лече-

ния: адъювантная гормонотерапия (ГТ) или адъювантная химиогормонотерапия (ХГТ). Для выявления пациенток, которым целесообразно проведение адъювантной химиотерапии, используются различные методики определения индивидуальных молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Американское общество медицинских онкологов (ASCO) отдает предпочтение методике определения подтипа опухоли с помощью изучения экспрессии генов, участвующих в процессе канцерогенеза [5]. В настоящее время существуют такие коммерческие наборы, как EndoPredict (12 генов), Oncotype DX (21 ген), MammaPrint (70 генов), Prosigna (50 генов) и т.д.

Европейское общество медицинских онкологов (ESMO) отдает предпочтение методике тестирования подтипа опухоли с помощью иммуногистохимического определения экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), маркера клеточной пролиферации Ki-67 и онкобелка Her2/neu [6].

Таким образом, методика определения люминального А РМЖ, как и необходимость проведения адъювантной ХТ при данном молекулярно-биологическом подтипе опухоли, по-прежнему дискутируются [5, 7, 8].

Цель исследования: определить наиболее эффективный вид лечения (ГТ, ХГТ) у операбельных пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ без поражения регионарного лимфатического коллектора по показателям 5-летней общей (ОВ), безрецидивной (БВ) и канцерспецифической (КСВ) выживаемости.

### Материал и методы

Материалом проведенного ретроспективно-го исследования послужили данные канцер-регистра, амбулаторных карт, историй болезни и опухолевый материал 168 пациенток, страдающих первичным резектабельным люминальным А-подтипом РМЖ с распространенностью процесса T1-4N0M0, которым проведено радикальное лечение в 2006—2009 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Люминальный А рак определялся при сочетании четырех основных иммуногистохимических маркеров: ER $\geq$ 1%, PR $\geq$ 20%, отсутствие гиперэкспрессии онкобелка Her2/neu, маркер клеточной пролиферации Ki-67 $\leq$ 20%.

Оценка 5-летней ОВ, БВ и КСВ осуществлялась с применением моментного метода Каплан—Мейера для пациенток, которым проводилась только ГТ и химиогормональное лечение (ХГЛ). Для подтверждения статистической значимости результатов исследования применялся уровень значимости (p), равный 0,05. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS STATISTICS v. 21.

### Результаты и обсуждение

Изучены 5-летние результаты лечения 168 пациенток, страдающих люминальным А-подтипом РМЖ без поражения регионарных

лимфатических узлов. Распределение пациенток согласно проведенному лечению (адъювантная ГТ или адъювантное ХГЛ) представлено в табл. 1.

Рассчитана 5-летняя ОВ, БВ и КСВ пациенток, страдающих резектабельным люминальным А-подтипом РМЖ с распространенностью процесса в пределах T1-4N0M0, которым проводили адъювантную ГТ и сравнивали с результатами ХГЛ.

В табл. 2 представлены результаты 5-летней ОВ пациенток с люминальным А РМЖ в зависимости от распространенности процесса и проведенного лечения (ГТ или ХГЛ).

При сравнении влияния лекарственного лечения на исход заболевания установлено, что при распространенности процесса T1N0M0, T2N0M0 и T1-4N0M0 добавление химиотерапевтического компонента к ГТ статистически значимо не улучшает показатели лечения; 5-летняя ОВ (T1-4N0M0) при ХГЛ составила 93,2 $\pm$ 3,3%, при ГТ — 89,0 $\pm$ 2,9%, p=0,706 (рис. 1).

Рассчитана 5-летняя БВ пациенток, страдающих резектабельным люминальным А-подтипом РМЖ в зависимости от схемы лечения. Сравнение 5-летней БВ пациенток в зависимости от распространенности процесса и проведенного адъювантного лечения представлено в табл. 3.

При оценке влияния цитостатического компонента лекарственной терапии на показатель 5-летней БВ установлено, что при распростра-

Таблица 1

#### Распределение пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ в зависимости от проведенного лечения

Вид лечения	Распространенность процесса, %		
	T1N0M0 (n=97)	T2N0M0 (n=64)	T1-4N0M0 (n=168)
ХГЛ	27,8	42,2	35,1
ГТ	72,2	57,8	64,9

Таблица 2

#### 5-летняя ОВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ в зависимости от распространенности процесса и проведенного лечения

Показатель	Распространенность процесса, %		
	T1N0M0 (n=97)	T2N0M0 (n=64)	T1-4N0M0 (n=168)
ОВ	93,8 $\pm$ 2,4	87,5 $\pm$ 4,1	91,1 $\pm$ 2,2
ХГЛ	96,3 $\pm$ 3,6	92,6 $\pm$ 5,0	93,2 $\pm$ 3,3
ГТ	92,9 $\pm$ 3,1	83,8 $\pm$ 6,1	89,0 $\pm$ 2,9
p	0,160	0,662	0,706



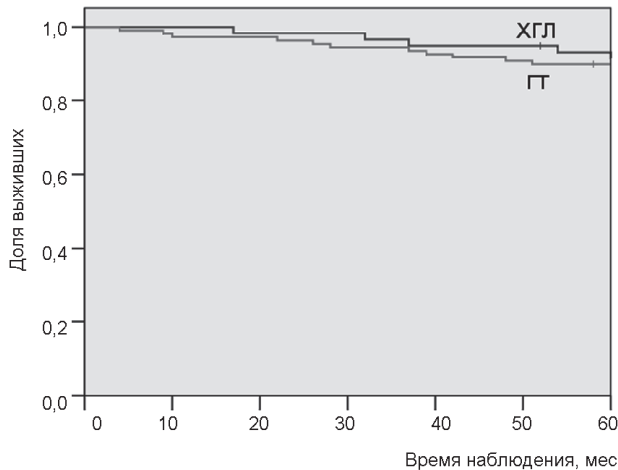


Рис. 1. ОБ пациенток с распространенностью процесса T1-4N0M0 при проведении ГТ и ХГЛ

ненности процесса T2N0M0 и T1-4N0M0 более эффективна ГТ, чем ХГЛ: показатели 5-летней БВ (T1-4N0M0) составили 100,0±0,0% против 84,6±4,7%,  $p=0,001$  (рис. 2).

Рассчитана 5-летняя КСВ пациенток, страдающих резектабельным люминальным А-под-

типом РМЖ в зависимости от вида проводимой адъювантной терапии. Сравнение 5-летней КСВ пациенток в зависимости от распространенности процесса и проведенного адъювантного лечения представлено в табл. 4.

При оценке влияния вида лекарственной терапии на показатели КСВ установлено, что у пациенток с распространенностью процесса T1-4N0M0 более эффективна ГТ, чем ХГЛ: 99,0±1,0% против 96,5±2,4% соответственно,  $p=0,013$  (рис. 3).

Таким образом, в результате проведенного ретроспективного исследования установлено, что при резектабельном люминальном А-подтипе РМЖ и распространенности процесса в пределах T1-4N0M0 адъювантная ХГТ не имеет преимуществ перед адъювантной ГТ: показатели 5-летней ОБ, БВ и КСВ составили соответственно 93,2±3,3% и 89,0±2,9% ( $p=0,706$ ); 84,6±4,7% и 100,0±0,0% ( $p=0,001$ ); 96,5±2,4% и 99,0±1,0% ( $p=0,013$ ). Наиболее эффективным методом лечения данной категории пациенток является адъювантная ГТ.

Таблица 3

**5-летняя БВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ в зависимости от распространенности процесса и проведенного лечения**

Показатель	Распространенность процесса, %		
	T1N0M0 (n=97)	T2N0M0 (n=64)	T1-4N0M0 (n=168)
БВ	98,9±1,1	92,0±3,4	94,4±1,8
ХГЛ	96,3±3,6	81,5±7,5	84,6±4,7
ГТ	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
p	0,077	0,029	0,001

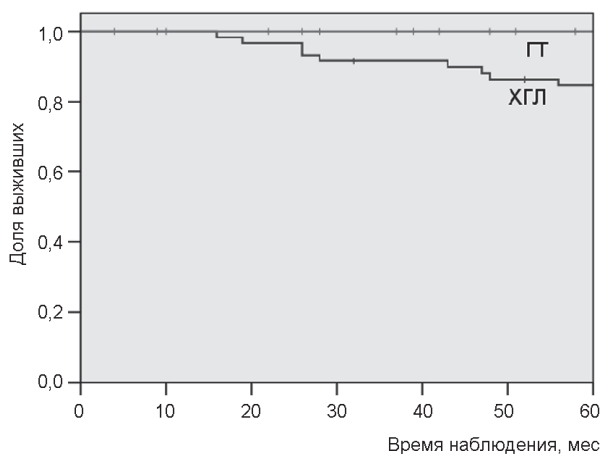


Рис. 2. БВ пациенток с распространенностью процесса T1-4N0M0 при проведении ГТ и ХГЛ

Таблица 4

**5-летняя КСВ пациенток с люминальным А-подтипом РМЖ в зависимости от распространенности процесса и проведенного лечения**

Показатель	Распространенность процесса, %		
	T1N0M0 (n=97)	T2N0M0 (n=64)	T1-4N0M0 (n=168)
КСВ	98,9±1,1	96,7±2,3	98,1±1,1
ХГЛ	96,3±3,6	96,3±3,6	96,5±2,4
ГТ	100,0±0,0	96,9±3,1	99,0±1,0
p	0,077	0,235	0,013

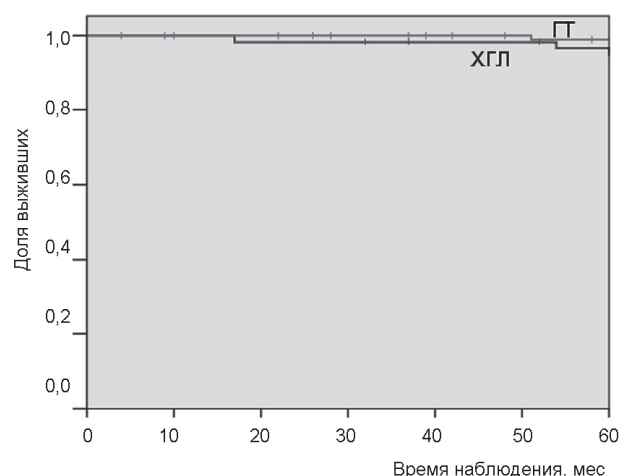


Рис. 3. КСВ пациенток с распространенностью процесса T1-4N0M0 при проведении ГТ и ХГЛ

**Контактная информация:**

Дечко Марина Владимировна — м. н. с. лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова 223040, Минский р-н, агр. гор. Лесной; сл. тел.: +375 17 265-46-17.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: М. В. Д., Н. Н. А., Э. А. Ж.

Сбор и обработка материала: М. В. Д., Н. Н. А., Э. А. Ж.

Статистическая обработка данных: М. В. Д.

Написание текста: М. В. Д., Н. Н. А.

Редактирование: Э. А. Ж.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES**

1. Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98(19): 10869—74.
2. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747—52.
3. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(20): 3271—7.

4. Hashmi A. A., Edhi M. M., Naqvi H., et al. Molecular subtypes of breast cancer in South Asian population by immunohistochemical profile and Her2neu gene amplification by FISH technique: association with other clinicopathologic parameters. *Breast J.* 2014; 20; 6: 578—85.

5. Krop I., Ismaila N., Andre F., et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J. Clin. Oncol.* 2017; JCO2017740472. doi: 10.1200/JCO.

6. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (suppl. 6): vi7—vi23.

7. Cardoso F., van't Veer L. J., Bogaerts J., et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(8): 717—29.

8. Stýber T., Novopashenny I., Diessner J., et al. Are there breast cancer patients with node-negative small tumours, who do not benefit from adjuvant systemic therapy? *Oncology*. 2017; 92(6): 317—24.

Поступила 18.08.17.

**ПОДПИСКА 2018**

**Уважаемые читатели  
и руководители учреждений здравоохранения!**

Началась подписка  
на журнал **“Здравоохранение”** на 1-е полугодие 2018 года.

Информируем Вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи РУП “Белпочта”, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия “Белсоюзпечать”, а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему “интернет-подписка” (подробности на сайте РУП “Белпочта” [www.belpost.by](http://www.belpost.by)).

Подписаться можно с любого ближайшего подписного месяца как в Республике Беларусь, так и в России, Украине, Казахстане, Литве, Латвии, Молдове, Болгарии.

**Подписные индексы:**

в Беларуси — 74912 (инд.), 749122 (ведом.)

за рубежом — 74912

**Не забудьте своевременно оформить подписку**



И. П. ДОРОШКЕВИЧ

## СТРУКТУРА СНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Определить особенности структуры сна у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Установить различия сомнологических показателей в зависимости от значения гликированного гемоглобина (HbA1c).

**Материал и методы.** Обследовано 114 человек с СД 1-го типа. Группу 1 составили 79 человек с СД 1-го типа, 35 практически здоровых пациентов вошли в группу 2 (контроль). У всех пациентов определялся HbA1c, проведен полисомнографический мониторинг (ПСГ). Пациенты с СД 1-го типа разделены на 2 подгруппы: 1а — при значении HbA1c  $\leq 7,0\%$  и 1б — со значением HbA1c  $\geq 7,0\%$ .

**Результаты.** Наиболее продолжительный сон регистрировался при компенсации СД 1-го типа — 5,7 ч (vs 4,82 ч ( $p=0,0205$ )). Дефицит N3 в группе 1а составил 4,2%, 1б — 2,9% ( $p=0,0158$ ;  $p<0,0001$  соответственно). По сравнению с контролем продолжительность N4 в 3,1 раза меньше при компенсированном и в 6,6 раза — при декомпенсированном СД 1-го типа. Во время сна чаще пробуждались пациенты со значением HbA1c  $\geq 7\%$ , они имели наиболее продолжительные промежутки бодрствования во время сна.

**Заключение.** При СД 1-го типа отмечалось сокращение продолжительности ночного сна, дефицит глубоких стадий NREM сна. При ПСГ регистрировались признаки инсомнических расстройств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, структура сна, стадии сна.

**Objective.** To determine the sleep structure features in patients with type 1 diabetes (DM1). To establish differences in the somnological indicators depending on the glycated hemoglobin (HbA1c) value.

**Materials and methods.** 114 persons with DM1 were examined. Group 1 consisted of 79 person with DM1, 35 healthy persons were included into group 2 (control). During the study, every subject was assayed for the HbA1c level and was exposed to the polysomnographic (PSG) monitoring. All patients with DM1 were divided into 2 subgroups: 1a included patients with HbA1c  $\leq 7.0\%$  and 1b — those having HbA1c  $\geq 7.0\%$ .

**Results.** The most prolonged sleep was recorded in case of compensated DM1 — 5.7 hours vs 4.8 hours ( $p=0.0205$ ). Deficiency of the N3 fraction in subgroup 1a was 4.2% in case of compensated DM1 and 2.9% when DM1 was decompensated ( $p=0.0158$ ,  $p < 0.0001$ ). In comparison with the control values, the N4 stage duration was 3.1 times less in case of the compensated DM1 and 6.6 times less in the patients with the decompensated DM1. During sleep, the patients with HbA1c  $\geq 7\%$  woke up more often and had the longest intervals of wakefulness during sleep.

**Conclusion.** Patients with for DM1 demonstrated shorter night sleep and deficiency of the sleep deep NREM stages. PSG signs of insomnia disorders were recorded.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, sleep structure, sleep stages.

HEALTHCARE. 2017; 12: 59—63.

SLEEP STRUCTURE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

I. P. Doroshkevich

Активное развитие сомнологии позволило выявить параллели между терапевтическими состояниями и сомнологическими показателями. Важность правильной структуры сна, продолжительность составляющих его компонентов играют определенную роль в метаболических процессах, гормональной секреции, регуляции углеводного обмена, формировании поведения, процессах обучения и памяти [1]. Встречаемость публикаций, посвященных изучению связи сна и сахарного диабета (СД) 2-го типа, множество. Установлена связь между развитием СД 2-го типа и плохим качеством сна, короткой и длительной продолжительностью

сна, нарушением его структуры [2, 3]. Увеличение заболеваемости СД приводит к поиску новых факторов, влияющих не только на развитие СД, но и на его компенсацию. Исследования связи СД 1-го типа и нарушений сна встречаются в литературе, однако опубликованные данные достаточно противоречивы. Определение структуры сна в целом и в зависимости от компенсации СД 1-го типа, возможно, позволит улучшить прогноз и выявить ассоциации между изучаемыми критериями.

Целью исследования является определение особенностей структуры сна у пациентов с СД 1-го типа, а также установление различий

сомнологических показателей в зависимости от значения гликированного гемоглобина (HbA1c).

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 114 человек. Группу 1 составили 79 пациентов с СД 1-го типа, 35 практически здоровых лиц вошли в группу 2 (контроль). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Исследование включало сбор анамнестических данных, изучение амбулаторных карт пациентов, проведение антропометрических измерений (рост, вес с подсчетом индекса массы тела (ИМТ)). Всем пациентам определяли HbA1c с помощью автоматического биохимического анализатора «Architect с 8000» («Abbott», США) и реагентов фирмы «Cormau», а также проводили полисомнографический (ПСГ) мониторинг.

В процессе исследования группа 1 в зависимости от значений HbA1c разделена на подгруппы: 1а — HbA1c  $\leq 7,0\%$  (n=36), 1б — HbA1c  $\geq 7,0\%$  (n=43).

Все участники исследования провели одну ночь в сомнологической лаборатории, где был выполнен ПСГ-мониторинг с использованием «SOMNOlab 2, WeinmannR & K» (Германия). При проведении ПСГ-исследования определяли следующие показатели: общее время сна (ОВС), длительность NREM-фазы (non rapid eye movement) и каждой его стадии — N1, N2, N3, N4 (выраженных в % от ОВС), продолжительность REM (rapid eye movement) — описывается также в % от ОВС, латентность засыпания, количество пробуждений, смену фаз сна (СФС), продолжительность бодрствования во время сна (WASO — wake after sleep onset — продолжительность бодрствования после засыпания). Анализ указанных параметров осуществляли в соответствии с правилами ESRs [4]. Для оптимизации анализа подсчитывали коэффициент эффективности (КЭ) сна по формуле:

КЭ сна = ОВС/время, проведенное в постели, · 100% [5].

Полученные результаты анализировали с помощью компьютерной программы STATISTICA 10.0 (Statc Soft Inc., США).

### Результаты и обсуждение

Установлено, что пациенты с СД 1-го типа имели на 0,6 ч более длительный ночной сон, чем в контрольной группе — 5,40 [4,80; 6,42] ч против 4,82 [4,04; 6,18] ч ( $p=0,020$ ). Несмотря на более продолжительный сон, КЭ сна при СД 1-го типа был на 6% меньше и составил 83,00 [74,0; 87,1]% против 89,0 [85,0; 92,0]% ( $p<0,0001$ ) в группе контроля. Также продолжительнее оказался REM — на 10,7% от ОВС у пациентов с СД 1-го типа (36,0 [23,4; 65,4]% против 25,3 [17,1; 32,0]%,  $p<0,0017$ ) и на 4,8% N1-стадия — (10,6 [5,5; 14,5]% против 5,8 [2,7; 13,4]%,  $p=0,0292$ ). Меньшую долю составили стадии сна N2, N3 и N4 при СД 1-го типа по сравнению с контролем. Так, N2 составила 45,5 [23,4; 54,2]% от ОВС против 51,4 [29,9; 58,6]%, была на 5,9% меньше ( $p=0,0158$ ), чем в контроле N3 — 3,4 [1,2; 6,4]% против 6,7 [5,6; 7,4]% ( $p=0,0158$ ) и N4 1,9 [0,0; 6,4]% против 8,6 [5,3; 11,2]% ( $p=0,0163$ ).

Показатели, характеризующие активность во время сна — количество пробуждений и WASO — были достоверно выше при СД 1-го типа. Количество пробуждений составило 28,6 [22,0; 37,0]% против 24,5 [16,0; 31,0]% ( $p=0,0419$ ), в 4,5 раза выше по сравнению с контролем, а WASO — 79,0 [41,0; 124,0] против 14,5 [10,0; 50,0] мин ( $p<0,0001$ ). Частые активации, подбуживания и пробуждения способствовали учащению СФС при СД 1-го типа, о чем свидетельствует показатель СФС, составивший 157,5 [101,0; 182,0] против 123,0 [61,0; 153,0] в группе контроля ( $p=0,0362$ ).

Для оценки потенциального влияния степени долгосрочной компенсации на показатели сна сравнивали группы компенсации (с HbA1c  $\geq 7,0\%$ ), декомпенсации (с HbA1c  $\leq 7,0\%$ ), СД 1-го типа и контрольную.

Анализ с формированием групп пациентов СД 1-го типа в зависимости от степени компенса-

### Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2
HbA1c, %	7,59 [5,30; 13,8]*	4,22 [3,00; 5,30]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,09 [18,60; 29,0]	23,56 [18,60; 28,40]
Возраст, лет	34,5 [20,00; 59,00]	39,00 [20,00; 59,00]
Стаж СД 1-го типа, лет	10,00 [5,00; 34,00]*	0

\*Достоверность показателей у пациентов группы 1 по сравнению с таковыми в группе 2 ( $p<0,05$ ).



ции выявил определенные различия. Наиболее продолжительный сон отмечен у пациентов с компенсацией СД 1-го типа — 5,7 [4,9; 6,4] ч против группы контроля — 4,8 [4,0; 6,2] ч ( $p=0,0205$ ). Минимальное значение КЭ сна при декомпенсации СД — 82,0 [70,0; 87,1]%, что меньше, чем при компенсации (83,0 [77,5; 88,1]%;  $p<0,0001$ ) по сравнению со здоровыми пациентами — 89,0 [85,0; 92,0]% ( $p<0,0001$ ,  $p=0,0020$  соответственно). Сравнение доли REM определило наибольшую представленность в стадиях декомпенсации и компенсации СД, чем в контрольной группе — 38,9 [24,7; 73,7]%, 35,6 [23,0; 58,5]%, 25,3 [17,1; 32,0]% ( $p=0,0007$ ,  $p=0,0464$  соответственно). Наиболее длительная стадия N1 отмечалась при компенсации СД 1-го типа 11,6 [6,7; 15,2] против контрольной группы — 5,8 [2,7; 13,4] ( $p=0,0292$ ). Дефицит доли N3 как при компенсации (4,2 [1,2; 7,7]%), так и при декомпенсации (2,9 [0,6; 5,2]%) отмечен в сравнении со здоровыми лицами — 6,7 [5,6; 7,4]% ( $p=0,0158$ ;  $p<0,0001$  соответственно). Продолжительность N4-стадии также сократилась в 3,1 раза при компенсации — 2,7 [0,1; 7,0]%, в 6,6 раза при декомпенсации — (1,3 [0,0; 6,40]%) по сравнению с практически здоровыми индивидуумами, продолжительность N4 у которых составила 8,6 [5,3; 11,2]% ( $p=0,0163$ ;  $p=0,0134$  соответственно). Чаще во время сна пробуждались пациенты в стадии декомпенсации (29,2 [21,0; 40,0] vs 24,5 [16,0; 31,0] ( $p=0,0019$ ) в группе контроля). Наибольшая продолжительность бодрствования отмечалась при декомпенсации (85,0 [53,0; 129,0] мин) и компенсации СД 1-го типа — 73,5 [41,0; 101,0] мин) по сравнению с контролем (14,5 [10,0; 50,0] мин,  $p<0,0001$ ). Частые активации приводили и к учащению СФС, которая наиболее часто встречалась у пациентов в стадии компенсации СД — 169,0 [99,0; 181,0 vs 123,0 [61,0; 153,0] ( $p=0,0362$ ).

Проведение корреляционного анализа Спирмена позволило установить взаимосвязь между показателями сна и значениями HbA1c.

В общей с СД 1-го типа группе 1 при увеличении HbA1c сокращалась длительность стадии сна N3 и N4 ( $r=-0,3892$ ;  $r=-0,2709$  соответственно). У этих же пациентов при увеличении длительности REM сокращались стадии N1 ( $r=-0,2928$ ), N2 ( $r=-0,7105$ ), N3 ( $r=-0,4309$ ) и N4 ( $r=-0,3415$ ).

При компенсации СД 1-го типа ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) отмечено, что при увеличении HbA1c удлиня-

ется N1 ( $r=0,5845$ ); при уменьшении продолжительности стадий N2, N3 сокращается длительность N4 ( $r=0,3899$  и  $r=0,5773$  соответственно); длительность REM уменьшает N1 ( $r=-0,3352$ ), N2 ( $r=-0,7183$ ), N4 ( $r=-0,5209$ ). При декомпенсации СД 1-го типа ( $HbA1c \geq 7,0\%$ ) выявлено, что при увеличении HbA1c в структуре ОВС сокращается стадия N4 ( $r=-0,3658$ ); при сокращении N2 уменьшается продолжительность N3 и N4 ( $r=0,4842$ ,  $r=0,6531$  соответственно); при уменьшении продолжительности REM увеличиваются стадии N3 и N4 ( $r=-0,7075$ ,  $r=-0,5174$ ).

Длительность ОВС у всех пациентов с СД 1-го типа составила 5,4 ч, при компенсации — 5,7 ч и декомпенсации — 5,3 ч, что свидетельствует о недостаточной продолжительности сна у всех включенных в исследование пациентов. В норме сон здорового взрослого человека должен составлять 7—8 ч [5], однако в проведенном исследовании выявлено, что длительность сна у лиц из контрольной группы также не имела достаточной продолжительности и составила 4,82 ч. Полученный результат можно объяснить несколькими факторами. Прежде всего, это «эффект первой ночи», всем участникам испытания впервые выполнили ПСГ, поэтому дискомфорт от наложенных электродов, постельных принадлежностей, нахождение в новом непривычном месте, возможно, привели к сокращению длительности сна [5]. Однако необходимо отметить, что несмотря на нахождение всех испытуемых в одинаковых условиях, различия достоверны, и наиболее длительный сон регистрировался у пациентов с СД 1-го типа, в частности при его компенсации. Этот результат подтверждается в исследовании A. L. Borel и соавт., показавших, что короткая продолжительность сна связана с более высоким уровнем HbA1c у пациентов с СД 1-го типа [6].

Недостаточность глубоких стадий NREM сна также регистрировалась у пациентов с СД 1-го типа. Этот период сна важен для организма, так как именно во время NREM активируется синтез и секреция нейрорегуляторных пептидов, гормонов, компонентов иммунной системы, принимающих участие в обеспечении гомеостаза [1]. Стадия сна N1 при компенсации СД 1-го типа имеет максимальную продолжительность у всех пациентов сравниваемых групп, она относится к поверхностному сну NREM. Пролонгирование N1 на фоне компенсации СД 1-го типа ассоциировано с увеличением показателя

HbA1c и сокращением REM. Стадия N2 имеет практически равную долю у пациентов с СД 1-го типа независимо от компенсации, но эта доля меньше, чем в контроле на 7,58%, 6,59%, 5,90% соответственно. Отметим, что в норме длительность этой стадии составляет 45—55% от ОВС [4]. Среди всех стадий сна на N2 приходится наибольшее время ОВС у всех обследованных пациентов. Существует точка зрения, что на более продолжительную стадию N2 у пациентов с СД 1-го типа оказывают влияние высокие значения гликемии во время сна. По данным настоящего исследования не представляется возможным подтвердить это предположение в связи с отсутствием результатов анализа гликемии непосредственно во время сна, однако, возможно, это является косвенным признаком с отсутствием выраженной гипергликемии во время проведения ПСГ [7].

Отмечено, что доля стадии N3 при СД 1-го типа в 1,9 раза и у пациентов с компенсацией заболевания в 1,59 раза меньше, чем в контрольной группе. При декомпенсации этот показатель достигал минимальных значений и был в 2,31 раза меньше, чем в контрольной группе. Аналогичные результаты получены при анализе доли нахождения в стадии сна N4. При сравнении с группой контроля доля N4 у пациентов с СД 1-го типа в 4,52 раза короче, однако отмечаются различия в зависимости от компенсации заболевания. В группе компенсированных пациентов доля N4 в 3,18 раза, а в группе декомпенсированных с СД 1-го типа в 6,61 раза меньше по сравнению с контролем. Недостаточность глубокого медленноволнового сна у пациентов с СД 1-го типа встречается и у детей в возрасте от 10 до 16 лет. М. М. Perfect и соавт. выявили недостаточность N3 и преобладание N2-стадии, уменьшение глубокого медленноволнового сна связано с более высоким содержанием HbA1c [7]. Аналогичные данные, подтверждающие недостаточность глубоких стадий NREM (N3, N4), описаны в исследовании вариабельности сердечного ритма во время ночного сна у пациентов с декомпенсацией СД 1-го типа [8]. В проведенном исследовании увеличение N3 ассоциировано с низким значением HbA1c у пациентов с СД 1-го типа ( $r=-0,4523$ ).

Большая продолжительность REM при СД 1-го типа, возможно, объясняется особенностями метаболизма глюкозы. Указанная фаза

сна характеризуется более мощным поглощением глюкозы тканями, что сравнимо с активным периодом после пробуждения. Во время NREM потребление глюкозы тканями замедлено и, согласно литературным данным, уменьшается на 20% [9].

Учитывая состояние хронической гипергликемии и отсутствие информации о значении гликемии во время проведения ПСГ, можно предположить, что длительный период времени парадоксального сна, вероятно, связан именно с этой особенностью. Так, при компенсации REM он составил 35,6%, а при декомпенсации — 38,9% от ОВС. Подтверждение данного предположения основывается на результатах корреляционного анализа, который показал, что при уменьшении продолжительности REM увеличивается продолжительность N3, N4 ( $r=-0,7075$ ,  $r=-0,5174$  соответственно) у всех пациентов с СД 1-го типа, при увеличении REM при компенсации сокращаются стадии сна N1, N2 и N4, а при декомпенсации — N3 и N4.

Отмеченное увеличение показателя WASO при сравнении со здоровыми пациентами свидетельствует о неполноценности сна при СД 1-го типа независимо от компенсации. В норме данный показатель должен составлять 5% от ОВС, что отмечается в контрольной группе, однако среди пациентов с СД 1-го типа этот показатель повышается до 24,38% (79 мин) в общей группе, при компенсации СД 1-го типа — до 21,49% (73,5 мин), при декомпенсации — до 26,52% (85 мин). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [10].

Количество пробуждений также преобладает у пациентов с СД, однако при сравнении со здоровыми пациентами после пробуждений или подбуживаний они погружаются в состояние сна. На фоне СД 1-го типа эти активации приводят к ночному бодрствованию и сложностям с продолжением сна, превышающим допустимые значения и наиболее выраженные при декомпенсации СД.

Данные симптомы укладываются в вариант развития инсомнических расстройств, которые включают: пресомнические, интрасомнические и постсомнические [5]. Пресомнические расстройства отмечены на фоне СД 1-го типа — наименьшая продолжительность ОВС, трудности с засыпанием у пациентов с декомпенсацией (латентность ко сну составляет 36 мин). В пользу интрасомнических расстройств сви-

детельствуют продолжительный промежуток WASO, частые пробуждения, увеличение длительности стадии N1, недостаточная продолжительность дельта-сна, что отмечается у всех пациентов с СД 1-го типа. Постсомнические расстройства характеризуются невозможностью продолжить сон после утреннего пробуждения, вызванного, например, позывом к мочеиспусканию. В нашем исследовании 52 (65,8%) человека с СД 1-го типа не смогли продолжить сон после утреннего пробуждения подобного рода. Отмечено, что постсомнические расстройства возникают при сокращении ОВС до менее 6,5 ч [5]. Инсомнические нарушения включают в себя и снижение качества сна, которое можно определять и оценивать не только с помощью опросников, но и с помощью определения КЭ сна. Он позволяет оценить качество ночного сна, использование данного параметра достоверно при проведении ПСГ, при нормальном сне он составляет более 85% [5]. В проведенном исследовании у всех пациентов с СД этот показатель был менее 85%, самый низкий (82%) отмечен при декомпенсации.

Полученные результаты подтверждают нарушения сна при СД 1-го типа, усугубляющиеся при декомпенсации. В то же время очевидно, что HbA1c не позволяет оценить влияние колебаний гликемии в течение сна на сомнологические показатели, что требует дополнительных исследований с оценкой показателей суточного мониторинга гликемии.

### Выводы

1. Продолжительность сна при СД 1-го типа составляет 5,4 ч (при компенсации — 5,7 ч, декомпенсации — 5,34 ч), что не достигает общепринятых нормальных значений. Нарушения структуры сна характеризуются увеличением доли REM-фазы и N1-стадии сна, а также уменьшением доли N3, N4 по сравнению с контрольной группой.

2. СД характеризуется ПСГ-признаками инсомнических расстройств: сокращением продолжительности сна, удлинением WASO до 24,38% (при декомпенсации 26,52%), пролонгированием REM, учащением количества пробуждений, частой СФС, уменьшением КЭ сна — 83% (при декомпенсации — 81%, компенсации — 82%).

3. При СД 1-го типа увеличение HbA1c сопровождается сокращением стадий N3 и N4

( $p=-0,3892$ ;  $p=-0,2709$ ), а продолжительность REM обратно коррелирует с N1 ( $r=-0,2928$ ), N2 ( $r=-0,7105$ ), N3 ( $r=-0,4309$ ) и N4 ( $r=-0,3415$ ).

4. При компенсации СД 1-го типа (HbA1c  $\leq 7,0\%$ ) отмечено, что повышение HbA1c сопровождается увеличением стадии N1 ( $r=0,5845$ ), сокращение N2 и N3 уменьшает N4 ( $r=0,4892$  и  $r=0,5773$  соответственно). Продолжительность REM снижает представленность в ОВС N1 ( $r=-0,3352$ ), N2 ( $r=-0,7183$ ), N4 ( $r=-0,5175$ ).

5. При декомпенсации СД 1-го типа (HbA1c  $\geq 7,0\%$ ) увеличение содержания HbA1c коррелирует с долей N4 ( $r=-0,3658$ ), уменьшение N2 приводит к сокращению N3 и N4 ( $r=0,4842$ ,  $r=6523$ ), преобладание REM сна снижает N3 и N4 ( $r=-0,7075$ ,  $r=-0,5174$  соответственно).

#### Контактная информация:

Дорошкевич Инна Петровна — ассистент 1-й кафедры внутренних болезней.

Гродненский государственный медицинский университет. 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; сл. тел. +375 152 43-26-61.

Конфликт интересов отсутствует.

### REFERENCES

1. Koval'zon V. M. *Fundamentals of somnology: the physiology and neurochemistry of the «wakefulness-sleep» cycle*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. (in Russian)
2. Mari I., Moklisi B. Sleep and glucose intolerance / diabetes mellitus. *Sleep Med. Clin.* 2007; 2: 19—29.
3. Meisinger C., Heier M., Loewel H. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 2005; 48(2): 235—41.
4. Bassetti C., Dogas Z., Peigneux P. *ESRS European sleep medicine textbook*. Bonn: VG Bild — Kunst; 2014. 134 p.
5. Poluehktov M.G. red. *Somnology and sleep medicine: national leadership dedicated to A.M. Wayne and Ya.I. Levin*. Moscow: Medforum; 2016. 664 s. (in Russian)
6. Borel A. L., Pepin J. L., Nasse L., Baguet J. F. Short sleep duration measured by wrist actimetry is associated with deteriorated glycemie type 1 diabetes. *Diabet. Care*. 2013; 36(10): 2902—8.
7. Perfect M. M., Patel P. G., Scott R. E., et al. Sleep, glucose, and daytime functioning in youth with type 1 diabetes. *Sleep*. 2012; 35: 81—8.
8. Doroshkevich I. P., Mohort T. V., Kovshik L. P. i dr. Heart rate variability in the different phases of sleep in type 1 diabetes. *Zdravookhranenie*. 2014; 11: 29—32. (in Russian)
9. Knutson K. L. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med. Clin.* 2007; 2(2): 187—97.
10. Puzikova O. Z., Afonon A. A., Popova V. A., Verbickij E. V. Features of night sleep in type 1 diabetes in children and adolescents. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya*. 2013; 4: 84—91. (in Russian)

Поступила 28.09.17.



## РЕЗОЛЮЦИЯ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА», ПОСВЯЩЕННОЙ 90-ЛЕТИЮ РЕСПУБЛИКАНСКОГО УНИТАРНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященная **90-летию Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (Центр)**, состоялась 26—28 октября 2017 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 75 от 05.07.2017.

В работе приняли участие более 400 ученых и специалистов из 9 стран, в том числе представители органов государственного управления Республики Беларусь, руководители и представители международных неправительственных организаций, действующих в области здравоохранения, специалисты организаций здравоохранения, ведущие ученые в области гигиены, токсикологии, профпатологии, экологии Республики Беларусь, Российской Федерации, Казахстана, Латвии, Украины, Молдовы, Италии, Японии. С докладами выступили руководители и специалисты Федерального медико-биологического агентства и Европейского центра ВОЗ по окружающей среде и охране здоровья. Заслушаны и обсуждены более 180 докладов, темы которых соответствуют основным направлениям деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь в области гигиены, профилактической токсикологии и клинической профпатологии. Научные направления конференции: факторы среды обитания человека и анализ рисков здоровью, радиационная безопасность, медицина труда и профессиональная патология, гигиена детей и подростков, гигиена питания, экологическая, профилактическая и промышленная токсикология, мониторинг факторов среды обитания человека и методы аналитического лабораторного контроля, спелеотерапия.

По результатам работы конференции участники констатировали.

Медицинская экология человека и гигиена среды обитания, являясь междисциплинарными отраслями профилактической медицины и превентивной токсикологии, опираются на результаты фундаментальных и прикладных научных исследований. Центр является одной из ведущих организаций Республики Беларусь в области гигиенической науки и регуляторной токсикологии. Направления деятельности Центра соответствуют приоритетным направлениям научных исследований в Республике Беларусь в соответствии

с постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 190 от 12.03.2015 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016—2020 годы».

Развитие гигиенического регламентирования факторов среды обитания требует выявления закономерностей их биологического действия, повышая значение экспериментальных исследований как фундаментальной основы применения принципов доказательной медицины. В ходе выполнения заданий государственных и отраслевых научно-технических программ специалистами Центра проведено изучение фено- и генотипических эффектов воздействия факторов среды, дано обоснование комплекса маркеров воздействия и маркеров эффекта, биоиндикаторов *in vitro* и *in vivo*, что позволило выявить механизмы неблагоприятных воздействий факторов среды на популяционном, организменном, клеточном, субклеточном, молекулярном уровнях. В Центре сложился высокопрофессиональный научный коллектив специалистов, создана и совершенствуется материально-техническая база для выполнения научно-практических работ на высоком уровне. Специалисты Центра владеют более 2300 методиками для определения вредных веществ и микробиологических загрязнителей в окружающей среде, в том числе стандартами ИСО/СТБ ИСО. На базе Центра создана отраслевая токсикологическая лаборатория, деятельность которой направлена на обеспечение химической безопасности и выполнение международных обязательств и соглашений Республики Беларусь в данном направлении.

Участники конференции отмечают, что Центр может гордиться своими научными школами в области токсикологии, экологической аллергологии и иммунологии, медицины труда, нутрициологии, аллергологии, дерматологии, профпатологии, экологии человека и гигиены среды обитания. Научно-практическая деятельность Центра выполняется в рамках 20 договоров с ведущими профильными Центрами и научными учреждениями Республики Беларусь, Российской Федерации, Украины, Республики Узбекистан, Республики Молдова, Латвии, Литвы.

В соответствии с положениями резолюции Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая сре-



да», состоявшейся 27—28 октября 2016 г. (резолюция 2016 г.), реализованы следующие направления:

**В области гигиены окружающей среды и оценки рисков** научно обоснована технология установления гигиенических нормативов и классов опасности содержания лекарственных средств в атмосферном воздухе с учетом расширенного комплекса критерияльно значимых показателей; разработаны и внедрены метод оценки риска для жизни и здоровья населения от воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, ведутся исследования по изучению влияния минерального состава питьевой воды, способов обеззараживания воды на риск развития водноассоциированных заболеваний, неблагоприятных эффектов со стороны критических органов и систем.

**В области профилактической и экологической токсикологии** продолжается работа по токсикологической оценке ксенобиотиков и разработке протоколов испытаний, гармонизированных с международными стандартами OECD, разработке нормативной и методической базы оценки безопасности продуктов нанотехнологий, разработке системы оценки риска здоровью населения, ассоциированного с действием пестицидов, с обоснованием гигиенических требований к производству средств защиты растений и оценкой условий труда и приемлемости риска при применении пестицидов в сельском хозяйстве, по внедрению в практику стандартизованных гармонизированных с требованиями ОЭСР методов определения опасных свойств химической продукции *in vivo* и *in vitro*, в том числе для изучения мутагенного и канцерогенного действия, по разработке ранжированной оценки показателей отходов производства с определением критериев для установления класса опасности отходов производства; обоснованы гармонизированные с международными требованиями критерии гигиенической безопасности медицинских изделий.

**В области промышленной токсикологии** разработана рациональная методология гигиенической регламентации, нормирования и контроля промышленных штаммов микроорганизмов и микробных препаратов, фармакологических субстанций и лекарственных препаратов, обоснованы критерии вредности и этиологического риска действия на организм органических волокнистых аэрозолей для их гигиенической регламентации в воздухе рабочей зоны.

**В области гигиены труда и профпатологии** продолжаются исследования по разработке метода оценки риска развития заболеваний у работников, занятых в условиях воздействия химического производственного фактора, гигиенических требований к световой среде, формируемой искусственными источниками света, гигиенических нормативов и метода гигиенической оценки комбинированного действия общей транспортной и транспортно-технологической вибрации, гигиенических требований к технологии

эффективного и рационального использования искусственной спелеосреды наземных объектов здравоохранения с применением соляных материалов, методов гигиенической оценки безопасности и эффективности ультрафиолетового облучения для обеззараживания воздуха и поверхностей в организациях здравоохранения.

**В области гигиены детей и подростков** проводится научное обоснование и разработка гигиенических требований безопасного использования современных технических средств информатизации для здоровья детей, разработка методологии оценки и минимизации факторов риска в обосновании управленческих решений первичной профилактики заболеваний учащихся.

**В области гигиены питания** проводятся фундаментальные исследования по изучению биологической активности наноструктур циклодекстринов с включенными в них витаминами, антиоксидантами, адаптогенами, обоснование критериев эффективности специализированных и обогащенных пищевых продуктов и маркируемой информации о влиянии на здоровье, разработка методов индикации и управления рисками здоровью, связанными с вирусной контаминацией пищевой продукции, гигиенических требований к содержанию трансизомеров жирных кислот в отдельных видах масложировой продукции, методов оценки канцерогенного риска здоровью вследствие образования в процессе технологической переработки пищевой продукции отдельных химических веществ, методологии токсиколого-гигиенической оценки биологически активных добавок и функционального питания.

**В области радиационной гигиены** усовершенствованы подходы по организации и проведению радиационно-гигиенического мониторинга и оценке влияния на здоровье поставарийного облучения, методы оценки доз облучения населения и мониторинга радиоактивного загрязнения пищевых продуктов, методы по обеспечению аварийного реагирования на ядерные и радиологические аварийные ситуации, выполняются исследования в области оценки радиационной защиты пациентов и персонала при работе медицинских источников ионизирующего излучения.

**В области санитарной химии** продолжается разработка методов контроля фармацевтических препаратов и пестицидов в воздухе рабочей зоны, воде, почве и растительных материалах, утверждены методики выполнения измерений ксенобиотиков и токсичных элементов, начаты исследования содержания в полимерной упаковке тяжелых металлов, внедрены в лабораторную практику современные подходы к проведению органолептического анализа.

**В области моделирования биологических эффектов** факторов среды с использованием альтернативных тест-моделей методологически обоснованно использование моделей различной организации,

разрабатываются тест-модели и батареи краткосрочных тестов для количественной оценки воздействий *in vivo*, *in vitro* и *in silico*.

Успешно осуществляется подготовка кадров высшей научной квалификации в области гигиены, токсикологии, совершенствование системы подготовки кадров медико-профилактического профиля в соответствии с требованиями и запросами гигиенической науки и практики,

На базе Центра создан Образовательный центр повышения квалификации, разработаны учебно-тематические планы и программы повышения квалификации по актуальным направлениям, в том числе по методологии анализа оценки риска здоровью населения с основами токсикологии. Активно проводилась популяризация и расширение гигиенических знаний, актуальных аспектов по вопросам формирования здорового образа жизни в средствах массовой информации.

Активизировалась работа «Белорусского научно-общества гигиенистов», мобилизован творческий потенциал медицинской общественности на решение актуальных проблем теории и практики гигиены. В Центре учреждена премия имени А.П. Русаева молодым ученым за достижение высоких результатов в научно-исследовательской деятельности.

**Таким образом, основные предложения и мероприятия резолюции 2016 г. выполнены.**

Участники конференции выразили уверенность в том, что в основе развития гигиенической науки Беларуси была и остается профилактическая направленность деятельности, разработка и внедрение в практику передовых методов выявления и количественной оценки неблагоприятного действия факторов среды обитания человека, научное обеспечение методологии государственного санитарно-эпидемиологического надзора, мониторинг здоровья работающего населения, пропаганда здорового образа жизни и разработка на этой основе соответствующих профилактических мероприятий. Для закрепления высоких научных результатов в области профилактической медицины и токсикологии, экологии человека и гигиены среды обитания, а также их эффективного развития и внедрения в практику санитарно-эпидемиологического надзора коллективу Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» необходимо провести научно-методическое обоснование и разработать концепцию отраслевой научно-технической программы на 2019—2023 гг., обеспечивая дальнейшее развитие гигиенической науки и преемственность формирования научных школ в области профилактической медицины в Республике Беларусь.

## РЕШЕНИЕ

### РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА», ПОСВЯЩЕННОЙ 90-ЛЕТИЮ РЕСПУБЛИКАНСКОГО УНИТАРНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

Продолжить научные исследования и внедрение в практику обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения по следующим направлениям.

1. Разработка и совершенствование методологии гигиенической оценки риска факторов среды обитания с целью обоснования мероприятий по диагностике донозологических изменений и снижению риска воздействия факторов среды обитания на здоровье населения, предупреждению и минимизации последствий воздействия вредных факторов, определяющих неинфекционную заболеваемость, включая:

1.1. совершенствование и внедрение методологии оценки и управления профессиональным риском, раннего выявления групп риска, разработку стандартов ранней диагностики и стандартов медицинских осмотров;

1.2. **в области гигиены окружающей среды и оценки рисков** — совершенствование расчетно-аналитических методов гигиенической регламентации химических соединений в атмосферном воздухе, обоснование методологии оценки агрегированных и кумулятивных рисков, обусловленных их многосредо-

выми и микросредовыми воздействиями, разработка унифицированных методик определения эффективности оценки рисков и предотвращенного ущерба здоровью, обоснование гигиенических нормативов предельно допустимых и допустимых уровней звука; разработка гигиенических требований к безопасности питьевой воды централизованных систем водоснабжения и устройств водоподготовки, совершенствование методов оценки безопасности способов обеззараживания воды по критериям потенциального канцерогенного риска;

1.3. **в области радиационной гигиены** — совершенствование системы радиационно-гигиенического мониторинга для научных исследований по оценке доз облучения населения, по оптимизации радиационной защиты персонала и населения, включая разработку методологии установления граничной дозы, референтных уровней, защиты персонала и населения, проживающего вокруг Белорусской АЭС, разработку обеспечения готовности и реагирования на радиационные аварии в части компетенции органов госсаннадзора;

1.4. **в области гигиены детей и подростков** — изучение состояния здоровья различных групп детского населения, разработку методов диагностики и прогнозирования рисков влияния на здоровье современных образовательных информационно-коммуникационных технологий, совершенствование системы медицинского обеспечения детей и подростков в образовательных учреждениях, формирование единой профилактической среды, включающей здоровый образ жизни, профилактику школьно-обусловленных состояний, совершенствование гигиенической безопасности товаров для детей и подростков;

1.5. **в области гигиены питания** — разработку системы управления рисками развития антибиотикорезистентности пищевых патогенов в пищевых цепях; обоснование модели профилирования пищевой продукции на основе качественных и количественных критериев пищевой и энергетической ценности;

2. Разработка инновационных технологий, лабораторных методов, тест-моделей для количественной оценки, экспериментального моделирования биологического действия факторов среды обитания различной природы *in vitro*, *in vivo* и *in silico*, включая:

2.1. методы определения доз облучения репрезентативного лица для оценки радиационной защиты от источников ионизирующего излучения;

2.2. проведение валидации и метрологической аттестации лабораторных методов на основе требований политики Белорусского государственного центра по аккредитации;

2.3. проведение исследований содержания тяжелых металлов в почве, донных отложениях и других объектах с целью комплексного экологического мониторинга в зоне Белорусской АЭС;

2.4. совершенствование методов диагностики нарушений вибрационной чувствительности работающих при воздействии общей и локальной вибрации;

2.5. внедрение альтернативных методов оценки токсичности *in silico* для применения в практике профилактической токсикологии.

3. В области профилактической, экологической и промышленной токсикологии необходимо развитие следующих актуальных направлений:

3.1. усовершенствование и реализация методологии гигиенического регламентирования и нормирования опасных химических веществ, дезинфицирующих и лекарственных средств, фармацевтических субстанций, органических аэрозолей по белково-антигенным субстанциям с разработкой регламентирующих основ безопасного применения;

3.2. создание системы государственной регистрации и нотификации химических веществ и химической продукции, разработка Национального реестра химических веществ и смесей; подготовка специалистов в соответствии с принципами надлежущей лабораторной практики;

3.3. разработка и утверждение порядка определения загрязнений в биологических средах организма, создание электронной обновляемой базы исследований с промышленными интоксикациями;

3.4. разработка подходов к профилактике неинфекционных заболеваний, связанных с воздействием эндокринных разрушителей;

3.5. расширение международного сотрудничества в области химической безопасности путем присоединения Республики Беларусь к Роттердамской конвенции и выполнению международных обязательств по присоединению Республики Беларусь к Минаматской конвенции; информационный обмен между государственными структурами по регулированию химических веществ, улучшению доступа общественности к информационным данным по опасным химическим веществам; инициирование присоединения Республики Беларусь к Глобальному альянсу по ликвидации свинца в красках;

3.6. научная разработка сопровождения инновационных микробных биотехнологий для гигиенической регламентации микроорганизмов-продуцентов, разработка и валидация прецизионных методов оценки биологического фактора.

4. Научное обоснование гигиенических критериев оценки качества спелеосреды в условиях спелеостационаров, наземных гало- и спелеоклиматических камер с целью сохранения качественных характеристик среды.

5. Развитие правовой, нормативной и методической базы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе разработка и внедрение в практику технических регламентов, гармонизация санитарно-гигиенических требований Таможенного союза, Евразийского экономического сообщества, с международными нормативами по медицине труда и охране окружающей среды.

6. Совершенствование системы подготовки гигиенистов, в том числе подготовка раздела по оценке риска для здоровья населения при воздействии факторов среды в программах медицинских вузов.

7. Содействие работе «Белорусского научного общества гигиенистов» с целью развития приоритетных направлений научных исследований, сотрудничества с белорусскими и международными научными обществами и ассоциациями.

8. Активное взаимодействие с Министерством здравоохранения Республики Беларусь с целью развития государственной поддержки научных исследований в области гигиены и токсикологии, в том числе по проблемам оценки и методического сопровождения управления рисками при ведении госнадзора.

Резолюция обсуждена и единогласно одобрена участниками Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».



Д. К. НОВИК, Д. В. КРАВЧЕНКО, И. П. РОМАСHEVСКАЯ

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

*Представлен клинический случай необычно длительного и «неклассического» течения множественной миеломы. Подробно описана история заболевания, клинические проявления, лабораторно-инструментальные особенности, методы терапии.*

**Ключевые слова:** множественная миелома, плазмоцитома, химиотерапия.

*A clinical case of multiple myeloma unusually long and «nonclassical» course is presented. The disease history, clinical manifestations, laboratory and instrumental features, methods of therapy are described in detail.*

**Key words:** multiple myeloma, plasmacytoma, chemotherapy.

HEALTHCARE. 2017; 12: 68—70.

MULTIPLE MYELOMA PROLONGED COURSE

D. K. Novik, D. V. Kravchenko, I. P. Romashevskaya

Множественная миелома (миеломная болезнь) — это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей. В соответствии с классификацией ВОЗ множественная миелома (ММ) относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям. Она составляет 1% от всех онкологических заболеваний и немногим более 10% от всех гемобластозов. Болеют преимущественно пожилые люди (медиана возраста на момент установления диагноза составляет около 70 лет), лишь 5—10% пациентов составляют люди моложе 70 лет. Причины развития ММ до настоящего времени дискутируются. Веских аргументов в пользу какого-либо фактора (ионизирующая радиация, токсические вещества, наследственная предрасположенность, инфекционные агенты, аутоиммунные заболевания) не получено. В настоящее время большинство ведущих исследователей считают, что опухолевая трансформация В-лимфоцитов происходит в герминативных центрах периферических лимфоидных органов после соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов и переключения синтеза антител. В дальнейшем плазмобласты и клетки памяти, претерпевшие опухолевую трансформацию, как и нормальные аналогичные клетки, возвращаются в костный мозг, после чего при взаимо-

действию с элементами костно-мозгового окружения проходят окончательный этап созревания. В костном мозге эти плазматические клетки формируют опухолевый клон, способный к дальнейшей пролиферации и генерализации. Аномалии кариотипа при использовании стандартных цитогенетических методов выявляются лишь у 30—50% пациентов, методом флюоресцентной гибридизации — в 89—96% случаев. Важную роль в процессе роста опухоли играют цитокины, секретируемые миеломными клетками и стромальными элементами костного мозга. Фенотип злокачественных плазматических клеток имеет две особенности. Первая заключается в том, что в процессе дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки происходит утрата большинства В-линейных маркеров. Второй особенностью является приобретение большого количества белков клеточной адгезии. ММ является медленно пролиферирующей опухолью. Доклиническая стадия заболевания длится 1—3 года. У пациентов с низким пролиферативным индексом хроническая фаза может длиться от 1 года до 10 лет и лечение заболевания в этой фазе успешное. Ответ на лечение, длительность фазы терапевтического плато и выживаемость у пациентов с ММ зависит от пролиферативной активности плазматических клеток. Несмотря на достижения современной медицины в настоящее время ММ остается неизлечимым заболеванием с медианой продолжительности жизни 3—5 лет.



У небольшой группы пациентов отмечаются минимальные проявления заболевания и крайне медленное прогрессирование болезни даже без лечения [1—5].

Приводим клинический случай, демонстрирующий длительное течение ММ.

Пациент М., 1961 года рождения, житель Гомеля, в 1993 г. впервые обратился за медицинской помощью по поводу внезапной боли в грудном отделе позвоночника. В 9-й городской клинической больнице Минска проведено обследование. При рентгенологическом обследовании обнаружены очаги деструкции в VII ребре справа. По результатам гистологического исследования одного из пораженных участков дано заключение о наличии плазмоцитарной опухоли. В миелограмме патологии не выявлено. Выставлен диагноз: «множественная миелома, множественно-очаговая форма, IIA стадия». Пациент получил 6 курсов химиотерапии по схеме VMCP (винкристин, алкеран, циклофосфан, преднизолон) и курс лучевой терапии на область VII ребра справа в дозе 26 Гр. В дальнейшем на протяжении 10 лет клинические проявления заболевания отсутствовали.

В марте 2016 г. у пациента вновь появились боли в области грудного отдела позвоночника. В РНПЦ радиационной медицины и экологии человека при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены патологический перелом VIII грудного позвонка и зона патологических изменений магнитно-резонансного сигнала в теле VII грудного позвонка. Общий анализ крови: лейкоциты —  $8,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $5,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 142 г/л, тромбоциты —  $49 \cdot 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные нейтрофилы — 72%, эозинофилы — 3%, моноциты — 5%, лимфоциты — 17%. Биохимический анализ крови: АЛТ — 27 ЕД/л, АСТ — 20 ЕД/л, билирубин общий — 6,5 мкмоль/л, мочевины — 8,1 ммоль/л, креатинин — 98 мкмоль/л, глюкоза — 5,8 ммоль/л, общий белок — 78,6 г/л,  $\text{g A}$  — 6,7 г/л при норме до 3,5 г/л,  $\text{g G}$  — 8,12 г/л при норме до 14,7 г/л,  $\text{g M}$  — 2,4 г/л при норме до 2,1 г/л. Анализ мочи на белок Бенс — Джонса: реакция отрицательная, общий анализ мочи — без особенностей. При исследовании миелограммы обнаружено 1,4% плазматических клеток, по данным иммунофенотипирования около 0,8% плазматических клеток без признаков клональности.

При объективном обследовании состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура тела  $36,7^\circ\text{C}$ . Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы пальпаторно не увеличены. При аускультации над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 74 уд./мин. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Отеков нет. Диурез и стул в норме.

Данные УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии черепа, костей таза без особенностей.

На основании данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: «множественная миелома, множественно-очаговая форма, стадия IIA, с секрецией IgA, состояние после комплексного лечения в 1993 г. Рецидив 1 с развитием патологического перелома тела  $\text{Th}_{\text{VII}}$ ».

Спустя 3 нед в конце марта 2016 г. выполнено повторное исследование миелограммы и проведено иммунофенотипирование, выявлено 0,6% плазматических клеток без признаков клональности. В это же время выполнена мультиспиральная компьютерная томография грудного отдела позвоночника, обнаружены патологические изменения  $\text{Th}_{\text{VII}}$ — $\text{Th}_{\text{VIII}}$  позвонков, характерные для ММ. В апреле 2016 г. проведено гистологическое исследование очагов поражения позвонков, получено заключение: «плазмоцитома», что подтвердило плазмоцитарную природу опухолевого процесса в позвонках. В мае 2016 г. при выполнении скинтиграфии костей скелета определен очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в  $\text{Th}_{\text{VIII}}$  позвонке с частичным распространением на  $\text{Th}_{\text{VII}}$  и  $\text{Th}_{\text{IX}}$ , малигнизирующего характера. Также зарегистрирован очаг повышенного накопления РФП в верхней трети правой плечевой кости.

В июне 2016 г. для воздействия на патологический процесс в позвонках пациенту проведен курс лучевой терапии на  $\text{Th}_{\text{VII}}$ — $\text{Th}_{\text{IX}}$  в суммарной облучающей дозе 25 Гр.

В августе 2016 г. выполнена очередная стерильная пункция в Республиканском центре гематологии и трансплантации костного мозга. Получен аналогичный предыдущим результатам миелограммы.

Следует отметить, что на протяжении всего периода наблюдения с марта 2016 г. объективный статус и лабораторные показатели пациента существенно не менялись. Так, в августе 2016 г. показатели общего анализа крови были следующие: лейкоциты —  $6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 141 г/л, тромбоциты —  $235 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 13 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины — 6,2 ммоль/л, креатинин — 75 мкмоль/л, мочевая кислота — 0,41 мкмоль/л, СРБ — 0,9 г/л, общий белок — 81 г/л, IgG — 7,9 г/л, IgA — более 6,6 г/л, IgM — 2,24 г/л.

Для обследования и определения дальнейшей терапевтической тактики в сентябре 2016 г. пациент госпитализирован в гематологическое отделение РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. По результатам контрольной МРТ получено заключение: патологический перелом позвонка Th<sub>VIII</sub>, патологический очаг в теле Th<sub>VII</sub> размером 20×13 мм. На основании имеющихся данных выставлен диагноз: «множественная миелома, множественно-очаговая форма (очаги Th<sub>VII</sub>—Th<sub>IX</sub>, верхняя треть правой плечевой кости), с секрецией иммуноглобулина А, IIA-стадия». Таким образом, учитывая длительный анамнез заболевания, наличие патологических очагов в позвонках (с гистологическим подтверждением плазмочитарной опухоли), повышение уровня парапротеина в крови (IgA), принято решение о проведении курсов химиотерапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). После этого отмечена положительная динамика в состоянии пациента: уменьшился болевой синдром, нормализовался уровень иммуноглобулинов (в октябре 2016 г. IgA — 1,04 г/л, IgG — 5,89 г/л, IgM — 1,14 г/л).

Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что течение ММ более 20 лет встречается в реальной клинической практике. Особенностью данного случая является поражение преимущественно отдельных костей без вовлечения в патологический процесс костного мозга. Лабораторно заболевание проявлялось только умеренной парапротеинемией (IgA).

Солитарная плазмочитома относится к редким формам миеломы и встречается приблизительно у 3—7% пациентов в виде одиночного поражения костей или мягких тканей. При этой форме отсутствует поражение костного мозга. Парапротеин не продуцируется либо его количество незначительное. Заболевание встречается у пациентов более молодого возраста по сравнению

с группой больных ММ. Различают солитарную костную и мягкотканную плазмочитомы. Солитарные очаги в костях чаще локализуются в позвонках, ребрах, черепе, ключицах, лопатках, а также бедренных костях и костях таза. Преимущественная локализация мягкотканной плазмочитомы (до 80%) — верхние дыхательные пути: придаточные пазухи носа, носоглотка и ротоглотка. Плазмочитома может обнаруживаться также в желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе, щитовидной, паращитовидной и молочной железах, лимфатических узлах, мочевом пузыре, яичках и коже. Основным методом лечения при солитарных опухолях — локальная лучевая терапия. Эффективность лечения выше у пациентов с поражением мягких тканей. При мягкотканых плазмочитомах рецидивы развиваются примерно в 22% случаев, типичная ММ возникает редко. У пациентов с костными плазмочитомами в течение 10 лет в 55% случаев развивается ММ. Прогноз при плазмочитоме относительно благоприятный: это потенциально излечимое заболевание.

Приведенный пример демонстрирует хорошую эффективность лечения солитарной плазмочитомы методами лучевой терапии и полихимиотерапии. Пациент продолжает наблюдаться у гематолога и получает специфическую терапию.

#### Контактная информация:

Новик Дмитрий Константинович — врач-гематолог, зав. гематологическим отделением для взрослых. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. 246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290; сл. тел. +375 232 38-99-16.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. К. Н., Д. В. К., И. П. Р.  
Сбор информации и обработка материала: Д. В. К.  
Статистическая обработка данных: Д. В. К., И. П. Р.  
Написание текста: Д. К. Н., Д. В. К.  
Редактирование текста: И. П. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

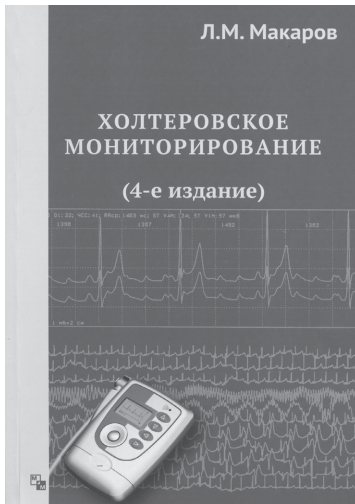
## REFERENCES

1. Volkova M. A., ed. *Clinical Oncohematology: a guide for doctors*. M.: Meditsina; 2001. 576 s. (in Russian)
2. Vorobiyev A. I., ed. *Manual on Hematology*. 3rd ed. T. 2. M.: Nyudiamed; 2003. 280 s. (in Russian)
3. Kravchenko D. V., Khoduleva S. A., Novik D. K. *Multiple Myeloma: a manual for doctors*. Gomel: GU «RNPTs RMiECh»; 2016. 83 s. (in Russian)
4. Andreyeva N. E. *Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. M.: Nyudiamed-AO; 1998. 29 s. (in Russian)
5. Mendeleyeva L. P., Votyakova O. M., Pokrovskaya O. S. *i dr. National clinical guidelines for multiple myeloma diagnosis and treatment*. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 1: 24 s. (in Russian)

Поступила 19.05.17.



## КНИГИ, ПОСТУПИВШИЕ В РЕСПУБЛИКАНСКУЮ НАУЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ БИБЛИОТЕКУ



**Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров.— 4-е изд.— М.: Медпрактика, 2017.— 504 с.**

Монография посвящена обобщению накопленного на рубеже веков опыта использования методики холтеровского мониторирования (ХМ). Даны современные показания к проведению ХМ у различных контингентов больных, освещены технические и методологические аспекты использования методики. Представлены критерии нормальной электрокардиограммы, показателей вариабельности ритма сердца, оценки поздних потенциалов желудочков, особенности суточной динамики интервала QT при ХМ.

В разделе частной патологии показана диагностическая ценность ХМ при обследовании больных с бради- и тахикардиями, синкопальными состояниями и другими заболеваниями. В четвертом издании книги принципиально изменен раздел результатов применения метода у больных с синкопе, существенно дополнены разделы, посвященные истории метода, использованию ХМ у спортсменов, больных с ишемической болезнью сердца, при заболеваниях, сопряженных с высоким риском внезапной сердечной смерти (синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, идиопатическая фибрилляция желудочков, аритмогенная дисплазия правого желудочка и др.) на основе последних (2015 г.) рекомендаций Европейского общества кардиологов и первых национальных российских рекомендаций по использованию метода ХМ в клинической практике (2013 г.).

Книга предназначена для врачей функциональной диагностики, кардиологов, терапевтов, детских кардиологов, педиатров.

**Лучевая диагностика и лучевая терапия: учеб. пособие / А. И. Алешкевич [и др.].— Минск: Новое знание, 2017.— 382 с.**

Освещены новейшие данные традиционной рентгенодиагностики, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковой диагностики, радионуклидной диагностики, изложены физико-технические основы методов лучевой диагностики, возможности отдельных технологий, медицинской визуализации при исследовании различных органов и систем. Рассмотрены аспекты радиационной безопасности. Книга содержит раздел лучевой терапии, в котором рассмотрены основы, методы и планирование лучевой терапии и вопросы лучевых поражений в медицинской радиологии.

Для студентов всех факультетов медицинских вузов, врачей-интернов, молодых специалистов и клинических ординаторов, может быть полезна для врачей других специальностей, использующих методы лучевой диагностики.

**Ассанович М. А. Общая психотерапия: учеб. пособие / М. А. Ассанович.— Минск: Новое знание, 2017.— 272 с.**

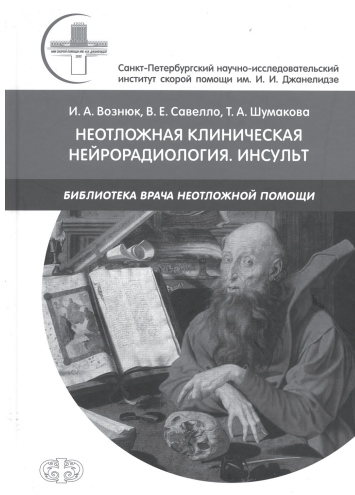
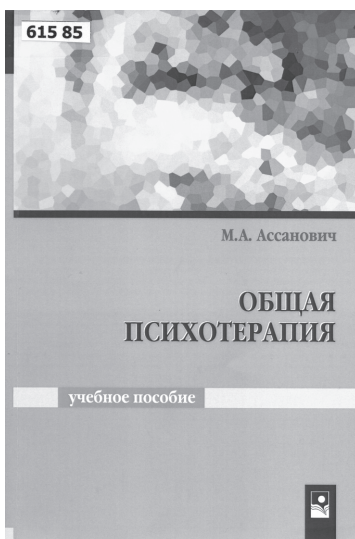
В учебном пособии подробно освещаются общие вопросы психотерапии, касающиеся лечебных действующих факторов, нейробиологических эффектов, факторов эффективности психотерапии, терапевтических отношений. Изложены исторические вехи становления и развития психотерапии как сферы лечения и научной дисциплины. Рассмотрены важнейшие понятия индивидуальной и групповой психотерапии. Представлены методы краткосрочного вмешательства. Детально описаны базовые навыки психотерапевта, проведен обзор наиболее популярных и эффективных психотерапевтических техник.

Для студентов медико-психологического факультета. Может быть полезно практическим специалистам: психиатрам, психотерапевтам, психологам и всем интересующимся вопросами психотерапии.

**Вознюк И. А. Неотложная клиническая нейрорадиология. Инсульт / И. А. Вознюк, В. Е. Савелло, Т. А. Шумакова.— СПб.: Фолиант, 2016.— 128 с.— (Библиотека врача неотложной помощи).**

Диагностика острого нарушения мозгового кровообращения совершенствуется в соответствии с прогрессивным развитием лучевых технологий диагностики, что требует определенного обновления информационных материалов с большей детализацией трактовки получаемых данных. Качественно и оперативно полученные сведения становятся основой для клинического решения при выборе методов специализированной помощи. Современный порядок оказания помощи больным с ОНМК требует раннего определения причинно-следственных связей развития острой цереброваскулярной катастрофы и проведения динамической оценки патогенетических процессов повреждения вещества головного мозга, что возможно только при условии тесного взаимодействия нейрорадиологов и неврологов.

В монографии изложены наиболее полно изученные, спорные и широко применяемые в современной рутинной практике клинико-инструментальные диагностические





закономерности, отражающие патогенетическую последовательность и гетерогенный характер остроо цереброваскулярного повреждения головного мозга. Предложены типовые диагностические алгоритмы, применяемые в остром периоде заболевания.

**Успенский В. М. Информационная функция сердца. Теория и практика диагностики заболеваний внутренних органов методом информационного анализа электрокардиосигналов / В. М. Успенский; под ред. В. Б. Симоненко.— 2-е изд., доп.— М.: Планета, 2016.— 272 с.**

Монография посвящена теории и практике нового направления в современной медицине, основанного на информационной функции сердца. Во 2-м дополненном издании автор приводит новые сведения, подтверждающие существование информационной функции сердца. Важное дополнение составили результаты исследования информационной функции пересаженного сердца, которое осуществлено в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов им. В. И. Шумакова. Представляют интерес сведения о состоянии информационной функции сердца в условиях наркоза, постоянной эндокардиальной электростимуляции и некоторых видах нарушения сердечного ритма. Внесен ряд усовершенствований и модификаций в технологию информационного анализа электрокардиосигналов.

Монография полезна как для представителей теоретической, так и практической медицины.

**Военно-полевая терапия: учебник / А. А. Бова [и др.]; под ред. А. А. Бова, А. С. Рудого.— Минск: Новое знание, 2017.— 494 с.**

В учебнике подробно освещаются особенности боевой терапевтической патологии. Материал изложен с учетом данных современных локальных и региональных конфликтов, а также крупных аварий на промышленных объектах. Отражены современные подходы к организации медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь в свете проводимой военной реформы и новые подходы к организации работы медицинской службы в условиях боевой деятельности войск.

Предназначен для курсантов и слушателей военно-медицинских факультетов, студентов медицинских вузов, преподавателей курса военно-полевой терапии медицинских учебных заведений, а также офицеров медицинской службы и терапевтов лечебных организаций Вооруженных Сил Республики Беларусь.

**Современные лазерные технологии в стоматологии: монография / И. Г. Ляндрес, А. П. Шкадаревич, Т. Б. Людчик; под общ. ред. И. Г. Ляндреса.— Минск: Медьял, 2017.— 218 с.**

В монографии изложены механизмы взаимодействия лазерного излучения с мягкими тканями и тканями зуба, даются краткие сведения о принципах устройства и работы лазера, в том числе отечественного лазерного аппарата для стоматологии, челюстно-лицевой и миниинвазивной хирургии и лазера для фотодинамической терапии. Обсуждаются общие механизмы взаимодействия лазерного излучения с мягкими тканями и тканями зуба, показания к использованию лазерных технологий в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, а также преимущества лазерной сварки при зубном протезировании.

Описывается методика антибактериальной фотодинамической терапии в стоматологии.

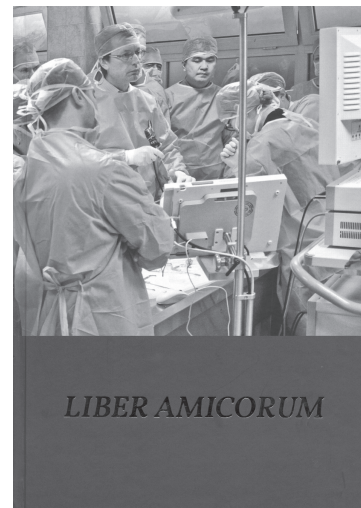
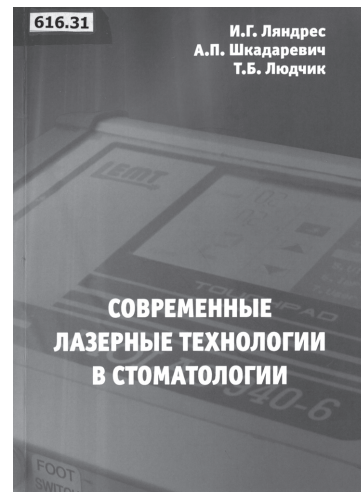
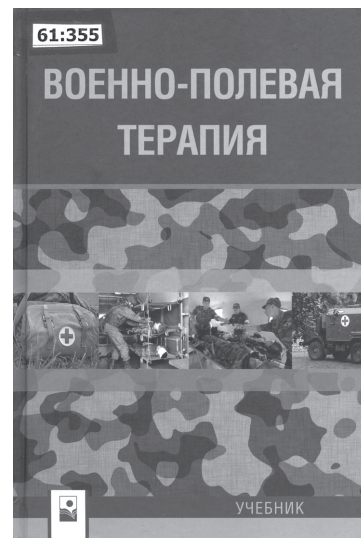
В приложении приводятся инструкции по применению фотодинамической терапии в стоматологии, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Книга предназначена для врачей-стоматологов и врачей хирургических специальностей, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов.

**Liber amicorum (Книга друзей) / под общ. ред. А. В. Варвянской.— М.: Издатель Альберт Хисамов, 2017.— 240 с.**

В книге представлены научные статьи учеников известного оториноларинголога, доктора медицинских наук, президента Российского общества ринологов профессора Андрея Станиславовича Лопатина. Выход сборника приурочен к 60-летию юбилею А. С. Лопатина и является данью уважения подготовленным им специалистам, работающих ныне в ведущих медицинских учреждениях страны, своему учителю.

Включенные в сборник статьи отражают самые различные аспекты современной оториноларингологии и смежных дисциплин. Большинство из этих исследований выполнены под непосредственным руководством А. С. Лопатина.







Н. В. КАРЛОВИЧ

**ГОРОДСКОМУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОМУ ДИСПАНСЕРУ г. МИНСКА — 25 ЛЕТ**

Городской эндокринологический диспансер Минска, Минск, Беларусь

Городской эндокринологический диспансер (ГЭД) был открыт 1 сентября 1992 г. по приказу управления здравоохранением Минска (прежнее название комитета по здравоохранению Мингорисполкома). Инициатором создания диспансера была заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор Е. А. Холодова, которая в то время заведовала кафедрой эндокринологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелМАПО).

Первый главный врач диспансера — кандидат медицинских наук И. К. Билодид возглавляла учреждение в течение 21 года.

В состав диспансера входили 2 эндокринологических отделения (детское и взрослое), клиничко-диагностическая лаборатория, кабинеты: офтальмологический, неврологический, гинекологический, ультразвуковой диагностики.

В 1996 г. в диспансере был открыт первый в эндокринологической службе страны кабинет «Диабетическая стопа». Со времени открытия объем работы, выполняемой врачами диспансера, увеличился в несколько раз. Количество посещений в 2016 г. по сравнению с 1994 г. увеличилось в 1,6 раза (соответственно 86 383 и 53 154), лабораторных исследований — в 1,9 раза (соответственно 112 014 и 58 471), ультразвуковых исследований — в 3 раза (соответственно 25 772 и 8490).

Важным разделом работы ГЭД является диспансерное наблюдение пациентов с наиболее сложной эндокринной патологией. В настоящее время диспансерная группа формируется в первую очередь за счет пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, пациентов трудоспособного возраста с сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулинотерапию, пациентов с тиреотоксикозом, редкой эндокринной патологией и пациентов после трансплантации внутренних органов. В структуре диспансерных пациентов около 80% составляют пациенты трудоспособного возраста. Особое внимание уделяется женщинам репродуктивного возраста с эндокринной патологией, беременным женщинам с СД, выполнению мероприятий по подготовке женщин с эндокринными заболеваниями к планируемой беременности.

Изменилась и структура диспансера. В 2006 г. детское эндокринологическое отделение было переведено во 2-ю городскую детскую клиническую боль-

ницу Минска, как структурное подразделение вновь открытого Городского детского эндокринологического центра.

В настоящее время в диспансере работают эндокринологические отделения №1 и №2, отделение «Диабетическая стопа», отделение ультразвуковой диагностики, клиничко-диагностическая лаборатория, которая с 2013 г. является централизованной городской лабораторией по гормональным исследованиям, офтальмологический, гинекологический и организационно-методический кабинеты. Врачи диспансера являются высококвалифицированными специалистами, регулярно принимают участие в республиканских и международных конференциях, публикуют научно-практические материалы в различных печатных изданиях.

Диспансер тесно сотрудничает с городскими учреждениями здравоохранения и Республиканским центром эндокринологии. В течение всех лет работы консультативную помощь врачам оказывают сотрудники Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) и БелМАПО. С 2012 г. диспансер является клинической базой кафедры эндокринологии БГМУ (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор Т. В. Мохорт, с 2014 г. — кафедры эндокринологии БелМАПО, зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор Л. И. Данилова, с 2015 г. — кафедры ультразвуковой диагностики БелМАПО, зав. кафедрой кандидат медицинских наук, доцент О. М. Жерко.

Каждый врач-эндокринолог ГЭД является куратором эндокринологических кабинетов городских поликлиник, расположенных на территории одного административного района Минска.

С целью обеспечения единого подхода к работе по системе кураторства в диспансере разработан ряд документов: положение о порядке проведения врачами-эндокринологами ГЭД работы по кураторству в эндокринологическом кабинете поликлиники; алгоритм проведения врачом-куратором консультативной и организационно-методической работы в эндокринологическом кабинете поликлиники; порядок проведения мониторинга качества диагностики, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с эндокринными заболеваниями; протоколы экспертизы качества диспансерного наблюдения, диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом и тиреотоксикозом.

Следует отметить высокий профессиональный уровень работы врачей-эндокринологов Н. И. Романовой, Е. В. Брук, Е. С. Козловой, которую они проводят по системе кураторства.

В 1997 г. на базе диспансера организована «Школа сахарного диабета 2-го типа» — первая в республике. Программа «Школы» рассчитана на 4 занятия в месяц по темам, которые дают пациентам знания по основным вопросам течения диабета и включают вопросы обучения пациента правилам образа жизни, направленным на достижение оптимальной компенсации болезни и предупреждение осложнений. Отдельное занятие в «Школе» посвящено обучению пациентов с сахарным диабетом практическим навыкам по гигиене стоп. Программа «Школы» постоянно совершенствуется, одно остается неизменным — занятия проходят каждый четверг в 17.00, 10 месяцев в году, кроме июля и августа.

В марте 2016 г. работа по обучению пациентов с сахарным диабетом получила в диспансере новое направление — была открыта первая в республике «Амбулаторная школа сахарного диабета 1-го типа». Это обусловлено тем, что под диспансерным наблюдением в ГЭД находится более 60% от всех пациентов города с сахарным диабетом 1-го типа. Врачи-эндокринологи при работе с этими пациентами отмечают необходимость постоянного поддержания и обновления знаний, полученных в стационарных «Школах диабета» во время лечения в эндокринологических отделениях больниц. Школа работает круглый год, ежемесячно каждую субботу (кроме 5-й) с 13.00 до 14.30. Наши «Школы диабета» работают под девизом «Нехватка обучения также опасна, как нехватка инсулина» (Е. Joslin), они открыты для всех пациентов, желающих учиться, вход свободный, работа организована стабильно и в полной мере соответствует характеристике «стабильность — признак мастерства».

За последние 4 года, благодаря улучшению материально-технической базы, организация работы диспансера изменилась значительно. В результате выделения Мингорисполкомом дополнительной площади открыт корпус №2, увеличено количество помещений для клинико-диагностической лаборатории и улучшено ее оснащение, открыт и укомплектован современной аппаратурой дополнительный кабинет ультразвуковой диагностики, улучшены условия работы во многих кабинетах и подразделениях. С 2013 г. в соответствии с планом по информатизации ГЭД последовательно внедрены модули электронной медицинской карты, включая цифровую лабораторию и цифровую ультразвуковую диагностику.

Со времени открытия диспансер стал головным учреждением в системе оказания эндокринологической помощи жителям Минска с возложением на него организационно-методической работы.

В течение последних 4 лет при активном участии диспансера в городе актуализирована нормативная и информационная база по основным вопросам организации и обеспечения эндокринологической помощи взрослому населению Минска.

Более чем 20-летний опыт работы кабинета «Диабетическая стопа», его взаимодействие с врачами городских поликлиник (эндокринологами, хирургами), врачами-ангиохирургами, с хирургическими отделениями городских больниц и в первую очередь со специализированным гнойным хирургическим отделением «Диабетическая стопа» УЗ «10-я городская клиническая больница» был положен в основу приказа комитета по здравоохранению Мингорисполкома № 828 от 31.12.2015 «О порядке организации в г. Минске медицинской помощи пациентам с диабетическим поражением нижних конечностей», в котором была утверждена комплексная система междисциплинарного взаимодействия по диагностике и лечению диабетического поражения нижних конечностей. Важным нововведением явилось также утверждение протокола осмотра врачами стоп пациента с СД, в котором указаны критерии стратификации риска развития синдрома диабетической стопы по результатам осмотра.

Сотрудники диспансера придают большое значение составлению и направлению врачам-эндокринологам служебных писем с методическими рекомендациями, в которых определяются порядок, логика и акценты для обеспечения качества выполнения работы по наиболее актуальным или проблемным вопросам эндокринологической помощи.

Большое внимание уделяется проведению различных форм образовательных и обучающих мероприятий по вопросам ранней диагностики эндокринной патологии и обеспечению преемственности в оказании эндокринологической помощи. Мероприятия проводятся в виде городских научно-практических семинаров и конференций как для врачей-эндокринологов, так и для других специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией.

Для врачей первичного звена диспансер организует мероприятия непосредственно в городских поликлиниках. В 2015 г. в каждой городской поликлинике врачами-эндокринологами ГЭД был проведен семинар «Сахарный диабет в практике врача-терапевта участкового», в 2016 г. — «Диагностика и организация диспансерного наблюдения пациентов с заболеваниями щитовидной железы».

Кроме того, проводится тематическая стажировка врачей, для обеспечения которой в ГЭД разрабатываются специальные программы, график стажировки и вопросы для последующего тестирования полученных знаний и навыков.

Впервые в 2011 г. и в 2012 г. на базе диспансера была проведена стажировка для врачей-хирургов городских поликлиник на рабочем месте врача-хирурга кабинета «Диабетическая стопа», в настоящее время здесь же регулярно проходят стажировку врачи кабинетов «Диабетическая стопа» из различных учреждений здравоохранения республики.

В 2014 г. и 2016 г. впервые организована стажировка для врачей-эндокринологов со стажем работы по эндокринологии до 3 лет. Основной целью стажировки для этой категории врачей-эндокринологов на

базе ГЭД является ознакомление их с действующими нормативными документами по организации эндокринологической помощи взрослому населению Минска и обучение их на рабочих местах врачей-специалистов ГЭД методикам организации приема пациентов, оказания медицинской помощи и организации диспансерного наблюдения.

Значительное место в работе ГЭД занимает пропаганда медицинских знаний среди населения, в том числе путем проведения акций. Каждый год, начиная с 2009 г., диспансер организует среди населения города 1—2 медико-просветительные акции по эндокринологической тематике. В 2016 г. впервые проведена акция на базе промышленного предприятия ЗАО «Атлант» — «Стоп-Диабет», получены хорошие результаты.

Развитие и достижения диспансера в плане оказания эндокринологической помощи стали возможными благодаря ежедневному добросовестному труду всего коллектива врачей и медицинских сестер. Многие из них внесли значительный личный вклад в становление диспансера: С. П. Бронникова (главная медицинская сестра (1992—2012), врач-эндокринолог кандидат медицинских наук Д. И. Ромейко, (организатор и 1-й зав. кабинетом «Диабетическая стопа»), врач-эндокринолог С. А. Тюльменкова (зав. эндокринологическим отделением (1998—2013), врач лабораторной диагностики Т. Н. Тимошина (зав. клинико-диагностической лабораторией (1993—2013), врач-эндокринолог Н. М. Осовец (куратор 1-й «Школы диабета» на базе диспансера), врач-эндокринолог Б. С. Грихно (работала в диспансере в 1992—2014 гг.).

Грамотами и благодарностями неоднократно отмечалась работа заместителя главного врача по медицинской части Е. В. Юрени, зав. эндокринологическим отделением № 1 С. А. Черенкевич, зав. эндокринологическим отделением № 2 Ж. М. Кириленко, врачей ультразвуковой диагностики М. Г. Астапович, Т. Л. Чурай и Н. Г. Чурилиной, врача-хирурга кабинета «Диабетическая стопа» Исмаил Аббаса, врача-гинеколога А. И. Осиповой, врача-невролога Н. Г. Коршовой, врача-методиста В. Н. Стругач, старшей медицинской сестры эндокринологического отделения № 1 Л. А. Черноморовой, старшей медицинской сестры эндокринологического отделения № 2 Т. Г. Коломиец, старшего фельдшера-лаборанта И. А. Душевской, медицинских регистраторов Е. И. Фесько, З. М. Покалюевой, Л. Т. Базыленко.

В течение 3 последних лет на работу в диспансер было принято 14 врачей. В диспансере имеются все условия для профессионального роста медицинских работников, для рассмотрения их предложений и внедрения новых конструктивных идей. При поддержке администрации диспансера главная медицинская сестра И. К. Зайцева практически полностью реорганизовала систему обеспечения в диспансере современного уровня санитарно-эпидемиологического режима, повысилась требовательность к работникам по данному вопросу. Врач лабораторной диагностики, зав. клинико-диагностической лабораторией Н. А. Трунова обеспечила внедрение ряда личных предложений, направленных на улучшение организации работы лаборатории и повышение гарантии качества лабораторных исследований. Врач-хирург И. С. Пукита (зав. кабинетом «Диабетическая стопа» с 2008 г. и отделением «Диабетическая стопа» с 2017 г.) внедрила метод использования индивидуальных разгрузочных лангет в практику лечения нейропатических трофических язв нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом, что значительно увеличило эффективность лечения в амбулаторных условиях и сократило сроки лечения. При непосредственном участии врача-эндокринолога Е. Г. Сазоновой (с 2015 г. курирует работу школ сахарного диабета диспансера) в 2016 г. организована работа «Амбулаторной школы сахарного диабета 1-го типа», для которой подготовлены необходимые обучающие материалы, а также в значительной степени обновлены методические и обучающие материалы для школы сахарного диабета 2-го типа. Врач-эндокринолог И. С. Дрозд (стаж работы в диспансере 2 года) продуктивно работает по разделу «Внедрение в работу врачей диспансера АИС «Клиника»».

Сотрудники диспансера открыты всему новому и прогрессивному, что подтверждается внедрениями в лечебно-диагностическую практику передовых разработок отечественной и зарубежной медицины. Надеемся дорасти в обозримом будущем до клинического эндокринологического центра, в котором будут работать отделения по оказанию как амбулаторной, так и стационарной медицинской помощи пациентам с эндокринной патологией, получит дальнейшее развитие централизация современных лабораторных и других специальных исследований при эндокринных заболеваниях, увеличат свои потенциальные возможности «Школы диабета», будут проводиться научно-практические исследования.

*Поступила 29.09.17.*



С. И. СЫЧИК, Е. В. ФЕДОРЕНКО, Л. М. ШЕВЧУК, С. Л. ИТПАЕВА-ЛЮДЧИК, Е. А. ИВАНОВИЧ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ: 90 ЛЕТ НА БЛАГО ЗДОРОВЬЯ И БЕЗОПАСНОСТИ

Научно-практический центр гигиены, Минск, Республика Беларусь

*Статья посвящена истории становления и развития республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», основанного 90 лет назад. Представлен современный взгляд и перспективы развития Центра, в том числе на международном уровне.*

**Ключевые слова:** научно-практический центр гигиены, история гигиены.

*The article is devoted to the history of formation and development of the republican unitary enterprise «Scientific and Practical Centre of Hygiene» founded 90 years ago. The modern view on and prospects for the Centre development are presented, including those at the international level.*

**Key words:** Scientific and Practical Centre of Hygiene, history of hygiene.

HEALTHCARE. 2017; 12: 76—80.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE OF HYGIENE: 90 YEARS FOR HEALTH AND SAFETY

S. I. Sychik, E. V. Fedorenko, L. M. Shevchuk, S. L. Itpaeva-Liudchik, E. A. Ivanovich

Белорусский государственный санитарно-гигиенический институт был создан 5 ноября 1927 г. в системе Народного комиссариата охраны здоровья БССР. Возглавил и руководил работой института до 1937 г. профессор М. М. Экземплярский [1].

Сотрудники института (штат состоял из 9 человек, в том числе — 7 научных сотрудников) ставили перед собой актуальные для своего времени задачи: улучшение качества питьевой воды и пищевых продуктов, санитарная оценка жилищного строительства и строительных материалов.

До 1933 г. практическая деятельность института ограничивалась предупредительным санитарным надзором преимущественно в Минске. Исследования главным образом были посвящены гигиене водоснабжения и оценке качества пищевых продуктов.

Индустриальное строительство, начавшееся в стране в 30-е годы прошлого столетия, поставило перед гигиенистами ряд новых задач. В 1933 г. проведена реорганизация института в Белорусский институт социалистического здравоохранения и гигиены Народного комиссариата здравоохранения Белорусской ССР (штат увеличился до 50 человек). Начали активно развиваться новые направления — промышленная гигиена и санитарная статистика. В 1937 г. институт возглавил профессор П. В. Остапеня

В области санитарии и гигиены были разработаны рекомендации по санитарной охране водозаборов, оригинальные методы очистки сточных вод, рекомендации по улучшению питания рабочих, детского населения, проводились исследования по гигиене труда. Начала формироваться система учета и анализа заболеваемости промышленных рабочих, а также населения республики в целом.

В годы Великой Отечественной войны институт был практически полностью уничтожен. Его функционирование как Белорусского научно-исследовательского санитарно-гигиенического института (БелНИСГИ) было возобновлено в мае 1945 г.

В 1946 г. в двух отделениях (гигиены водоснабжения и пищевой гигиены, в состав которого входила бактериологическая лаборатория) работало всего 13 сотрудников. Научно-практическая деятельность санитарной службы заключалась в ликвидации медико-санитарных последствий войны и оккупации.

Направления развития института в послевоенные годы отражали динамику развития отечественной промышленности и сельского хозяйства, внедрения новых технологий, реформ образования и т. д.

До создания в 1966 г. Республиканской санитарно-эпидемиологической станции институт выполнял функции головного организационно-методического и консультативного учреждения для санитарно-эпидемиологической службы республики, осуществляя комплексные проверки, анализируя информацию о деятельности санитарной службы на местах, являясь единственной базой республики по повышению квалификации кадров.

Тематика научных исследований в последующие годы существенно не изменилась. В Советском Союзе институт под руководством к. м. н., доцента А. П. Русяева (1963—1988), д. м. н., профессора В. И. Талапина (1988—1995) был одним из крупнейших научных центров, перспективные планы и направления деятельности которого реализовывались совместно с советскими исследовательскими центрами: научные исследования тесно увязывались с общесоюзной тематикой, многие гигиенические разработки



белорусских ученых успешно внедрялись на предприятиях Союза [2].

Послевоенные годы были ознаменованы началом становления отечественной школы токсикологов под руководством профессора К. С. Шадурского, последователями которой были белорусские токсикологи К. А. Вятчанников, С. Ю. Буслович. Выделение в отделе токсикологии в 1964 г. лаборатории промышленной токсикологии дало начало развитию направления по разработке методических схем исследований в экспериментах на животных (Г. И. Черкасова и др.), в последующие годы разработаны альтернативные экспресс-методы оценки токсичности объектов внешней среды на одноклеточных организмах (С. Ю. Буслович, А. С. Богдан).

Благодаря интенсивной работе ученых-токсикологов институт стал одним из лидирующих токсикологических центров. С 60-х годов прошлого столетия на протяжении более 30 лет лаборатория гигиены и токсикологии пестицидов являлась, наряду с ВНИИГинТокс им. Л. И. Медведя (Киев), одной из базовых площадок Советского Союза по гигиенической оценке пестицидов с проведением токсикологических исследований, их нормированием в различных объектах окружающей среды и оценкой риска при применении.

Развитие широкомасштабного современного производства в 60—70-е годы повлекло за собой синтез и изготовление большого количества новых химических соединений (искусственных и синтетических волокон, стеклянного волокна, минеральных удобрений, пестицидов и др.), что поставило новые задачи по изучению свойств вводимых в производство веществ не только перед учеными-токсикологами, но и определило новый этап в развитии гигиены труда.

Наряду с этим выполнялись исследования и в других отраслях промышленности: стекольной, новых строительных материалов, машиностроительной, обувной, торфяной, льняной и др. (В. С. Бодяко, А. Т. Сиденко и др.). Разведанные в республике запасы калийных руд и создание на базе Старобинского месторождения гиганта горнохимической промышленности ПО «Беларусь-калий» также потребовали своевременной гигиенической оценки внедряемой техники и технологий (Р. Ф. Лесневский и др.). Активно развивались научные исследования в области физиологии труда (И. А. Кулак, С. Ф. Секержицкая, В. А. Иосифова и др.).

Важно, что в этот период гигиенические исследования по направлению гигиены труда имели прямой выход в производство и использовались при обосновании льгот и компенсаций работникам.

Становление и развитие научных работ по радиационной гигиене в Республике Беларусь также неразрывно связано с деятельностью БелНИСГИ, в составе которого в 1962 г. организован отдел радиационной гигиены. В задачи подразделения входило не только проведение научных исследований по радиационной гигиене, но и организационно-методическое сопровождение деятельности радиологических групп санитарно-эпидемиологических станций (А. Ф. Селезнев, В. И. Тернов и др.).

В результате многолетнего радиационно-гигиенического мониторинга (1962—1985) учеными института был получен уникальный материал о состоянии радиоактивности окружающей среды республики. Полученные данные оказались весьма ценными после аварии на ЧАЭС, которая оказала влияние на формирование научной тематики как профильной лаборатории, так и других научных подразделений института. Ряд научных сотрудников участвовали в ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС.

Важным направлением работы института также было решение таких вопросов, как осушение и мелиорация Полесской низменности, строительство Старобинского калийного комбината, Витебской и Любечской ГЭС, санитарное состояние водоснабжения, канализации, очистка населенных мест, восстановление и строительство санитарно-коммунальных объектов, изучение состояния воздушного бассейна в районах размещения промышленных предприятий (Т. Н. Сивко, В. Г. Кондратюк, А. Г. Кокина и др.).

Имели большую научную новизну и практическую значимость широкомасштабные исследования влияния физических факторов в условиях проживания населения (А. Р. Пресс и др.).

В области гигиены питания разработаны рекомендации по питанию детей в школах-интернатах, в лечебных учреждениях, в том числе по оптимизации микроэлементного состава и бактериологической безопасности пищевых продуктов. Важное место в работе лаборатории также занимали исследования по изучению минерального состава пищевых продуктов в связи с особенностями краевой патологии и эндемических заболеваний в республике (Л. Ф. Ромыш, Р. Л. Патент, Я. М. Соловейчик, А. И. Реут и др.). Нормы питания населения до 1990 г. основывались на предложенном учеными проекте норм потребления пищевых продуктов.

В 1960 г. в институте организована лаборатория гигиены детей и подростков. Первые исследования были направлены на изучение освещенности, воздушно-теплого режима и обеспеченности мебелью школ республики, а также посвящены гигиене работающих подростков, обучения и воспитания школьников (Е. И. Кореневская, Д. С. Лещинский, П. В. Избавитель, А. А. Крюкова и др.). Значимым вкладом в развитие направления гигиены детей и подростков явилась разработка требований к организации учебно-воспитательного процесса в различных детских учреждениях.

В 1959 г. в состав института вошло Республиканское научно-методическое бюро санитарной статистики, сотрудники которого занимались разработкой схемы размещения и развития учреждений здравоохранения республики, изучением заболеваемости населения (Е. В. Суворова и др.).

Сотрудники санитарно-химической лаборатории изучали вопросы гигиенического нормирования различных химических соединений в воде, пищевых продуктах и других объектах окружающей среды с

использованием биохимических, физиологических и клинических методов исследования, включая рентгенографию (А. Л. Перцовский и др.).

Распад Советского Союза в начале девяностых отразился на работе всех отраслей белорусской промышленности, в том числе науки и здравоохранения в целом. Необходимо было самостоятельно решать вопросы в независимом государстве, формируя нормативно-методическую базу, проводить подготовку специалистов. В этих условиях важно было не утратить накопленный опыт и основные научные кадры, сохранить научные школы, развивая при этом те направления, которые определялись насущными потребностями различных отраслей народного хозяйства республики, вести научные исследования на основе тесной кооперации с учеными других научных центров страны и со специалистами практического здравоохранения [3].

После распада СССР токсикологические лаборатории института становятся базовыми в Республике Беларусь по выполнению исследований экспериментально-фармакологического и токсиколого-гигиенического направления препаратов и композиций, предназначенных для использования в медицинской практике.

Получает развитие научное направление по разработке методологии оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения.

Впервые обоснованы гигиенические меры по сохранению среды подземного стационара Республиканской больницы спелеолечения: разработка сотрудников института Г. Е. Косяченко, В. И. Талапина, Г. И. Тишкевич отмечена Почетной грамотой и премией Совета Министров БССР.

Под руководством директора В. А. Стельмаха (1995—1997 гг.) были заложены основы создания системы государственной гигиенической регистрации и регламентации, ставшей одним из основных видов государственного санитарного надзора, направленного на предупреждение появления на рынке товаров и услуг, опасных для здоровья населения страны.

30 июля 1997 г. директором института назначен д. м. н., профессор С. М. Соколов. С 1999 г. в институте была открыта аспирантура по специальностям 14.00.07 — гигиена (медицинские науки) и 14.00.20 — токсикология (медицинские, биологические науки).

В 2000 г. Белорусский научно-исследовательский санитарно-гигиенический институт переименован в Научно-исследовательский институт санитарии и гигиены Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а в 2002 г. — в Республиканский научно-практический центр гигиены (РНПЦ гигиены). В эти годы институт обеспечивал научно-методическое сопровождение решения важнейших народно-хозяйственных задач в рамках государственных и отраслевых научно-технических программ.

В 2008 г. С. М. Соколова на посту директора сменил В. П. Филонов. При его непосредственном участии был разработан и принят закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Республики

Беларусь», что позволило санэпидслужбе работать на новой правовой основе.

С 2011 г. по 2013 г. РНПЦ гигиены руководил Л. В. Половинкин. Под его началом была проведена токсикологическая экспертиза ряда новых химических соединений, результаты которой послужили основанием для внедрения их в народное хозяйство.

На протяжении 90 лет неизменным в работе института оставалось желание идти нога в ногу со временем, четко реагируя на направления развития экономики страны, создавая научную основу для разработки системы государственных мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Беларусь.

Сегодня республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены» — ведущая в Республике Беларусь медицинская научная организация, развивающая научно-исследовательскую и испытательную деятельность в области гигиены, токсикологии и профилактической медицины. Научную деятельность Центра осуществляют 14 профильных лабораторий, в составе которых 6 докторов наук, 50 кандидатов наук, 4 профессора и 14 доцентов [4].

Среди направлений деятельности Центра приоритетным является проведение фундаментальных и прикладных научных исследований в области гигиены, токсикологии, профилактической медицины. Обладая высоким научным потенциалом и современной материально-технической базой, Центр обеспечивает как качественное выполнение научных исследований и разработку научно-технической продукции, так и организует внедрение новых разработок в практику работы организаций здравоохранения, а также ведет подготовку научных кадров высшей квалификации, обучает специалистов практического здравоохранения новым методам, является базой учебной и производственной практики студентов медико-профилактического факультета.

Научная деятельность Центра составляет основу для разработки системы государственных мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Беларусь, принятия решений в сфере управления факторами среды обитания для обеспечения безопасных условий жизни и сохранения здоровья населения, разработки государственных программ и национальных планов.

Современный этап развития общества и производства ставит новые задачи, связанные с необходимостью совершенствования подходов к нормированию требований безопасности и контролю условий жизнедеятельности человека с учетом социально-экономических аспектов устойчивого развития Республики Беларусь. Реализация в республике новых технологий (нанотехнологии, создание препаратов биотехнологического производства, новых лекарственных средств, пестицидов, генетически модифицированных организмов, повышение уровня электромагнитного излучения и др.), выполнение инновационных и инвестиционных проектов (строительство атомной станции, производство биотоплива), появление новых доказа-

тельств неблагоприятного воздействия уже изученных факторов среды обитания (эндокринные дизрапторы, стойкие органические загрязнители), активизация миграционных процессов и налаживание международных связей, усиление роли глобальных экологических процессов (изменение климата) определяют появление новых угроз, расширение их спектра, что приобретает особую актуальность в условиях интеграционных процессов и обязательств Республики Беларусь по выполнению международных соглашений, направленных на предотвращение опасного воздействия на здоровье человека и окружающую среду — членство в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), участие в работе МАГАТЭ, Европейского центра ВОЗ, вступление во Всемирную торговую организацию (ВТО).

Роль науки в формировании законодательства и обеспечении функционирования ЕАЭС очевидна. Выполнение научных исследований создает основу для реализации Республикой Беларусь принятых международных обязательств в рамках ЕАЭС в контексте проведения анализа рисков, разработки требований безопасности к продукции с целью повышения ее качества и конкурентоспособности и методам контроля, отстаивания национальных интересов, сохраняя при этом высокий уровень защиты здоровья населения и развития экономики.

И сегодня включение национальных методик в перечни взаимосвязанных с техрегламентами стандартов, разработка специалистами Центра межгосударственных стандартов, необходимых для проведения испытаний в целях оценки соответствия продукции техническим регламентам Таможенного союза/ЕАЭС возможны благодаря высокой научной квалификации специалистов в области проведения исследований продукции.

Научный потенциал сотрудников Центра признан и востребован на международном уровне. Центр на протяжении многих лет осуществляет тесное и плодотворное сотрудничество с ведущими научными и научно-практическими учреждениями Российской Федерации, Украины, Казахстана, Узбекистана, Молдовы, Латвии, Литвы и др. стран. В последние годы мы имеем позитивный опыт в тесном взаимодействии с ведущими научными центрами стран-участниц ЕАЭС — реализуются совместные научные проекты.

Одной из важнейших задач, стоящих перед Центром, является научно-техническое сопровождение выполнения международных обязательств Беларуси по направлению «Окружающая среда и здоровье», а также международных переговорных процессов по направлению «Санитарные меры» и «Технические барьеры в торговле» в рамках ЕАЭС и при вступлении республики в ВТО. Осуществляется многолетнее плодотворное сотрудничество с международными организациями (ВОЗ, МАГАТЭ, ЮНИСЕФ, ЮНЕП, ЕЭК ООН, Комиссией ФАО/ВОЗ Кодекс Алиментариус, Научным комитетом ООН по действию атомной радиации, Евразийской экономической комиссией,

Секретариатом Союзного государства). С 2016 г. Центр включен в Сеть ВОЗ по оценке рисков химических веществ.

Среди перспективных направлений сотрудничества с ВОЗ и другими международными организациями — внедрение эффективных подходов и наилучшей практики в области управления химической безопасностью, обеспечение устойчивого доступа населения к безопасной питьевой воде и санитарии, улучшение качества атмосферного воздуха и воздуха внутри жилищ как одного из наиболее значимых экологических факторов риска, адаптация систем здравоохранения к изменению климата.

Новые вызовы в области охраны здоровья ставят перед Центром амбициозные задачи, лежащие как в научной, так и сугубо практической плоскостях, а именно:

— концептуальное развитие методологии анализа риска здоровью, ассоциированного с неблагоприятными факторами среды обитания, для обоснования управленческих действий по устранению или минимизации негативных воздействий на здоровье населения как одного из элементов социально-гигиенического мониторинга;

— научное обоснование минимально необходимых санитарно-эпидемиологических требований к потенциально опасным работам и услугам, обеспечивающих должный уровень защиты здоровья населения и не препятствующих деятельности и экономическому развитию субъектов хозяйствования;

— внедрение передового международного опыта и наилучших практик в работу практического здравоохранения, в том числе в рамках деятельности образовательного центра.

На ближайшую перспективу актуальными являются следующие задачи:

— создание нормативно-методической и материальной базы для внедрения международных подходов к регулированию обращения химических веществ, в том числе с учетом положений технического регламента ЕАЭС «О безопасности химической продукции»;

— научное сопровождение развития атомной энергетики в Республике Беларусь для формирования законодательной базы, регулирующей вопросы радиационной безопасности Белорусской АЭС в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения с учетом принципов МАГАТЭ;

— техническое сопровождение выполнения международных обязательств Республики Беларусь, в том числе по направлению «Окружающая среда и здоровье»;

— формирование научно обоснованной национальной позиции в сфере санитарных мер, как на уровне Евразийской экономической комиссии, так и в рамках переговорного процесса в ВТО.

**Контактная информация:**

Сычик Сергей Иванович — к. м. н., доцент, директор. Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены».

220012, г. Минск, ул. Академическая, 8;  
сп. тел. + 375 17 284-13-70.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: С. И. С., Е. В. Ф., Л. М. Ш.  
Сбор информации и обработка материала: Е. В. Ф., Л. М. Ш.,  
С. Л. И-Л., Е. А. И.

Написание текста: С. Л. И-Л., Е. А. И.

Редактирование текста: С. Л. И-Л., Е. А. И.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**REFERENCES**

1. Ekzemplaryski M. M., Naydus L. I., Astapenya P. V., red. *The Belarusian State Institute of sanitation and hygiene. Minsk: Publication of Sanitary and Hygienic Institute; 1929. (in Belarussian)*

2. Sokolov S. M. *State institution "Republican Scientific and Practical Centre of Hygiene": stages of formation (to the*

*80th anniversary of the foundation). Zdoroviye i okruzhayushchaya sreda. 2007; 9: 5—19. (in Russian)*

3. Sychik S. I., Itpaeva-Lyudchik S. L., Ivanovich E. A. i dr. *90 years for Health and Safety. Minsk; 2017. (in Russian)*

4. Sychik S. I., Fedorenko E. V., Shevchuk L. M. i dr. *Scientific and practical centre of hygiene: modern view and perspectives. V kn.: Sychik S. I., Itpaeva-Lyudchik S. L., Ivko N. A. i dr., red. Collection of materials of the Republican Scientific and Practical Conference with international participation "Health and Environment" dedicated to the 90th anniversary of the Republican Unitary Enterprise "Scientific and Practical Centre of Hygiene". Minsk, 26—28 oktyabrya 2017 g. Minsk; 2017; t. 2: 157—61. (in Russian)*

Поступила 05.11.17.

**Уважаемые читатели!**

В Государственном учреждении «*Республиканская научная медицинская библиотека*» до 2018 г. открыт доступ к базе данных **BioOne**. Ресурс предоставляет доступ к ведущим научным достижениям в биологии, экологии, науках об окружающей среде и включает более 170 наименований изданий 135 издательств.

Поиск документов осуществляется в каб. 315.

**ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ**

©«Здравоохранение. Healthcare»(Минск), № 10 2017 г.  
Рецензируемый научно-практический журнал  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 09.09.2016 г.

**Регистрирующий орган:**

Министерство информации Республики Беларусь

**Учредитель**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**Главный редактор**

Абаев Юрий Кафарович

**Редакция**

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Бильдюк Е. М., Голдарь С. А., Лозицкая Н. А.,

Чапковская У. Л. (редакторы)

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

**Подписные индексы:**

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912,

**Цена:** свободная

Подписано в печать 24.09.2017.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,2

Тираж 1735 экз. Зак. 1280

**Адрес редакции:**

220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

**Типография:**

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати»

ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.

Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.