



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№4/2012



Лауреат  
V Национального  
конкурса  
«Золотая литера»

Журнал входит в Перечень научных изданий  
Республики Беларусь для опубликования  
результатов диссертационных исследований

**Редакционная коллегия:**

АРНАУТОВ О. В.  
АХТЕМИЙЧУК Ю. Т. (Украина)  
БАРКОВСКИЙ Е. В.  
БЕЛЕЦКИЙ А. В.  
БЮХЛЕР М. В. (Германия)  
ВЕКСНЕР С. (США)  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ВОРОБЕЙ А. В.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ДЕДОВ И. И. (Россия)  
ЖАРКО В. И.  
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)  
КАРПОВ И. А.  
КЕВРА М. К.  
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)  
КУБАРКО А. И.  
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)

МАНАҚ Н. А.  
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)  
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)  
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)  
ПОТАПНЕВ М. П.  
СМЫЧЕК В. Б.  
СОРОКА Н. Ф.  
СУКАЛО А. В.  
СУКОНКО О. Г.  
СУСЛИНА З. А. (Россия)  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
ХОЛОДОВА Е. А.  
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.  
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)  
ШОТТ А. В.

Главный редактор  
**Ю. К. АБАЕВ**

Зам. гл. редактора  
**В. С. УЛАЩИК**  
Отв. секретарь  
**Л. А. ФЕДОТОВА**

**Редакционный совет:**

ВАСИЛЬКОВ Н. А.  
ДЕЙКАЛО В. П.  
ДЕМИДЧИК Ю. Е.  
ДЕРКАЧ Ю. Н.  
ЛИПНИЦКИЙ И. Э.  
ЛОСИЦКИЙ И. Г.  
ЛЫЗИКОВ А. Н.

ПИНЕВИЧ Д. Л.  
СИКОРСКИЙ А. В.  
СИРЕНКО В. И.  
СНЕЖИЦКИЙ В. А.  
СТРИЖАК А. А.  
ЧАСНОЙТЬ Р. А.  
ШРУБОВ В. И.



**Дорогие коллеги!**

В нашей стране отношения медицинских работников и пациентов регулируются нормативно-правовыми документами, в которых наблюдается явный дисбаланс в пользу интересов пациента. Это характерно и для стран Западной Европы и США. Сегодня в странах Европейского союза активно обсуждается вопрос о защите врача, потому что наряду с жалобами, имеющими под собой основания, увеличивается число необоснованных претензий к медикам. Практика свидетельствует о росте числа заявлений, обладающих сомнительной доказательной базой, исходящей от не вполне добросовестных заявителей — пациентов, «обиженных» медиками.

Количество «медицинских» дел растет и это неоспоримый факт (см. статью А. Ю. Гусакова и соавт.). Судебная практика уверенно пошла по пути защиты прав и интересов пациента. Будучи истцом, в гражданском процессе вину врача он доказывать не обязан. Напротив, медику или медицинскому учреждению необходимо доказать, что лечили правильно, неосторожности и уж тем более умысла не было, а сыграли роль тяжелое

состояние больного, индивидуальные особенности организма и др. Точку зрения законодателя, как правило, разделяют следствие и суд. Так обнаружилась новая проблема — необходимость защиты самого врача. Пациента уже достаточно обезопасили, как в ситуации с Законом «О защите прав потребителей» — права потребителей так защитили, что они начали злоупотреблять его применением.

Изучение правового поля, в котором может действовать врач, — задача не из легких. Лишь немногие медики могут хорошо владеть основами законодательства. В ходе рассмотрения дела беспомощность и беззащитность врача просто бросаются в глаза. Он не может сориентироваться в судебном процессе. Даже специалисты со званиями нервничают, заикаются, бледнеют, у них дрожат руки. На суд и участников процесса допрашиваемый врач часто производит впечатление лица, безусловно, виновного либо допустившего серьезную ошибку, которая вот-вот станет очевидна всем. Законодательные нормы написаны малопонятным языком, обладают множеством нюансов и возможностью разночтений, в которых медику трудно разобраться. Вместе с тем юристу сложно понять работу врача, особенно — как он может работать в условиях диагностических трудностей и медикаментозных ограничений, почему лечение разных пациентов так отличается при одинаковом диагнозе, в каких случаях врач принимает решение идти на риск, а в каких нет и т. д. Юристу значительно легче защищать пациента — здесь все ясно, есть проблема и реальная история, рассказанная на понятном языке.

Дела, относящиеся к разряду медицинских — одни из самых сложных в юридической практике в связи со спецификой врачебной деятельности, риском причинения вреда здоровью пациента и возможностью летального исхода. В таких делах врачу необходим юрист, сведущий в медицине, поскольку отсутствие познаний в этой области делает защиту неэффективной. Медики всегда говорят о важности своевременного обращения за помощью. Выражение «своевременная помощь» употребляют и в юридической практике, где часто именно этот факт решает, как и в медицине, исход дела.

У врача нередко возникают ситуации, в которых необходима консультация юриста. Только где такого консультанта взять? Выход один — заключение лечебным учреждением договора со специалистом в области медицинского права (такие специалисты должны быть), чтобы при необходимости в экстренном порядке врач мог услышать ответ на интересующий его вопрос (скорая юридическая помощь).

В чем же причина того, что медик в данной ситуации оказывается «крайним»? Вероятно, в недостаточной культуре безопасности в здравоохранении и правовой незащищенности медика. Необходимо уважать врача больше и обеспечить его юридическую защиту. Ведь именно ему доверяется самое главное, что у нас есть — здоровье и жизнь.

С уважением

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

- Хворик Н. В., Цыркунов В. М.** Липидный дистресс-синдром при беременности, осложненной нарушением функции печени ..... 4
- Карась О. В., Конопля Н. Е., Какунина Л. М., Горовикова М. М.** Состояние репродуктивной системы у пациентов с лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 10
- Пучинская М. В., Почтавец А. Ю.** Тромбоцитарные индексы у пациентов с ишемической болезнью сердца ..... 14

## Оригинальные исследования

- Богдан В. Г., Зафранская М. М., Багатка С. С., Юркевич М. Ю., Гаин Ю. М., Демидчик Ю. Е.** Характеристика мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека, дифференцированных в фибробластном направлении ..... 19
- Краснобаев В. А., Усович А. К., Петько И. А.** Возрастные железисто-стромальные изменения в предстательной железе ..... 25

## Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Щербинская И. П., Филонов В. П., Харникова Г. А., Новицкая Т. В., Мараховская С. В., Кулеша З. В.** Гигиенические аспекты химического загрязнения воздушной среды помещений ..... 29
- Гусаков А. Ю., Кузьмичев В. А., Овсюк Ю. А., Пилипенко В. Д., Четин А. В., Шуб Г. Г.** Судебно-медицинская экспертная оценка ятрогенных заболеваний ..... 31

## Лекции и обзоры

- Кулагин А. Е., Курек В. В., Валец А. А., Бараш В. Н., Кулевас Р. В.** КAUDALная анестезия в педиатрии ... 35
- Вериги Н. С., Улащик В. С.** Современные представления о минеральных водах и механизмах их действия на организм ..... 39
- Александров А. А.** Профилактика психоэмоционального стресса и его последствий ..... 49
- Михневич Э. А.** Купирование приступов подагры 54

## Обмен опытом

- Лашковский В. В., Игнатовский М. И.** Оценка педобарографических данных при плоско-вальгусной деформации стопы у детей ..... 60
- Машкова М. А., Мохорт Т. В., Билодид И. К.** Вариабельность тощаковой гликемии при сахарном диабете 1-го типа в зависимости от базальной инсулинотерапии гларгином и нейтральным протамином хагедорна ..... 65

## Портрет современника

- Георгий Иванович Сидоренко — основатель кардиологической науки Беларуси ..... 69
- Сидоренко Г. И.** Раздумья о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний ..... 72

## Подготовка кадров

- Вести из Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь ..... 74

## Юбилеи

- Абаев Ю. К.** Двадцать лет рядом с профессором О. С. Мишаревым ..... 76

## В свободные часы

- Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 79

## Clinical Medicine

**Khvorik N. V., Tsyrcunov V. M.** Lipid distress-syndrome in pregnancy complicated by liver function changes

**Karas O. V., Konoplya N. E., Kakunina L. M., Gorovikova M. M.** State of reproductive systems of patients with leucosis after allogeneic transplantation of haemopoietic stem cells

**Putchinskaya M. V., Potchtavtsev A. Yu.** Thrombocytic indices in patients with ischemic heart disease

## Original Investigations

**Bogdan V. G., Zafranskaya M. M., Bagatka S. S., Yurkevich M. Yu., Gain Yu. M., Demidchik Yu. E.** Characteristics of mesenchymal stem cells of human fat differentiated in fibroblastic direction

**Krasnobayev V. A., Usovich A. K., Petko I. A.** Age-dependent glandular-stromal changes in human prostate

## Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Shcherbinskaya I. P., Filonov V. P., Harnikova G. A., Novitskaya T. V., Marakhovskaya S. V., Kulesha Z. V.** Hygienic aspects of chemical pollution of air in premises

**Gusakov A. Yu., Kuzmichev V. A., Ovsyuk Yu. A., Pilipenko V. D., Tchetin A. V., Shub G. G.** Forensic-medical expert evaluation of iatrogenic diseases

## Lectures and Reviews

**Kulagin A. E., Kurek V. V., Valek A. A., Barash V. N., Kulevas R. V.** Caudal anesthesia in pediatrics

**Verigo N. S., Ulashchik V. S.** Current concepts of mineral waters and mechanisms of their action on body

**Aleksandrov A. A.** Psycho-emotional stress and its after-effects prevention

**Mikhnevich E. A.** Gout attacks cupping

## Sharing Experience

**Lashkovsky V. V., Ignatovsky M. I.** Assessment of pedo-barographic findings in children having flat vagus talipes

**Mashkova M. A., Mokhort T. V., Bilodid I. K.** Variability of fasting glycemia in diabetes mellitus type 1 persons depending on basal therapy — glargin and neutral protamine hagedorn

## Portrait of Contemporary

Georgy I. Sidorenko as a founder of Belarus cardiologic science

**Sidorenko G. I.** Speculations about preventing cardiovascular diseases

## Personnel Training

News from Supreme Certification Commission of the Republic of Belarus

## Anniversaries

**Abayev Yu. K.** Twenty years near professor O. S. Misharev (to the 90th anniversary)

## At Leisure Time

Celebrated doctors' profound expressions



Н. В. ХВОРИК, В. М. ЦЫРКУНОВ

## ЛИПИДНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Гродненский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Установить характер и интенсивность проявлений липидного дистресс-синдрома (ЛДС), по данным липидограммы, у беременных с различными нарушениями функции печени.

**Материал и методы.** Изучены показатели липидного обмена в сыворотке крови у 108 женщин, у которых в III триместре беременности диагностировано повышение активности АЛТ (1-я группа), уровня билирубина и АЛТ (2-я группа) и только билирубина (3-я группа). Контрольную группу составили 32 женщины с физиологическим течением беременности.

**Результаты.** Установлены основные звенья ЛДС при беременности, которыми являются гиперхолестеринемия, накопление в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, предполагаемая модификация липопротеинов, гиперхолестеринемия в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Максимально выраженные изменения отмечены при гепатопатии у беременных, сочетающейся с гиперферментемией и гипербилирубинемией. При пигментном гепатозе выявленные изменения в виде гипертриглицеридемии, нормохолестеринемии при достоверно низком содержании липопротеинов низкой и высокой плотности отражают адаптационные возможности печени к напряженным условиям во время беременности.

**Заключение.** Беременных с показателями АЛТ более 90 U/L и сочетанием гиперферментемии с билирубинемией следует относить к группе с максимальным риском развития атипических форм гестоза, ЛДС, его последствий в виде холестатических поражений печени и желчных путей. ЛДС является звеном эндотелиальной дисфункции, а изменения при беременности — атипической формой гестоза.

**Ключевые слова:** липидный дистресс-синдром, гепатопатии, холестерин, триглицериды, липопротеины, аполипопротеины.

Липидный дистресс-синдром (ЛДС) — совокупное понятие, при котором заболевания, связанные с нарушением липидного обмена, рассматриваются с единой точки зрения и касаются общих для этих заболеваний патологических процессов, основу которых составляет дислипидопротеинемия. Понятие «дистресс» отражает системную реакцию в виде патологических процессов, выходящих за рамки одного органа и вовлекающих весь организм [1].

Печень во время беременности является типичным органом-мишенью ЛДС. Основу физиологических изменений в гепатобилиарной системе беременных составляют гормональные перестройки в организме матери и плода, инициированные разными адаптационными механизмами, в том числе «переключением» энергетического обмена с углеводного на липидный, что приводит к значительной трансформации холестерина гомеостаза [1, 3]. Известно, что липидный обмен значительно возрастает в III три-

местре беременности. Это сопровождается увеличением содержания триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), неэстерифицированных жирных кислот, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на фоне замедления липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что позволяет сохранить ХС в организме матери для нужд плода [3]. ТГ во II и III триместрах беременности обнаруживаются не только в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), но и во всех фракциях ЛП. Повышение ТГ и накопление ЛПНП повышает риск эндотелиальной дисфункции [4, 5]. ЛПВП оказывают стабилизирующее действие на частицу ЛПНП, задерживая ее окисление и способствуя оттоку ХС от клеток. Поэтому снижение концентрации ЛПВП может способствовать образованию окисленных ЛПНП. Модифицированные ЛПНП токсически действуют на клетки организма (прежде всего на эндотелиальные) и активируют клетки иммунной системы [6, 7]. Модифицированные ЛП, в особенности окисленные ЛПНП, а при достаточно высоких концентрациях даже нативные ЛПНП, могут играть роль основного патогенетического механизма возникновения эндотелиальной дисфункции [5, 6].

К сожалению, у некоторых женщин после беременности физиологические изменения могут переходить в патологические состояния [1].

Изменения в печени во время беременности подразделяют на 2 основные группы: 1-я группа — патология, не зависящая от беременности и развивающаяся на ее фоне (гепатит, цирроз, желчнокаменная болезнь и др.); 2-я группа — гепатопатии, регистрируемые только при беременности и беременностью обусловленные (при неукротимой рвоте, гестозах, осложненных почечно-печеночным синдромом, атипичных гестозах — острая жировая дистрофия печени, HELLP-синдром, внутривнутрипеченочный холестаза беременных и др.) [8, 9].

При внутривнутрипеченочном холестазе повышается содержание жирных кислот в составе ТГ, значительно увеличивается содержание  $\beta$ -липопротеинов (до 100%), снижаются вплоть до полного отсутствия  $\alpha$ -липопротеины, повышается уровень ХС в ЛПНП, тогда как содержание его в ЛПВП не меняется [10]. Определенную роль в развитии холестатической гиперлипидемии играет нарушение соотношения жирных кислот в составе сывороточных липидов, а также изменение активности липолитических ферментов [11].

У каждой третьей беременной с гестозом даже в самых легких случаях имеются признаки изменения белковообразовательной и детоксикационной функций печени. С увеличением степени тяжести гестоза нарастает гипопротеинемия, более чем у 70% нарушается ферментативная функция печени. При этом различные системы гепатоцитов повреждаются, а некоторые могут продолжать свою функциональную активность даже при очень тяжелом течении гестоза. Клинические симптомы поражения печени, как правило, отсутствуют [12, 13]. Отмечено, что при гестозах наблюдается сдвиг

липидного спектра в сторону увеличения концентрации проатерогенных липидов [6, 7].

Диагностика ЛДС определяется морфологически и функциональными нарушениями органа-мишени и оценкой основных звеньев гомеостаза. Главная роль в оценке нарушенного метаболизма липидов принадлежит биохимическим методам исследования [2].

Цель настоящего исследования — установить характер и интенсивность проявлений ЛДС, по данным липидограммы, у беременных с различными нарушениями функции печени.

### Материал и методы

Обследовано 108 беременных с нарушением функции печени, диагностированным в III триместре беременности. Вирусная этиология гепатопатий была исключена при постановке женщин на учет и накануне настоящего исследования. Группу контроля составили 32 беременные без клинико-лабораторных признаков гепатопатий до или во время беременности.

Разделение женщин на 3 группы проведено в зависимости от изменения показателей, которые свидетельствуют о наличии лабильности мембран гепатоцитов (гиперферментемия — АЛТ) и нарушении пигментного обмена (билирубин), составляющих основу протокола диагностики гепатопатий вследствие своей информативности и возможности выполнения на любом уровне.

В 1-ю группу включены 59 беременных, у которых отмечено увеличение выше допустимой нормы только уровня активности АЛТ. В связи с вариабельностью данного показателя целесообразным было разделение 1-й группы на 2 подгруппы: подгруппа 1а (n=33) с увеличением активности АЛТ до 90 U/L (до 2 норм); подгруппа 1б (n=26) с активностью АЛТ выше 90 U/L. Во 2-ю группу включены 24 беременные с сочетанием цитолитического синдрома и нарушения пигментного обмена (гиперферментемия+гипербилирубинемия). В 3-ю группу вошли 25 женщин только с нарушением пигментного обмена (гипербилирубинемия). Базовые биохимические показатели у беременных представлены в табл. 1.

Показано, что наиболее высокая активность АЛТ зарегистрирована в подгруппах 1а, 1б и во 2-й группе (P<0,0001). Во 2-й группе данный показатель был значительно выше, чем в подгруппе 1а (P<0,01), тогда как достоверное различие с подгруппой 1б отсут-

ствовало. В 3-й группе, несмотря на достоверное различие с контролем (P<0,001), показатель активности АЛТ находился в допустимых физиологических пределах, что указывало на отсутствие признаков воспалительной реакции в печени.

Уровень билирубина был выше, чем в контроле в подгруппе 1б (P<0,05), 2-й (P<0,0001) и 3-й группах (P<0,0001). Однако его содержание превышало нормальное значение только во 2-й и 3-й группах в отличие от 1-й группы, где оно было в пределах нормы.

Таким образом, в 1—3 группах отмечены различные изменения функции печени, свидетельствующие о синдроме цитолиза с нарушением пигментного обмена (2-я группа) и без его изменений (1-я группа), а также пигментном гепатозе (неконъюгированная билирубинемия) без признаков лабильности мембран (3-я группа).

Липидограмма сыворотки крови беременных включала определение содержания общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ) колориметрическим методом («Сомма», Беларусь — Польша), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «Spinreact» (Испания). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Friedwald (1972). Параллельно определяли фракции липопротеинов сыворотки крови ( $\alpha$ -липопротеины, пре- $\beta$ -липопротеины и  $\beta$ -липопротеины) путем электрофореза в агарозном геле с последующей денситометрической оценкой электрофоретической системой «Сомма» (Беларусь — Польша). Определение аполипопротеинов А-I и В проводили методом турбидиметрии с использованием наборов «BioSystems» (Испания).

Прием и обработку данных осуществляли с применением программы «Agilent ChemStation A.10.01». При статистической обработке данных (сравнение средних значений в группах с помощью t-критерия Стьюдента) использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel, STATISTICA 7.0.

### Результаты и обсуждение

Во всех группах обследованные женщины достоверно не отличались по возрасту: в 1-й группе средний возраст составил 27,3±0,63 года, во 2-й — 29,0±0,99, в 3-й — 26,5±0,82, в группе контроля — 26,4±0,91 года. Экстрагенитальная патология беременных, которая могла явиться фоном при нарушениях функции печени, представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, с высокой и одинаковой частотой в группах обследованных диагностирована патология сердечно-сосудистой системы, с некоторым преобладанием у беременных при сочетании гиперферментемии с билирубинемией и гипербилирубинемии. Чаще регистрировали синдром дисплазии соединительной ткани и нейроциркуляторной дистонии: 6 (18,2%) случаев в подгруппе 1а, 7 (27,9%) и 3 (11,5%) — в подгруппе 1б, 4 (16,7%) и 1 (4,2%) — во 2-й группе, 6 (24%) и 4 (16,0%) случаев в 3-й, тогда как в группе контроля данная патология диагностирована

Таблица 1

**Активность АЛТ и содержание общего билирубина в сыворотке крови у беременных (средние величины)**

| Группа, подгруппа | АЛТ, U/L      | Общий билирубин, мкмоль/л |
|-------------------|---------------|---------------------------|
| Контрольная       | 17,03±1,09    | 12,12±0,54                |
| 1а                | 65,24±2,86*   | 12,98±0,50                |
| 1б                | 184,77±14,76* | 14,16±0,68*               |
| 2-я               | 215,17±30,91* | 27,32±2,24*               |
| 3-я               | 27,00±3,09*   | 26,65±1,14*               |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, P<0,05.

Таблица 2

## Частота (%) экстрагенитальной патологии у беременных с разными вариантами гепатопатий

| Экстрагенитальная патология    | Контрольная группа | Подгруппа 1а | Подгруппа 1б | 2-я группа | 3-я группа |
|--------------------------------|--------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| Сердечно-сосудистая            | 25,0               | 30,3         | 38,5         | 29,2       | 36,0       |
| Избыточная масса тела          | —                  | 6,1          | 3,8          | 16,7       | 4,0        |
| Эндокринная                    | 12,5               | 9,4          | 11,5         | 12,5       | 20,0       |
| Варикоз вен нижних конечностей | —                  | 3,0          | —            | —          | 4,0        |
| ЖКТ                            | —                  | 15,2         | 19,2         | 20,8       | 20,0       |
| ЖКБ                            | —                  | 9,1          | 7,7          | 8,3        | 8,0        |
| ДЖВП                           | —                  | 15,2         | —            | 8,3        | 12,0       |
| Мочевыделительная              | 9,4                | 24,2         | 34,6         | 45,8       | 28,0       |

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей.

в 4 (12,5%) и 3 (9,4%) наблюдениях соответственно. При этом артериальная гипертензия сопутствовала беременности в 2 (3,4%) случаях в 1-й группе, по 1 случаю во 2-й (4,2%) и 3-й (4,0%) группах. В группе контроля данная патология не выявлена.

Следует отметить, что экстрагенитальная патология с максимальной частотой зарегистрирована во 2-й группе, где беременные имели избыточную массу тела, сопутствующую патологию ЖКТ и мочевыделительного тракта. Патология была представлена хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка в 5 (20,8%) случаях, ЖКБ и ДЖВП — по 2 (8,3%) случая соответственно. При анализе патологии мочевыделительной системы преобладал нефроптоз — 6 (25,0%) наблюдений, гидронефроз — 4 (16,7%), мочекаменная болезнь — 3 (12,5%) и хронический пиелонефрит — в 2 (8,3%) случаях. Отмечалась высокая частота сопутствующей эндокринной патологии в 3-й группе (каждая 5-я женщина), во 2-й группе в 1 (4,2%) случае она была представлена гестационным сахарным диабетом с последующим кетоацидозом и в 1 (4,2%) — аутоиммунным гипотиреозом с постоянным приемом препаратов во время беременности, что могло привести к срыву компенсаторных возможностей печени. В подгруппе 1б у 1 (3,8%) женщины в течение всей беременности отмечен прием противосудорожных препаратов.

Срок наступления родов в контрольной группе составил  $282,4 \pm 1,05$  дня. У беременных с разными гепатопатиями он достоверно снижался независимо от характера выявленных изменений в биохимических показателях. В подгруппе 1а роды наступили в  $275,5 \pm 1,72$  дня ( $P < 0,001$ ), в подгруппе 1б —  $275,0 \pm 1,76$  ( $P < 0,0005$ ), во 2-й группе —  $268,9 \pm 3,25$  дня ( $P < 0,0001$ ), в 3-й —  $277,1 \pm 2,20$  дня ( $P < 0,05$ ).

Средняя масса плода при рождении в контрольной группе составила  $3456,1 \pm 68,77$  г, в подгруппе 1а —  $3243,2 \pm 1,72$  г, в подгруппе 1б —  $3242,6 \pm 97,06$ , в 3-й группе —  $3338,2 \pm 124,33$  г, тогда как во 2-й она была достоверно ниже, чем в группе контроля —  $3153,3 \pm 118,91$  г ( $P < 0,05$ ).

Для характеристики изменений в системе липидов крови у беременных с разными вариантами гепатопатий вначале изучены показатели ОХС и ТГ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у беременных 2-й группы выявлены максимальные показатели ХС, что достоверно отличалось от данных в других группах ( $P < 0,0001$ ), в которых также отмечена гиперхолестеринемия

( $P < 0,01$ ). Исключение составили беременные 3-й группы, показатели ОХС в которой не отличались от контрольных ( $P > 0,05$ ).

Гипертриглицеридемия, носящая транзиторный характер при нормально протекающей беременности, в данном исследовании при наличии разных вариантов гепатопатий имела достоверные различия в группах. У женщин с цитолитическим синдромом и нарушением пигментного обмена уровень ТГ увеличен в 1,7 раза ( $P < 0,0001$ ), при повышении АЛТ выше 90 U/L — в 1,5 ( $P < 0,0001$ ), при уровне АЛТ до 90 U/L и при изолированном нарушении пигментного обмена — в 1,3 раза ( $P < 0,0005$  и  $P < 0,01$  соответственно).

Выявленные высокие показатели холестеринемии и триглицеридемии нельзя связывать только с беременностью и их физиологическим сдвигом. Установленный дисбаланс в показателях ХС и ТГ обусловлен разными механизмами нарушений функционального состояния печени, проявляющимися гиперферментемией и билирубинемией. Необходима дальнейшая дифференциальная диагностика гепатопатий и установление их взаимосвязи с дислипидемиями у беременных для правильной интерпретации полученных данных, эффективного мониторинга и первичной профилактики ЛДС, направленной на снижение осложнений беременности и родов.

В связи с тем, что ХС и ТГ в кровотоке находятся в составе ЛП, выполняющих транспортную функцию, были продолжены исследования и изучены показатели ХС ЛПНП, осуществляющих транспорт ХС и ТГ в периферическую клетку, ХС ЛПОНП, транспортирующих экзогенные липиды в плазму, и ХС ЛПВП, переносящих ХС из клетки в печень для катаболизма [2]. Показатели представлены в табл. 4.

Таблица 3

## Показатели ОХС и ТГ в сыворотке крови у беременных с разными вариантами гепатопатий

| Группа, подгруппа | ОХС, ммоль/л          | ТГ, ммоль/л           |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| Контрольная       | $5,90 \pm 0,17$       | $2,12 \pm 0,11$       |
| 1а                | $6,61 \pm 0,19^{***}$ | $2,84 \pm 0,17^{***}$ |
| 1б                | $6,67 \pm 0,28^{***}$ | $3,19 \pm 0,18^*$     |
| 2-я               | $7,53 \pm 0,25^*$     | $3,51 \pm 0,17^*$     |
| 3-я               | $6,19 \pm 0,25^{**}$  | $2,70 \pm 1,19^{***}$ |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе,  $P < 0,05$ .

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе,  $P < 0,05$ .

Показано, что у женщин 2-й группы отмечалось значительное повышение ХС ЛПНП, что достоверно выше, чем в контрольной и остальных основных группах. В 3-й группе, несмотря на достоверное повышение относительного содержания  $\beta$ -липопротеинов (табл. 5), содержание ХС в них не увеличилось, что было благоприятным признаком для дальнейшего исхода гепатопатии.

Таким образом, во 2-й группе диагностированы максимальные уровни ХСЛПНП и ТГ, свидетельствующие о ЛДС, который характеризуется выраженными сдвигами в липидном обмене у беременных, а также о высоком риске развития билиарных (холестатических) последствий ЛДС в послеродовый период при сочетании варианте гепатопатий (гиперферментемия/гипербилирубинемия).

При анализе содержания ХС ЛПОНП отмечено их достоверное увеличение во всех основных группах, в то время как распределение самих пре- $\beta$ -липопротеинов было достоверно снижено по отношению к показателям в группе контроля. Значительное повышение зафиксировано во 2-й группе —  $1,60 \pm 0,08$  ммоль/л ( $P < 0,0001$ ), тогда как в подгруппе 1а содержание ХС ЛПОНП было достоверно ниже —  $1,29 \pm 0,08$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ).

Несмотря на достоверное снижение  $\alpha$ -липопротеинов в подгруппе 1а, содержание ХС ЛПВП ( $1,97 \pm 0,11$  ммоль/л) не отличалось от контрольных значений ( $2,10 \pm 0,09$  ммоль/л). В остальных основных группах содержание ХС ЛПВП было достоверно ниже, чем в контроле:  $1,51 \pm 0,8$  ммоль/л — в подгруппе 1б ( $P < 0,0001$ ),  $1,29 \pm 0,07$  ммоль/л — во 2-й группе ( $P < 0,0001$ ),  $1,69 \pm 0,09$  ммоль/л — в 3-й ( $P < 0,005$ ).

Таким образом, общее содержание ХС в сыворотке крови у женщин с синдромом цитолиза при уров-

не АЛТ до 90 U/L увеличивалось за счет его содержания в ЛПНП и ЛПОНП. При нарушении пигментного обмена липидограмма изменялась вследствие повышения количества ХС в ЛПОНП и ЛПВП. В то же время при наличии высокой активности АЛТ (более 90 U/L) и сочетании гиперферментемии с нарушением пигментного обмена уровень ОХС обусловлен повышением ХС всех фракций ЛП, что также характеризовало данное состояние как ЛДС.

При анализе относительного распределения ЛП в сыворотке крови установлено, что нарушения функции печени во время беременности характеризовались дисбалансом в содержании ЛП всех трех фракций (см. табл. 5).

В частности, количество  $\beta$ -липопротеинов в подгруппе 1б было увеличено в 1,3 раза ( $P < 0,0001$ ), во 2-й группе — в 1,4 ( $P < 0,0001$ ), в подгруппе 1а и 3-й группе — в 1,2 раза ( $P < 0,0001$ ). При сочетании цитолитического синдрома с нарушением пигментного обмена происходило значительное снижение содержания пре- $\beta$ - и  $\alpha$ -липопротеинов не только относительно группы контроля ( $1,66 \pm 0,18\%$  и  $15,06 \pm 1,54\%$ ;  $9,86 \pm 1,09\%$  и  $32,08 \pm 1,29\%$  соответственно), но и всех остальных основных групп.

Практически одинаковое распределение  $\beta$ - и  $\alpha$ -липопротеинов отмечено в подгруппе 1а и 3-й группе ( $70,60 \pm 1,53\%$ ,  $71,42 \pm 1,60\%$  и  $25,65 \pm 1,51\%$ ,  $23,58 \pm 1,31\%$  соответственно), тогда как  $\beta$ - и  $\alpha$ -липопротеины в подгруппе 1б достоверно превышали показатели подгруппы 1а ( $76,27 \pm 1,36\%$ ,  $P < 0,01$ ;  $20,41 \pm 0,92\%$ ,  $P < 0,01$ ;  $70,60 \pm 1,53\%$ ;  $25,65 \pm 1,51\%$  соответственно). Не отмечалось достоверных отличий в содержании пре- $\beta$ -липопротеинов в 1-й группе.

Таким образом, в основе отмеченных выше изменений показателей липидограммы у женщин с нарушением функции печени, развившейся во время беременности, находятся патогенетические механизмы возникновения эндотелиальной дисфункции, которые характерны для гестозов. Это предполагает относить данные изменения к проявлениям атипичной формы (облегченного варианта) гестоза.

При нарушении функционального состояния печени происходит закономерное изменение белково-образовательной функции. Представлялось важным сопоставить изменения апопротеинов в липопротеинах в сравниваемых группах (табл. 6).

При анализе содержания апопротеинов установлено достоверное снижение апопротеина А-I в сыворотке крови у женщин с цитолитическим синдромом

Таблица 4

#### Показатели ХС ЛП в сыворотке крови у беременных с разными вариантами гепатопатий

| Группа, подгруппа | ХС ЛПНП, ммоль/л      | ХС ЛПОНП, ммоль/л     | ХС ЛПВП, ммоль/л      |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Контрольная       | $2,83 \pm 0,16$       | $0,96 \pm 0,05$       | $2,10 \pm 0,09$       |
| 1а                | $3,35 \pm 0,20^{***}$ | $1,29 \pm 0,08^{***}$ | $1,97 \pm 0,11^{**}$  |
| 1б                | $3,71 \pm 0,25^{***}$ | $1,45 \pm 0,08^*$     | $1,51 \pm 0,8^{***}$  |
| 2-я               | $4,64 \pm 0,26^*$     | $1,60 \pm 0,08^*$     | $1,29 \pm 0,07^*$     |
| 3-я               | $3,16 \pm 0,22^{**}$  | $1,35 \pm 0,11^*$     | $1,69 \pm 0,09^{***}$ |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группой,  $P < 0,05$ .

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе,  $P < 0,05$ .

Таблица 5

#### Распределение фракций ЛП в сыворотке крови у беременных с разными вариантами гепатопатий

| Группа, подгруппа | $\beta$ -липопротеины, % | Пре- $\beta$ -липопротеины, % | $\alpha$ -липопротеины, % |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Контрольная       | $58,05 \pm 1,52$         | $9,86 \pm 1,09$               | $32,08 \pm 1,29$          |
| 1а                | $70,60 \pm 1,53^{***}$   | $3,65 \pm 0,64^{***}$         | $25,65 \pm 1,51^{***}$    |
| 1б                | $76,27 \pm 1,36^{***}$   | $3,26 \pm 0,72^{***}$         | $20,41 \pm 0,92^{***}$    |
| 2-я               | $83,35 \pm 1,61^*$       | $1,66 \pm 0,18^*$             | $15,06 \pm 1,54^*$        |
| 3-я               | $71,42 \pm 1,60^{**}$    | $5,00 \pm 0,85^{***}$         | $23,58 \pm 1,31^{***}$    |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группой,  $P < 0,005$ .

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе,  $P < 0,05$ .

\*\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в подгруппах 1а и 1б,  $P < 0,01$ .

при беременности. Наиболее значимое снижение происходило во 2-й группе —  $115,5 \pm 6,05$  мг/дл ( $P < 0,0001$ ), в контрольной —  $261,6 \pm 6,25$  мг/дл. Отмеченные изменения в содержании апопротеина А-I преимущественно во 2-й группе могут быть связаны с угнетением активности лецитинхолестеринацилтрансферазы — кофактора апопротеина А.

Содержание апопротеина В оставалось неизменным, кроме случаев патологии печени с синдромом гиперферментемии/гипербилирубинемии, при котором происходило его достоверное снижение —  $156,1 \pm 10,97$  мг/дл ( $P < 0,0001$ ), при контрольном показателе —  $214,6 \pm 11,49$  мг/дл, что, вероятно, могло быть нарушением его синтеза не только в печени, но и в кишечнике.

Таким образом, нарушение белковообразовательной функции печени во 2-й группе влияло на процесс доставки ХС как строительного материала для плода. Известно, что ЛПНП и ЛПОНП связываются с клетками для переноса ХС, тогда как, несмотря на достоверное увеличение ЛПНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, наблюдался дефицит апопротеина В. Этим, по-видимому, объясняется достоверное снижение массы новорожденных во 2-й группе, имеющих сопутствующий синдром гиперферментемии.

С другой стороны, у беременных с изолированным синдромом гипербилирубинемии без ферментемии (3-я группа) угнетение белковосинтетической функции печени не отмечено. В этих случаях (отсутствии цитолиза) в печени происходило снижение синтеза апопротеина А, ответственного за возврат ХС из ее сосудистого русла, не сопровождающееся изменениями в содержании апопротеина В, что не приводило к нарушению доставки ХС к плаценте и плоду.

Установленным является факт развития возможного реактивного воспалительного процесса не при патологии печени, а в желчевыводящих путях (ДЖВП) и желчном пузыре (ЖКБ). Данная патология дифференцирована как фактор риска нарушения функции печени при беременности. Наибольшее количество ЖКБ и ДЖВП отмечалось в подгруппе 1а (см. табл. 2). В основном женщины с данными заболеваниями имели транзиторные изменения основных биохимических показателей. Такие же изменения отмечены у 36,4% беременных. При анализе показателей липидного обмена установлено, что у женщин с транзиторными изменениями в виде синдрома цитолиза практически

все показатели не отличались от таковых в группе контроля, за исключением достоверного увеличения  $\beta$ -липопротеинов за счет фракции пре- $\beta$ -липопротеинов ( $P < 0,0005$ ). Полученные данные позволяют сделать вывод, что достоверное увеличение фракции  $\beta$ -липопротеинов за счет фракций пре- $\beta$ - и  $\alpha$ -липопротеинов происходит при постоянных изменениях функции печени в виде цитолитического синдрома, что характеризовалось достоверным снижением ХС ЛПВП и чего не наблюдалось в подгруппе 1а. Также можно заключить, что при таких заболеваниях, как ДЖВП и ЖКБ, изменение показателей липидограммы носит транзиторный характер, а дислипидопроteinемия характеризуется увеличением фракции  $\beta$ -липопротеинов за счет пре- $\beta$ -липопротеинов (табл. 7).

В 3-й группе, где достаточно часто встречалась патология в виде ДЖВП и ЖКБ, не обнаружено достоверных изменений в исследуемых показателях. С другой стороны, в случае пролонгирования цитолитического синдрома при наличии у женщины ДЖВП и/или ЖКБ нельзя исключить манифестацию обострения фоновой патологии, усугубляющей нарушения функций печени, обусловленные гестационным процессом.

## Выводы

1. Основными звеньями липидного дистресс-синдрома как проявления атипичной формы гестоза при беременности являются гиперхолестеринемия, накопление в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, предполагаемая модификация липопротеинов, повышенное содержание холестерина в липопротеинах низкой и очень низкой плотности, максимально выраженные при сочетании гиперферментемии и гипербилирубинемии. При наличии у женщины пигментного гепатоза выявленные изменения в виде гипертриглицеридемии, нормохолестеринемии при достоверно низком содержании липопротеинов очень низкой и высокой плотности отражают адаптационные возможности печени к напряженным условиям во время беременности.

2. Развитие липидного дистресс-синдрома наиболее вероятно у беременных, имеющих на фоне гепатопатий (чаще сочетания гиперферментемии

Таблица 7

### Характер изменения показателей липидограммы сыворотки крови у беременных в подгруппе 1а

| Показатель                    | Транзиторные изменения, n=12 | Пролонгированные изменения, n=21 |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| $\beta$ -липопротеины, %      | $66,49 \pm 2,81^{***}$       | $72,95 \pm 1,63^*$               |
| Пре- $\beta$ -липопротеины, % | $2,51 \pm 0,78^{***}$        | $4,30 \pm 0,89^*$                |
| $\alpha$ -липопротеины, %     | $31,13 \pm 2,43^{**}$        | $22,52 \pm 1,60^*$               |
| ОХС, ммоль/л                  | $6,52 \pm 0,36$              | $6,67 \pm 0,21^*$                |
| ТГ, ммоль/л                   | $2,62 \pm 0,29$              | $2,96 \pm 0,20^*$                |
| ХС ЛПНП, ммоль/л              | $2,95 \pm 0,27$              | $3,59 \pm 0,26^*$                |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л             | $1,19 \pm 0,13$              | $1,35 \pm 0,09^*$                |
| ХС ЛПВП, ммоль/л              | $2,38 \pm 0,18^{**}$         | $1,73 \pm 0,11^*$                |

Таблица 6  
Содержание апопротеинов в сыворотке крови у беременных с разными вариантами гепатопатий

| Группа, подгруппа | Апопротеин А-I, мг/дл  | Апопротеин В, мг/дл |
|-------------------|------------------------|---------------------|
| Контрольная       | $261,6 \pm 6,25$       | $214,6 \pm 11,49$   |
| 1а                | $212,2 \pm 6,15^{***}$ | $220,3 \pm 17,69$   |
| 1б                | $181,2 \pm 7,23^{***}$ | $203,6 \pm 12,68$   |
| 2-я               | $115,5 \pm 6,05^*$     | $156,1 \pm 10,97^*$ |
| 3-я               | $249,7 \pm 6,13^{**}$  | $234,7 \pm 11,11$   |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе,  $P < 0,05$ .

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе,  $P < 0,05$ .

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе,  $P < 0,05$ .

\*\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у женщин с постоянным повышением уровня АЛТ,  $P < 0,05$ .



и билирубинемии) первичные и/или вторичные нарушения липидного метаболизма, основой которых является стеатоз и/или стеатогепатит. Изменения биохимических проб у беременных (гиперферментемия ниже 90 U/L или гипербилирубинемия без повышения активности АЛТ) могут носить транзиторный характер или пролонгироваться в случае персистенции патологических процессов в печени (гиперферментемия выше 90 U/L или сочетание гиперферментемии с гипербилирубинемией).

3. Беременных с показателями АЛТ более 90 U/L и сочетанием гиперферментемии с билирубинемией следует относить к группе максимального риска развития атипических форм гестоза, липидного дистресс-синдрома и его последствий в виде холестатических поражений печени и желчных путей.

4. Диагностика и профилактика липидного дистресс-синдрома должны включать скрининг классических биохимических показателей (АЛТ, билирубин, холестерин, триглицериды, другие — по показаниям) у беременных при постановке на учет с обязательным исследованием расширенной липидограммы (липопротеины низкой, очень низкой и высокой плотности) при наличии изменений вышеуказанных тестов. При сочетании высокого уровня АЛТ (более 90 U/L) и билирубинемии необходима профилактика липидного дистресс-синдрома средствами гиполипидемического и антихолестатического воздействия и мониторинг клинико-лабораторных и функциональных проб в послеродовый период на базе консультативно-диспансерных кабинетов (консультация гепатолога).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кантемирова З. Р., Петухов В. А. // Гинекология: Прил. к журналу *Consilium Medicum*.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 8—13.
2. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей.— СПб., 1999.
3. Фомченко Г. Н. // Охрана материнства и детства.— 2003—2004.— № 4—5.— С. 44—48.
4. Winkler K., Wetzka B., Hoffmann M. M., et al. // *JCEM*.— 2000.— Vol. 85, № 12.— P. 4543—4550.
5. Alvarez J. J., Montelongo A., Iglesias A., et al. // *J. Lipid Res.*—1996.— Vol. 37.— P. 299—308.
6. Айламазян Э. К., Соколов Д. И., Сельков С. А. // *Журн. акушерства и женских болезней*.— 2009.— № 1.— С. 4—15.
7. Соколов Д. И., Лесничая М. В., Миравшвили М. И. и др. // *Журн. акушерства и женских болезней*.— 2009.— № 2.— С. 57—64.
8. Пунгина М. Ю., Башмакова Н. В., Борзунов В. М. и др. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*.— 2006.— № 3.— С. 60—65.
9. Nikkila K., Riikonen S., Lindfors M., et al. // *J. Lipid Res.*— 1996.— Vol. 37.— P. 2687—2695.
10. Wadsack C., Tabano S., Maier A., et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 292.— P. 476—484.
11. Телепнева Е. Ю. // *Журнал ГрГМУ*.— 2009.— № 3.— С. 61—65.
12. Кахраманова В. А., Торчинов А. М., Кузнецов В. П. // *Акушерство и гинекология*.— 2007.— № 1.— С. 3—5.
13. Колгушкина Т. Н., Шостак В. А., Курдик В. Э. // *Мед. новости*.— 2000.— № 9.— С. 22—36.

Поступила 13.06.11.

### LIPID DISTRESS-SYNDROME IN PREGNANCY COMPLICATED BY LIVER FUNCTION CHANGES

N. V. Khvorik, V. M. Tsyrukunov

**Objective.** To determine the character and intensity of lipid distress-syndrome (LDS) manifestations by the lipidograms data of the pregnant women having various liver function changes.

**Materials and methods.** The lipid metabolism values were studied in blood serum of 108 women: the ALT activity increase was diagnosed in the third trimester of pregnancy (1st group), the bilirubin and ALT levels were increased (2nd group), the bilirubin level alone was elevated (3rd group). The control group consisted of 32 women the pregnancies course being physiological.

**Results.** The main units of lipid distress-syndrome in pregnancy were determined. They are hypercholesterolemia, low density lipoproteins accumulating in the blood serum, expected lipoproteins modifying, hypercholesterolemia of low density lipoproteins and of very low density lipoproteins. The changes maximally pronounced were found in hepatopathy combined with hyperfermentemia and hyperbilirubinemia. In case of pigment hepatosis the changes found in form of hypertriglyceridemia, normocholesterolemia with reliably low levels of low density lipoproteins and of high density lipoproteins reflected the liver capabilities to adapt to the stressed conditions during pregnancy.

**Conclusion.** Pregnant women having the ALT values exceeding 90 U/l and manifesting hyperfermentemia combined with bilirubinemia should be referred to the group of a maximal risk for gestosis atypical forms development, lipid distress-syndrome, its consequences in form of the liver and biliary tracts cholestatic changes. LDS is an endothelial dysfunctioning unit and changes in pregnancy are the gestosis atypical form.

**Key words:** lipid distress-syndrome, hepatopathies, cholesterol, triglycerides, lipoproteins, apo-lipoproteins.

#### Адрес для корреспонденции:

Хворик Наталья Валерьевна.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230015, г. Гродно, ул. М. Горького, 77; сл. тел. (8-0152) 43-16-21.

О. В. КАРАСЬ, Н. Е. КОНОПЛЯ, Л. М. КАКУНИНА,  
М. М. ГОРОВИКОВА

## СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

РНПЦ детской онкологии, гематологии  
и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Оценить состояние репродуктивной системы подростков и молодых взрослых после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и выявить возможные факторы риска повреждения гонад.

**Материал и методы.** В исследование включены 24 пациента после проведения аллогенной ТГСК. Обследование включало оценку стадии полового развития по шкале Таннера, ультразвуковое исследование органов малого таза (у девочек) и яичек (у мальчиков), определение в сыворотке крови содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола (у девочек), общего тестостерона (у мальчиков), анализ семенной жидкости (у мальчиков старше 16 лет).

**Результаты.** У 100% девочек и 60% мальчиков выявлен гипергонадотропный гипогонадизм. У пациенток использование бусульфана в режиме кондиционирования привело к 100% повреждению яичников независимо от возраста на момент аллогенной ТГСК. У всех мальчиков, получивших аллогенную ТГСК в пубертатный период, независимо от режима кондиционирования отмечено повреждение герминативного эпителия яичек и субклиническое поражение клеток Лейдига. Использование бусульфана в режиме кондиционирования у мальчиков в допубертатном возрасте не привело к развитию гонадальной дисфункции.

**Заключение.** Применение аллогенной ТГСК в схемах лечения острых лейкозов и их рецидивов привело к высокой частоте поражения как женских, так и мужских гонад, потребовавшее проведения заместительной терапии половыми гормонами у пациенток.

**Ключевые слова:** подростки, молодые взрослые, репродуктивная система, гипогонадизм, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Включение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в схемы лечения гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний привело к увеличению числа излеченных пациентов. В то же время в силу особенностей данного метода терапии частота посттрансплантационных осложнений остается высокой, обуславливая целый ряд поздних эффектов, влияющих на качество жизни [1]. Кроме того, пациенты подвергаются токсическому воздействию химиолучевой терапии еще до проведения ТГСК. Так, эндокринные нарушения после проведения аллогенной ТГСК занимают второе место, уступая лишь поражению легочной системы. К ним относятся задержка роста, различные изменения со стороны репродуктивной системы, дисфункция щитовидной железы [2, 3]. Среди

эндокринных нарушений гипогонадизм является самым частым осложнением. Есть данные о том, что выраженность повреждения репродуктивной системы зависит от пола, возраста на момент проведения ТГСК, вида и дозы применяемых химиопрепаратов, использования тотального облучения тела (ТОТ) в режиме кондиционирования (РК), длительности и выраженности течения хронической реакции «трансплантат против хозяина» [2].

Целью исследования была оценка состояния репродуктивной системы у подростков и молодых взрослых после аллогенной ТГСК и выявление возможных факторов риска повреждения гонад.

### Материал и методы

В исследование включены 24 пациента (10 девочек и 14 мальчиков), которым проведена аллогенная ТГСК в возрасте 8—21 года в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. В соответствии с нозологической формой их распределили в следующие группы: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 3 пациента; рецидив ОЛЛ — 8; острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 7; рецидив ОМЛ — 3; вторичный ОМЛ — 3.

Всем пациентом проводили полихимиотерапию согласно принятым в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии протоколам. Из них 5 пациентов с ОЛЛ в терапии первой линии получили краниальное облучение в суммарной очаговой дозе (СОД) 12—18 Гр, 2 больных с тестикулярным рецидивом ОЛЛ прошли облучение яичек в СОД 15—24 Гр, 2 пациентам с тестикулярным рецидивом ОЛЛ выполнена орхиэктомия (одному — односторонняя, второму — двусторонняя).

В РК у 6 обследованных использовали ТОТ. Миелоаблативное кондиционирование, включающее бусульфан 16 мг/кг в комбинации с различными препаратами (циклофосфамид, мелфалан, тиотепа, этопозид, цитарабин) получили 18 человек.

Исследование всех пациентов (девочек с 10 лет, мальчиков с 11 лет) включало: оценку стадии полового развития по шкале Таннера, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (у девочек) и яичек (у мальчиков), определение в сыворотке крови уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (у девочек), общего тестостерона (у мальчиков), анализ семенной жидкости (у мальчиков старше 16 лет).

Стадию полового развития оценивали по общепринятой методике [4—6]. Дополнительно у девочек регистрировали возраст менархе и регулярность менструального цикла.

В ходе УЗИ органов малого таза у девочек определяли линейные размеры матки и яичников с последующим сопоставлением их с возрастными эхографическими параметрами [7]. В ходе УЗИ у мальчиков измеряли размеры яичек и вычисляли тестикулярный объем каждого по формуле эллипсоида:  $V=4/3\pi \cdot a \cdot b \cdot c$ , где a, b, c — полуоси эллипсоида. Для оценки результата использовали суммарный тестику-

лярный объем, равный сумме объемов правого и левого яичка.

Уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и общего тестостерона определяли методом электрохемилюминесценции на анализаторе «Elecsys 1010» («Roche Diagnostics GmbH», Германия). Нормальными уровнями ФСГ, ЛГ и эстрадиола для девушек считали 3,5—12,5 мМЕ/мл, 2,4—12,6 мМЕ/мл и 12,5—168 пг/мл соответственно; для мальчиков — 1,5—12,4 мМЕ/мл, 1,7—8,6 мМЕ/мл и 0,28—8,0 нг/мл соответственно.

Анализ семенной жидкости выполняли в РНПЦ «Мать и дитя». Подсчет сперматозоидов осуществляли ручным способом в камере Горяева с оценкой их морфологии и подвижности.

Контрольную группу составляли 42 ребенка и молодых взрослых (26 мальчиков и 16 девочек) I—II групп здоровья, наблюдавшихся на базе городских поликлиник Минска.

У всех пациентов исследованной и контрольной групп и их законных представителей (для недостижных совершеннолетия) получено письменное информированное согласие.

При статистической обработке данных использовали критерий Шапиро—Уилка, для сравнения различий между независимыми группами — U-критерий Манна—Уитни. Статистические вычисления выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0. Различия

между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

**Девочки.** Обследование репродуктивной системы проводили в среднем через 4,6±2,8 года после аллогенной ТГСК. В табл. 1 представлены данные на момент аллогенной ТГСК, эндокринологического обследования и РК.

Из 10 девочек ко времени проведения аллогенной ТГСК 3 (пациентки № 1, 2, 3) имели I стадию полового развития по шкале Таннера, у 1 (пациентка № 5) была задержка пубертата. У остальных 6 отмечались регулярные менструации. Как следует из данных табл. 1, у 8 девушек в РК использован бусульфид, у 2 — ТОТ.

В табл. 2 представлены данные обследования репродуктивной системы девочек после проведения аллогенной ТГСК.

На момент обследования репродуктивной системы у всех 10 (100%) пациенток независимо от пубертатного возраста на момент аллогенной ТГСК выявлены признаки гипергонадотропного гипогонадизма (вторичная аменорея, высокие показатели ФСГ, ЛГ, низкий уровень эстрадиола, уменьшение размеров матки и яичников относительно возрастных норм). Средние значения ФСГ (84,4±59,9 мМЕ/мл) и ЛГ (38,8±29,9 мМЕ/мл) были выше по сравнению

Таблица 1

#### Характеристика пациенток и РК

| № п/п | Диагноз       | Возраст, лет              |                        | РК  |
|-------|---------------|---------------------------|------------------------|---|
|       |               | на момент аллогенной ТГСК | на момент обследования |   |
| 1     | Вторичный ОМЛ | 6,9                       | 11,4                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 5 мг/кг   |
| 2     | ОМЛ           | 8,3                       | 12,3                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 30 мг/кг  |
| 3     | ОЛЛ           | 11,6                      | 17,6                   | Bu 16 мг/кг, MPH 140 мг/м <sup>2</sup> , ARA-C 18 мг/кг |
| 4     | ОМЛ           | 12,8                      | 14,7                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 60 мг/кг  |
| 5     | ОМЛ           | 13,8                      | 21,9                   | Bu 16 мг/кг, CPH 200 мг/кг                              |
| 6     | ОЛЛ           | 13,8                      | 24,0                   | Bu 16 мг/кг, MPH 140 мг/м <sup>2</sup> , ARA-C 18 мг/кг |
| 7     | Рецидив ОЛЛ   | 16,1                      | 17,9                   | ТОТ 12 Гр, VP-16 60 мг/кг, ATG 60 мг/кг                 |
| 8     | ОМЛ           | 16,1                      | 18,8                   | Bu 16 мг/кг, CPH 150 мг/кг, ATG 60 мг/кг                |
| 9     | ОМЛ           | 18,0                      | 21,3                   | Bu 16 мг/кг, CPH 150 мг/кг                              |
| 10    | Рецидив ОЛЛ   | 18,3                      | 21,8                   | ТОТ 12 Гр, VP-16 60 мг/кг, ATG 20 мг/кг                 |

Примечание. Здесь и в табл. 3 Bu — бусульфид, CPH — циклофосфамид, Tio — тиотепа, MPH — мелфалан, ARA-C — цитозин-арабинозид, ATG — антитимоцитарный иммуноглобулин, VP-16 — этопозид.

Таблица 2

#### Характеристика репродуктивной системы девочек после аллогенной ТГСК

| № п/п | Стадия по Таннеру | Возраст менархе, лет | Уровень половых гормонов |            |                  | Размеры матки и яичников | Состояние репродуктивной системы |
|-------|-------------------|----------------------|--------------------------|------------|------------------|--------------------------|----------------------------------|
|       |                   |                      | ФСГ, мМЕ/мл              | ЛГ, мМЕ/мл | Эстрадиол, пг/мл |                          |                                  |
| 1     | B2P2              | —                    | 100,8                    | 25,5       | <5,0             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 2     | B3P2              | —                    | 27,8                     | 8,9        | 29,4             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 3     | B5P5              | —                    | 51,0                     | 42,8       | 83,4             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 4     | B3P2              | 12,0                 | 163,0                    | 58,8       | <5,0             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 5     | B5P5              | —                    | 72,2                     | 44,02      | 25,0             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 6     | B5P5              | 13,0                 | 112,7                    | 50,7       | Н. д.            | Н. д.                    | Гипофункциональное               |
| 7     | B5P5              | 13,5                 | 43,6                     | 18,8       | <5,0             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 8     | B5P5              | 13,0                 | 163,8                    | 94,2       | <5,0             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 9     | B5P5              | 14,0                 | 85,53                    | 50,7       | 23,1             | ↓                        | Гипофункциональное               |
| 10    | B5P5              | 15,0                 | 148,4                    | 73,2       | 7,4              | Н. д.                    | Гипофункциональное               |

Примечание. Здесь и в табл. 4 N — норма, Н. д. — нет данных, ↓ — уменьшение размеров относительно возрастных норм.

с таковыми в контрольной группе ( $4,9 \pm 1,2$  мМЕ/мл и  $5,0 \pm 3,4$  мМЕ/мл соответственно,  $P=0,000$ ).

Восьми из 10 пациенток назначена заместительная терапия половыми гормонами, в том числе 4 (пациентки № 1, 2, 3, 5), у которых после проведения аллогенной ТГСК отмечалось отставание в половом развитии. После назначения заместительной гормональной терапии (малые дозы эстрогенов либо эстроген-гестагеновые препараты, которые они принимают по настоящее время) к моменту эндокринологического обследования 2 девочки вступили в пубертат, у 6 девушек отмечены менструации. Самостоятельного восстановления оварийной функции не наблюдали ни у одной пациентки.

У большинства обследованных в РК использовали бусульфан, который, по данным литературы, обладает выраженным гонадотоксичным действием, в том числе и на препубертатные гонады [8—10]. В данном исследовании гипогонадизм развился как у девочек, находившихся в допубертатном возрасте ко времени проведения аллогенной ТГСК, так и у вступивших в пубертат.

В отношении влияния ТОТ на женские гонады рядом авторов показано значение возраста на момент

аллогенной ТГСК. Вероятность восстановления оварийной функции была значимо выше у обследованных, которым аллогенная ТГСК проведена в допубертатном возрасте, по сравнению с таковой у взрослых женщин [11, 12]. В текущем исследовании только у 2 девочек использовали ТОТ в РК, после которого у них развился гипергонадотропный гипогонадизм. Вероятно, свою роль в этом сыграл их возраст на момент аллогенной ТГСК (16,1 и 18,3 года), однако малое число пациенток не позволяет сделать достоверные заключения.

**Мальчики.** Обследование репродуктивной системы проведено в среднем через  $5,2 \pm 2,9$  года после аллогенной ТГСК. В табл. 3 представлены данные на момент проведения аллогенной ТГСК, эндокринологического обследования и РК.

Из 14 мальчиков ко времени проведения аллогенной ТГСК у 7 (пациенты № 1—7) отмечалась I стадия полового развития по шкале Таннера, остальные вступили в пубертат. По данным табл. 3, у 11 пациентов в РК использовали бусульфан, у 3 — ТОТ.

В табл. 4 представлены данные обследования репродуктивной системы мальчиков после проведения аллогенной ТГСК.

Таблица 3

## Характеристика пациентов и РК

| № п/п | Диагноз       | Возраст, лет              |                        | РК  |
|-------|---------------|---------------------------|------------------------|---|
|       |               | на момент аллогенной ТГСК | на момент обследования |   |
| 1     | Рецидив ОЛЛ   | 8,2                       | 19,5                   | Bu 16 мг/кг, MPH 140 мг/м <sup>2</sup> , ARA-C 3 г/м <sup>2</sup> , ATG 5 мг/кг |
| 2     | Вторичный ОМЛ | 8,5                       | 11,7                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 30 мг/кг                          |
| 3     | Рецидив ОЛЛ   | 8,6                       | 14,9                   | Bu 16 мг/кг, MPH 140 мг/м <sup>2</sup> , ARA-C 18 мг/кг                         |
| 4     | Рецидив ОМЛ   | 8,9                       | 13,9                   | Bu 16 мг/кг, CPH 60 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 30 мг/кг                           |
| 5     | Рецидив ОЛЛ   | 9,0                       | 13,1                   | ТОТ 12 Гр, MPH 140 мг/м <sup>2</sup> , ARA-C 1,8 г/м <sup>2</sup>               |
| 6     | Рецидив ОМЛ   | 9,8                       | 14,8                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 30 мг/кг                          |
| 7     | ОЛЛ           | 10,6                      | 17,3                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг  |
| 8     | Рецидив ОЛЛ   | 12,8                      | 19,8                   | Bu 16 мг/кг, CPH 200 мг/кг  |
| 9     | ОМЛ           | 13,3                      | 23,1                   | Bu 16 мг/кг, CPH 200 мг/кг  |
| 10    | Рецидив ОЛЛ   | 15,1                      | 17,9                   | ТОТ 12 Гр, CPH 120 мг/кг, ATG 25 мг/кг  |
| 11    | Вторичный ОМЛ | 16,0                      | 18,9                   | ТОТ 12 Гр, CPH 120 мг/кг, ATG 60 мг/кг  |
| 12    | ОМЛ           | 16,3                      | 18,1                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг  |
| 13    | Рецидив ОМЛ   | 17,8                      | 23,8                   | Bu 16 мг/кг, CPH 120 мг/кг, Tio 10 мг/кг, ATG 5 мг/кг                           |
| 14    | Рецидив ОЛЛ   | 21,8                      | 23,2                   | ТОТ 12 Гр, VP-16 60 мг/кг, ATG 60 мг/кг   |

Таблица 4

## Характеристика репродуктивной системы мальчиков после аллогенной ТГСК

| № п/п | Стадия по Таннеру | Уровень половых гормонов |            |                          | Суммарный тестикулярный объем, см <sup>3</sup> | Состояние репродуктивной системы |
|-------|-------------------|--------------------------|------------|--------------------------|--|----------------------------------|
|       |                   | ФСГ, мМЕ/мл              | ЛГ, мМЕ/мл | общий тестостерон, нг/мл |  |                                  |
| 1     | G5P5              | 9,6                      | 3,9        | 2,1                      | Трансплантаты                                  | Гипофункциональное               |
| 2     | G1P1              | 0,3                      | <0,1       | <0,02                    | 4,2  | N                                |
| 3     | G3P3              | 5,2                      | 3,9        | 2,9                      | 2,1 (одно удалено)                             | N                                |
| 4     | G3P3              | 1,5                      | 1,8        | 0,6                      | Н. д.  | N                                |
| 5     | G1P1              | 44,5                     | 13,2       | 0,03                     | Удалены оба                                    | Гипофункциональное               |
| 6     | G4P4              | 6,3                      | 3,6        | 6,4                      | 16,4   | N                                |
| 7     | G5P5              | 3,0                      | 2,1        | 2,3                      | 21,0   | N                                |
| 8     | G5P5              | 17,9                     | 8,7        | 5,6                      | 11,9   | Гипофункциональное               |
| 9     | G5P5              | 30,6                     | 17,3       | 4,3                      | 10,2   | Гипофункциональное               |
| 10    | G5P5              | 12,9                     | 6,0        | 4,8                      | 17,4   | Гипофункциональное               |
| 11    | G5P5              | 11,8                     | 11,1       | 8,4                      | 22,2   | Гипофункциональное               |
| 12    | G5P5              | 13,0                     | 12,6       | 4,6                      | Н. д.  | Гипофункциональное               |
| 13    | G5P5              | 14,5                     | 13,6       | 5,8                      | 15,2   | Гипофункциональное               |
| 14    | G5P5              | 27,1                     | 9,3        | 7,2                      | 19,7   | Гипофункциональное               |

Из 14 пациентов, которым проведена аллогенная ТГСК, у 9 (60%) зарегистрирован гипергонадотропный гипогонадизм. Уровни ФСГ (12,9 [6,3:17,9] мМЕ/мл) и ЛГ (7,6±5,4 мМЕ/мл) у излеченных были выше по сравнению со значениями в контрольной группе: 2,3 [1,5:3,2] мМЕ/мл и 3,6±1,8 мМЕ/мл соответственно ( $P < 0,05$ ). Суммарный тестикулярный объем у мальчиков после аллогенной ТГСК меньше по сравнению с таковым у здоровых сверстников (13,1±7,2 см<sup>3</sup> и 28,3±10,9 см<sup>3</sup> соответственно,  $P = 0,000$ ). При этом уровень общего тестостерона находился в пределах нормы (3,9±2,7 нг/мл) и не отличался от значений в контрольной группе (4,6±2,6 нг/мл,  $P = 0,45$ ).

Анализ состояния репродуктивной системы после аллогенной ТГСК в зависимости от пубертатного возраста на момент ее проведения показал следующее. Семь пациентов имели I стадию полового развития. Ко времени эндокринологического обследования 4 мальчика (пациенты № 3, 4, 6, 7, см. табл. 4) вступили в половое развитие, имея нормальные уровни гонадотропинов, что свидетельствует о сохранении функции герминативного эпителия и клеток Лейдига. У одного из них (пациент № 3) выполнена односторонняя орхиэктомия по поводу тестикулярного рецидива, у 2 других выявлен гипергонадотропный гипогонадизм, не связанный с проведением аллогенной ТГСК (одному пациенту выполнена двусторонняя орхиэктомия по поводу тестикулярного рецидива, второму — облучение яичек в СОД 24 Гр, см. табл. 4). В связи с задержкой полового развития на фоне низкого уровня тестостерона после облучения яичек в СОД 24 Гр назначена заместительная терапия мужскими половыми гормонами, обеспечившая нормальное течение пубертатного периода. Пациенту после двусторонней орхиэктомии планируется назначение заместительной терапии мужскими половыми гормонами по достижении им соответствующего костного возраста. Один мальчик, несмотря на возраст (12 лет), пока не вступил в половое развитие, уровни ФСГ, ЛГ и общего тестостерона у него соответствуют нормам допубертатного периода, что требует динамического наблюдения.

У остальных 7 из 14 обследованных, которым аллогенная ТГСК проведена в пубертатный период (стадия II—V по шкале Таннера), развился гипергонадотропный гипогонадизм, причем отмечалось повышение значений ФСГ и ЛГ при сохраненном уровне общего тестостерона, что указывает как на повреждение герминативного эпителия, так и на субклиническое поражение клеток Лейдига. Анализ семенной жидкости выполнен только у 1 пациента, который подтвердил наличие азооспермии. Интересно, что в данной группе обследованных гипогонадизм развился как после применения бусульфана (4 пациента), так и ТОТ (3 человека). Учитывая нормальный уровень тестостерона, заместительную терапию мужскими половыми гормонами не назначали.

По данным литературы, наиболее уязвимым к воздействию химио- и лучевого лечения является герминативный эпителий яичек [13]. В то же время частота и степень поражения гонад (мужских и женских) зависит от возраста на момент проведения аллоген-

ной ТГСК (в большей степени у девочек), от РК и доз химиопрепаратов, а также предшествующей терапии по поводу основного заболевания [2]. Так, в исследовании у всех девочек, которым применяли бусульфана в РК независимо от возраста на момент аллогенной ТГСК, развился гипогонадизм, что согласуется с данными других исследователей [9, 14, 15]. В то же время у 5 из 7 мальчиков, получивших аллогенную ТГСК в допубертатный период с применением бусульфана в РК, зарегистрированы нормальные уровни ФСГ и ЛГ. В настоящее время в литературе представлены противоречивые данные о влиянии бусульфана на допубертатные гонады мальчиков [9, 14, 16]. Учитывая небольшое количество пациентов в настоящем исследовании, выявленная тенденция в отношении сохранности гонадальной функции у мальчиков, получивших аллогенную ТГСК в допубертатный период с применением бусульфана в РК, требует дальнейшего исследования.

### Выводы

1. Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в схемах лечения острых лейкозов и их рецидивов привело к высокой частоте поражения как женских, так и мужских гонад.
2. Использование бусульфана в режиме кондиционирования у девочек привело к 100% повреждению яичников независимо от возраста на момент проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
3. У всех мальчиков, получивших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в пубертатный период, независимо от режима кондиционирования развился гипергонадотропный гипогонадизм.
4. Использование бусульфана в режиме кондиционирования у мальчиков в допубертатном возрасте не привело к возникновению гонадальной дисфункции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Oeffinger K. C., Mertens A. C., Sklar C. A., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 355, № 15.— P. 1572—1582.
2. Shalet S. M. // *Br. J. Haematol.*— 2002.— Vol. 118, № 1.— P. 58—66.
3. Bresters D., van Gils I. C. M., Kollen W. J. W., et al. // *Bone Marrow Transplant.*— 2010.— Vol. 45, № 1.— P. 79—85.
4. Tanner J. M. *Growth at Adolescence.*— Springfield, 1962.
5. Tanner J. M., Brook C. G., Blackwell S. P. *Endocrinology of Puberty.*— 1981.
6. Скородок Л. М., Савченко О. Н. *Нарушения полового развития у мальчиков.*— М., 1984.
7. Чайка В. К., Матыцина Л. А., Яценко В. Ю. // *Мед.-соц. пробл. семьи.*— 2000.— Т. 5, № 1.— С. 31—34.
8. Sanders J. E. // *Pediatr. Transplant.*— 2004.— Vol. 8 (Suppl. 5).— P. 39—50.
9. Afify Z., Shaw P. J., Clavano-Harding A., et al. // *Bone Marrow Transplant.*— 2000.— Vol. 25, № 10.— P. 1087—1092.
10. Teinturier C., Hartmann O., Valteau-Couanet D., et al. // *Bone Marrow Transplant.*— 1998.— Vol. 22, № 10.— P. 989—994.
11. Matsumoto M., Shinohara O., Ishiguro H., et al. // *Arch. Dis. Child.*— 1999.— Vol. 80, № 5.— P. 452—454.
12. Sarafoglou K., Boulad F., Gillio A., et al. // *J. Pediatr.*— 1997.— Vol. 130, № 15.— P. 210—216.

13. Shalet S. M. *Clinical Endocrine Oncology*.— Oxford, 1994.

14. Michel G., Socie G., Gebhard F., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1997.— Vol. 15, № 6.— P. 2238—2246.

15. Папуша Л. И., Балашов Д. Н., Тюльпаков А. Н. и др. // *Детская онкология*.— 2008/09.— № 4—1.— С. 57—64.

16. Legault L., Bonny Y. // *Pediatr. Transplant.*— 1999.— Vol. 3, № 1.— P. 60—66.

Поступила 02.12.11.

#### STATE OF REPRODUCTIVE SYSTEMS OF PATIENTS WITH LEUCOSIS AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION OF HAEMOPOIETIC STEM CELLS

O. V. Karas, N. E. Konoplya, L. M. Kakunina, M. M. Gorovikova

**Objective.** To assess the state of the adolescents' and young adults' reproductive systems after allogeneic transplantation of haemopoietic stem cells (THSC) and to determine potential risk factors of gonad impairment.

**Materials and methods.** The study involved 24 patients undergone allogeneic THSC. The study included assessment of the sexual development stage by Tanner's scale, sonographic examination of pelvic organs (of girls) and testicles (of boys), serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol (in girls), total

testosterone (in boys) determination, sperm analysis (in boys older 16 years).

**Results.** Hypergonadotropic hypogonadism was revealed in 100% of girls and 60% of boys. Busulfan administration in patients in the conditioning regime resulted in the ovaries 100% impairment independent on the age the THSC had been performed at. The testicle germinative epithelium damage and sub-clinical impairment of Leydig's cells were present in every boy exposed to allogeneic THSC during the pubertal period independent on the conditioning regime. Busulfan administration in the conditioning regime at the pre-pubertal age did not lead to gonad dysfunction in boys.

**Conclusion.** Performance of allogeneic THSC within the scheme of acute leukemia and its relapses management led to impairment of both the female and the male gonads very often requiring substitutive therapy by sex hormones in female patients.

**Key words:** adolescents, young adults, reproductive system, hypogonadism, allogeneic transplantation of haemopoietic stem cells.

#### Адрес для корреспонденции:

Карась Ольга Владимировна.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

223040, п. Лесной-2, Минский р-н, Минская обл.;

сп. тел. (8-017) 265-40-84.

М. В. ПУЧИНСКАЯ, А. Ю. ПОЧТАВЦЕВ

## ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Определить значения тромбоцитарных индексов (ТИ) у пациентов с различными клиническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) (атеросклеротический кардиосклероз с нарушениями сердечного ритма, стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), их различия в зависимости от клинической формы заболевания, корреляционные связи ТИ друг с другом и с рядом клинических и лабораторных характеристик.

**Материал и методы.** Ретроспективно изучены 214 медицинских карт стационарных пациентов. Исследованы клинические характеристики пациентов (пол, возраст, рост, масса тела, артериальное давление), показатели общего и биохимического анализов крови, липидограммы и коагулограммы.

**Результаты.** Определены значения ТИ у пациентов с различными формами ИБС, установлены статистически достоверные различия показателей PLT ( $P=0,02$ ), MPV ( $P<0,0001$ ), PDW ( $P=0,001$ ). Показано, что у лиц с острыми формами ИБС достоверно выше значения PLT и PCT и ниже — MPV и PDW. Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между количеством тромбоцитов и их размерами ( $r=-0,589$ ,  $P<0,0001$ ), прямая связь средней силы между размерами тромбоцитов и степенью их гетерогенности ( $r=0,643$ ,  $P<0,0001$ ), а также между ТИ и рядом других лабораторных параметров в различных группах пациентов.

**Заключение.** Получены данные о различии ТИ при ИБС в зависимости от клинической формы заболевания и взаимосвязи друг с другом, а также некоторыми другими лабораторными показателями. Дальнейшее изучение ТИ позволит определить возможность их использования для уточнения диагноза, определения прогноза и выбора лечебной тактики у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** тромбоциты, тромбоцитарные индексы, атеросклероз, атерогенез, ишемическая болезнь сердца, автоматические гемоанализаторы, инфаркт миокарда, стенокардия, кардиосклероз.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Ежегодно в мире увеличивается число людей, страдающих этой болезнью. В структуре смертности болезни сердечно-сосудистой системы, и прежде всего ИБС, находятся на первом месте.

В основе ИБС лежит поражение коронарных артерий в результате атеросклеротического процесса. Механизмы атерогенеза до настоящего времени точно не установлены. Имеются данные, свидетельствующие о важной роли тромбоцитов в формировании атеросклеротической бляшки [1, 2]. Тромбоциты взаимодействуют с эндотелием сосудов, клетками воспаления, что приводит к активации участников такого взаимодействия, проникновению лейкоцитов в субэндотелиальное пространство, формированию микротромбов в сосудах [3, 4]. Установлено, что косвенно судить о степени активированности тромбоцитов можно по их размерам. Большие тромбоциты оказываются более активными и больше влияют на атерогенез, чем небольшие кровяные пластинки [5].

В клинике определение размеров тромбоцитов и ряда их других характеристик стало возможным после появления автоматических гемоанализаторов, работающих по принципу проточной цитометрии. Большинство этих приборов позволяют наравне с классическими показателями общего анализа крови определять так называемые тромбоцитарные индексы (ТИ). Наиболее часто определяют следующие показатели: PLT (platelets) — общее число тромбоцитов, MPV (mean platelet volume) — средний объем тромбоцита,

PCT (plateletcrit) — тромбоцит, PDW (platelets distribution width) — ширина распределения тромбоцитов по объему, P-LCR (platelets large cell ratio) — доля крупных тромбоцитов [6]. Значения всех или некоторых показателей определяют выдаваемые приборами результаты анализов, и получение их не связано с дополнительными затратами. Тем не менее большинство врачей не придают им особого значения. В зарубежных странах изучение возможности использования размеров тромбоцитов в определении степени их активированности, значения ТИ в клинической практике ведется в течение нескольких десятилетий [7, 8]. Русскоязычных работ по изучению ТИ при различных негематологических заболеваниях крайне мало, а применение ТИ в клинике пока мало изучено.

Большой интерес вызывает возможность использования ТИ в диагностике и определении прогноза при ИБС. В исследованиях, проведенных в разных странах, показано, что значения ТИ могут существенно различаться у пациентов с разными формами ИБС [9, 10]. Наиболее достоверно эта разница отмечена у MPV [11, 12]. Чаще подобные работы посвящены сравнению ТИ у пациентов с относительно стабильным течением болезни (стабильная стенокардия напряжения (СН)), отсутствием ИБС (некоронарогенная боль в грудной клетке) или с острыми проявлениями при ИБС (нестабильная стенокардия (НСст), инфаркт миокарда (ИМ)). При этом у пациентов с острыми проявлениями ИБС число тромбоцитов обычно ниже, а их размер больше, чем при относительно стабильном течении заболевания или его отсутствии. Вопрос о том, имеются ли различия ТИ у пациентов с НСст и ИМ, остается спорным, поскольку результаты разных исследований в этом отношении противоречивы. Отмечено прогностическое значение показателя MPV у пациентов с ИБС после различных видов лечения в отношении развития рецидива заболевания или недостаточного ответа на лечение [12].

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось сравнение ТИ у пациентов с различными клиническими формами ИБС, определение корреляционной связи между ТИ и рядом клинических и лабораторных характеристик.

### Материал и методы

Исследовали медицинские карты 214 пациентов, проходивших стационарное лечение в 1-м и 2-м кардиологических отделениях 10-й городской клинической больницы Минска с февраля по октябрь 2010 г. Учитывали диагнозы основного и сопутствующих заболеваний, результаты общего и биохимического анализов крови, коагулограммы и липидограммы. У всех пациентов основным заболеванием была ИБС. В зависимости от ее формы, указанной в заключительном клиническом диагнозе, больных разделили на 4 группы: с острым ИМ, НСст (впервые возникшая или прогрессирующая), стабильной СН различных функциональных классов, атеросклеротическим кардио-

склерозом (АКС), проявляющимся нарушениями ритма, преимущественно пароксизмальной мерцательной аритмией (ПМА) без указаний в анамнезе на эпизоды ишемических болей в сердце. Причиной госпитализации пациентов с СН было подозрение на прогрессирующую стенокардию, которое, однако, не подтверждалось при обследовании и наблюдении. Из исследования исключили больных с гематологической патологией (прежде всего анемия), сложными нарушениями ритма, в генезе которых предполагалась роль других, за исключением АКС, факторов, а также пациентов с безболевым ишемией миокарда. Учитывая, что целью данного исследования было определение ТИ именно на момент появления признаков ухудшения их состояния (для пациентов с ИМ, НСст и нарушениями ритма), в исследование включили больных, которым лабораторные анализы выполняли в 1-й и 2-й день от начала заболевания, до начала стационарного лечения. Тем не менее на догоспитальном этапе пациентам проводили медикаментозную терапию согласно протоколам оказания неотложной помощи при соответствующих состояниях. Также не учитывали препараты, которые больных принимали амбулаторно, поскольку в настоящей работе оценивали лишь значения ТИ при возникновении острых форм ИБС, а не факторы, повлиявшие на них. У пациентов определяли антропометрические характеристики (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ)), значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления при поступлении, наличие сопутствующих артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), присутствие в анамнезе ИМ с последующим формированием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС).

Всем пациентам проводили обследование и лечение по схемам в соответствии с выставленным диагнозом. Показатели общего анализа крови (ОАК), в том числе ТИ, определяли на автоматическом гемоанализаторе «ABX Micros-60» («ABX Diagnostics», США). Показатели биохимического анализа крови (БАК) (глюкоза, холестерин, аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ, лактатдегидрогеназа — ЛДГ, креатинфосфокиназа — КФК и ее МВ-фракция — КФК-МВ, электролиты) и липидограммы (триглицериды — ТГ, липопротеины низкой плотности — ЛПНП, липопротеины высокой плотности — ЛПВП, липопротеины очень низкой плотности — ЛПОНП, коэффициент атерогенности — КА) исследовали на автоматическом гемоанализаторе «Hitachi-912» («Roche», Япония). Показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, тромбиновое время — ТВ, протромбиновый индекс — ПТИ, содержание фибриногена) определяли с помощью стандартных лабораторных методик.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 6.0 («StatSoft», США). Нормальность распределения величин оценивали с помощью W-критерия Шапиро—Уилка. Сравнение данных в 2 группах проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни, в нескольких —

теста Краскела—Уоллиса. Для определения зависимостей между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ).

### Результаты и обсуждение

Характеристика обследованных представлена в табл. 1. Установлено отсутствие статистически достоверных различий между группами по полу, возрасту, наличию АГ и СД. Однако в группе с ИМ мужчин было достоверно больше, но поскольку пол не влияет на значения ТИ, эти различия в дальнейшем не учитывали.

Значения ТИ определили у всех 214 больных. Нормальность распределения значений ТИ в группах пациентов во многих случаях достоверно отличалась от нормы ( $W$ -критерий Шапиро—Уилка,  $P > 0,05$ ), поэтому значения ТИ представлены в виде  $Me$  [25%; 75%], где  $Me$  — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей (табл. 2)

Также у пациентов определяли значения показателей ОАК, БАК, коагулограммы и липидограммы. Но поскольку у некоторых больных эти анализы выполняли не в первый день от поступления или разница в сроках выполнения ОАК и других анализов составляла более суток (в этих случаях данные анализов не учитывали в исследовании), а также поскольку липидограмму проводили только по показаниям, данные БАК, коагулограммы и липидограммы были получены не у всех обследованных (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с разными формами ИБС достоверно различались значения  $PLT$  ( $H=14,95$ ,  $P=0,02$ ),  $MPV$  ( $H=31,11$ ,  $P<0,0001$ ),  $PDW$  ( $H=16,50$ ,  $P=0,001$ ), различия в значениях  $PCT$  были недостоверными ( $H=6,83$ ,  $P=0,078$ ). При этом у лиц с АКС по-

казатель  $PLT$  был ниже, а  $MPV$  — выше, чем при ИМ, что противоречит литературным данным [9, 10]. При ИМ или НСт тромбоциты крупнее, но их меньше, чем при СН или некардиогенной боли в грудной клетке, что отражает большую степень активации тромбоцитов при ИМ и НСт. Вероятной причиной полученного расхождения авторы данной работы считают влияние экстренной терапии на ТИ у пациентов с ИМ и НСт, проводимой бригадами скорой помощи на догоспитальном этапе, а также различия во времени между забором крови и ее результатом у разных групп больных (в данном ретроспективном исследовании этот показатель четко не контролировался).

Сравнили также значения ТИ у лиц с относительно стабильным течением ИБС и ее «обострением», для чего объединили группы пациентов с ПМА и СН, а также с НСт и ИМ соответственно. При этом установили (критерий Манна—Уитни,  $P<0,05$ ), что у обследованных с острыми формами ИБС показатели  $PLT$  и  $PCT$  достоверно выше, а  $MPV$  и  $PDW$  — достоверно ниже, чем у пациентов со стабильным течением болезни, что согласуется с приведенными выше данными.

Для установления взаимосвязи между различными ТИ провели корреляционный анализ (тест Спирмена) в целом по исследованной выборке. Установили статистически достоверные корреляционные связи между  $PLT$  и  $MPV$  ( $r=-0,589$ ,  $P<0,0001$ ),  $PLT$  и  $PCT$  ( $r=0,939$ ,  $P<0,0001$ ),  $PLT$  и  $PDW$  ( $r=0,179$ ,  $P=0,086$ ),  $MPV$  и  $PCT$  ( $r=0,300$ ,  $P<0,0001$ ),  $MPV$  и  $PDW$  ( $r=0,643$ ,  $P<0,0001$ ),  $PCT$  и  $PDW$  ( $P=0,579$ ). Следует отметить достаточно сильную обратную корреляционную связь между  $PLT$  и  $MPV$ , которая свидетельствует о том, что при уменьшении числа

Таблица 1

#### Характеристика обследованных пациентов

| Показатель             | ПМА         |       | СН          |       | НСт         |       | ИМ          |       | Всего       |       |
|------------------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                        | п           | %     | п           | %     | п           | %     | п           | %     | п           | %     |
| Число пациентов        | 55          |       | 53          |       | 55          |       | 51          |       | 214         |       |
| Из них женщин          | 32          | 58,18 | 34          | 64,15 | 28          | 50,91 | 20          | 39,22 | 114         | 53,27 |
| Возраст, лет           | 64,4±11,76  |       | 67,4±10,84  |       | 64,5±11,96  |       | 64,78±11,85 |       | 65,3±11,60  |       |
| Рост, см               | 168,4±8,06  |       | 164,2±7,19  |       | 168,1±8,13  |       | 168,6±10,63 |       | 167,2±8,49  |       |
| Масса тела, кг         | 81,8±12,75  |       | 80,1±15,50  |       | 83,1±13,47  |       | 81,3±13,06  |       | 81,6±13,63  |       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 28,9±4,76   |       | 29,3±4,51   |       | 28,6±6,91   |       | 28,1±4,18   |       | 28,7±5,13   |       |
| САД, мм рт. ст.        | 142,3±21,03 |       | 145,1±24,13 |       | 146,6±17,72 |       | 143,1±28,20 |       | 144,3±22,87 |       |
| ДАД, мм рт. ст.        | 87,2±11,62  |       | 87,3±10,97  |       | 85,5±15,07  |       | 85,8±16,62  |       | 86,4±13,69  |       |
| ПИКС                   | 4           | 7,27  | 16          | 30,19 | 27          | 49,09 | 17          | 33,33 | 64          | 29,91 |
| АГ                     | 49          | 89,09 | 50          | 94,54 | 52          | 94,55 | 43          | 84,31 | 194         | 90,65 |
| СД                     | 6           | 10,91 | 9           | 16,98 | 11          | 20,00 | 8           | 15,69 | 34          | 15,89 |

Таблица 2

#### ТИ у пациентов с различными формами ИБС

| Показатель                   | ПМА                     | СН                      | НСт                     | ИМ                      | В целом                 |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $PLT$ , ·10 <sup>9</sup> /л, | 184,0<br>[148,0; 221,0] | 210,0<br>[170,0; 258,0] | 206,0<br>[169,0; 277,0] | 238,0<br>[180,0; 269,0] | 210,0<br>[165,0; 258,0] |
| $MPV$ , фл                   | 8,9<br>[8,2; 9,3]       | 8,3<br>[7,9; 8,9]       | 8,1<br>[7,7; 8,8]       | 7,9<br>[7,4; 8,5]       | 8,3<br>[7,7; 8,9]       |
| $PCT$                        | 0,16<br>[0,13; 0,19]    | 0,184<br>[0,147; 0,206] | 0,176<br>[0,141; 0,214] | 0,182<br>[0,161; 0,215] | 0,174<br>[0,143; 0,207] |
| $PDW$ , %                    | 13,0<br>[11,4; 14,0]    | 12,5<br>[11,3; 13,0]    | 11,7<br>[10,4; 12,9]    | 11,5<br>[10,3; 12,7]    | 12,1<br>[10,8; 13,4]    |



Таблица 3

## Лабораторные данные у пациентов с ИБС

| Показатель                        | ПМА                     | СН                      | НСт                     | ИМ                      | В целом                 |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Общий анализ крови</i>         |                         |                         |                         |                         |                         |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$  | 6,9<br>[6,0; 9,0]       | 7,7<br>[5,9; 9,4]       | 7,3<br>[6,4; 8,7]       | 8,8<br>[7,4; 10,6]      | 7,7<br>[6,3; 9,4]       |
| Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$   | 0,272<br>[0,200; 0,504] | 0,372<br>[0,258; 0,540] | 0,312<br>[0,134; 0,474] | 0,368<br>[0,172; 0,546] | 0,338<br>[0,191; 0,522] |
| Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$  | 2,0<br>[1,41; 2,70]     | 2,1<br>[1,32; 2,73]     | 1,98<br>[1,47; 2,60]    | 1,98<br>[1,56; 2,61]    | 2,0<br>[1,43; 2,64]     |
| <i>Биохимический анализ крови</i> |                         |                         |                         |                         |                         |
| Глюкоза, ммоль/л                  | 5,69<br>[5,31; 6,53]    | 5,57<br>[5,24; 6,60]    | 5,8<br>[5,2; 6,4]       | 7,97<br>[5,73; 8,70]    | 5,71<br>[5,23; 6,85]    |
| АСТ, Ед/л                         | 22,0<br>[18,0; 29,0]    | 21,0<br>[17,0; 29,0]    | 21,0<br>[15,0; 30,0]    | 30,0<br>[21,0; 58,0]    | 22,0<br>[18,0; 32,0]    |
| АЛТ, Ед/л                         | 21,0<br>[17,0; 27,0]    | 20,0<br>[15,0; 31,0]    | 20,0<br>[17,0; 30,0]    | 24,0<br>[17,0; 38,0]    | 215,0<br>[16,0; 31,0]   |
| ЛДГ, Ед/л                         | 415,0<br>[352,0; 466,0] | 390,0<br>[340,0; 459,0] | 386,0<br>[314,0; 410,0] | 421,5<br>[352,0; 686,0] | 399,0<br>[331,0; 476,0] |
| КФК, Ед/л                         | 107,0<br>[80,0; 144,0]  | 117,0<br>[80,0; 171,0]  | 100,0<br>[84,0; 146,0]  | 173,0<br>[103,0; 482,0] | 117,0<br>[84,0; 173,5]  |
| КФК-МВ, Ед/л                      | 18,0<br>[14,0; 22,0]    | 15,0<br>[13,0; 20,0]    | 16,5<br>[13,0; 24,5]    | 34,5<br>[17,0; 69,0]    | 18,0<br>[13,0; 26,0]    |
| Калий, ммоль/л                    | 4,6<br>[4,4; 4,95]      | 4,7<br>[4,4; 4,9]       | 4,6<br>[4,3; 4,9]       | 4,5<br>[3,9; 4,9]       | 4,6<br>[4,3; 4,9]       |
| Натрий, ммоль/л                   | 145,0<br>[143,0; 146,0] | 145,0<br>[142,0; 146,0] | 145,1<br>[142,5; 147,0] | 143,0<br>[141,0; 145,0] | 145,0<br>[142,0; 146,0] |
| Кальций, ммоль/л                  | 2,4<br>[2,29; 2,50]     | 2,43<br>[2,38; 2,50]    | 2,37<br>[2,30; 2,44]    | 2,28<br>[2,14; 2,40]    | 2,37<br>[2,27; 2,48]    |
| Хлор, ммоль/л                     | 106,0<br>[105,0; 107,0] | 107,0<br>[104,0; 109,0] | 105,5<br>[105,0; 108,0] | 105,0<br>[103,0; 107,0] | 106,0<br>[105,0; 108,0] |
| <i>Коагулограмма</i>              |                         |                         |                         |                         |                         |
| АЧТВ, с                           | 29,3<br>[26,7; 33,4]    | 29,05<br>[27,40; 2,10]  | 29,6<br>[27,9; 36,6]    | 34,8<br>[28,9; 44,4]    | 29,8<br>[27,9; 35,9]    |
| ПТИ                               | 1,02<br>[0,90; 1,10]    | 1,01<br>[0,98; 1,07]    | 1,01<br>[0,93; 1,09]    | 0,97<br>[0,81; 1,09]    | 1,00<br>[0,92; 1,08]    |
| ТВ, с                             | 16,7<br>[15,3; 18,9]    | 16,7<br>[15,2; 19,4]    | 19,1<br>[16,7; 22,2]    | 17,7<br>[16,2; 27,8]    | 17,6<br>[15,8; 20,8]    |
| Фибриноген, г/л                   | 3,4<br>[2,8; 4,1]       | 2,95<br>[2,70; 4,00]    | 3,4<br>[2,8; 4,0]       | 31,0<br>[2,4; 3,7]      | 3,2<br>[2,7; 3,8]       |
| <i>Липидограмма</i>               |                         |                         |                         |                         |                         |
| Холестерин, ммоль/л               | 5,0<br>[4,5; 6,1]       | 5,3<br>[4,9; 6,3]       | 5,4<br>[4,5; 6,2]       | 5,8<br>[4,8; 6,5]       | 5,2<br>[4,6; 6,2]       |
| ТГ, ммоль/л                       | 1,28<br>[0,99; 1,53]    | 1,45<br>[1,12; 2,36]    | 1,76<br>[1,16; 2,20]    | 1,39<br>[0,85; 1,90]    | 1,38<br>[1,08; 2,12]    |
| ЛПВП, ммоль/л                     | 1,39<br>[1,06; 1,88]    | 1,47<br>[1,23; 1,81]    | 1,50<br>[1,08; 1,64]    | 1,44<br>[1,26; 1,99]    | 1,45<br>[1,07; 1,80]    |
| ЛПОНП, ммоль/л                    | 0,61<br>[0,51; 0,71]    | 0,64<br>[0,46; 1,07]    | 0,61<br>[0,49; 0,82]    | 0,86<br>[0,37; 1,69]    | 0,62<br>[0,49; 0,86]    |
| ЛПНП, ммоль/л                     | 2,96<br>[2,52; 3,54]    | 3,28<br>[2,59; 3,81]    | 3,26<br>[2,64; 4,00]    | 2,77<br>[1,51; 2,95]    | 3,05<br>[2,56; 3,79]    |
| КА                                | 2,65<br>[2,02; 3,30]    | 2,35<br>[2,11; 3,23]    | 2,60<br>[2,45; 4,19]    | 1,92<br>[1,60; 2,20]    | 2,50<br>[2,11; 3,40]    |

тромбоцитов в крови увеличиваются их размеры. Для объяснения этого была предложена гипотеза, согласно которой в организме поддерживается определенная эффективная масса тромбоцитов, зависящая как от числа кровяных пластинок, так и от их размеров. Соответственно, при изменении одного из этих параметров вследствие различных причин компенсаторно в обратном направлении стремится измениться и другая характеристика [11]. В определенной степени отражением эффективной массы тромбоцитов является PCT, который сильнее коррелирует с PLT, чем с MPV. Также отмечен достаточно высокий коэффициент корреляции между размером тромбо-

цитов (MPV) и их гетерогенностью (PDW), что согласуется с данными литературы и может быть объяснено неодинаковой степенью изменения размеров отдельных тромбоцитов в процессе их активации. Подобные корреляционные связи между параметрами установлены и в отдельных группах обследованных ( $P > 0,05$ ).

Определяли также корреляционные связи между TI и другими клиническими и лабораторными характеристиками у пациентов. При этом корреляции в большинстве случаев были слабыми или умеренными и не носили систематический характер, в связи с чем конкретные данные не приведены.

## Выводы

1. Установлены статистически достоверные различия значений PLT, MPV и PDW у пациентов с разными клиническими формами ишемической болезни сердца.

2. У пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца значения PLT и PCT достоверно выше, а MPV и PDW достоверно ниже, чем у лиц с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда.

3. Отмечена корреляционная связь между значениями тромбоцитарных индексов, особенно сильно выраженная между PLT и MPV ( $P < 0,0001$ ), MPV и PDW ( $P < 0,0001$ ). Подобные корреляции отмечены и в группах пациентов с отдельными формами ишемической болезни сердца, однако они были недостоверны.

4. Дальнейшее изучение тромбоцитарных индексов у пациентов с ишемической болезнью сердца позволит лучше понять роль тромбоцитов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и определить возможности использования тромбоцитарных индексов для уточнения диагноза и выбора лечебной тактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Packham M. A., Mustard J. F. // *Semin. Haematol.*— 1986.— Vol. 23, № 1.— P. 8—26.
2. Vorchheimer D. A., Becker R. // *Mayo Clin. Proc.*— 2006.— Vol. 81, № 1.— P. 59—68.
3. Chesterman C. N., Berndt M. C. // *Clin. Haematol.*— 1986.— Vol. 15, № 2.— P. 323—353.
4. Huo Y., Ley K. F. // *TCM.*— 2004.— Vol. 14.— P. 18—22.
5. Davi G., Patrono C. // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2482—2494.
6. Ranjith M. P., Divya R. // *Clin. Pathol.*— 2009.— Vol. 62.— P. 830—833.
7. Martin J. F., Plumb J., Kilbey R. S., Kishk Y. T. // *BMJ.*— 1983.— Vol. 287.— P. 456—459.
8. Enticknap J. B., Gooding P. G., Lansley T. S., Avis P. R. D. // *J. Atheroscler. Res.*— 1969.— Vol. 10.— P. 41—49.
9. Pizzulli L., Yang A., Martin J. F., Luderitz B. // *Eur. Heart J.*— 1998.— Vol. 19.— P. 80—84.
10. Khandekar M. M., Khurana A. S., Deshmukh S. D., et al. // *J. Clin. Pathol.*— 2006.— Vol. 59.— P. 146—149.
11. Machin S. J., Briggs C. // *J. Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 8.— P. 146—147.
12. Chu S. G., Becker R. C., Berger P. B., et al. // *J. Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 8.— P. 148—156.

Поступила 14.07.11.

## THROMBOCYTIC INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

M. V. Putschinskaya, A. Yu. Potchtavtsev

**Objective.** To determine the thrombocytic index (TI) values in patients with ischemic heart disease (IHD) various forms (atherosclerotic cardiosclerosis accompanied by cardiac rhythm disorders, stable and unstable stenocardia, myocardial infarction), how those values differ depending on the disease clinical form, the TI reciprocal correlations and correlations with a number of clinical and laboratory characteristics. **Materials and methods.** Two hundred and fourteen in-hospital patient's medical cards have been studied retrospectively. The patients' clinical characteristics (age, gender, height, weight, arterial pressure), blood counts and biochemical assay variables, lipidograms and coagulograms have been analyzed.

**Results.** TI values have been determined for patients with the IHD various forms, statistically reliable differences have been registered for PLT ( $P=0.02$ ), MPV ( $P<0.0001$ ), PDW ( $P=0.01$ ). Patients with the IHD acute forms have been determined to demonstrate higher PLT and PCT values the MPV and PDW values being lower. A moderate inverse correlation has been determined between the platelets number and size ( $r=-0.589$ ,  $P<0.0001$ ), a moderate direct correlation has been found between the platelet size and heterogeneity ( $r=0.643$ ,  $P<0.0001$ ) as well as between the TI value and a number of other laboratory variables in different groups of patients.

**Conclusion.** Data evidencing that the TI values and their reciprocal correlations and correlations with some other laboratory variables differ depending on the IHD clinical form have been obtained. Further studying TI will allow determine whether those values can be used for specifying the diagnosis, determining the prognosis and the therapeutic tactics selection for IHD patients.

**Key words:** platelets, thrombocytic index, atherosclerosis, atherogenesis, ischemic heart disease, automatic hemoanalyzers, myocardial infarction, cardiosclerosis.

## Адрес для корреспонденции:

Плущинская Марина Владимировна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.



В. Г. БОГДАН, М. М. ЗАФРАНСКАЯ, С. С. БАГАТКА,  
М. Ю. ЮРКЕВИЧ, Ю. М. ГАИН, Ю. Е. ДЕМИДЧИК

## ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ В ФИБРОБЛАСТНОМ НАПРАВЛЕНИИ

Белорусский государственный медицинский университет,  
Белорусская медицинская академия последипломного  
образования

**Цель исследования.** Разработать способ дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) человека в фибробластном направлении с изменением функционального состояния клеток и оценкой возможности их применения в составе биологического трансплантата.

**Материал и методы.** Культуры МСК ЖТ 5 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами больших размеров. Использовались культуральные методы, проточная цитометрия, микроскопия, иммуноцитохимический, иммуноферментный анализ, обратная транскриптазная полимеразная цепная реакция, количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени, статистический анализ.

**Результаты.** Культивирование МСК ЖТ в присутствии коктейля факторов роста (FGF $\beta$ , EGF, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 3 и 0,9% человеческой сыворотки) приводит к изменению функциональных свойств клеток в виде достоверного роста уровня экспрессии мРНК коллагена III типа и матриксной металлопротеиназы I типа и высокой способности к продукции сосудистого эндотелиального фактора роста. Разработанный способ дифференцировки позволяет сократить время культивирования и получить равномерный активный рост клеточной культуры. Выявлено, что более интенсивное окрашивание на специфические маркеры фибробластов (внутриклеточный маркер фибробластов и коллаген III типа) клеток, культивируемых в дифференцировочных условиях, происходит за счет более высокой плотности клеточных культур. Установлено изменение фенотипа полученной в процессе дифференцировки клеточной культуры за счет значительного снижения (на 89,7%) основного маркера МСК ЖТ CD90, уменьшения интенсивности флуоресценции моноклональных антител CD105, CD44 и с CD119<sup>high</sup> до CD119<sup>low</sup> с сохранением высокой клеточной миграционной способности МСК ЖТ по уровню маркера CCR7.

**Заключение.** Дифференцировка в фибробластном направлении по разработанному способу приводит к изменению функционального состояния МСК ЖТ, которые могут быть использованы в составе биологического трансплантата в качестве клеточных активаторов для улучшения метаболизма и структуры синтезируемой *in vivo* соединительной ткани.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, дифференцировка, коллаген, матриксная металлопротеиназа.

В настоящее время все многообразие основных клеток соединительной ткани принято обозначать термином «фибробластический дифферон», который трактуется как сложная система клеток одной гистогенетической детерминации от наименее до терминально дифференцированной, причем по мере дифференцировки изменяются морфофункциональные свойства

[1—3]. Фибробластический дифферон включает в себя адипоциты, фиброкласты, фиброциты, дифференцированные фибробласты, юные фибробласты, префибробласты, миофибробласты, периваскулярные клетки и мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [2, 3]. Именно поэтому клеточный состав разрабатываемого биологического трансплантата должен максимально соответствовать естественной структуре соединительной ткани.

Успехи современных медицинских клеточных технологий напрямую связаны с использованием культивируемых *in vitro* алло- и аутологичных фибробластов. Наиболее многочисленные экспериментальные и клинические исследования посвящены использованию культур фибробластов для ликвидации дефектов кожных покровов, полученных вследствие ожогов, травм, трофических нарушений как самостоятельно, так и в сочетании с кератиноцитами в составе сложных двух- или трехмерных носителей, в том числе и в виде коммерческих препаратов [4, 5]. Кроме того, имеются работы, изучающие применение фибробластов в урологии, нейрохирургии, стоматологии, сердечно-сосудистой и челюстно-лицевой хирургии [4—6]. Однако во всех перечисленных исследованиях используются культуры дифференцированных фибробластов, изменение функциональных свойств которых в принципе невозможно. Перспективным и ранее не изученным аспектом одной из сфер биотехнологии — тканевой инженерии, является исследование свойств стволовых клеток (с возможным изменением их функциональных характеристик) с целью дальнейшего использования для замещения ранее утраченных тканей, в частности, для реконструкции обширных дефектов передней брюшной стенки при послеоперационных вентральных грыжах. Наиболее востребованными для этих целей являются МСК жировой ткани (ЖТ), к преимуществам которой можно отнести малоинвазивный способ забора материала, низкую контаминированность другими видами клеток, большой выход клеток при выделении [7, 8].

Установлено, что направленная дифференцировка в фибробласты МСК костного мозга инициируется в присутствии ростовых факторов, агонистов их рецепторов или в различных дифференцировочных коктейлях [9—12]. В то же время исследования по дифференцировке МСК ЖТ в фибробластном направлении ранее не выполнялись.

Существующие способы дифференцировки предполагают использование в составе дифференцировочной среды сыворотки животного происхождения и различных ростовых факторов (стимуляторов) и обладают определенными недостатками: а) низкий пролиферативный потенциал и гибель некоторого количества клеток в процессе дифференцировки; б) неравномерный рост клеточной культуры в предлагаемой пролиферативной и дифференцировочной среде в итоге приводит к снижению плотности клеток в культуре; в) существующая антигенная нагрузка (в про-

цессе применения культуры фибробластов для трансплантации) при использовании эмбриональной телячьей сыворотки; г) отсутствие сведений об изменении функционального состояния МСК ЖТ после дифференцировки для активации процессов ремоделирования соединительной ткани в зоне пластики.

Цель исследования — оценить возможность использования МСК ЖТ человека, дифференцированных в фибробластном направлении, в составе биологического трансплантата.

### Материалы и методы

Материалом исследования служили МСК, выделенные из ЖТ 5 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами больших размеров. Процедура забора биологического материала одобрена этическим комитетом УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко». Все пациенты подписали информированное согласие на предоставление биологического материала, а также использование полученной в результате исследований информации для научных отчетов, статей, докладов, диссертационных работ.

Для выделения МСК ЖТ гомогенизированную ЖТ промывали стерильным раствором Хенкса и инкубировали в течение 45 мин с 0,075% раствором коллагеназы I типа (Sigma) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при 37°C. Нейтрализацию фермента проводили равным объемом ФСБ, содержащего 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) (НИИ ЭИМ, РБ). Полученные в результате обработки коллагеназой клетки отмывали 2 раза центрифугированием, клеточный осадок ресуспендировали в культуральной среде DMEM с пониженным содержанием глюкозы — 1000 мг/мл («Sigma», США), добавляя 10% ЭТС, 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 ммоль L-глутамина и высевали в концентрации  $5 \times 10^4$  клеток на  $1 \text{ см}^2$  в культуральные чашки диаметром 60 мм [10]. Через 24 ч проводили смену культуральной среды для удаления неприкрепившихся клеток. В дальнейшем смену среды осуществляли каждые 4-е сутки. По достижении культурами  $\approx 75\%$  конfluence клетки снимали с поверхности культурального пластика с помощью 0,25% раствора трипсина/ЭДТА, затем трипсин ингибировали с помощью ФСБ, содержащего 10% ЭТС; после двукратного отмывания центрифугированием клетки засеивали в культуральные чашки в концентрации  $1 \times 10^4$  клеток на  $1 \text{ см}^2$ .

Принятым в ходе исследования за прототип является способ, включающий предварительное культивирование МСК ЖТ в пролиферативной среде, содержащей 10% ЭТС, 100 МЕ/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 ммоль L-глутамина, с последующей заменой при достижении культурами конfluence среды на дифференцировочную, состоящую из 0,9% ЭТС и коктейля ростовых факторов (10 нг/мл FGF $\beta$ , 10 нг/мл EGF, 10 нг/мл TGF $\beta$ 1), и снятие с культурального пластика полученного монослоя культуры фибробластов путем дополнительной ферментативной обработки [12].

Разработанный способ направленной дифференцировки МСК ЖТ человека в фибробласты отличает-

ся тем, что в дифференцировочную среду дополнительно включают 5 нг/мл TGF $\beta$ 3 и 0,9% человеческую сыворотку (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы патента Республики Беларусь на изобретение № а20110183 от 27.04.2011).

**Микроскопия и мониторинг клеточных культур.** Культуры исследовали на универсальных инвертированных микроскопах «Micros» (Австрия) и «Carl Zeiss Axiovert 200» (Германия) с применением методов светлого поля, бокового освещения, фазового и Varel-контрастов, эпифлюоресценции (окраска Хекстом 33342/пропидий йодидом).

**Фенотипирование клеточных культур методом проточной цитометрии.** Для изучения экспрессии поверхностных маркеров культурами МСК человека использовали мышинные моноклональные антитела (МАТ) к антигенам CD90-FITC, CD71-FITC, CD44-FITC, CD31-FITC/PE, CD105-PE, HLA-DR-PE, CD119-PE, CD34-APC, CD45-PC7 («Beckman Coulter», США), CCR7-PE («R&D Systems», Канада). Клетки в концентрации  $1 \times 10^5$  кл./200 мкл ФСБ инкубировали с моноклональными антителами в течение 15 мин в темноте при комнатной температуре. Измерения проводили с использованием проточного цитометра FC 500 («Beckman Coulter»).

**Иммуноцитохимический метод окрашивания клеток.** Клетки тщательно отмывали в ФСБ и инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре с первичными антителами: мышинными МАТ к внутриклеточному (5B5) маркеру фибробластов («Abcam», Англия), коллагену III типа («Beckman Coulter»). Визуализацию образовавшихся комплексов «антиген—антитело» проводили с использованием набора LSAB+System-HRP («Dako», США) согласно инструкции производителя. Экспрессию маркеров оценивали с помощью инвертированного микроскопа «Axiovert 200» («Carl Zeiss»).

**Анализ секреции сосудистого эндотелиального фактора роста культурами МСК ЖТ.** Образцы кондиционированной среды (супернатанты) от всех культур клеток собирали в пробирки и замораживали при температуре -20°C (-70°C для хранения более 3 мес) для последующего анализа содержания в них сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для анализа секреции сосудистого эндотелиального фактора роста культурами МСК ЖТ использовали набор для ИФА VEGF человека («R&D Systems») в соответствии с рекомендациями изготовителя.

**Оценка специфических маркеров фибробластов по внутриклеточной экспрессии мРНК в различных культурах клеток.** Для проведения молекулярного анализа методом обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) были выбраны следующие маркерные гены — COL3A1 (коллаген III типа) и MMP1 (металлопротеиназа-1 либо коллагеназа фибробластов). Клеточная культура остеосаркомы человека — NOS — выбрана в качестве положительного контроля для оценки экспрессии мРНК

коллагена III типа и металлопротеиназы-1 в изучаемых образцах. Выделение РНК проводили с использованием коммерческого набора «RNeasy Mini Kit» («Qiagen», США). Спектрофотометрическое определение качества и количества РНК осуществляли на спектрометре «GeneQuant» (Швеция). При этом оценивали примесь белков по соотношению поглощения ультрафиолетового света с длиной волны 260 нм (для нуклеиновых кислот) и 280 нм (для белков) и примесь углеводов по соотношению 260/230. Образец суммарной РНК считали чистым при значении показателей более 1,8.

Метод обратной транскрипции заключается в синтезе комплементарных цепочек ДНК (кДНК), в качестве матрицы используется выделенная РНК. Для этого к пробе, содержащей 100 нг—5 мкг выделенной РНК, добавляли 1 мкл 0,2 мкг/мкл случайных праймеров («Random Hexamer»). Объем образца доводили до 12,5 мкл дистиллированной водой, быстро перемешивали и инкубировали при 65°C в течение 5 мин для деградации вторичной структуры молекул нуклеиновой кислоты. К охлажденной пробе добавляли смесь компонентов:

5X reaction buffer for Reverse Transcription — 4 мкл;

RNase Inhibitor (40 МЕ/мкл) — 0,5 мкл;

dNTP Mix, 10 ммоль каждого — 2 мкл (1 ммоль конечная концентрация);

M-MuLV Reverse Transcriptase (20 МЕ/мкл) — 2 мкл.

Реакционную смесь перемешивали и инкубировали в амплификаторе в течении 10 мин при 25°C, 60 мин при 45°C и 10 мин при 70°C.

Для постановки ОТ-ПЦР использовали праймеры к коллагену III типа и металлопротеиназе I типа («Прайм-Тех», Беларусь) (табл. 1). Основу реакционной смеси составлял TaqMan Universal PCR Master Mix («Applied Biosystems», Россия), в состав которого входил фермент урацил-N-гликозилаза (UNG AmpErase), позволяющий предотвратить повторную реамплификацию продуктов при перекрестной контаминации продуктов ПЦР. К 2x TaqMan Master Mix добавляли смесь праймеров (40 ммоль) и пробы (200 ммоль), доводили объем H<sub>2</sub>O до 20 мкл. Для постановки ОТ-ПЦР 5 мкл кДНК исследуемых образцов добавляли к 20 мкл реакционной смеси. Для нормализации возможных вариаций в количестве и качестве РНК в качестве референс-гена, экспрессируемого на постоянном уровне во всех экс-

периментальных образцах, применяли ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Амплификацию и уровень экспрессии гена определяли с использованием прибора и программного обеспечения iCycler («BioRad», США).

Для статистической обработки данных применяли прикладной программный пакет STATISTICA 6.0. Проверку статистических гипотез о виде распределения количественных признаков осуществляли на основании критерия Шапиро—Уилка. Результаты представлены в формате Me [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения динамики изменения показателя в исследуемых группах использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. При сравнении показателей в независимых группах применяли U-тест Манна—Уитни. Различия считали достоверными при P<0,05 [13].

### Результаты и обсуждение

В ходе микроскопического анализа роста клеток уже в первые дни культивирования выявлены значительные изменения морфологии нестимулированных МСК и МСК, культивируемых в среде с ростовыми факторами (рис. 1), характер которых зависел от используемого протокола культивирования.

В конфлюэнтных культурах нестимулированных МСК из-за неравномерного роста клеток (типичного для пассируемых культур ранних пассажей) наблюдалось увеличение числа и размеров зон гиперконфлюэнтности, разделенных участками с низкой плотностью клеток. Пролиферативный потенциал был снижен за счет контактного торможения, но протекающие процессы деления клеток отмечались визуально на протяжении всего времени культивирования. В культурах преобладали крупные распластанные клетки фибробластно-подобной морфологии, с четким ядром и ядрышками, развитым цитоскелетом. В гиперконфлюэнтных участках из-за плотного контакта клеток их размер был значительно меньше, и они приобретали веретеновидную форму (см. рис. 1, а).

Клетки, культивируемые согласно протоколу, выбранному в качестве прототипа, формировали более равномерный слой со специфическим взаимно параллельным расположением веретеновидных клеток на поверхности культурального пластика. К концу 1-й недели культивирования происходило значительное изменение морфологии клеток: отмечалось утончение

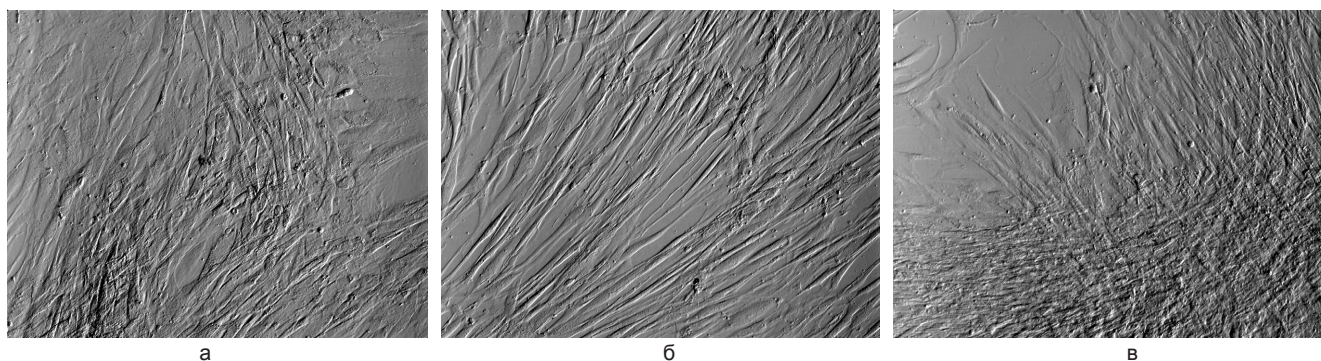


Рис. 1. Нестимулированные МСК ЖТ (а) и МСК, культивируемые в условиях направленной дифференцировки в фибробласты (б — протокол-прототип, в — разработанный протокол) на 7-е сутки культивирования. Ув. 100

и удлинение псевдоподий клеток, увеличение грануляции цитоплазмы (см. рис. 1, б). Низкий пролиферативный потенциал клеток и гибель их небольшого количества в бессывороточных условиях культивирования приводили к снижению плотности клеток в культуре. На заключительном этапе дифференцировки (10—14 сут культивирования) наблюдалось снижение степени адгезии клеток к пластику, что обуславливало спонтанное или механическое открепление небольших участков монослоя конфлюэнтной культуры. На 14-е сутки культивирования культуры нестимулированных МСК и клеток, подвергшихся направленной дифференцировке в фибробласты, были сняты с поверхности культурального пластика для фенотипического и молекулярно-генетического исследования экспрессии тканеспецифических маркеров.

В ходе культивирования, согласно разработанному способу дифференцировки, происходило значительное увеличение плотности культуры, при этом численность клеток продолжала нарастать, несмотря на отсутствие свободного пространства на поверхности культурального пластика (см. рис. 1, в). На 6—8-е сутки культивирования наблюдалась полная потеря адгезивных свойств клеток и открепление гиперконфлюэнтной культуры крупными конгломератами от пластика. По причине снижения жизнеспособности открепившихся клеток и образования ими крупных агрегатов время культивирования было уменьшено до 8 сут. Снятие культуры не требовало дополнительной ферментативной обработки.

По окончании экспериментов по направленной дифференцировке МСК в фибробласты проведено сравнение фенотипа нестимулированных МСК и клеток, культивируемых двумя различными способами в течение 8—14 сут в присутствии 2 коктейлей факторов роста — FGF $\beta$ , EGF, TGF $\beta$ 1 (прототип) и FGF $\beta$ , EGF, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 3 и 0,9% человеческой сыворотки (предлагаемый способ), как показано в табл. 2.

После культивирования МСК ЖТ в условиях направленной *in vitro* дифференцировки в фибробласты согласно протоколу-прототипу наблюдалось снижение количества клеток CD90+ на 21,4%, разработанному способу — на 89,7% ( $P < 0,01$ ), а также отмечалось снижение степени экспрессии основного маркера МСК CD90 по сравнению с недифференцированными МСК (рис. 2).

Следует отметить, что в культуре клеток, культивируемых в условиях направленной дифференцировки в фибробласты, наблюдалось также снижение интенсивности флуоресценции моноклональных антител CD105, CD44 и с CD119<sup>high</sup> до CD119<sup>low</sup>, что может характеризовать степень экспрессии характерных для МСК маркеров и, следовательно, изменение фенотипа и функции клеток. По уровню маркера CCR7 во всех культурах МСК ЖТ сохранялась стабильно высокая клеточная миграционная способность. В отношении остальных маркеров различий в уровнях экспрессии не наблюдалось.

На рис. 3 представлены результаты иммуноцитохимического исследования экспрессии нестимулированных МСК и МСК, культивируемых согласно заявленному способу направленной дифференцировки, специфических маркеров фибробластов (внутриклеточный маркер фибробластов и коллаген III типа). Установлена экспрессия данных маркеров как в контрольных культурах, так и в МСК ЖТ, культивируемых в присутствии ростовых факторов. При этом наблюдалось более интенсивное окрашивание клеток, культивируемых в дифференцировочных условиях, за счет высокой плотности клеточных культур.

Исследования секреции сосудистого эндотелиального фактора роста показали, что МСК ЖТ ранних пассажей обладают высокой секреторной активностью в отношении VEGF. Так, уровни продукции VEGF первичной культурой МСК ЖТ составили 2406 [1732; 3121] пг/мл в пересчете на 10<sup>5</sup> клеток. При культиви-

Таблица 1

## Характеристика праймеров

| Исследуемый ген                 | Последовательность праймера (5'—3')                      | Последовательность пробы (5'—3') |
|---------------------------------|--|----------------------------------|
| COL3A1 (коллаген III типа)      | F-CCCCTATTATTTTGGCACAACAG<br>R-AACGGATCCTGAGTCACAGACA    | ATGTTCCCATCTTGGTCAGTCSTATGCG     |
| MMP1 (металлопротеиназа I типа) | F-CGGTTTTTCAAAGGGAATAAGTACT<br>R-TCAGAAAGAGCAGCATCGATATG | AATGTGCTACACGGATACCCCAAGGACA     |

Таблица 2

## Экспрессия CD маркеров МСК в условиях направленной дифференцировки в фибробласты

| Культура МСК ЖТ 2-го пассажа | Количество клеток, %  |                      |                      |                      |                      |                   |                    |                   |                     |                     |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
|                              | CD90                  | CD105                | CD44                 | CD119                | CCR7                 | CD45              | CD31               | CD34              | HLA-ABC             | HLA-DR              |
| Нестимулированная            | 98,1<br>[96,9; 99,1]  | 97,1<br>[93,8; 98,2] | 99,4<br>[99,0; 99,9] | 91,5<br>[87,6; 96,7] | 91,3<br>[87,0; 96,1] | 0,5<br>[0,3; 0,9] | 0,4<br>[0,3; 0,8]  | 0,1<br>[0,0; 0,3] | 98<br>[95,0; 98,9]  | 0,09<br>[0,01; 0,2] |
| Протокол-прототип            | 76,7<br>[0,01; 0,2]   | 82,1<br>[0,01; 0,2]  | 90,3<br>[0,01; 0,2]  | 78,5<br>[0,01; 0,2]  | 85,2<br>[0,01; 0,2]  | 0,3<br>[0,1; 0,2] | 0,7<br>[0,3; 1,1]  | 1,6<br>[1,1; 2,2] | 96,1<br>[0,01; 0,2] | 0,1<br>[0,03; 0,2]  |
| Разработанный способ         | 8,4***<br>[0,01; 0,2] | 85,5<br>[0,01; 0,2]  | 86,8<br>[0,01; 0,2]  | 86,2<br>[0,01; 0,2]  | 81,7<br>[0,01; 0,2]  | 1,7<br>[0,1; 0,2] | 1,14<br>[0,9; 2,2] | 0,4<br>[0,2; 0,9] | 97,3<br>[0,01; 0,2] | 0,8<br>[0,6; 1,9]   |

\*Достоверность различий показателей по сравнению с нестимулированной культурой МСК ЖТ 2-го пассажа ( $P < 0,01$ ).

\*\*Достоверность различий показателей по сравнению с культурой МСК ЖТ 2-го пассажа, дифференцированной по протоколу-прототипу ( $P < 0,01$ ).

ровании в условиях направленной дифференцировки в фибробласты секреция VEGF культурами МСК увеличивалась и составила 5151 [4613; 5987] пг/мл на  $10^5$  клеток ( $P < 0,01$ ).

Учитывая, что VEGF является ключевым ангиогенным фактором, который активирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость кровеносных сосудов и стимулирует ангиогенез, можно предположить, что способность МСК к продукции данного фактора будет способствовать васкуляризации трансплантатов на основании МСК.

Для оценки уровня экспрессии мРНК генов коллагена III типа и MMP1 использовали нативные культуры МСК 2-го пассажа и первичной культуры, МСК 2-го пассажа, культивируемых в условиях направленной дифференцировки в фибробласты по разработанному способу.

Молекулярный анализ экспрессии мРНК был проведен с использованием метода ОТ-ПЦР, основанного на использовании флуоресцентных красителей, что позволяет с высокой чувствительностью регистрировать флуоресцентный сигнал, коррелирующий с количеством исследуемой мишени (ДНК или кДНК) в образце.

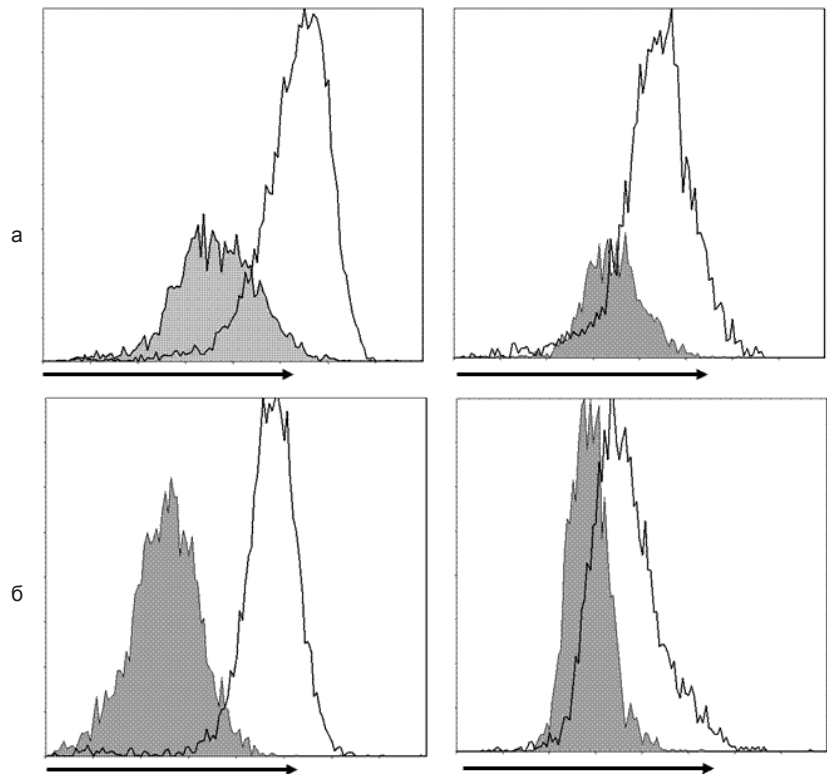
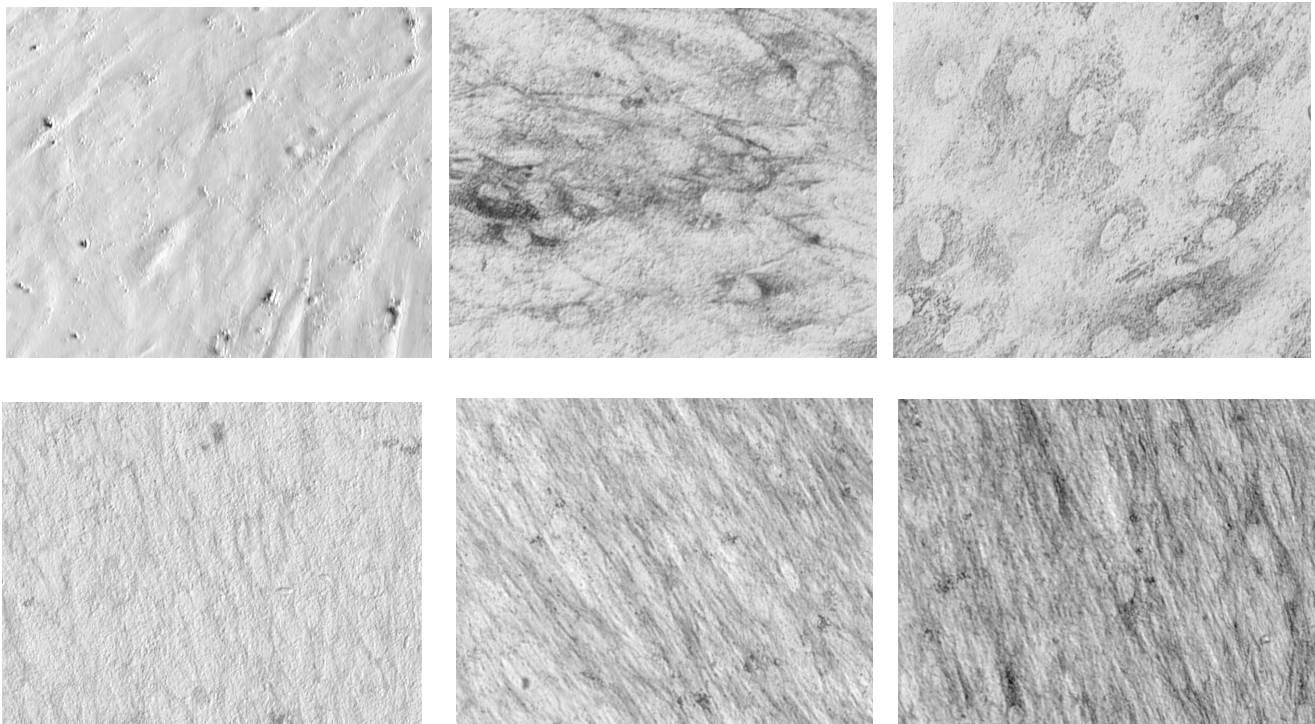


Рис. 2. Экспрессия маркеров стволовых клеток CD90 и CD105 нестимулированными МСК (светлые гистограммы) и МСК, культивируемыми в условиях направленной дифференцировки в фибробласты (серые гистограммы): а — по протоколу-прототипу; б — по разработанному способу



Контроль

а

б

Рис. 3. Экспрессия нестимулированными МСК (верхний ряд) и МСК, культивируемыми в условиях направленной дифференцировки в фибробласты (нижний ряд), внутриклеточного маркера фибробластов (а) и коллагена III типа (б). Ув. 100

**Относительный уровень экспрессии мРНК коллагена III типа и MMP1 в нестимулированных МСК ЖТ и МСК ЖТ, культивируемых в условиях дифференцировки в фибробласты**

| Исследуемый ген                 | Первичная культура МСК ЖТ | МСК ЖТ 2-го пассажа | МСК ЖТ 2-го пассажа (разработанный способ дифференцировки) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------|--|
| COL3A1 (коллаген III типа)      | 139 [137,8; 150,1]        | 10,9 [8,5; 11,2]*   | 480,1 [478,4; 487,3]***                                    |
| MMP1 (металлопротеиназа I типа) | 5,8 [5,0; 6,1]            | 1,2 [1,1; 2,1]*     | 40,3 [31,4; 44,8]***                                       |

\*Достоверность различий показателей по сравнению с первичной культурой МСК ЖТ (P<0,01)

\*\*Достоверность различий показателей по сравнению с культурой МСК ЖТ 2-го пассажа (P<0,01).

Согласно данным, представленным в табл. 3, мРНК коллагена III типа и металлопротеиназы I типа экспрессируются в культуре МСК ЖТ 2-го пассажа на низком уровне (P<0,01) и составляют 10,9 [8,5; 11,2] и 1,2 [1,1; 2,1] соответственно, тогда как на уровне первичной культуры уровень экспрессии значительно выше — 139 [137,8; 150,1] и 5,8 [5,0; 6,1] соответственно, что, по-видимому, обусловлено гетерогенностью первичных культур МСК и возможной примесью фибробластов.

Определение экспрессии данных генов в МСК, культивируемые в предложенной дифференцировочной среде, показало увеличение уровня экспрессии мРНК коллагена III типа в 44 и 3,5 раза (P<0,01) по сравнению со 2-м пассажем и первичной культурой МСК соответственно. Сходные данные получены и при оценке уровня экспрессии мРНК MMP1 в коммитированных в направлении фибробластов МСК. Относительный уровень экспрессии MMP1 в данном случае увеличился в 33,6 раза по сравнению со 2-м пассажем МСК и в 7 раз — по сравнению с первичной культурой (P<0,01).

Повышение относительного уровня экспрессии мРНК коллагена III типа до 480,1 [478,4; 487,3] и MMP1 — до 40,3 [31,4; 44,8] при культивировании МСК 2-го пассажа в среде с FGFβ, EGF, TGFβ1, TGFβ3 и 0,9% человеческой сыворотки свидетельствует о коммитировании МСК, культивируемых в данных условиях, в направлении фибробластов.

При этом относительно первичной культуры МСК ЖТ динамика нарастания экспрессии MMP1 по сравнению с коллагеном III типа на молекулярном уровне свидетельствует о большей способности культивируемых в дифференцировочной среде МСК ЖТ к ремоделированию соединительной ткани, чем к ее структуризации.

### Выводы

1. Разработанный способ направленной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека позволяет сократить время культивирования до 6—7 сут, получить равномерный активный рост клеточной культуры с высоким пролиферативным потенциалом.

2. Результаты исследования экспрессии поверхностных маркеров указывают на достоверное изменение фенотипа полученной в процессе дифференцировки клеточной культуры фибробластов за счет значительного снижения (на 89,7%) основного маркера мезенхимальных стволовых клеток жировой тка-

ни CD90. Снижение интенсивности флюоресценции моноклональных антител CD105, CD44 и с CD119<sup>high</sup> до CD119<sup>low</sup> также может характеризовать степень экспрессии характерных для мезенхимальных стволовых клеток маркеров и, следовательно, изменение фенотипа и функции клеток. Во всех культурах установлено сохранение высокой клеточной миграционной способности мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани по уровню маркера CCR7.

3. Выявлено, что способностью экспрессировать специфические маркеры фибробластов (внутриклеточный маркер фибробластов и коллаген III типа) обладает как первичная культура мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, так и культуры клеток, коммитированные в направлении фибробластов. Более интенсивное окрашивание клеток, культивируемых в дифференцировочных условиях, происходит за счет более высокой плотности клеточных культур.

4. Васкуляризация трансплантатов — одно из необходимых условий их приживления, поэтому выявленная высокая способность культур мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани к продукции VEGF подтверждает перспективность их использования в качестве источника клеточного материала для трансплантации при пластических операциях на передней брюшной стенке.

5. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в присутствии коктейля факторов роста (FGFβ, EGF, TGFβ1, TGFβ3 и 0,9% человеческой сыворотки) приводит к изменению функциональных свойств клеток в виде достоверного (P<0,01) роста уровня экспрессии мРНК коллагена III и металлопротеиназы I типа, что может позитивно влиять как на структуризацию, так и на ремоделирование соединительной ткани. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, подвергнутые направленной дифференцировке, могут быть использованы в составе биологического трансплантата в качестве клеточных активаторов для улучшения метаболизма и структуры синтезируемой *in vivo* соединительной ткани.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей.— Л., 1984.
2. Бозо И. Я., Деев Р. В., Пинаев Г. П. // Цитология.— 2010.— Т. 52, № 2.— С. 99—109.
3. Быков В. Л. Цитология и общая гистология.— М., 2002.— С. 286—291.
4. Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. Р. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.— 2009.— Т. IV, № 3.— С. 68—70.



5. Новицкий В. В., Шахова В. П., Хлусова И. А., Дамбаева Г. Ц. Введение в методы культуры клеток, биоинженерия органов и тканей.— Томск, 2004.

6. Зорина А. И., Бозо И. Я., Зорин В. Л. и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.— 2011.— Т. VI, № 2.— С. 15—26.

7. Mizuno H. // J. Nippon. Med. Sch.— 2009.— Vol. 76, № 2.— P. 56—66.

8. Кирик В. М., Бутенко Г. М. // Журн. АМН Украины.— 2010.— Т. 16, № 4.— С. 576—604.

9. Zhou D. H., Huang S. L., Wu Y. F., et al. // Zhonghua Er Ke Za Zhi.— 2003.— Vol. 41, № 8.— P. 607—610.

10. Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H., et al. // Tissue Engineering.— 2001.— Vol. 7, № 2.— P. 211—228.

11. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. // Stem Cells.— 2007.— Vol. 25, № 11.— P. 2739—2749.

12. <http://www.wipo.int/patentscope/WO2009155334>.

13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.— М., 2002.

Поступила 16.09.11.

#### CHARACTERISTICS OF MESENCHYMAL STEM CELLS OF HUMAN FAT DIFFERENTIATED IN FIBROBLASTIC DIRECTION

V. G. Bogdan, M. M. Zafranskaya, S. S. Bagatka, M. Yu. Yurkevich, Yu. M. Gain, Yu. E. Demidchik

**Objective.** To develop a technique for differentiating the mesenchymal stem cells of human fat (MSC HF) in the fibroblastic direction changing the cell functional state and assessing their application within the biological transplant.

**Materials and methods.** The MSC HF samples taken in five patients with post-operative ventral hernias of a large size were studied. Cultural methods, flow cytometry, microscopy, immune-cytochemical and immune-enzyme assays, reverse transcriptase polymerase chain reaction, quantitative polymerase chain reaction in real time, statistical analysis were applied.

**Results.** The MSC HF samples culturing in presence of the growth factors (FGF $\beta$ , EGF, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 3, and 0.9% human serum) cocktail was determined to lead to the cell functional characteristics changing declared by a reliable growth of the collagen III mRNA and matrix metal proteinase 1 expression and a higher ability to produce the growth factor of vascular endothelium. The method developed allows reduce the culturing duration and provide an even active growth of the cell culture. The most intensive staining in response to the specific markers (intracellular marker of fibroblasts and collagen III) of fibroblasts in the cells cultured under the differentiation conditions was found to occur due the cellular culture higher density. The phenotype of the cellular culture obtained during the differentiation process was determined to be changed because of a significant reduction (by 89.7%) of the MSC HF main marker CD90, of the monoclonal antibodies CD105, CD44 fluorescence intensity reduction as well as of the CD119<sup>high</sup> lowering to CD119<sup>low</sup>, the MSC HF high cellular migration capacity by the CCR7 level remaining intact.

**Conclusion.** Differentiation in the fibroblastic direction applying the technique developed leads to the MSC HF functional state changing allowing their application as cellular activators in the biological transplants for improving metabolism and the structure of the connective tissue synthesized in vivo.

**Key words:** mesenchymal stem cells of human fat, differentiation, collagen, matrix metal proteinase.

**Адрес для корреспонденции:**

Богдан Василий Генрихович.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220036, г. Минск, ул. П. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 208-68-87.

В. А. КРАСНОБАЕВ, А. К. УСОВИЧ, И. А. ПЕТЬКО

## ВОЗРАСТНЫЕ ЖЕЛЕЗИСТО-СТРОМАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Выявить изменения в железисто-стромальных отношениях в простате человека, происходящие в процессе возрастной инволюции органа.

**Материал и методы.** Проведено исследование 80 препаратов простат мужчин 36—83 лет.

**Результаты.** Для простаты мужчин в возрасте 36—60 лет характерно статистически достоверное увеличение удельного объема железистого эпителия и уменьшение удельного объема мышечной ткани. В возрасте 61—74 лет удельный объем железистой паренхимы в целом достоверно уменьшается. В старческом возрасте (75 лет и старше) в среднем для органа в сравнении с возрастом 61—74 лет вдвое уменьшаются удельные объемы мышечной ткани и эластических волокон. У некоторых мужчин 50 лет структура железистой паренхимы и мышечно-соединительнотканной стромы простаты не отличается от таковой у 30-летних, и наоборот, у молодых мужчин гистологическая картина соответствует состоянию органа в пожилом возрасте.

**Заключение.** На протяжении 36—60 лет наиболее ярко проявляются индивидуальные особенности строения простаты. Общая тенденция структурных изменений в простате мужчин пожилого возраста — это атрофия желез

и склеротические процессы в соединительнотканно-мышечной строме. В старческом возрасте процессы атрофии желез и склероза в строме в сравнении с предыдущим возрастным периодом еще более выражены. Характер инволюционных изменений гистоструктуры простаты позволяет предположить, что инволюция органа идет от околососудистых зон. Процессы возрастной инволюции протекают вне строгой фиксированности к возрасту мужчины и носят сугубо индивидуальный характер.

**Ключевые слова:** простата, железисто-стромальные отношения, инволюция.

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) остается одним из наиболее распространенных заболеваний среди мужчин пожилого возраста [6]. Для установления четкой картины этиопатогенеза ДГП необходимо изучение развития и строения данного органа в разные возрастные периоды [9]. Процессы инволюции сопровождаются значительными изменениями в структуре органа. С возрастом происходит снижение уровня кровоснабжения простаты [7], что приводит к изменению структуры соединительной и мышечной ткани [4, 5, 8]. Результатом этого процесса является снижение сократительной и эвакуаторной способности органа, стаз секрета, что, по мнению некоторых исследователей, приводит к возникновению конкрементов [1—3].

Целью исследования явилось выявление изменений в железисто-стромальных отношениях в проста-

те человека, происходящих в процессе возрастной инволюции органа.

### Материал и методы

В исследование были включены 45 простат трупов мужчин 2-го периода зрелого возраста (36—60 лет), 23 простаты трупов мужчин пожилого возраста (61—74 года) и 12 простат трупов мужчин старческого возраста (75 лет и старше). Все мужчины погибли в результате случайных причин. Исследования выполняли на субтотальных срезах всех долек органа. Использовали общегистологические окраски гематоксилином и эозином, галлоцианином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Коллагеновые, ретикулярные волокна и мышечную ткань окрашивали азокармином по Гейденгайну, эластические волокна — фукселином по Харту. Морфометрическое исследование проводили на микроскопе «Leica-3500» с фотовидеосистемой и компьютерной обработкой данных.

### Результаты и обсуждение

Для 2-го периода зрелого возраста характерно статистически достоверное увеличение удельного объема железистого эпителия для нижнезадней, нижнелатеральной и верхнемедиальной долек ( $P < 0,001$ ) и для медиального участка нижнезадней дольки ( $P < 0,05$ ). В среднем в простате наблюдалось увеличение удельного объема железистого эпителия на 24% по сравнению с предыдущим периодом наивысшей функциональной активности органа (22—35 лет). Это обусловлено значительным увеличением размеров просветов концевых отделов желез вследствие их кистозного расширения при параллельном снижении доли эпителия, что является следствием его атрофии. После 50 лет в значительном числе концевых отделов желез отмечалось уплощение эпителия. Ядра таких клеток расположены ближе к базальной мембране. Только в 1 из препаратов (мужчина 58 лет) обнаружены участки простаты, в которых структура желез и состояние их эпителия существенно не отличались от таковой у мужчин 1-го периода зрелого возраста. Кроме того, на нескольких препаратах мужчин 37—38 лет в простате обнаружено формирование узлов доброкачественной гиперплазии. По этой причине такие органы не учитывались при анализе возрастных особенностей структуры соединительной ткани и мышечно-железистых комплексов.

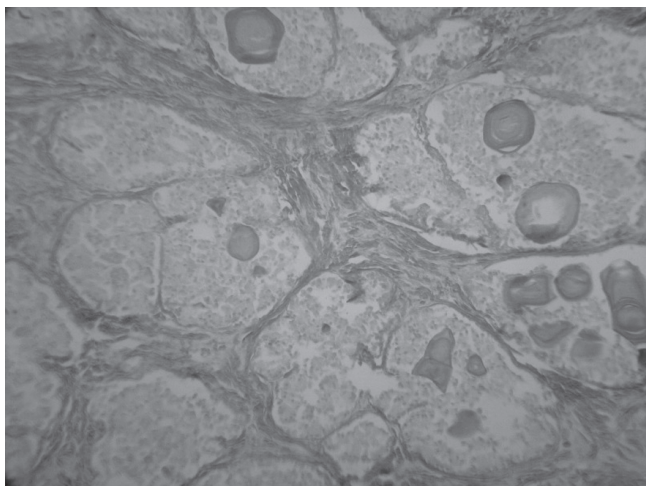
На фоне постепенно нарастающей атрофии желез происходило заметное преобразование соединительной и мышечной тканей органа. В сравнении с 1-м периодом зрелого возраста в течение 2-го периода в среднем в простате вдвое, а в верхнемедиальной дольке и средней части нижнезадней дольки втрое снижен удельный объем гладкой мышечной ткани ( $P < 0,001$ ). Постепенно уменьшалось количество и толщина пучков миоцитов, ориентированных строго продольно, циркулярно и радиально по отношению к концевым отделам желез и их выводным протокам. Гладкомышечные клетки приобретали беспорядочное расположение главным образом на периферии железистых долек. Вокруг концевых отделов желез наблюдалось

тотальное истончение пучков гладких миоцитов. Вследствие уменьшения плотности расположения миоцитов в околожелезистой строме, в просветах концевых отделов желез всех частей простаты увеличено количество и диаметр конкрементов (рисунок, а).

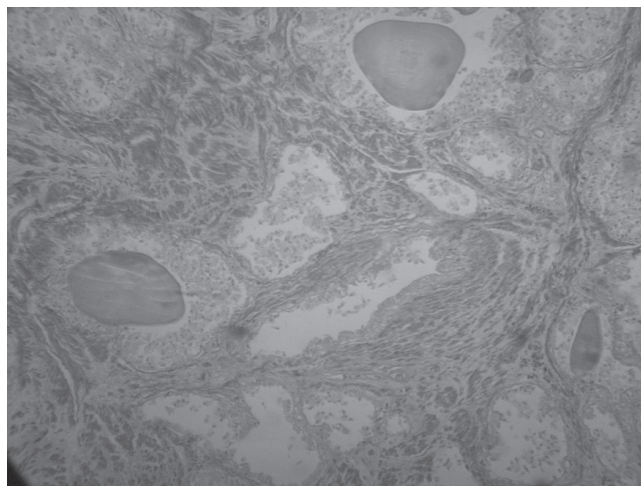
В передней фиброзно-мышечной строме органа более разреженно и в меньшем количестве, чем в предыдущий возрастной период, расположены поперечно-полосатые мышечные волокна. Увеличение доли коллагеновых и ретикулярных волокон статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) только для передней фиброзно-мышечной стромы и в среднем для органа. Проявляется компенсаторная реакция соединительной ткани в виде уменьшения количества миоцитов — в парауретральной железистой зоне в 1,5 раза (в верхнемедиальной дольке и средней части нижнезадней дольки — в 2) ( $P < 0,05$ ) увеличивается доля эластических волокон. Волокна расположены неравномерно, с возрастом в них нарастают утолщение и фрагментация.

В передней фиброзно-мышечной строме органа на 60% возрастала доля клеток и основного вещества соединительной ткани ( $P < 0,001$ ). Как правило, это околососудистые участки стромы. В нижнезадней, нижнелатеральной и переднемедиальной дольках простаты удельные объемы клеток и основного вещества соединительной ткани снижены вдвое ( $P < 0,001$ ). Лимфоидная инфильтрация вокруг начальных отделов желез, содержащих простатические тельца и конкременты, более выражена в верхнемедиальной дольке и средней части нижнезадней дольки органа. Вокруг конечных отделов выводных протоков желез всех долек простаты выявлялись участки лимфоидной инфильтрации разной площади без четких наружных границ.

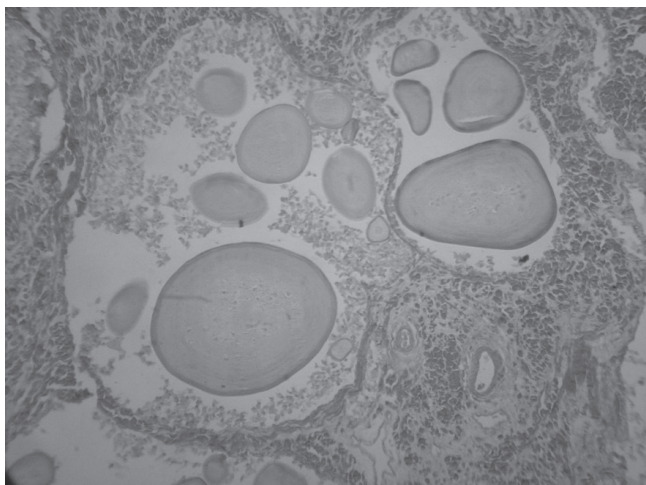
На препаратах простаты трупов мужчин пожилого возраста чаще наблюдались узлы доброкачественной гиперплазии. В данном возрасте в неизменных гиперплазией отделах простаты различия желез нижнезадней, нижнебоковой и переднемедиальной долек органа менее выражены, чем во 2-м периоде зрелого возраста. Как и в предыдущем возрастном периоде (36—60 лет), в простате мужчин 61—74 лет отмечены значительные индивидуальные различия микроструктуры компонентов железистой паренхимы, соединительной и мышечной тканей. В концевых отделах желез простаты выявлены участки высокого цилиндрического эпителия, постепенно превращающегося в низкий кубический, а затем в плоский. Уменьшены размеры концевых отделов желез, количество складок и выростов эпителия. Простатические тельца небольших размеров встречались в железах всех долек органа (рисунок, б). Удельный объем железистой паренхимы в целом в простате достоверно ( $P < 0,001$ ) меньше: более чем в 3 раза по сравнению с 1-м периодом зрелого возраста и почти в 2 раза — в сравнении с предыдущим (36—60 лет) возрастным периодом. Процессы атрофии желез сопровождались существенной трансформацией стромы органа. В сравнении со 2-м периодом зрелого возраста, удельный объем мышечной ткани



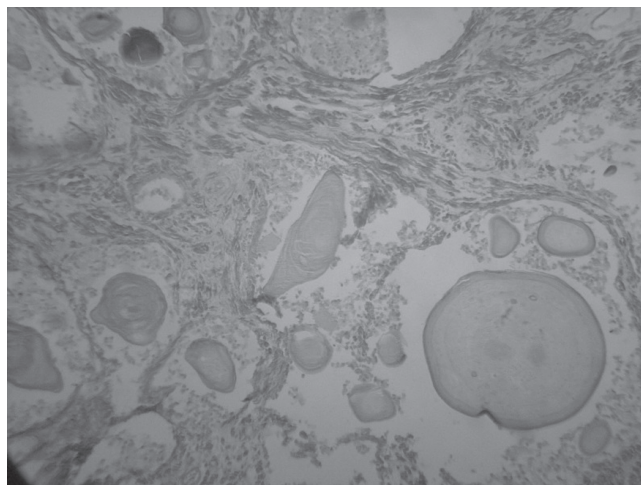
а



б



в



г

Простатические тельца и конкременты в концевых отделах простатических желез: а — мужчина 44 лет; б — мужчина 61 года; в — мужчина 78 лет; г — мужчина 82 лет. Окраска азокармином по Гейденгайну. Ув. 25, ок. 12,5

снижен в 2 раза ( $P < 0,001$ ). При этом доля мышечной ткани в простате мужчин 61—74 лет не превышала 20% от ее доли в период наивысшей функциональной активности органа (22—35 лет). Уменьшена плотность расположения миоцитов в пучках, толщина пучков. В передней фиброзно-мышечной строме органа располагались единичные поперечно-полосатые мышечные волокна. Структурные изменения компонентов соединительной ткани имели некоторые локальные различия. В сравнении с предыдущим возрастным периодом в нижнезадней и нижнебоковой долях более чем вдвое возрастала доля коллагеновых, ретикулярных волокон, клеток и основного вещества, а доля эластических волокон снижалась в таком же объеме при  $P < 0,001$ . В переднемедиальной доле и медиальном участке нижнезадней доли удельный объем коллагеновых и ретикулярных волокон увеличен в 3 раза. Снижение доли эластических волокон и повышение доли клеток и основного вещества соединительной ткани было статистически достоверно ( $P < 0,01$ ), но выражено меньше (в 1,5 раза). В верхнемедиальной доле и средней части нижнезадней доли отмечено снижение доли эластических волокон (более чем

в 3 раза). В передней фиброзно-мышечной строме органа увеличение удельного объема коллагеновых и ретикулярных волокон сопровождалось уменьшением такового для эластических волокон, клеток и основного вещества ( $P < 0,001$ ).

Во всех долях простаты отмечалось набухание, утолщение и фрагментация коллагеновых и эластических волокон. Эластические волокна концентрировались внутри долек вокруг участков желез, не имеющих признаков атрофии эпителия. Вокруг расширенных с участками атрофии эпителия концевых отделов желез располагались участки лимфоидной инфильтрации разной площади.

Микроскопически структура разных участков органа мужчин старческого возраста, исключая участки доброкачественной гиперплазии, представляла собой картину атрофии желез и склероза в строме. Удельный объем железистой паренхимы, даже в сравнении с этим показателем для пожилого возраста, в нижнезадней, нижнебоковой и переднемедиальной долях снижен почти вдвое. Наряду с мелкими, атрофичными железами, выстланными уплощенным эпителием, в простате мужчин старше 75 лет встречались небольшие очаги эпителия, способного к секреции. В некото-

рых случаях просвет желез, окруженных склерозированной стромой, расширенных концевых отделов заполнен простатическими тельцами (рисунок, в, г). В стенках выводных протоков таких участков желез при наличии единичных миоцитов повышалось количество извитых, коротких, имеющих разную толщину, эластических волокон. Выраженные пучки гладкой мышечной ткани как таковые здесь не наблюдались.

В старческом возрасте по сравнению с возрастом 61—74 лет вдвое уменьшались удельные объемы мышечной ткани и эластических волокон. В нижнезадней, нижнебоковой и переднемедиальной долях более 80%, а в передней фиброзно-мышечной строме простаты — более 85% объема составляли коллагеновые, ретикулярные волокна, клетки и основное вещество соединительной ткани. Наличие в стро-ме не волоконных компонентов соединительной ткани не превышало 9%. При этом удельная доля клеток и основного вещества соединительной ткани в нижнезадней, нижнебоковой и переднемедиальной долях повышалась ( $P < 0,001$ ), а в передней фиброзно-мышечной строме простаты понижалась. В целом для простаты мужчин старческого возраста характерно наличие лишь небольших по площади участков лимфоидной инфильтрации вокруг периуретральных участков выводных протоков желез.

Таким образом, процессы возрастной инволюции в простате не зависят от возраста мужчин и носят сугубо индивидуальный характер.

### Выводы

1. В течение 2-го периода зрелого возраста наиболее ярко проявляются индивидуальные особенности строения простаты. У некоторых мужчин 50 лет структура железистой паренхимы и мышечно-соединительнотканной стромы простаты не отличалась от таковой у 30-летних мужчин, а у других, наоборот, уже в 39 лет гистологическая картина соответствовала состоянию органа в пожилом возрасте. Поэтому не удалось выявить четких закономерностей гистоструктуры органа и мышечно-железистых отношений в простате человека во 2-м периоде зрелого возраста.

2. Общая тенденция (исключая развитие доброкачественной гиперплазии) структурных преобразований в простате мужчин пожилого возраста — это атрофия желез и склеротические процессы в соединительнотканно-мышечной строме.

3. В старческом возрасте процессы атрофии желез и склероза в строме в сравнении с предыдущим возрастным периодом еще более выражены.

4. Характер изменений гистоструктуры простаты позволяет предположить, что инволюция органа идет

от околососудистых зон. Причиной этого, по-видимому, является повышение гидродинамической нагрузки на венозное русло простаты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арнольди Э. К. *Хронический простатит*.— Ростов н/Д, 1999.
2. Крупин В. Н. *Еще раз о камнях предстательной железы: Материалы X Рос. съезда урологов*.— М., 2002.— С. 286—287.
3. Молочков В. А., Ильин И. И. *Хронический уретрогенный простатит*.— М., 1998.
4. Остапченко В. И., Рублев В. С. // *Вопросы морфологии соединительной ткани / Под ред. В. П. Бисярина и др.*— 1973.— С. 88—91.
5. Серебряков Г. И., Остапченко В. И., Рублев В. С. // *Вопросы морфологии соединительной ткани / Под ред. В. П. Бисярина и др.*— 1973.— С. 84—87.
6. Туктинский О. Л., Калинин С. Н. *Заболевания предстательной железы*. — СПб., 2006.
7. Урусбамбетов А. Х. // *Морфология*.— 1993.— Т. 105, № 11—12.— С. 43—47.
8. DeMarzo A. M., Coffey D. S., Nelson W. G. // *J. Urol.*— 1999.— Vol. 40.— P. 1168—1173.
9. Prakash K., Pirozzi G., Elashoff M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2002.— Vol. 99, №11.— P. 7598—7603.

Поступила 21.09.11.

#### AGE-DEPENDENT GLANDULAR-STROMAL CHANGES IN HUMAN PROSTATE

V. A. Krasnobayev, A. K. Usovich, I. A. Petko

**Objective.** To detect changes in the glandular-stromal relationships in human prostate during organ age involution.

**Materials and methods.** Eighty 36—83 year old men's prostate samples were examined.

**Results.** It was determined that in the age of 36—60 years the prostate glandular epithelium specific volume increased and the muscular tissue specific volume reduced reliably. In the age of 61—74 years the prostate glandular parenchyma specific volume reduced reliably. In the senile age (75 years and older) the average muscular tissue and elastic fibers specific volumes reduced twice as compared with those in the age of 61—74 years. In some men aged 50 years the structures of the prostate glandular parenchyma and muscular-connective tissue of the stroma did not differ from the 30-year old men's one and vice versa the young men's histological characteristics corresponded the elderly persons' organs.

**Conclusion.** The prostate structure individual characteristics are the most specific in the age of 36—60 years. The common tendency in the man prostate structural transformations during the elderly age is determined to be the gland atrophy and sclerotic processes in the muscular-connective tissue of the stroma. In the senile age the gland atrophy and sclerotic processes in the stroma are still more evident. The character of the prostate histological structure involution transformation allows suppose that the organ involution begins from the perivascular areas. The prostate age-dependent involution processes do not depend strictly on the man's age and have an exclusively individual character.

**Key words:** prostate, glandular-stromal relationships, involution.

#### Адрес для корреспонденции:

Краснобаев Владимир Алексеевич.

Витебский государственный медицинский университет.

210602, г. Витебск, ул. Фрунзе, 27; сп. тел. (8-0212) 26-19-69.



И. П. ЩЕРБИНСКАЯ, В. П. ФИЛОНОВ,  
Г. А. ХАРНИКОВА, Т. В. НОВИЦКАЯ,  
С. В. МАРАХОВСКАЯ, З. В. КУЛЕША

## ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ПОМЕЩЕНИЙ

РНПЦ гигиены Минздрава Республики Беларусь,  
Белорусский государственный медицинский университет,  
Гродненский зональный центр гигиены и эпидемиологии

*Приведены результаты исследований внутренней среды помещений по химическому загрязнению.*

**Ключевые слова:** урбанизация, химическое загрязнение воздуха жилых помещений, административных и общественных зданий.

В условиях роста урбанизации все большую актуальность и научно-практическую значимость приобретают проблемы гигиены внутренней среды помещений. По оценкам ВОЗ, в помещениях непромышленного характера человек проводит более 80% времени [1, 5, 6]. Общий уровень химического загрязнения воздуха внутри зданий превосходит уровень загрязнения атмосферного воздуха в 1,5—4 раза в зависимости от района размещения. Именно внутренняя среда помещений вносит основной вклад в химическую нагрузку на организм, связанную с воздухом. В жилых и общественных зданиях человек подвергается комплексному воздействию большой группы химических веществ в связи с тем, что в них формируется особая, присущая только им, воздушная среда, которая находится в сложной зависимости от состояния атмосферного воздуха и интенсивности внутренних источников загрязнения [5, 6].

Внутренняя среда помещений формируется в результате взаимодействия многих физических, химических и биологических факторов, воздействующих на человека и его здоровье. Качество воздушной среды определяется ее газовым составом, пылевой и микробной загрязненностью и другими показателями.

Уровень химического загрязнения воздушной среды также зависит от насыщенности помещений полимерными материалами, числа присутствующих людей, загрязненности атмосферного воздуха, режима работы вентиляции, наличия в воздушной среде продуктов неполного сгорания бытового газа, от температуры воздушной среды. Одними из самых значимых (80%) источников химического загрязнения воздушной среды в жилых и общественных зданиях являются строительные и отделочные материалы [6].

Источники, формирующие качество воздушной среды помещений.

### 1. Внешняя окружающая среда:

- наружный воздух и вещества, поступающие с ним в помещение;

- почва, на которой построено здание (особенно для первых этажей).

### 2. Внутренние источники загрязнения:

- соединения, выделяющиеся из строительных конструкций (бетонные изделия и др.);
- продукты деструкции полимерных материалов (покрытие полов, стен и т. п.);
- продукты неполного сгорания природного газа, образующиеся при использовании газовыми плитами и другими газонагревательными приборами;
- продукты табакокурения;
- вещества, возникающие в процессе приготовления пищи;
- вещества, образующиеся при пользовании предметами личной гигиены, моющими средствами и т. п.;
- пестициды, применяющиеся в помещениях с различными целями;
- соединения, поступающие в воздух в процессе индивидуальной трудовой деятельности (хобби);
- антропоксинны — вещества, выделяющиеся в результате жизнедеятельности человека;
- вещества, загрязняющие верхнюю одежду, особенно, если это рабочая одежда с вредного производства;
- летучие вещества, содержащиеся в водопроводной воде.

Повышение химизации ведет к росту аллергических заболеваний. Более 25% веществ, обнаруженных в воздушной среде жилища, обладают аллергическими свойствами.

Применение современных строительных и отделочных материалов, мебели, лаков и красок обуславливает накопление в воздухе помещений большого количества загрязнителей. Несмотря на то что многие из них встречаются в относительно невысоких концентрациях, интегральное влияние этих веществ на организм человека вызывает опасение, поскольку они обладают токсическим, раздражающим, аллергенным действием, нередко с неприятным запахом. Их воздействие на организм можно классифицировать:

- воздействие запаха;
- раздражение слизистых оболочек;
- токсическое воздействие;
- отдаленные последствия.

Находящиеся в воздухе многочисленные токсичные соединения, выделяющиеся из строительных материалов, мебели, чаще всего имеют газообразную или пылеобразную форму, а иногда выделяются в виде аэрозоля [5, 6].

За 2009—2011 гг. проведено более 100 исследований воздуха жилых, административных, общественных зданий на содержание вредных химических веществ. Исследования проводили в осенне-зимний период.

Гигиеническая оценка качества воздуха помещений состояла из следующих основных этапов: разработка программы исследования, идентификация возможного источника загрязнения, определение перечня загрязняющих веществ, отбор и аналитическое

## Перечень загрязняющих веществ в воздухе помещений общественных и административных зданий, подлежащих контролю

| Наименование загрязняющего вещества                       | Класс опасности | Лимитирующий показатель вредности | Предельно допустимая концентрация в атмосфере (максимальная разовая/среднесуточная), мкг/м <sup>3</sup> | Результаты измерений, мкг/м <sup>3</sup> |
|---|-----------------|-----------------------------------|---|--|
| Аммиак  | 4-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 200/-   | 8,3—98,8                                 |
| Ацетон (пропан-2-он)                                      | 4-й             | Рефлекторный                      | 350/150   | 5,75—27,3                                |
| Бензол  | 2-й             | Резорбтивный                      | 100/40  | Н/о                                      |
| Бутан-1-ол (бутиловый спирт)                              | 3-й             | Рефлекторный                      | 100/-   | Н/о                                      |
| Бутилацетат (уксусной кислоты бутиловый эфир)             | 4-й             | Рефлекторный                      | 100/-   | Н/о                                      |
| Этилацетат (винилацетат, уксусной кислоты виниловый эфир) | 3-й             | Рефлекторный                      | 150/60  | Н/о                                      |
| Винилбензол (стирол)                                      | 2-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 40/8  | Н/о                                      |
| 2-метилпропан-1-ол (изобутиловый спирт)                   | 4-й             | Рефлекторный                      | 100/40  | Н/о                                      |
| Пропан-2-ол (изопропиловый спирт)                         | 3-й             | Рефлекторный                      | 600/200   | Н/о                                      |
| Ксилолы (смесь изомеров о-, м-, п-ксилол)                 | 3-й             | Рефлекторный                      | 200/100   | 0-90,0                                   |
| Метанол (метиловый спирт)                                 | 3-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 1000/500  | Н/о                                      |
| Пропан-1-ол (пропиловый спирт)                            | 3-й             | Рефлекторный                      | 300/120   | Н/о                                      |
| Тетрахлорэтилен (перхлорэтилен)                           | 2-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 500/250   | Н/о                                      |
| Толуол (метилбензол)                                      | 3-й             | Рефлекторный                      | 600/300   | 0—200,0                                  |
| Трихлорэтилен   | 3-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 4000/1000   | Н/о                                      |
| Фенол (гидроксибензол)                                    | 2-й             | Рефлекторно-резорбтивный          | 10/7  | Н/о                                      |
| Формальдегид (метаналь)                                   | 2-й             | Резорбтивный                      | 30/12   | 5,7—60,3                                 |
| Этилацетат (уксусной кислоты этиловый эфир)               | 4-й             | Рефлекторный                      | 100/-   | 81,6—99,6                                |

Примечание. Н/о — вещество не обнаружено в пределах чувствительности метода исследований.

исследование проб воздуха, гигиеническая оценка результатов исследования.

Разработка программы исследования осуществлялась по результатам предварительного осмотра помещений, опроса пользователей (жалобы на запах, его характер и интенсивность; раздражающее действие; головная боль; состояние дискомфорта и другие неприятные ощущения), при этом учитывались потенциальные источники загрязнения воздуха помещений (внешние, внутренние). Идентификация возможного источника загрязнения воздуха осуществлялась при посещении помещения с учетом осязаемых запахов, натурного осмотра помещения, предметов мебели, внутренней отделки, способа вентиляции и возможных внешних источников загрязнения.

Перечень контролируемых веществ составляли в соответствии с Санитарными нормами, правилами и гигиеническими нормативами «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию жилых домов», а также с учетом руководящих принципов ВОЗ по контролю за качеством воздуха внутренней среды помещений [4, 7]. Отбирали пробы воздуха на содержание химических веществ: аммиака, формальдегида, метанола, фенола, бутилацетата, этилацетата, винилацетата, ацетона, стирола, бензола, толуола, ксилолов, бутанола, изобутилового спирта, пропанола, изопропилового спирта, тетрахлорэтилена, трихлорэтилена (таблица). Пробы воздуха отбирали на высоте усредненной зоны дыхания — от 1 до 1,5 м от пола в центре комнаты или на расстоянии не менее 1 м от стены при закрытых окнах и дверях.

Дополнительные действия по изоляции помещений (заклеивание щелей на окнах и дверях) не проводили. Для загрязняющих веществ рефлекторно-резорбтивного действия использовали дискретный отбор проб 3—4 раза в сутки продолжительностью 20—30 мин, если иное не было предусмотрено используемой методикой исследования. Количество отбираемых проб устанавливали в соответствии с используемой методикой исследования, но не менее трех.

Исследовали помещения с системой отопления и кондиционирования воздуха. При проведении отбора проб воздуха параметры микроклимата помещений соответствовали требованиям действующих технических нормативно-правовых актов. Одновременно с отбором проб воздуха внутри помещений проводили отбор проб наружного воздуха.

Аналитическое исследование проб осуществляли газохроматографическим и фотоколориметрическим методами [3].

Гигиеническую оценку степени загрязнения воздуха в помещениях проводили на соответствие обнаруженных концентраций контролируемых веществ нормативам качества атмосферного воздуха населенных пунктов [2, 3].

Из общего числа отобранных проб в 75% случаев были обнаружены фенол, ацетон, аммиак, бутилацетат, этилацетат, формальдегид. При этом в 65% отобранных проб установлено превышение нормативов качества атмосферного воздуха по формальдегиду.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время есть необходимость комплексного подхода к изучению степени экологической

безопасности жилой среды. Методологическая сложность рассматриваемой проблемы заключается в различной степени изученности показателей безопасности жилых и общественных зданий, разных критериях оценки качества внутренней среды жилых и общественных зданий, разнообразии внешних факторов, влияющих на изменение качества внутренней среды различных типов зданий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Губернский Ю. Д., Иванов С. И., Рахманин Ю. А. *Экология и гигиена жилой среды*.— М., 2008.
2. *Нормативы предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 186 от 30.12.2010.*
3. *Руководство по контролю загрязнения атмосферы. РД 52.04.186-89.*
4. *Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы. Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию жилых домов. Утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 95 от 25.08.2009.*

А. Ю. ГУСАКОВ, В. А. КУЗЬМИЧЕВ, Ю. А. ОВСИЮК,  
В. Д. ПИЛИПЕНКО, А. В. ЧЕТИН, Г. Г. ШУБ

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ЯТРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Государственная служба медицинских судебных экспертиз

*Дана экспертная оценка ятрогенных заболеваний в организациях здравоохранения Республики Беларусь, выявленных при проведении судебно-медицинских экспертиз. Отмечены причины их возникновения, обоснована актуальность глубокого изучения ятрогений в медико-правовом аспекте, предложены к обсуждению некоторые новые медико-правовые термины и понятия.*

**Ключевые слова:** государственная служба медицинских судебных экспертиз, ятрогенные заболевания, организация здравоохранения, медико-правовые аспекты.

Наряду с бурным реформированием и развитием здравоохранения первое десятилетие XXI столетия в Республике Беларусь ознаменовалось значительным повышением интереса населения к правовым аспектам и нормам, регламентирующим медицинскую деятельность.

Анализ судебно-медицинской практики подразделений Государственной службы медицинских судебных экспертиз (Служба) показывает, что в условиях повышения правовой информированности и медицинской грамотности населения отмечается резкий рост числа обращений пациентов и их родственников в правоохранительные органы и исков в суды по обвинению работников организаций здравоохранения (ОЗ) Республики Беларусь в непрофессиональном и некачественном оказании медицинской помощи (МП) [1]. В преобладающем большинстве эти обвинения в процессе

5. Рахманин Ю. А., Боев В. М., Аверьянов В. Н., Дунаев В. Н. *Химические и физические факторы урбанизированной среды обитания*.— Оренбург, 2004.

6. Румянцова Е. Е., Губернский Ю. Д., Кулакова Т. Ю. *Экологическая безопасность строительных материалов, конструкций и изделий*.— М., 2005.

7. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants World Health Organization*.— Geneva, 2010.

Поступила 18.07.11.

## HYGIENIC ASPECTS OF CHEMICAL POLLUTION OF AIR IN PREMISES

I. P. Shcherbinskaya, V. P. Filonov, G. A. Harnikova,  
T. V. Novitskaya, S. V. Marakhovskaya, Z. V. Kulesha

*The findings of studying the chemical pollution of air in various premises are presented.*

**Key words:** urbanization, chemical pollution of air in dwellings, administrative and public premises.

### Адрес для корреспонденции:

Щербинская Ирина Петровна.

Республиканский научно-практический центр гигиены.

220012, г. Минск, ул. Академическая, 8; сп. тел. (8-017) 231-63-35.

производства судебно-медицинских экспертиз не подтверждаются [2]. Однако выясняется и то, что медицинская деятельность, ранее огражденная от необоснованных обвинений граждан мощными ведомственными и государственными барьерами, сейчас является неподготовленной к защите правовыми средствами и легкодоступной для неправомерных претензий и исков. В настоящее время появилось много молодых и напористых юрисконсультов и адвокатов, основным видом деятельности которых является оказание платной юридической помощи пациентам и их родственникам в истребовании через суд многочисленных исков к медицинским работникам и организаторам здравоохранения в качестве восстановления морального и материального ущерба за некачественную МП.

Подобная ситуация наблюдается в настоящее время в большинстве стран СНГ [3, 4], страны дальнего зарубежья пережили это в конце XX века [5].

В обращениях в правоохранительные органы и судебных исках к медицинским работникам и ОЗ граждане с помощью разбирающихся в медицинских терминах и понятиях адвокатов более чем в трети случаев основной причиной неблагоприятных исходов ставят ятрогенные заболевания (ЯЗ). Это связано, во-первых, с тем, что медицинский термин «ятрогения», предложенный в 1925 г. немецким психиатром О. Бумке и означавший только изменение здоровья пациента к худшему, вызванное неосторожным словом врача или неправильным пониманием пациентом медицинской литературы [6], согласно МКБ-10, включает все неблагоприятные результаты лечебных мероприятий, проведенных по ошибочному диагнозу или с косметической целью, тактически и технически неправильно проведенных лечебных мероприятий, послуживших причиной инвалидизации или смерти пациента, случайного нанесения вреда больному в ходе операций, переливания

иногруппной крови, инвазивных манипуляций, проведенных с диагностической целью, осложнения лекарственной терапии с развитием дисбактериоза, экзо- и эндогенной суперинфекции, а также смертельные аллергические реакции и смерть от наркоза [7]. Во-вторых, рост ЯЗ связан с развитием медицинской науки и техники, расширением и усовершенствованием МП, введением в медицинскую практику новых лекарственных средств и вакцин, которые обеспечили не только более короткие сроки выздоровления больных, снизили инвалидизацию и летальность, но и резко повысили степень риска МП, количество дефектов медицинской помощи (ДМП) и летальность от них [8].

За 2008—2010 гг. дознаватели, следователи и суды назначили для производства в отделе сложных экспертиз Управления судебно-медицинских экспертиз Службы 623 комиссионные судебно-медицинские экспертизы (КСМЭ) по материалам о профессиональных нарушениях медицинских работников (2008 г. — 177, 2009 г. — 199, 2010 г. — 247), в том числе по уголовным делам с обвинением медицинских работников — 46 КСМЭ (12, 18, 16 соответственно).

Из общего числа названных КСМЭ различные ДМП в ОЗ как причина неблагоприятного исхода установлены в процессе производства 236 КСМЭ (2008 г. — 73, 2009 г. — 78, 2010 г. — 85).

ЯЗ объективно подтверждены комиссиями с участием государственных медицинских судебных экспертов (ГМСЭ) Службы, ведущих сотрудников медицинских кафедр и республиканских научно-практических центров здравоохранения в 42 (17,8%) КСМЭ с ДМП (2008 г. — 12 (16,4%), 2009 г. — 14 (17,9%), 2010 г. — 16 (18,8%)).

В областных управлениях Службы и по Минску за указанный период выполнено 88 первичных судебно-медицинских экспертиз (ПСМЭ) с выявленными ДМП, практически все — в виде расхождения заключительного клинического и судебно-медицинского диагнозов, неустановления клинического диагноза и, соответственно, ненадлежащего лечения с неблагоприятным исходом, что в полной мере позволило авторам статьи отнести их к ятрогениям (2008 г. — 27, 2009 г. — 31, 2010 г. — 30).

Таким образом, за 2008—2010 гг. в подразделениях Службы выполнено 324 ПСМЭ и КСМЭ с выявленными ДМП (2008 г. — 100, 2009 г. — 109, 2010 г. — 115), из них с ЯЗ 130 (40,1%) медицинских судебных экспертиз (2008 г. — 39 (39%), 2009 г. — 45 (41,3%), 2010 г. — 46 (40%)).

В соответствии с классификационной схемой, предложенной А. П. Красильниковым [8], подтвержденные объективными методами судебно-медицинского исследования ЯЗ в судебно-медицинских экспертизах распределены следующим образом: 48 (37,2%) психогенных (неврозы, психозы, неврастении, истерии, фобии, чувство тревоги, депрессивные и ипохондрические расстройства, суициды); 24 (18,4%) лекарственных (фармакологически негативные эффекты, лекарственные интоксикации и аллергии, лекарственное обострение или осложнение основной болезни, поствакцинальные реакции и осложнения, переливание несовместимых по группе препаратов крови); 37 (28,2%) травматических (хирурги-

ческие, манипуляционные, случайные медицинские травмы, ожоги, последствия травм от чрезмерного медицинского вмешательства, несвоевременного медицинского вмешательства или оставления больного без МП и ухода); 15 (11,4%) инфекционных (госпитальные, поликлинические, при лечении больного на дому, производственные — связанные и не связанные с непосредственным медицинским вмешательством); 6 (4,6%) смешанных (с присутствием в большей или меньшей степени нескольких вышеперечисленных ЯЗ).

Среди ЯЗ наибольшее количество составили психогенные (37,2%), что связано с нарушениями медицинской деонтологии и этики, обращением и лечением пациентов одновременно у нескольких врачей, непредусмотренным больничным режимом, ознакомлением пациентов с собственными историями болезни, недостаточной информированностью пациентов о своих заболеваниях лечащими врачами, в связи с чем они самостоятельно узнают это у среднего и младшего медицинского персонала, из просмотров медицинских публикаций в интернете и публичных лекций на медицинские темы по телевидению с последующим нахождением у себя симптомов несуществующих заболеваний и состояний.

*Примером психогенного ЯЗ может служить следующий случай смерти. Пациентка С., 63 года, регулярно еженедельно обращалась в районную поликлинику к врачам различных специальностей, которые устанавливали диагнозы имеющихся у нее заболеваний и назначали соответствующее лечение, в том числе физиотерапию и массаж. На одном из приемов врач-реабилитолог, с учетом заключения ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сказала пациентке, что ей не показаны физиотерапевтические процедуры и массаж, поскольку в правом надпочечнике выявлена опухоль. В этот же день к врачу-реабилитологу обратился муж пациентки С., которому врач пояснила, что на УЗИ у С. выявили небольшую опухоль в надпочечнике и ей нежелательны физиотерапевтические процедуры и массаж. Неизвестно, как муж передал жене пояснения врача, но гражданка С. через несколько дней совершила суицид, написав в предсмертной записке, что не желает жить и мучиться со злокачественным онкологическим заболеванием. На судебно-медицинской аутопсии в правом надпочечнике трупа С. обнаружена доброкачественная опухоль — аденома размером 0,4x0,6 см.*

Второе место по результатам наблюдений авторов статьи занимают травматические ЯЗ (28,2%), что совпадает с литературными данными выборочных исследований [9]. При этом основной причиной неблагоприятных исходов с развитием ЯЗ, по данным авторов настоящего исследования, явились преимущественно неудовлетворительные результаты оперативных вмешательств и родовспоможения с ошибками в хирургической и акушерской тактике и технике, не оказание или неполное оказание медицинской помощи, несвоевременная МП, а также осложнения, связанные со сложными инвазивными диагностическими манипуляциями.



К п р и м е р у, беременная П. поступила для родов в Городской клинический родильный дом с диагнозом «Беременность 285 дней. Крупный плод. Отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш 1 год назад). Токсикоз 1-й половины беременности, угроза выкидыша и гестоз 2-й половины беременности (дважды лечилась в акушерском стационаре)». С учетом незрелости родовых путей проведена подготовка шейки матки к родам с использованием вагинального геля «Простин Е<sub>2</sub>» 1 мг. Своевременно и обоснованно пациентка П. переведена в предродовую палату, где ей начата индукция родов: амниотомия, внутривенная инфузия простагландинов: энзапрост 5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Однако слишком высокая скорость инфузии простагландинов, не сниженная при уже достаточной подготовке родовых путей, вызвала гиперстимуляцию и дальнейшее неадекватное течение родов (быстрые темпы раскрытия шейки матки при запаздывающем продвижении плода по родовым путям, дополнительно удерживаемого двойным обвитием за шею короткой пуповиной; гипертонус матки; развитие клинически суженного таза), осложнившихся угрожающим разрывом матки и острой гипоксией плода. Было показано срочное кесарево сечение. Однако врач акушер-гинеколог, акцентируя все внимание на гипоксию плода, сначала попытался извлечь плод путем вакуум-экстракции, которая не получилась по причине невозможности прикрепить чашку аппарата к глубоко стоящей головке плода. При этом было потеряно 20 мин времени для экстренного родоразрешения кесаревым сечением, что способствовало разрыву матки и тяжелой асфиксии новорожденного. В результате роды с помощью кесарева сечения закончились ампутацией матки у первородящей, а новорожденный с необратимыми мозговыми нарушениями и полиорганной недостаточностью умер через 3 мес в реанимационном отделении.

Третье место в данном исследовании занимают лекарственные ЯЗ (18,4%), хотя, по данным медицинской литературы, их диагностируют чрезвычайно часто [10—12].

Причина лекарственных ЯЗ практически одна — введение в организм чужеродного вещества (лекарство, вакцина, несовместимая по группе крови и т. д.), а реакции и осложнения — самые разнообразные [8].

П р и м е р о м является случай смерти ребенка З. в возрасте 7 лет. Пациент поступил в хирургическое отделение детской клинической больницы по экстренным показаниям с диагнозом «Подвздошно-ободочная кишечная инвагинация». После срочного клинического, инструментального и лабораторного обследования проведена правильная попытка расправить инвагинат консервативно с помощью сифонной, гипертонической клизм и пневмодезинвагинации через прямую кишку, но инвагинат не расправился. Принято обоснованное решение выполнить под наркозом операцию лапароскопию с расправлением инвагината, а если не удастся, то перейти к лапаротомии и дезинвагинации на открытой брюшной полости. Ребенка осмотрел анестезиолог, уточнено у родите-

лей и в амбулаторной медицинской карте отсутствие у него аллергических реакций, в том числе на введение лекарственных препаратов и вакцин. Однако при проведении вводного наркоза в операционной (сначала внутривенно 0,5% раствор сибазона 1,5 мл, затем дробными порциями пропован (пропофол) в разведении 5% раствором глюкозы 1:1 по 15 мг через 10—15 с) у ребенка развилась непредвиденная патологическая реакция (анафилактический шок) на адекватно назначенное и правильно примененное наркотическое лекарственное вещество «Пропован» с остановкой сердечной деятельности, отеком легких, гипоксией с нарушением функции головного мозга. После проведенных в полном объеме реанимационных мероприятий с восстановлением сердечной деятельности и обеспечением дыхания путем искусственной аппаратной вентиляции легких (ИВЛ) хирурги эффективно выполнили больному в наркотическом сне малотравматическую пневмодезинвагинацию введением воздуха в кишечник через прямую кишку. Далее ребенка на ИВЛ перевели в реанимацию, где ему в полном объеме проводили адекватное комплексное лечение в соответствии с установленным диагнозом «Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на пропован. Церебральная кома IV степени. Геморрагический синдром. Церебральное кровоизлияние. Некробриоз головного мозга. Двухсторонняя очаговая пневмония. Дисметаболические расстройства. Подвздошно-ободочная инвагинация с кишечной непроходимостью, состояние после пневмодезинвагинации». Однако состояние ребенка ухудшалось, и через 13 дней он умер в реанимации.

Последнее место в данном исследовании занимают инфекционные ЯЗ (11,4%), преимущественно связанные с внутрибольничными инфекциями, снижением естественного и приобретенного иммунитета у пациентов, нарушениями санитарного и противоэпидемического режима в ОЗ, то есть причинами, которые достаточно полно изложены в медицинской литературе [13, 14]. В качестве примера может служить случай смерти новорожденного Т. При производстве КСМЭ установлено, что в результате нарушений санитарно-эпидемиологического режима (вышла из строя приточно-отточная вентиляция, отключена подача горячей воды в связи с ремонтом сетей) и невыполнения медицинскими работниками санитарных правил в родильном и хирургическом отделениях центральной районной больницы развилась вспышка групповой заболеваемости сальмонеллезом (*Salmonella typhimurium*) у 17 пациентов. От поражения сальмонеллезной инфекцией через неделю после рождения ребенок Т. умер, его тяжелое инфицирование произошло внутриутробно. Никаких других отклонений и заболеваний у новорожденного при КСМЭ не обнаружено.

На основании анализа всех случаев ЯЗ, выявленных при проведении судебно-медицинских экспертиз, установлено, что по правовому этическому критерию ЯЗ можно дифференцировать на 4 основные группы, как это примерно предлагают и другие исследователи [1, 8, 15, 16].

— ЯЗ и их осложнения как несчастный медицинский случай, которые не зависят от действий медицинских работников. Они связаны с природой организма человека, природой повреждающего фактора, несовершенством методов и средств диагностики, лечения, реабилитации, профилактики.

— ЯЗ и их осложнения как ДМП, связанные с неправильным (ошибочное, неадекватное), но неумышленным действием (бездействием) медицинских работников. Причиной неправильного поведения медицинских работников в этих случаях является недостаточная компетентность (незнание, неумение, недостаточная медицинская практика) или небрежное выполнение своих обязанностей. ЯЗ как ДМП этой группы многие авторы относят к врачебным ошибкам, за которые медицинские работники должны нести моральную, административную, гражданско-правовую и даже уголовную ответственность.

— ЯЗ и их осложнения как медицинский деликт (МД), связанные с редкими случаями неправильного противоправного действия (бездействия) медицинских работников, что привело к неблагоприятным последствиям, которые были с этими действиями (бездействиями) в прямой причинно-следственной связи. ЯЗ как МД влечет ответственность за причинение вреда здоровью вследствие недобросовестного (ненадлежащее, халатное) исполнения медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей. В зависимости от тяжести последствий медицинские работники могут привлекаться к административной, гражданско-правовой и уголовной ответственности. В эту группу также относят редчайшие случаи умышленного убийства или умышленного нанесения ущерба здоровью пациента (медицинское преступление), за которые медицинские работники всегда подвергаются уголовному преследованию.

— ЯЗ и их осложнения как вынужденные действия медицинского персонала, совершенные в условиях крайней необходимости и обоснованного риска. Совершенными в состоянии крайней необходимости закон признает действия, направленные на предотвращение большего вреда, если эта опасность при данных обстоятельствах не могла быть устранена другими средствами. В эту же группу авторы статьи предлагают включить случаи ЯЗ и их осложнений, когда не представляется возможным уточнить случайность, ошибочность, противоправность или умышленность действий медицинских работников, приведших к ЯЗ.

### Выводы

1. Судебно-медицинская экспертная оценка ятрогенных заболеваний в организациях здравоохранения Республики Беларусь свидетельствует о ежегодном росте их количества среди всех выявленных дефектов медицинской помощи и утяжелении осложнений ятрогенных заболеваний.

2. Все выявленные в процессе проведения судебно-медицинских экспертиз ятрогенные заболевания и их осложнения являются предметом рассмотрения органов дознания и следствия, а больше трети из них — предметом судебного разбирательства с обвинением медицинских работников.

3. В целях улучшения правовой защищенности медицинских работников от неправомерных претензий и судебных исков по доказанным или не доказанным ятрогенным заболеваниям необходимо дополнить закон «О здравоохранении» четким разъяснением понятий: несчастный медицинский случай, дефект медицинской помощи, медицинская ошибка, медицинский деликт, вынужденные действия медицинских работников в условиях крайней необходимости и обоснованного риска.

4. Проблема ятрогенных заболеваний в Республике Беларусь требует безотлагательной разработки и утверждения их единой стандартизированной классификации, которая повысит эффективность их профилактики, диагностики и лечения, позволит более четко определять правовые аспекты безопасности для пациентов и медицинских работников.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусаков А. Ю., Пилипенко В. Д. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 3.— С. 14—17.
2. Гусаков А. Ю., Пилипенко В. Д., Четин А. В., Шуб Г. Г. // *Здравоохранение*.— 2010.— № 5.— С. 33—36.
3. Сергеев Ю. Д., Ерофеев С. В. *Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи*.— М., 2001.
4. Сергеев Ю. Д., Мохов А. А. *Ненадлежащее врачевание: возмещение вреда здоровью и жизни пациента*.— М., 2007.
5. Filkins J. A. *Legal Medicine*.— St. Zonis, 2004.
6. Платонов К. К. *Краткий словарь системы психологических понятий: Учеб. пособие*.— М., 1981.
7. Буромский И. В., Кильдюшов Е. М. // *Суд. мед. экспертиза*.— 2007.— № 3.— С. 17—20.
8. Красильников А. П. // *Мед. новости*.— 1996.— № 4.— С. 3—10.
9. Черствой Е. Д., Никифоров Ю. Е. // *Неблагоприятные эффекты современных методов лечения*.— Минск, 1993.— С. 6.
10. Лопатин А. С. *Побочное действие лекарственных средств*.— М., 1990.
11. Пухлик Б. М. *Лекарственная аллергия*.— Киев, 1989.
12. Моoney G. // *Всемирный форум здравоохранения*.— 1988.— Т. 8, № 4.— С. 93.
13. Лошонци Д. *Внутрибольничные инфекции*.— М., 1978.
14. Яфаев Р. Х., Зуева Л. П. *Эпидемиология внутрибольничных инфекций*.— Л., 1989.
15. Красильников А. П. // *Неблагоприятные эффекты современных методов лечения*.— Минск, 1993.— С. 14.
16. Козлов С. В. // *Суд. мед. экспертиза*.— 2010.— № 6.— С. 12—14.

Поступила 21.02.11.

### FORENSIC-MEDICAL EXPERT EVALUATION OF IATROGENIC DISEASES

A. Yu. Gusakov, V. A. Kuzmichev, Yu. A. Ovsyuk, V. D. Pilipenko, A. V. Tchetin, G. G. Shub

*Iatrogenic diseases revealed while carrying forensic-medical expertises were evaluated by experts at public health organizations of the Republic of Belarus. The causes of the iatrogenic diseases were shown, the actuality of studying the iatrogenic diseases profoundly considering the medico-legal aspect was substantiated, certain new medico-legal terms and notions were offered for being discussed.*

**Key words:** state service of medical forensic expertise, iatrogenic diseases, public health organizations, medico-legal aspect.

### Адрес для корреспонденции:

Гусаков Андрей Юрьевич.  
Государственная служба медицинских судебных экспертиз.  
220015, г. Минск, 3-й Короткий пер., 5; сл. тел. (8-017) 251-25-29.



А. Е. КУЛАГИН, В. В. КУРЕК, А. А. ВАЛЕК,  
В. Н. БАРАШ, Р. В. КУЛЕВАС

## КАУДАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ В ПЕДИАТРИИ

Белорусский государственный медицинский университет,  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования,  
2-я городская детская клиническая больница Минска

*Цель данной работы — ознакомить анестезиологов-реаниматологов с показаниями, противопоказаниями, возможными осложнениями и техникой выполнения каудальной анестезии у детей. Представлен собственный опыт каудальной анестезии с оценкой имеющихся осложнений.*

**Ключевые слова:** каудальная анестезия, дети, показания, противопоказания, осложнения, техника пункции.

С появлением в клинической практике таких местных анестетиков, как бупивакаин (маркаин), ропивакаин (наропин), левобупивакаин (кирокаин) повысился интерес детских анестезиологов к регионарной анестезии (РА) вообще и к каудальной (КА) в частности. РА позволяет «выключить» болевое восприятие путем воздействия на сегменты спинного мозга при сохранении у пациента сознания. Использование данной методики в детском возрасте обеспечивает:

- высокую надежность ноцицептивной защиты в интра- и послеоперационный период;
- минимальную психологическую и соматическую нагрузку (при условии правильной седации ребенка);
- оптимальные условия для работы хирурга;
- достаточную быстроту исполнения с минимальными побочными явлениями [1—4].

В детском возрасте «чистая» РА почти не используется, чаще она выступает как часть комбинированной методики. Нельзя нарушать принцип «ребенок не должен присутствовать на своей операции». Применение регионарных методик позволяет существенно снизить расход ингаляционных и внутривенных анестетиков, анальгетиков и миорелаксантов, что существенно улучшает управляемость общей анестезией. В связи с этим РА можно рассматривать как одну из составляющих «сбалансированного» анестезиологического пособия в педиатрической практике. Конечная цель такого комбинирования — воспользоваться преимуществами каждого из отдельных методов без увеличения степени общего риска. Как изолированная методика РА предполагает длительное обезболивание при минимальном влиянии на дыхание и гемодинамические параметры.

К большому сожалению, в педиатрии РА используется крайне редко. Недостаточные теоретические знания, ограниченность практических навыков, страх перед возможными осложнениями — причины невысокой популярности данной методики. Вместе с тем РА может способствовать существенному повышению качества анестезиологической защиты у детей.

Каждый анестезиолог должен быть знаком с основами РА в педиатрии. В ежедневной клинической практике наиболее часто используется каудальная анестезия (вариант эпидуральной), которая довольно широко распространена при обезболивании урологических и гинекологических оперативных вмешательств как у детей, так и у взрослых. Опыт применения данной методики ведется с 1901 г., когда впервые независимо друг от друга ее описали М. F. Cathelin и J. A. Sicard. Особенно эффективна каудальная анестезия при оперативных вмешательствах ниже пупка ( $Th_{10}$ ) [1, 3, 5, 6]. Обычно выполняется в комбинации с общей анестезией.

### Преимущества КА

1. Техническая легкость выполнения у детей: менее выражена подкожно-жировая клетчатка в области крестца, легче пальпаторно определить место пункции; крестцово-копчиковая связка не изменена кальцинозами и дегенеративными изменениями.
2. Сочетание КА с общей анестезией позволяет значительно снизить расход внутривенных и ингаляционных анестетиков и таким образом уменьшить их возможное побочное воздействие на организм.
3. Возможность поддерживать адекватный уровень наркоза, что предупреждает целый ряд нежелательных последствий общей анестезии.
4. Обеспечение надежной вегетативной блокады и профилактики нежелательных рефлексов из зоны повреждения.
5. Поддержка нормального уровня минутного объема вентиляции и  $EtCO_2$  в выдыхаемом воздухе, уменьшение частоты дыхания при выполнении каудального блока на фоне спонтанного дыхания.
6. Существенное укорочение периода пробуждения, ребенок просыпается быстрее, раньше начинается энтеральное питание.
7. Обеспечение достаточно длительного периода послеоперационной анальгезии.
8. У детей в возрасте до 7—8 лет (масса тела до 25—30 кг) абдоминальные и торакальные уровни анестезии могут быть достигнуты из каудального доступа большим объемом местного анестетика вследствие меньшей плотности жировой клетчатки в каудальном и эпидуральном пространстве по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми (таблица).

### Недостатки

1. Для выполнения каудального блока у детей требуется общая анестезия и ассистент, поддерживающий ее.
2. Необходимо дополнительное время для проведения каудальной пункции.
3. Для достижения абдоминального и/или торакального уровня анестезии требуется большой объем местного анестетика, что может привести к развитию токсических эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Дозы 0,25% бупивакаина, рекомендуемые для однократного каудального введения**

| Автор                       | Объем                                     | Средний уровень анестезии                    |
|-----------------------------|---|--|
| E. N. Armitage (1985)       | 0,5 мл/кг                                 | Сакролюмбальный ( $T_{H_{XI}} \pm 1,5$ )     |
|                             | 0,75 мл/кг                                | Люмботоракальный ( $T_{H_{X}} \pm 1,7$ )     |
|                             | 1,0 мл/кг                                 | Среднеторакальный ( $T_{H_{VIII}} \pm 1,6$ ) |
| M. Takasaki и соавт. (1977) | 0,06 мл/сегмент/кг ( $\approx 0,7$ мл/кг) | $T_{H_X}$                                    |

Примечание. Анестезия 1% лидокаином продолжается до 1,5—3 ч; 0,25% бупивакаином — до 3—6 ч.

4. Близость места пункции к аноректальной области увеличивает риск инфекционных осложнений при использовании метода длительной катетеризации каудального пространства.

Перечисленные недостатки, по мнению авторов, нивелируются простотой выполнения и надежной ноцицептивной защитой ребенка, а знание и четкое представление о технике проведения, показаниях и противопоказаниях существенно улучшают качество анестезиологического обеспечения у детей.

**Показания для КА:**

- крипторхизм, орхипексия;
- парафимоз, обрезание;
- гипоспадия;
- паховая или пупочная грыжа (также ущемленная);
- водянка яичка;
- пороки развития уrogenитального тракта, ануса и прямой кишки;
- забрюшинная опухоль;
- пороки развития или повреждения тазовых костей, бедер или нижних конечностей.

Применение КА также показано у детей старшего возраста, боящихся бессознательного состояния на фоне умеренной седации, а также при риске развития злокачественной гипертермии [1, 4, 6, 7].

**Противопоказания**

1. Абсолютные:
  - инфекционные процессы в области пункции (даже при подозрении на инфекцию);
  - пролежни в области крестца или наличие кисты копчика;
  - отсутствие согласия родителей.
2. Относительные:
  - резко негативно настроенные к происходящему дети;
  - судорожный синдром;
  - коагулопатия;
  - неврологические заболевания, затрудняющие диагностику заболевания и признаков наступления каудального блока;
  - анатомические аномалии в месте пункции;
  - выраженное ожирение (затрудняет идентификацию крестцовой щели);
  - тяжелая гиповолемия и продолжающееся кровотечение.

**Побочные эффекты и осложнения**

Их можно разделить на 2 группы: технические (связанные с техникой выполнения блока) и фармакологические (обусловленные эффектами используемых препаратов) [1, 2, 4, 6, 8, 9].

**Подкожная инъекция анестетика** относится к наиболее частым причинам неудачно выполненного блока (2,8—4% случаев). Осложнения развиваются из-за неправильно определенных анатомических ориентиров и нарушенной техники пункции (малый клинический опыт). В данной ситуации при инъекции развиваются подкожные инфильтраты, в таком случае введение раствора прекращают, но не исключается повторное проведение каудального блока. Однако лучше отказаться от дальнейших попыток, учитывая наличие инфильтрата и дозу подкожно введенного местного анестетика.

**Латерализация** развивается, когда каудальный блок проводится в положении лежа на боку, в данной ситуации приблизительно в 50% случаев уровень анестезии на нижней стороне выше на два dermatoma. При медленном введении раствора (3 мин и более) это различие может достигать четырех и более dermatomov. Латерализацию необходимо учитывать, если хирургическое вмешательство проводится на противоположной стороне. Частота данного осложнения — 0—1,3%.

**Внутрисосудистое введение** местного анестетика (попадание в сосуды каудального пространства) преимущественно встречается при продвижении иглы внутрь каудального канала более чем на 3—5 мм. При внутрисосудистом введении могут наблюдаться нарушения ритма, тахикардия, апноэ, судороги, гипотензия. Частота осложнения у детей составляет 8—12%, у взрослых — 10—15%, что напрямую связано с освоением методики (нет чувства глубины прохождения иглы) и нарушением ее алгоритма (не выполняют аспирационную пробу).

**Пункция твердой мозговой оболочки** возможна при введении иглы в сакральный канал более чем на 4—6 мм. По данным литературы, частота данного осложнения при правильной технике выполнения и отсутствии анатомических особенностей области крестца и сакрального отверстия составляет менее 1%. Попадание местного анестетика в спинномозговую жидкость может спровоцировать развитие тотального спинномозгового блока с явлениями гипотензии, брадикардии и апноэ. Если имеется рефлюкс цереброспинальной жидкости, то иглу необходимо сразу удалить. Следует помнить, что у новорожденных риск пункции *dura mater* возрастает, так как дуральный мешок располагается на уровне  $S_{III}$ — $S_{IV}$ .

**Пункция сакрального костного мозга** вследствие меньшей оссификации костей позвоночника. При введении местного анестетика в костный мозг развивается выраженный токсический эффект, подобный внутрисосудистому введению. Чаще всего данное осложнение происходит при использовании тонких игл и малом опыте.

**Эпидуральная гематома** развивается очень редко, преимущественно на фоне коагулопатии или

применения гепарина, происходит вследствие повреждения сосудов в эпидуральном пространстве. Как правило, не дает последствий, если местный анестетик не вводится в сосуд.

Инфекционные осложнения встречаются очень редко, при нарушении правил асептики и антисептики. Растяжение мочевого пузыря — редкое осложнение (не стоит спешить с постановкой мочевого катетера).

Двигательный блок с невозможностью ходить в первые 6 ч после операции часто развивается при введении в каудальное пространство 0,5% бупивакаина. При использовании 0,25% или 0,125% раствора данное осложнение встречается редко.

Недостаточный уровень анестезии иногда наблюдается у детей старше 10 лет и связан с тем, что у них имеет место уплотнение жировой клетчатки в эпидуральном пространстве. При использовании опиоидов может встречаться отсроченная депрессия дыхания, тошнота и рвота, зуд и задержка мочи.

### Методика выполнения каудальной анестезии

**Выбор иглы.** Предпочтительна короткая (до 4 см), не слишком тонкая, с коротким срезом игла для спинальной анестезии (21—23 G); иглы с длинным срезом не рекомендуются. Диаметр иглы позволяет четко чувствовать прокол мембраны [1, 3, 4].

**Техника.** Цель — достичь каудального эпидурального пространства под крестцовым отверстием, которое закрыто крестцово-копчиковой связкой. Ребенок лежит в положении лежа на животе или на боку с сильно согнутыми ногами в тазобедренных и коленных суставах. При положении на животе ребенок должен быть интубирован. В нашей клинической практике обычно используется положение на боку, без сильного сгибания в коленных суставах.

Для нахождения отверстия необходимо отыскать оба крестцовых рога. Так как их не всегда можно четко нащупать, то полезно спроецировать равносторонний треугольник с основанием между *Spinae iliaca posterior superior*, чья каудально направленная вершина лежит в области крестцового отверстия. Затем нащупать пальцем середину пунктируемой мембраны. После двойной дезинфекции кожу крестцово-копчиковой области обкладывают стерильным материалом и повторно обрабатывают. Далее прокалывают иглой под углом примерно 60° к коже. Если мембрана проколота правильно, то чувствуется снижение сопротивления, острие попадает в эпидуральное пространство, затем игла немного опускается и продвигается в направлении головы на 3—4 мм.

Этот прием у новорожденных и детей раннего возраста должен выполняться с особой тщательностью, так как мозговой конус опускается до уровня  $S_{III}-S_{IV}$ , в возрасте около 2—3 лет он устанавливается на своем окончательном положении на высоте  $S_{II}$ . Если не аспирируется ни кровь, ни ликвор, то можно использовать изотонический раствор, чтобы почувствовать, как он вводится, а также определить, правильно ли стоит игла. Адреналиносодержащая тест-доза (от 0,5 до 1,0 мл) в большом проценте случаев

позволяет демаскировать внутрисосудистое положение кончика иглы. Симптомом данного положения является увеличение ЧСС на 10 уд./мин и более в течение 45 с после инъекции.

После паузы, в течение 45—60 с, при негативном результате тест-дозы вводят полную дозу местного анестетика, лучше фракционно, в течение примерно 1,5—2 мин. Аспирационную пробу повторяют после каждых 2—3 мл раствора. При слишком быстром введении может иметь место неожиданно высокое распространение анестетика, при слишком медленном — латерализация каудального блока. Начало действия зависит от вводимого препарата и наблюдается в интервале от 10 до 20 мин. Длительность действия от 4 до 8 ч и более [1, 4—6].

**Выбор медикаментов.** Для КА применяется лидокаин 0,5—1%, бупивакаин 0,25%, ропивакаин 0,2%. Для более быстрого начала действия бупивакаин можно комбинировать с лидокаином (1:1). Желательно добавить адреналин (рекомендуемая концентрация 1:200 000). Как альтернативу для КА можно использовать опиаты. Однако в этом случае необходимо в течение 24 ч после операции следить за дыханием ребенка. Повышение концентрации бупивакаина до 0,3—0,375% не обеспечивает дополнительного анальгезирующего эффекта, но увеличивает риск нежелательной двигательной блокады [1].

Как рекомендацию по дозировке для достижения необходимого уровня анестезии можно использовать данные, представленные в таблице. Для ропивакаина при КА рекомендуется доза 2 мг/кг (то есть 1 мл 0,2% раствора на 1 кг массы тела). У детей до 4 лет 2% лидокаин не должен использоваться.

**Собственные наблюдения.** В отделении анестезиологии 2-й городской детской клинической больницы Минска применение КА начато с сентября 2009 г. За это время данной методикой овладели 5 анестезиологов. С использованием КА по поводу различных форм гипоспадии прооперировано 109 детей (средний возраст — 5,1±3,2 года). Дети в возрасте от 2 до 3 лет — 78 (72%) человек, от 3 до 7 — 21 (19%), старше 7 лет — 10 (9%). Все относились к I—II классам по ASA.

Премедикацию у всех детей проводили за 40 мин до индукции анестезии, она включала внутримышечное введение атропина (0,1 мг/кг) и диазепам (0,25 мг/кг). При наличии аллергологического анамнеза дополнительно вводили антигистаминные препараты. Индукцию осуществляли галотаном или севофаном в сочетании с  $O_2$  и  $N_2O$  в соотношении 1:1 или 2:3. По достижении хирургической стадии вводили миорелаксант в возрастной дозе. У 85 (78%) детей проведена интубация трахеи, у 24 (22%) — использовали ларингеальную маску. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией  $O_2$  и  $N_2O$  в соотношении 2:3 или 1:2 и ингаляционным анестетиком в дозе 0,8—1 МАК. Всем больным проводили ИВЛ в режиме нормовентиляции ( $EtCO_2$  36—40 мм рт. ст.).

После этого выполняли пункцию каудального пространства с болюсным введением 0,25% бупивакаина без адреналина из расчета 0,75 мл/кг массы тела.

Через 10—15 мин начиналась операция. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 1 ч 54 мин. Интраоперационно анальгетики не вводили.

В интра- и послеоперационный период мониторировали ЧСС, АД (систолическое, среднее, диастолическое),  $\text{SaO}_2$ , показатели газообмена и уровень глюкозы в крови. Помимо этого после пробуждения оценивали болевой синдром, наличие или отсутствие возбуждения и крик, двигательную активность и субъективные ощущения боли.

Серьезных осложнений при выполнении каудального блока не отмечено. Однако зафиксирован 1 случай подкожного введения местного анестетика, 1 случай получения крови при аспирационной пробе, что послужило отказом от дальнейшего проведения каудального блока, и отмечен 1 случай двигательного блока у ребенка 3 лет с невозможностью передвигаться в течение первых 7 ч после анестезии. Имеющиеся осложнения составили 2,75%, что с учетом начального периода освоения методики можно признать незначительными.

Длительность послеоперационной анальгезии на фоне проведенного каудального блока составила от 6 до 12 ч, при этом 46 детей вообще не потребовали введения анальгетиков в ранний послеоперационный период.

Таким образом, КА обеспечивает эффективную ноцицептивную защиту при урологических операциях у детей на фоне поверхностной общей анестезии.

При применении бупивакаина интраоперационно отмечали стабильные показатели гемодинамики, газообмена и глюкозы в крови.

При проведении КА бупивакаином имеет место адекватная послеоперационная анальгезия на протяжении первых 6—12 ч без отклонений показателей гемодинамики.

В умелых руках КА является эффективным и безопасным методом анестезиологического пособия; частота успешных анестезий уже после короткого периода обучения достаточна высока (более 95%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грегори Дж. А. *Анестезия в педиатрии*.— М., 2003.— С. 346—377.
  2. Морган Дж. Э., Михаил М. С. *Клиническая анестезиология: Книга 1-я*.— М.—СПб., 1998.— С. 253—319.
  3. Курек В. В., Кулагин А. Е., Арапова Н. В. // *Здравоохранение*.— 1999.— № 1.— С. 44—46.
  4. Пожидаева Е. В., Ващинская Т. В., Саркисова Н. Г., Светлова В. А. // *Анестезиология и реаниматология*.— 2009.— № 4.— С. 73—77.
  5. Малрой М. *Местная анестезия: Иллюстрированное практическое руководство / Под ред. С. И. Емельянова*.— М., 2003.— С. 120—125.
  6. Semsroth M., Gabriel A., Sauberer A., Wuppinger G. // *Anaesthesist*.— 1994.— Vol. 43, № 1.— P. 55—72.
  7. Курек В. В., Кулагин А. Е. *Регионарная анестезия в педиатрической практике: Учеб.-методич. пособие*.— Минск, 2004.
  8. Геодакян О. С., Цыпин Л. Е., Агавелян Э. Г. // *Вестн. интенсивной терапии*.— 2004.— № 1.— С. 65—69.
  9. Рафмел Д. П., Нил Д. М., Вискоуми К. М. *Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии / Под общ. ред. А. П. Зильбера, В. В. Мальцева*.— М., 2007.— С.187—220.
- Поступила 15.12.10.

### CAUDAL ANESTHESIA IN PEDIATRICS

A. E. Kulagin, V. V. Kurek, A. A. Valek, V. N. Barash, R. V. Kulevas

*The objective of the study was to acquaint anesthesiologists-resuscitators with indications, contraindications, potential complications and technique of caudal anesthesia in children. The caudal anesthesia experience gained is presented the complications known being assessed.*

**Key words:** caudal anesthesia, children, indications, contraindications, complications, puncture technique.

#### Адрес для корреспонденции:

Кулагин Алексей Евгеньевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, Минск, пр. Дзержинского, 83; сп. тел. (8-017) 299-52-25.

Н. С. ВЕРИГО, В. С. УЛАЩИК

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИНЕРАЛЬНЫХ ВОДАХ И МЕХАНИЗМАХ ИХ ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ

Институт физиологии НАН Беларуси

*Изложены современные представления о механизмах действия минеральных вод на организм человека при их внутреннем применении. Показано, что разнообразное действие, прежде всего на органы пищеварения, зависит от химического состава минеральной воды, физико-химических свойств, температуры, методики применения и исходного функционального состояния организма.*

**Ключевые слова:** минеральная вода, микроэлементы, APUD-система, физиологическое и лечебное действие.

Минеральная вода (МВ) — это природная подземная вода, оказывающая действие на человеческий организм вследствие повышенного содержания минеральных компонентов (в том числе радиоактивных и микроэлементов), органических веществ, газов или повышенной температуры.

По происхождению и условиям формирования выделяют седиментогенные (ювенильные, глубинные) и инфильтративные (вадозные, поверхностные) МВ. Первые сформировались в результате накопления осадков и захоронения морских вод в глубоких недрах, вторые — вследствие фильтрации осадочными породами просачивающихся в землю поверхностных вод. Геологическое развитие, характер тектонических структур, литология, геотермические условия и другие особенности территории обуславливают состав МВ. Ионно-солевой состав МВ является следствием растворения соленосных отложений, анионного и катионного обмена и др. На поверхности земли МВ обнаруживаются в виде источников, а также выводятся из недр буровыми скважинами (глубины их залегания могут достигать нескольких километров) [1].

МВ оказывают разнообразное физиологическое и лечебное действие, которое зависит от их химического состава и других характеристик. В последние годы получены новые данные о биологической активности и механизмах действия МВ, что определило необходимость написания статьи.

### Важнейшие характеристики МВ

Основными характеристиками (показателями) МВ, определяющими не только отнесение к определенной бальнеологической группе, но и методику их лечебно-профилактического использования, считаются следующие: газовый состав и газонасыщенность, ионный состав, минерализация, температура, рН и др. [2].

**Газовый состав.** Основными газовыми компонентами МВ обычно являются угольный ангидрид ( $\text{CO}_2$ ), метан ( $\text{CH}_4$ ), азот ( $\text{N}_2$ ) и реже — сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ). Другие газы (кислород ( $\text{O}_2$ ), гелий (He), аргон (Ar), радон (Rn) и др.) содержатся в подземных водах обычно в ничтожных количествах и не всегда

определяют их основной газовый состав (учитывают газы, содержащиеся в количестве более 10% от общего объема всех газов (спонтанных и растворенных), присутствующих в воде). По газовому составу обычно выделяют углекислые, метановые, азотные, а также воды более сложного состава — азотноуглекислые, углекислометановые и др. Сероводород в водах присутствует, как правило, только в сочетании с метаном или углекислотой, образуя сероводородно-метановые или сероводородноуглекислые воды.

**Степень газонасыщенности** — общее содержание газов в 1 л воды. Наибольшей газонасыщенностью обладают обычно углекислые воды, наименьшей — азотные, что объясняется различной растворимостью в воде угольного ангидрида и азота. Содержание в воде гидросульфидного иона и молекулярного сероводорода также играет большую роль, так как при бальнеотерапевтических процедурах сероводород проникает в организм и оказывает разнообразное действие. Чтобы считать воду сульфидной, содержание сульфидов в ней должно быть не менее 10 мг/дм<sup>3</sup>.

**Ионный состав.** Лечебное действие МВ обусловлено прежде всего их ионным и микроэлементным составом. Присутствует очень большое число различных элементов (более 50), однако в качестве основных из них принято считать анионы — хлор ( $\text{Cl}^-$ ), сульфаты ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) и гидрокарбонаты ( $\text{HCO}_3^-$ ); катионы — натрий ( $\text{Na}^+$ ), кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и магний ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Содержание различных ионов в воде выражается в граммах на 1 литр (дм<sup>3</sup>), миллиграмм-эквивалентах и эквивалент-процентах (экв.%). Для расчета количества миллиграмм-эквивалентов содержание каждого иона в граммах умножают на 1000 и делят на эквивалент данного иона (атомный вес, деленный на валентность). При этом сумму катионов, так же как и сумму анионов, выраженную в миллиграмм-эквивалентах, принимают за 100 и рассчитывают процентное содержание для каждого аниона и катиона. В соответствии с предложениями отечественных и зарубежных исследователей при определении типа МВ по их ионному составу учитывают все ионы, содержащиеся в водах в количестве не менее 20 экв.%.

**Общая минерализация вод** — это сумма анионов, катионов и недиссоциированных молекул без растворенных в воде газов в граммах на 1 литр (дм<sup>3</sup>). Это весьма важный показатель оценки вод, так как во многих случаях ограничивает возможность их использования в натуральном виде для внутреннего применения, а в некоторых случаях и для ванн.

**Содержание биологически активных микрокомпонентов.** По своему значению для оценки МВ все микрокомпоненты могут быть разделены на группы:

— имеющие преимущественное значение при внутреннем применении МВ — бром (Br), йод (I), мышьяк (As), железо (Fe), а также органические вещества;

— имеющие значение как при внутреннем, так и при наружном применении вод — метаборная ( $\text{HBO}_2$ ) и кремниевая ( $\text{H}_2\text{SiO}_3$ ) кислоты;

— имеющие значение в основном при наружном применении вод — сероводород ( $H_2S$ ). Некоторые из этих элементов входят в состав ферментов и гормонов, играют важную роль в метаболизме клеток.

**Температура МВ** — одно из важнейших свойств, определяющих их ценность, а также методы и технику практического применения. По исходной температуре МВ делятся на холодные (менее  $20^\circ C$ ); теплые, или слаботермальные ( $20—35^\circ C$ ); горячие, или термальные ( $35—42^\circ C$ ); очень горячие, или высокотермальные (более  $42^\circ C$ ). Подземные воды нагреваются, соприкасаясь с горячими слоями литосферы. Наиболее активная деятельность термальных источников наблюдается в вулканической местности, где они выходят на поверхность в виде гейзеров. Термальные воды сильно насыщены минеральными солями и газами и издревле используются человеком для лечения.

**Радиоактивность.** К радиоактивным относят воды, содержащие в повышенных концентрациях радон ( $Rn$ ). При повышенном содержании в них радия ( $Ra$ ) они обозначаются как радоно-радиевые. Воды, содержащие только  $Ra$  (при незначительном количестве  $Rn$ ), называются радиевыми. В практике курортного дела воды с высоким содержанием  $Ra$  в качестве питьевых лечебных вод не используются. Среди природных МВ встречаются воды с различной радиоактивностью, определяющейся условиями их формирования и поступления  $Rn$  из пород в воду. Твердо установленное подразделение МВ по степени радиоактивности нет. Приводимое далее деление вод по содержанию радона основывается не на медицинских, а на радиогидрогеологических данных: очень слаборадоновые — содержание радона  $5—20$  нКи/л ( $185—740$  Бк/л); слаборадоновые —  $20—40$  нКи/л ( $740—1480$  Бк/л); радоновые средней концентрации —  $40—200$  нКи/л ( $1480—7400$  Бк/л); высокорадонные — более  $200$  нКи/л (более  $7400$  Бк/л).

**Активная реакция вод.** Кислотность-щелочность вод определяется концентрацией ионов водорода ( $pH$ ), обуславливает возможность существования в водах различных форм слабых кислот ( $H_2CO_3$ ,  $H_2S$ ,  $H_2SiO_3$ ,  $H_3PO_4$ , органических кислот), является важным показателем оценки минеральных, особенно питьевых. По величине  $pH$  довольно четко выделяют 6 групп вод: сильнокислые ( $pH$  менее  $3,5$ ); кислые (от  $3,5$  до  $5,5$ ); слабокислые (от  $5,5$  до  $6,8$ ); нейтральные (от  $6,8$  до  $7,2$ ); слабощелочные (от  $7,2$  до  $8,5$ ); щелочные ( $pH$  более  $8,5$ ).

**Содержание органических веществ.** Во всех природных МВ, в первую очередь маломинерализованных, установлено наличие органических веществ, количество которых варьирует в значительных пределах. На основании анализа различных минеральных источников установлено, что основную массу органических веществ составляют гумины и битумы. Из разнообразных по химическому составу битумов чаще всего в МВ содержатся нафтеновые битумы, состоящие из метановых нафтеновых ароматических углеводородов и кислородных, сернистых, азотистых

соединений. Нафтеновые кислоты и их соли также являются биологически активными веществами [3].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что для определения типа МВ нельзя пользоваться одним каким-либо физико-химическим показателем, необходимо иметь полные анализы их ионно-солевого и газового состава. Для того чтобы дать краткую и наглядную характеристику МВ, отразить в ней основные химические компоненты, специфические физические свойства, применяют условную формулу, предложенную в 1928 г. М. Г. Курловым и Э. Э. Карстенсом. Она имеет вид дроби, в числителе которой указывают анионы, в знаменателе — катионы, количество содержания которых выражается в эквивалент-процентах (при содержании их не менее  $20$  экв.%). Ионы приводят в убывающем по их содержанию порядке. В начале формулы указывают специфические, биологически активные компоненты, в том числе газы (в г/л или г/дм<sup>3</sup>,  $Rn$  в нКи/л или нКи/дм<sup>3</sup>), далее — степень минерализации воды, обозначаемую через  $M$  ( $M$  — сумма анионов, катионов и недиссоциируемых молекул, выраженных в г/л или г/дм<sup>3</sup>); в конце формулы указывают температуру воды в градусах  $^\circ C$ ,  $pH$ , дебит источника (литры в сутки).

### Классификация МВ

Наиболее полной и часто применяемой считается классификация В. В. Иванова и Г. А. Невраева, предложенная в 1964 г. Она основана на учете не только основных критериев оценки МВ, но и данных о закономерностях их формирования. Согласно данной классификации все природные (подземные) воды разделяются по составу, свойствам и лечебному значению на 7 основных бальнеологических групп.

**Группа А.** Воды без «специфических» компонентов и свойств. Их лечебное значение определяется только ионным составом и величиной минерализации при наличии азота и метана в незначительных количествах.

**Группа Б.** Воды углекислые. Их лечебное значение определяется прежде всего наличием больших количеств растворенного углекислого газа, который в общем газовом составе этих вод занимает доминирующее положение ( $80—100\%$ ), а также ионным составом и величиной минерализации. К углекислым относят МВ, если в них содержится не менее  $500$  мг/дм<sup>3</sup> свободной двуокиси углерода.

**Группа В.** Воды сероводородные (сульфидные). Выделены по наличию в их составе свободного сероводорода и гидросульфидного иона, которые и определяют лечебное действие МВ, используемых преимущественно для ванн. Содержание общего сероводорода в этих водах не должно быть ниже  $10$  мг/дм<sup>3</sup>.

**Группа Г.** Воды железистые ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ), мышьяковистые ( $As$ ) и с высоким содержанием  $Mn$ ,  $Cu$ ,  $Al$  и др. Их лечебное действие определяется кроме ионного и газового состава и минерализации присутствием одного или нескольких из перечисленных фармакологически активных компонентов. Для содержания в этих водах  $Mn$ ,  $Cu$ ,  $Al$  нормы не установлены. В повышенных концентрациях эти элементы



содержатся обычно только в высоко железистых сульфатных водах, зонах окисления рудных месторождений, а также в сильно сульфатных и хлоридно-сульфатных (фумарольных) термах вулканических областей. В железистых водах содержание железа выше 10 мг/дм<sup>3</sup>.

**Группа Д.** Воды бромные (Br<sup>-</sup>), йодные (I<sup>-</sup>) и с высоким содержанием органических веществ. Принято в качестве нормы содержание брома 25 мг/дм<sup>3</sup> и йода 5 мг/дм<sup>3</sup> при минерализации не более 12—13 г/дм<sup>3</sup>. При более высокой минерализации нормы соответственно увеличиваются.

Достаточно обоснованных показателей для нормирования содержания органического вещества в лечебных МВ пока не разработано. Известны два типа МВ с высоким содержанием органического вещества — «Нафтуся» (Западная Украина) и «Брамштедтские» (ФРГ). В последние годы такие воды обнаружены и на территории Беларуси.

**Группа Е.** Воды радоновые (радиоактивные), содержащие более 5 нКи/дм<sup>3</sup> (185 Бк/дм<sup>3</sup>) радона.

**Группа Ж.** Кремнистые термы. В эту группу включены широко распространенные в природе кремнистые термальные воды. В качестве условной нормы содержание в них метакремниевой кислоты принято 50 мг/дм<sup>3</sup>.

На территории Беларуси выявлены или прогнозируются следующие основные типы МВ и лечебных рассолов: без специфических компонентов и свойств; бромные воды и йодо-бромные рассолы; сульфидные и сероводородные воды и рассолы; железистые воды; радоновые воды; борные воды; фторсодержащие воды; селенсодержащие воды; с повышенным содержанием органического вещества [4, 5].

Основными критериями отличия питьевых МВ от пресных и определения лечебных свойств являются их минерализация и химический состав. По величине общей минерализации воды делятся следующим образом: пресные — до 1 г/дм<sup>3</sup>; слабоминерализованные — 1—2 г/дм<sup>3</sup>; маломинерализованные — 2—5 г/дм<sup>3</sup>; среднеминерализованные — 5—15 г/дм<sup>3</sup>; высокоминерализованные — 15—35 г/дм<sup>3</sup>; рассолы — 35—150 г/дм<sup>3</sup> и крепкие рассолы — более 150 г/дм<sup>3</sup>.

Согласно СТБ 2171-2011 бутылочные МВ разделяют на столовые, лечебно-столовые и лечебные. Лечебно-столовая — МВ с минерализацией от 2 до 10 г/дм<sup>3</sup> или меньше при наличии биологически активных компонентов в количествах не ниже бальнеологических норм для МВ. Лечебная — с минерализацией от 10 до 15 г/дм<sup>3</sup> или меньше при наличии биологически активных компонентов в количествах выше бальнеологических норм. Природная МВ с минерализацией до 2 г/дм<sup>3</sup>, не содержащая биологически активных компонентов, является столовой.

### Механизм действия МВ при внутреннем применении

МВ относятся к числу сложных физико-химических раздражителей, влияние которых на организм подчиняется общим физиологическим закономерностям с некоторыми характерными особенностями. Действие

питьевых МВ на организм обусловлено химическим, механическим и термическим факторами, среди которых ведущим является химический [6, 7]. В механизме их действия определенную роль могут играть структурные и информационные свойства МВ [8]. При приеме МВ внутрь наблюдается целостная реакция организма, проявляющаяся как местными, так и системными изменениями, носящими специфический (обусловлен их ионным составом) и неспецифический характер (термический и механический факторы).

Местное или полостное действие при питье начинается уже в ротовой полости, продолжается в желудке, тонком кишечнике и заканчивается после полного всасывания воды и ее элементов в толстом кишечнике. Местное действие воды сопровождается:

- влиянием на активную реакцию среды (рН), где происходит пищеварение, в результате чего изменяется активность пищеварительных ферментов и характер всасывания;
- повышением интенсивности пристеночного пищеварения;
- изменением микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, что увеличивает ее физиологическую активность;
- влиянием на эвакуаторно-моторную функцию [9].

Во многом местное действие зависит от физико-химического состава, температуры, времени приема, методик внутреннего применения вод (питьевой прием, дуоденальный дренаж, ректальные процедуры) [10, 11]. Так, углекислый газ увеличивает продукцию пищеварительных соков, усиливает перистальтику кишечника; гидрокарбонатные ионы способствуют размягчению слизи в желудке; кальций, магний и натрий влияют на проницаемость кишечного эпителия, что изменяет процессы всасывания в кишечнике; калий усиливает тонус и моторную функцию желудка. Сравнительное изучение действия МВ различного химического состава и минерализации показало, что углекислая гидрокарбонатная и щелочная сульфатная натриево-магниевая-кальциевая вода при применении курсами приводят к повышению исходно сниженной кислотности желудочного сока, за исключением больных с глубокой атрофией слизистой оболочки желудка, железистый аппарат которой не способен продуцировать соляную кислоту. Внутренний прием азотно-кремнистой гидрокарбонатной сульфатно-натриевой воды, наоборот, оказывает тормозящее влияние на кислотопродуцирующую функцию желудка.

Основу общего действия на организм принимаемых внутрь МВ составляют нейрорефлекторные и нейрогуморальные процессы, которые проявляются рядом физиологических и саногенетических реакций. Благодаря этому наряду с восстановлением функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта отмечается активация химических, ферментативных и окислительно-восстановительных процессов в других органах и тканях, нормализация функционального состояния нервной системы и желез внутренней секреции, восстановление регуляции обмена веществ, иммунологической реактивности и процес-

сов репарации, тренировка механизмов регуляции постоянства внутренней среды и др. [6, 12].

В действии питьевых МВ на организм можно выделить специфические и неспецифические эффекты. Специфические — это химическое действие всосавшихся элементов МВ. Большое значение имеют минеральные вещества и микроэлементы, содержащиеся в водах и придающие им особые лечебные свойства [13]. Многие болезни человека тесно связаны с недостаточностью поступления или содержания в организме определенных макро- и микроэлементов [14]. Восполнение дефицита катионов и анионов в организме — одна из важнейших сторон действия питьевых МВ. Многочисленными исследованиями доказано эффективное накопление их в организме человека при питье МВ [15, 16].

**Ион натрия** ( $\text{Na}^+$ ) очень быстро всасывается и уже через несколько минут после приема внутрь МВ обнаруживается практически во всех органах и тканях. Натрий вместе с хлором поддерживает в тканях осмотическое давление и играет важную роль в водно-солевом обмене организма. Эти ионы способствуют задержке воды в организме и могут привести к развитию отека. При склонности к отекам, признаках сердечной и почечной недостаточности МВ с большим содержанием солей, в первую очередь хлоридные натриевые воды, вообще не рекомендуется применять или применяются в небольших дозах [17].  $\text{Na}^+$  в питьевых МВ оказывает выраженное стимулирующее действие на секреторный аппарат пищеварительного тракта. Ионы натрия стимулируют желчеобразовательную и желчевыведительную функции гепатобилиарной системы, усиливают продукцию кишечных ферментов, уменьшают окисление белков и ускоряют всасывание глюкозы. В сочетании с сульфатами и хлором они оказывают желчегонное и послабляющее действие [18].

**Ионы калия** ( $\text{K}^+$ ) усиливают тонус и двигательную активность желудка и кишечника. Как основной внутриклеточный катион имеет прямое отношение к синтезу белка, ряду ферментных систем, обмену глюкозы. Наличие  $\text{K}^+$  в клетке ведет к накоплению в ней энергии, отдача — к ее потере. Ионы калия оказывают стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру мочевых путей, усиливая их моторную функцию, улучшают уродинамику, что способствует продвижению песка и мелких конкрементов, удалению их вместе с мочой [6, 11].

**Ионы кальция** ( $\text{Ca}^{2+}$ ) оказывают противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, влияя на метаболизм костной ткани, снижают предрасположенность к кровотечениям из слизистых оболочек. Последнее крайне важно в терапии больных с мочекаменной болезнью и мочекислыми диатезами при наличии сопутствующего пиелонефрита. Кальций повышает растворимость мочевой кислоты в моче, чем объясняется эффективность лечения мочекислотного диатеза [3, 19]. Содержащие кальций МВ с успехом применяют при многих заболеваниях органов пищеварения. Кальций — активный участник многих физиологических и биохимических реакций организма. До-

казана его ведущая роль как регулятора деятельности основных клеток организма — нервных, мышечных, почечных, печеночных и др. Кальций уплотняет клеточные мембраны, понижает их проницаемость, уменьшает кровоточивость, повышает устойчивость организма к инфекции, усиливает мочеотделение, способствует обезвоживанию организма. Снижает повышенную возбудимость нервной системы, ослабляет перистальтику кишечника, усиливает сократительную функцию сердечной мышцы.  $\text{Ca}^{2+}$  активируют рецепторы энкефалинов в слизистой оболочке желудка, что определяет стресс-лимитирующее, цитопротекторное и защитное действие содержащих их МВ [3, 20].

**Ионы магния** ( $\text{Mg}^{2+}$ ) вместе с  $\text{Ca}^{2+}$  определяют активность более 300 ферментов. Магний оказывает влияние на энергетический обмен организма, а также противотоксичное и противовоспалительное действие. С его участием происходит расслабление сосудов и ликвидируются судороги. Он нормализует функцию паразитовидных желез, регулирует температуру, помогает адаптироваться к холоду, является противоаллергическим фактором. Магний — строительный материал для тканей легких. Необходим для укрепления скелета и профилактики остеопороза, нормального функционирования нервной системы, участвует в передаче нервного импульса, успокаивает центральную нервную систему, помогает в борьбе с депрессией. Если нервные клетки еще не погибли, а только пострадали, то, получив магний, они будут активно восстанавливаться. Он предупреждает появление камней в почках. Присутствие этого микроэлемента на 30% снижает риск реализации токсического действия тяжелых металлов. Дефицит магния приводит к уменьшению скорости кровотока в органах и тканях со снижением микроциркуляции.

Известна роль магния в поддержании оптимального функционирования кардиомиоцитов, его дефицит провоцирует развитие заболеваний сердца, через различные механизмы осуществляет контроль над артериальным давлением.  $\text{Mg}^{2+}$  также необходимы для обеспечения процессов пищеварения, поскольку регулируют моторику кишечника, способствуют образованию и выделению желчи. Дополнительное поступление их при применении МВ позволяет достаточно эффективно восстанавливать магниевый гомеостаз и способствовать активации метаболических реакций при сахарном диабете. Магний усиливает перистальтику желудка, оказывает послабляющее действие, катализирует деятельность ряда ферментов желудочно-кишечного тракта; оказывает влияние при оксалурии (в нормальных условиях его ионы связывают в моче до 40% щавелевой кислоты, а их недостаток проявляется образованием кристаллов оксалата кальция) [21—23].

**Ионы хлора** ( $\text{Cl}^-$ ) присутствуют практически во всех МВ, служат основным материалом для выработки железистыми клетками желудка соляной кислоты, определяющей кислотность желудочного сока, стимулирующей деятельность поджелудочной железы и секрецию кишечных ферментов, тем самым

способствует улучшению пищеварения, усвоению пищевых белков, жиров и углеводов, повышает обмен веществ, активирует процессы роста организма.  $\text{Cl}^-$  в сочетании с  $\text{Ca}^{2+}$  оказывают противовоспалительное действие, повышают стойкость тканей к инфекции, уменьшают проницаемость клеточных образований, снижают кровоточивость, оказывают десенсибилизирующее действие [6, 24].

**Сульфатные ионы** ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) снижают активность желудочной секреции, обладают выраженным влиянием на кишечник. Регулируя стул, устраняя метеоризм и очищая кишечник, сульфатные воды освобождают организм и особенно печень от воздействия различных токсических веществ, оказывают выраженное желчегонное действие. Выведение с желчью продуктов воспаления, желчных кислот, пигментов, холестерина снижает воспалительные процессы в желчном пузыре и препятствует образованию желчных камней. Сульфатные воды повышают обменные процессы. В сочетании с  $\text{Ca}^{2+}$  сульфаты уплотняют сосудистую стенку, уменьшают спазм и повышенную двигательную функцию кишечника [25, 26].

**Гидрокарбонатный ион** ( $\text{HCO}_3^-$ ) играет большую роль в организме, прежде всего в поддержании кислотно-основного баланса. Под влиянием МВ с этим ионом снижается непосредственное раздражающее действие соляной кислоты желудочного сока на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, ослабевает влияние пепсина желудочного сока на слизистую оболочку пищевода, желудка и проксимального отдела двенадцатиперстной кишки. Связывая соляную кислоту в желудке, гидрокарбонатные МВ активируют процессы эвакуации нейтрализованного желудочного содержимого в кишечник [27]. Они регулируют секреторную и моторную функции желудка, уменьшают спазмы желудка и кишечника, способствуют растворению слизи в желудке [28]. Ликвидация явлений кислотно-моторной дискоординации гастродуоденальной зоны, в свою очередь, стимулирует и нормализует состояние печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей. Присутствие в воде  $\text{HCO}_3^-$  способствует лучшему всасыванию в кишечнике некоторых микроэлементов, в частности железа. Эти МВ уменьшают резорбцию кости (профилактика остеопороза) [29—31]. В результате приема таких вод устраняются диспептические явления (изжога, отрыжка, чувство тяжести в подложечной области и др.).  $\text{HCO}_3^-$  ощелачивает мочу и растворяет слизь в мочевыводящих и дыхательных путях. Гидрокарбонатные МВ оказывают благоприятное действие и на желчевыводительную функцию, повышают в дуоденальном содержимом количество билирубина и холестерина, улучшают нуклеиновый и углеводный обмен, уменьшают образование мочевой кислоты и способствуют удалению из организма уже образовавшейся мочевой кислоты [19, 32].

Специфическое действие вод во многом обусловлено содержащимися в них газами. Углекислые воды, содержащиеся в повышенных количествах  $\text{CO}_2$ , усиливают секрецию сока желудка и поджелудочной железы, стимулируют двигательную функцию желудочно-

кишечного тракта, повышают аппетит. Даже небольшое содержание углекислоты в МВ способствует более быстрому всасыванию и выделению ее почками (мочегонное действие). Кроме того,  $\text{CO}_2$  увеличивает кровоток и фильтрацию воды в почечных клубочках, усиливает ее выведение из организма [33].

**Сероводород** ( $\text{H}_2\text{S}$ ) образует нерастворимые комплексы с ионами тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий, кобальт, никель, медь, олово, цинк), ослабляя их токсическое действие и способствуя выведению из организма. Сульфидные воды снижают желудочную секрецию, оказывают слабительное и желчегонное действие. Их лечебные свойства обусловлены наличием не только сульфидов, но и тиосульфатов, которые имеют значение для коррекции иммунного статуса. Для лечения рекомендуется пить слабосульфидные воды с содержанием свободного сероводорода и тиосульфатов 10—40 мг/л. Такие МВ имеют свойство воздействовать как антиоксиданты при поражении печени [3, 34].

Радоновые воды все чаще используют для приема внутрь. Под влиянием этих МВ увеличивается секреция эндогенных пептидов опиатного спектра действия, обладающих высоким анальгетическим потенциалом, что определяет их болеутоляющее действие. Также они улучшают обменные процессы, двигательную и секреторную функции желудка, кишечника, желчных путей, усиливают двигательную функцию гладкой мускулатуры верхних мочевыводящих путей. Снижение пиурии и бактериурии у больных пиелонефритом обусловлено нормализующим влиянием радонотерапии на иммунологическую реактивность организма, улучшением клубочковой фильтрации и экскреторной функции почек [35, 36].

МВ, которые кроме основного состава солей содержат микроэлементы, относят, как известно, к специфическим водам. Несмотря на то что в МВ микроэлементы находятся в небольших количествах, физиологическое действие их выражено довольно четко, что и определяет показания к назначению таких вод.

**Ион йода** ( $\text{I}^-$ ) является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы. Включаясь в структуру тироксина и трийодтиронина, ионы  $\text{I}^-$  восстанавливают основной обмен в организме, стимулируют синтез белка и окисление углеводов и липидов, увеличивают потребление кислорода, влияют на общий рост, физическое и психическое развитие, состояние кожи и волос, участвуют в развитии нервной системы и регуляции психики. Йодсодержащие воды способствуют снижению воспалительной реакции, повышают процессы регенерации, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, оказывают бактерицидное действие. У больных ожирением они улучшают липидный обмен: повышают липолиз, активизируя зачастую сниженную функцию щитовидной железы [3, 37].

**Цинк** ( $\text{Zn}$ ) — это внутриклеточный антистрессовый минерал. Он входит в состав 200 ферментов, катализирует энергетические процессы в клетке. Стимулирует умственную активность, рост и развитие, ускоряет костеобразование, заживление внутренних

и наружных ран, влияет на созревание половых органов. Участвуя в синтезе тестостерона, Zn помогает в лечении бесплодия и болезней предстательной железы, повышает сексуальную активность и увеличивает потенцию. Является детоксикатором алкоголя. Действие инсулина, глюкагона и кортикостероидов зависит от концентрации цинка в организме. Также Zn и Se являются детоксикаторами тяжелых металлов — свинца (Pb) и кадмия (Cd), которые ведут к возникновению сердечно-сосудистых и раковых заболеваний [3, 38].

**Ионы железа** ( $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ) являются специфическим компонентом железистых MB. Такие MB способствуют нормализации секреции желудка, активируют процессы желчеотделения и всасывания в кишечнике, стимулируют образование эритроцитов, увеличивают содержание гемоглобина в крови, повышают общую резистентность организма к неблагоприятным воздействиям, улучшают функции органов пищеварения [39, 40].

Бромсодержащие воды, обладающие седативным и анальгезирующим действием, эффективны при болевом синдроме. **Br**, являясь конкурентом йода, снижает захват йода щитовидной железой и таким образом способствует профилактике эндемического зоба. Основное терапевтическое действие бромсодержащих MB связано с избирательным стимулирующим влиянием на тормозные процессы в нейронах коры головного мозга [11, 41].

**Бор** (B), присутствующий в MB в виде ортоборной кислоты ( $H_3BO_3$ ), чаще всего входит в состав гидрокарбонатных вод, что делает их более активными природными антацидами. Физиологическая функция B, поступающего с MB, заключается в регуляции паратормона, благодаря чему улучшается обмен кальция, фтора и магния и предотвращается их избыточное выведение из организма. Он влияет на преобразование витамина D, что тоже увеличивает способность организма усваивать кальций. Кроме того, участвует в синтезе тестостерона и эстрогена. Борсодержащие воды показаны женщинам в климактерический период, а также пациентам с заболеваниями суставов, после травмы костей [6, 38].

**Ионы фтора** ( $F^-$ ) являются катализатором биохимических процессов, активизируют обмен веществ и повышают иммунитет организма, тонус сердечно-сосудистой системы. Определенное количество фтора необходимо для формирования оптимальной структуры и роста зубов, костной ткани, волос, ногтей и кожи. Он повышает активность гипофиза, коры и мозгового слоя надпочечников, щитовидной и околощитовидной желез [38, 42].

**Кремний** (Si) входит в состав кремнистых вод, активно участвует в свертывании крови, необходим для формирования костей и хрящей, построения нервных клеток. Кремнистые воды содержат метакремниевую кислоту ( $H_2SiO_3$ ) в коллоидной недиссоциированной форме, что и объясняет адсорбционные, вяжущие, противовоспалительные, болеутоляющие и диуретические свойства этих вод. Кремниевая кислота активирует фибробластическую деятельность мезенхимальных клеток, способствуя образованию грануля-

ций и рубцеванию, участвует в метаболических процессах, связанных с синтезом гликозаминогликанов и коллагена. Внутренний прием кремнистой воды оказывает диуретическое действие и тормозящее влияние на секреторную функцию желудка [3, 43].

**Мышьяк** (As) содержится в основном в углекислых водах в виде мышьяковистой кислоты ( $H_3AsO_4$ ). Клинические исследования показали хорошие результаты применения мышьяковистых вод (чаще углекислых) при нарушениях обмена веществ, хронических заболеваниях печени, желчевыводящих путей, желудка и двенадцатиперстной кишки. Мышьяковистые MB при их внутреннем употреблении обладают ярко выраженным профилактическим и в меньшей степени лечебным действием при лучевых поражениях. Участие As в процессах кроветворения определило назначение этих MB у больных с различными анемиями [3, 44].

**Селен** (Se) — элемент, продлевающий жизнь. Его дефицит в организме человека отмечается в возрасте 45—55 лет и после 70 лет. Этот феномен, названный «селеновой ямой», — одна из основных причин повышенной заболеваемости и смертности в этих возрастных группах, в том числе от раковых новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний. При достаточном поступлении селен улучшает остроту зрения, повышает восприятие света сетчаткой, эффективен при заболеваниях поджелудочной железы и инфаркте миокарда, поддерживает эластичность кожи, ускоряет заживление ран [45, 46].

Воды, содержащие **органические вещества**, которые имеют обычно нефтяное или торфяное происхождение, занимают особое место среди лечебных природных вод. Основную массу органических веществ в MB составляют гумины и битумы. Воды с повышенным содержанием органических веществ оказывают положительное действие при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, активизируют обменные процессы в печени, снижают содержание холестерина в плазме крови [47]. Эти воды используют также в лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей [48]. Многочисленными исследованиями доказано, что их эффективность при лечении почечнокаменной болезни объясняется не только диуретическими свойствами, но также и наличием органических молекул, принадлежащих к семейству фульвовых и гуминовых кислот, способных атаковать кристаллическую решетку структуры камня и разрушать его. Гуминовые и фульвокислоты обладают противовоспалительным действием, подавляя образование свободных радикалов, а также бактерицидным действием на условно-патогенную микрофлору, кишечную палочку, золотистый и белый стафилококк, протей, синегнойную палочку [49, 50].

Неспецифическое действие MB обусловлено, прежде всего, их влиянием на различные типы рецепторов за счет механического, химического и температурного факторов. В ротовой полости MB активизирует нервные окончания, которые сигнализируют в различные управляющие структуры головного мозга о предстоящем начале пищеварительного цикла.

Кроме того, она стимулирует образование слюны, посредством вкусовых ощущений создает своеобразный фон для всех последующих реакций. За счет быстрого поступления из ротовой полости в желудок МВ очищает верхние отделы пищеварительной системы от остатков пищи. Стимулирующее влияние МВ на желудочную секрецию, связанное с раздражением желудка, именуется пилорическим действием (через 10—15 мин после приема воды, пока та еще не перешла в двенадцатиперстную кишку, раздражает в основном только слизистую оболочку желудка). Когда МВ поступает в двенадцатиперстную кишку, она (в первую очередь гидрокарбонатная) вызывает противоположный эффект: раздражает нервные окончания слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, оказывая тем самым дуоденальное действие и подавляя желудочную секрецию. Этот эффект чаще всего возникает через 1—1,5 ч после приема МВ, к этому времени почти вся вода переходит в двенадцатиперстную кишку. Одной из первых неспецифических реакций является модификация деятельности желудка при приеме МВ, которая, особенно при наличии ионов гидрокарбоната, связывает свободную соляную кислоту в желудке, то есть развивается антацидный эффект (длится от 2—3 до 10—12 мин). Эта реакция давно и успешно применяется при лечении гиперацидных состояний и является пусковой для различных процессов, происходящих в желудке [20, 24, 51]. Ощелачивающее действие МВ включает в реакцию гастрин — гормон желудка, который оказывает не только стимулирующее действие на выработку пепсина и соляной кислоты, но и, что более важно, имеет наиболее мощный в пищеварительной системе трофический потенциал (под его влиянием резко интенсифицируется синтез белков в слизистой оболочке желудка и кишечника, что является основой для репаративных процессов — заживления язв и эрозий [52, 53]). Кроме того, под влиянием гастринина и за счет кратковременного снижения уровня кислотности в желудке активизируется его моторно-эвакуаторная активность, содержимое желудка вместе с МВ поступает в кишечник — двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тонкого кишечника. В тонком кишечнике отдельные макро- и микрокомпоненты МВ начинают оказывать различное влияние на клетки слизистой оболочки кишечника (энтероциты), что приводит к изменению их функций. Одновременно модифицируются процессы всасывания, химические компоненты МВ начинают поступать во внутренние среды организма. Минеральные компоненты воды, попав в кровь, начинают проявлять те или иные специфические реакции и в определенных случаях могут в существенной мере изменить функциональное состояние различных органов и систем.

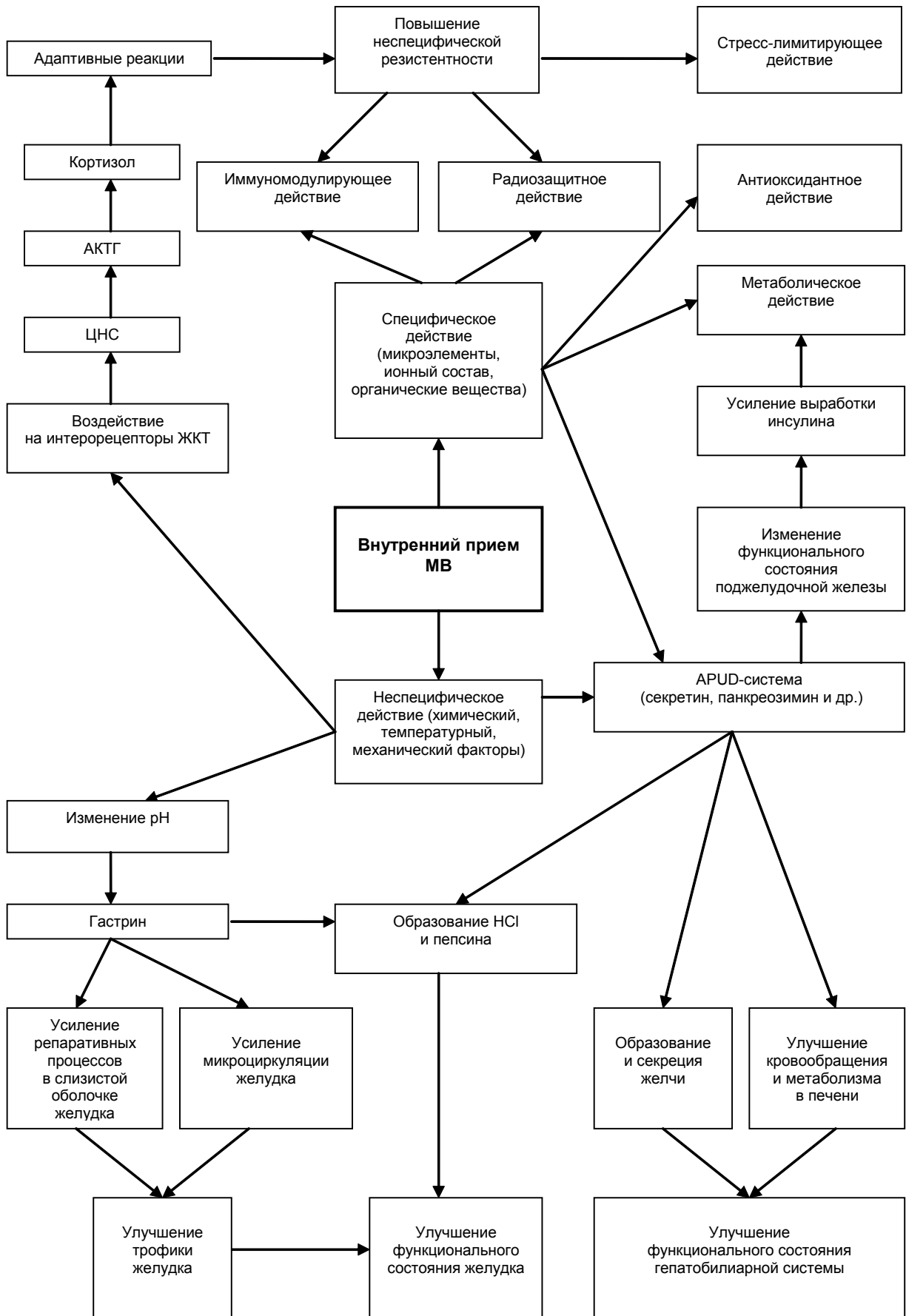
Всасывание МВ в основном происходит в верхних отделах кишечника. Именно здесь реализуется основной неспецифический потенциал любой МВ. Это связано с тем, что двенадцатиперстная кишка и тонкий кишечник являются не только пищеварительными, но и эндокринными органами. Установлено, что в интестинальной слизистой оболочке сосредоточено

до 80% всех гормонов (APUD-система), вырабатываемых в организме человека [3, 54]. Выявлено, что под влиянием МВ увеличивается секреция практически всех пищеварительных гормонов: секретина (активирует секрецию панкреатических соков), мотилина (активирует моторику кишечника), гастроингибирующего полипептида (тормозит активность кислотно-пептического фактора в желудке), вазоактивного интестинального полипептида (контролирует не только кровоснабжение органов пищеварения, но и изменяет деятельность сердца в пищеварительный период), кишечного глюкагона (усиливает энергетическое обеспечение органов пищеварения) и др., а также повышаются резервы адаптационных реакций пищеварительной системы. Благодаря такому разнообразному действию МВ успешно применяют при многих заболеваниях пищеварительного тракта [55, 56].

Активное влияние МВ на секрецию пищеварительных гормонов дает основание говорить о гормонально-метаболическом механизме их действия. Вместе с рефлекторным механизмом он способствует развитию адаптационных реакций в системе пищеварения и обмена веществ. Гормоны являются главными координаторами практически всех функций, в первую очередь обмена веществ. Нарушение метаболических реакций отмечается при всех заболеваниях и нередко даже предшествует их появлению [57, 58].

Гормоны и гормоноподобные вещества кишечника оказывают выраженное стимулирующее влияние на выработку инсулина в поджелудочной железе, который является главным контролером метаболических реакций [59—61]. Установлено, что только МВ могут безвредно для организма (в отличие от лекарственных средств) активизировать инсулиновую регуляцию обмена веществ, что имеет принципиальное значение в реализации их неспецифических лечебных эффектов, в том числе иммуномодулирующего, антиоксидантного, антиатерогенного и др. [62—70].

Установлено, что применение МВ вызывает стереотипную реакцию, которая включает в себя активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатико-адреналовой системы, развитие лимфопении и эозинопении, повышение уровня глюкозы и свободных жирных кислот в крови, падение содержания гликогена в печени. Поскольку вышеописанные сдвиги являются типичными для стресс-реакции, можно констатировать, что прием МВ является слабым стрессорным фактором [12, 71]. Известно, что действие слабых стрессорных агентов индуцирует адаптационные процессы, может лежать в основе эффекта прекондиционирования. Сначала на основе ранее сформировавшихся механизмов развивается срочная адаптация, затем вследствие многократно повторяющейся срочной адаптации развивается долговременная, сопровождающаяся формированием системного структурного следа. При развитии последней, как правило, наблюдаются защитные перекрестные эффекты: адаптация к одному агенту сопровождается повышением устойчивости к действию различных факторов [3, 72].



Основные эффекты и механизм действия питьевых МВ

Будет уместно отметить, что термический фактор МВ изменяет моторную и секреторную функции органов желудочно-кишечного тракта, скорость всасывания химических веществ. При этом теплая МВ нормализует повышенную моторику, устраняет спазм привратника и уменьшает секрецию желудка, замедляет переход воды из желудка в двенадцатиперстную кишку и, расслабляя мышечный слой кишечника, вызывает задержку стула. Холодная МВ, наоборот, повышает двигательную и секреторную активность желудка и усиливает перистальтику кишечника, замедляет транспорт ионов во внутренние среды, обладает послабляющим действием.

Важным феноменом МВ является способность оказывать выраженное первично-профилактическое воздействие на организм человека. Его чувствительность к действию различных вредных и патологических факторов значительно снижается. После профилактического курсового приема МВ достоверно увеличивается стойкость организма к повреждающему действию стрессорных факторов различной природы. Экспериментально показано, что в условиях первичной профилактики питьевые МВ повышают адаптационные возможности, предупреждают или ограничивают развитие патологических процессов при действии экстремальных факторов [73, 74]. К настоящему времени на основе данных электронно-микроскопических исследований сложилось современное представление о том, что процессы адаптации в клетке развиваются как на базе внутриклеточной регенерации (молекулярное и ультраструктурное обновление), обеспечивающей адаптационные колебания повседневных физиологических сдвигов, так и в результате включения механизма гиперплазии ультраструктур (увеличение их числа), которое происходит при усилении функциональной нагрузки на организм [67]. Умеренная активация компенсаторных возможностей организма, не приводящая к исчерпыванию резервов, оказывает тренирующее влияние и обуславливает адаптационное повышение активности защитных систем [71, 72]. Этот факт позволяет рассматривать МВ как адаптогены и в настоящее время он интенсивно изучается.

Общее представление о важнейших эффектах питьевых МВ и механизмах их реализации дает схема.

Таким образом, питьевые МВ, являющиеся сложными физико-химическими раздражителями, оказывают на организм и его системы, прежде всего на органы пищеварения, разнообразное действие, зависящее от химического состава, физико-химических свойств, температуры, методики применения и исходного функционального состояния организма. Основу физиологического и лечебного действия МВ при внутреннем применении составляют прямое и рефлекторное их влияние на функциональное состояние главных пищеварительных желез и эндокринную систему органов пищеварения, а также участие химических компонентов воды в регуляции обмена веществ и функционального состояния различных органов и систем. Интимные механизмы действия МВ на организм, в том числе и МВ Беларуси, требуют уточнения и конкретизации, что возможно при проведении

дальнейших комплексных научных исследований в этой области бальнеологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ясовеев М. Г., Аверченко И. Ф., Мазур Н. В. и др. *Минеральные воды и лечебные пелоиды Беларуси: ресурсы и современное использование.*— Минск, 2005.
2. Скибицкий А. В., Скибицкая В. И. *Основы курортологии.*— Ростов н/Д, 2008.
3. *Мінеральні води України / За ред. Е. О. Колесника, К. Д. Бабова.*— К., 2005.
4. Гудак С. П., Кашицкий Э. С., Ясовеев М. Г. // *Здравоохранение.*— 2002.— № 5.— С. 9—11.
5. Кашицкий Э. С., Гудак С. П., Силивончик Н. Н. // *Изв. бел. инженер. академии.*— 2000.— № 1.— С. 55—62.
6. Богданов Н. Н., Мешков В. В., Каладзе Н. Н. и др. // *Физиотерапевт.*— 2006.— № 1.— С. 3—24.
7. Улащик В. С., Лукомский И. В. *Общая физиотерапия: Учебник.*— Минск, 2003.
8. Улащик В. С. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 1.— С. 3—9.
9. Иванов Е. М., Эндакова Э. А., Антонюк М. В. *Минеральные воды Дальнего Востока. Часть 1.*— Владивосток, 1999.
10. Абрамов Б. Э. // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.*— 2004.— № 6.— С. 114—116.
11. *Физиотерапия и курортология / Под ред. В. М. Боголюбова. Книга 1.*— М., 2008.
12. Селянина Г. А., Колесников О. Л., Долгушин И. И. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 4.— С. 51—55.
13. Суздалева О. С. *Изучение микроэлементного состава и биологической активности ряда минеральных вод: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.*— М., 2004.
14. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш П. А. и др. *Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология.*— М., 1991.
15. Verhas M., de la Gueronniere V., Grognet J., et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2002.— Vol. 56, № 5.— P. 442—447.
16. Bacciottini L., Tanini A., Falchetti A., et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 38, № 9.— P. 761—766.
17. Kiss S., Forster T., Dongo A. // *J. Am. Coll. Nutr.*— 2004.— Vol. 23, № 6.— P. 758S—762S.
18. Гуляева С. Ф., Помаскина Т. В., Гуляев П. В. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2004.— № 6.— С. 20—22.
19. Неймарк А. И., Давыдов А. В., Бунков В. В. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2005.— № 3.— С. 32—34.
20. Воложанина Л. Г., Владимирский Е. В. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2005.— № 6.— С. 17—19.
21. Эфендиева М. Т., Бадтиева В. А., Русенко Н. И. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2006.— № 6.— С. 31—34.
22. Пугина Е. А. *Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магнийсодержащих минеральных вод: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.*— М., 2006.
23. Коровина Н. А. *Применение лечебной минеральной воды «Донат Мг» при соматической патологии у детей: Руководство для практикующих врачей-педиатров.*— М., 2004.
24. Ищенко Н. В., Никитин А. В., Вериковский В. А. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2007.— № 6.— С. 29—30.
25. Gutenbrunner C., El-Cherid A., Gehrke A., et al. // *Chronobiol. Int.*— 2001.— Vol. 18, № 6.— P. 1029—1039.
26. Ямолдинов Р. Н., Вейс Л. Е., Мякишева Л. С. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2003.— № 6.— С. 16—18.
27. Berton M., Olivieri F., Manghetti M., et al. // *Pharmacol. Res.*— 2002.— Vol. 46, № 6.— P. 525—531.
28. Fornai M., Colucci R., Antonoli L., et al. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 30, № 4.— P. 261—269.

29. Burckhardt P. // *J. Nutr.*— 2008.— Vol. 138, № 2.— P. 435S—437S.
30. Wynn E., Krieg M., Aeschlimann J., et al. // *Bone.*— 2009.— Vol. 44, № 1.— P. 120—124.
31. Roux S., Baudoin C., Boute D., et al. // *J. Nutr. Health Aging.*— 2004.— Vol. 8, № 5.— P. 380—384.
32. Bertaccini A., Borghesi M. // *Arch. Ital. Urol. Androl.*— 2009.— Vol. 81, № 3.— P. 192—194.
33. Karagulle O., Smorag U., Candir F., et al. // *World J. Urol.*— 2007.— Vol. 25, № 3.— P. 315—323.
34. Дуло Е. А. Обоснование внутреннего применения мало-минерализованной слабосульфидной сульфатно-натриевой кальциевой минеральной воды Синяцкого месторождения при заболеваниях желчевыделительной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Ивано-Франковск, 2006.
35. Гусаров И. И. Радоноterapia.— М., 2000.
36. Мазур Н. В. // *Здравоохранение.*— 2000.— № 5.— С. 25—27.
37. Истошин Н. Г., Терешин А. Т., Царапкин Ю. Е. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2008.— № 5.— С. 41—44.
38. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы.— М., 2008.
39. Разумов А. Н., Хан Н. А., Червинская А. В. и др. // *Физиотерапевт.*— 2007.— № 5.— С. 25—27.
40. McKenna D., Spence D., Haggan S., et al. // *Clin. Lab. Haematol.*— 2003.— Vol. 25, № 2.— P. 99—103.
41. Райцес В. С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов.— М., 1981.
42. Минченя О. В. // *Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: Материалы междунар. науч.-практ. конф.— Мозырь, 2000.— Т. 2.— С. 109.*
43. Адилов В. Б., Елисеев В. А., Пузанов А. В. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 2.— С. 41—43.
44. Королев Ю. Н., Гениатулина М. С., Никулина Л. А. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 5.— С. 33—37.
45. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии.— М., 2007.
46. Waters D. J., Chiang E. C., Cooley D. M., et al. // *Mutat. Res.*— 2004.— Vol. 551, № 1—2.— P. 91—107.
47. Бабов К. Д., Золотарева Т. А., Насибуллин Б. А. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2007.— № 2.— С. 31—35.
48. Джигоев И. Г. Экспериментально-клинический анализ механизмов действия минеральной воды «ТИБ-2» на функции почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Ростов н/Д, 2003.
49. Fraioli A., De Angelis Curtis S., Ricciuti G., et al. // *Clin. Ter.*— 2001.— Vol. 152, № 6.— P. 347—351.
50. Иваасивка С. В. Механизмы физиологического действия лечебной воды «Нафтуса» и ее отдельных компонентов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Одесса, 1994.
51. Субботин С. П., Абдуллина Г. И., Корепанов А. М. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 3.— С. 23—25.
52. Разумов А. Н., Сурков Н. В., Фролков В. К. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2009.— № 3.— С. 22—25.
53. Рустамов М. Н. // *Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. трудов.— Минск, 2004.— С. 12—14.*
54. Окороков А. Н. *Диагностика болезней внутренних органов: Практич. руководство: Т. 1.— М., 1999.*
55. Рустамов М. Н. // *Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. трудов.— Минск, 2004.— С. 14—16.*
56. Fraioli A., Menunni G., Petracchia L., et al. // *Clin. Ter.*— 2010.— Vol. 161, № 2.— P. 163—168.
57. Полушина Н. Д., Владимиров В. И., Фролков В. К. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 3.— С. 19—21.
58. Фролков В. К., Еделева Д. А. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2006.— № 3.— С. 26—28.
59. Ботвинева Л. А. Профилактическое и лечебное действие питьевых минеральных вод при сахарном диабете и нарушенной толерантности к глюкозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2001.
60. Елизаров А. Н., Разумов А. Н., Фролков В. К. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2007.— № 1.— С. 21—23.
61. Кривошеев А. Б., Куимов А. Д., Хавин П. П. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2009.— № 1.— С. 40—42.
62. Колесников О. Л., Селянина Г. А., Долгушин И. И. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 3.— С. 15—17.
63. Полушина Н. Д., Васин В. А., Кожевников С. А. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 1.— С. 28—30.
64. Зубкова С. М., Михайлик Л. В., Варакина Н. И. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2007.— № 5.— С. 3—8.
65. Benedetti S., Benvenuti F., Nappi G., et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2009.— Vol. 63, № 1.— P. 106—112.
66. Кнышова В. В. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 2.— С. 34—36.
67. Королев Ю. Н., Гениатулина М. С., Никулина Л. А. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2007.— № 5.— С. 29—32.
68. Антонюк М. В., Иванова И. Л. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2002.— № 1.— С. 20—23.
69. Зубкова С. М., Варакина Н. И., Михайлик Л. В. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2001.— № 2.— С. 8—11.
70. Schoppen S., Perez-Granados A., Carbajal A., et al. // *Br. J. Nutr.*— 2005.— Vol. 94, № 4.— P. 582—587.
71. Полушина Н. Д., Фролков В. К., Ботвинева Л. Л. *Превентивная курортология.— Пятигорск, 1997.*
72. Пономаренко Г. Н., Лецеве А. Л. // *Физиотерапевт.*— 2006.— № 4.— С. 23—29.
73. Королев Ю. Н., Михайлик Л. В., Гениатулина М. С. и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2010.— № 4.— С. 3—6.
74. Nagai N., Fukuhata T., Ito Y., et al. // *Biol. Pharm. Bull.*— 2009.— Vol. 32, № 1.— P. 116—120.

Поступила 12.10.11.

#### CURRENT CONCEPTS OF MINERAL WATERS AND MECHANISMS OF THEIR ACTION ON BODY

N. S. Verigo, V. S. Ulashchik

Current concepts of mineral waters action when ingested on the human body mechanisms are presented. It is shown that the variety of action primarily on the digestive organs depends on the mineral water chemical composition, physic-chemical characteristics, temperature, mode of administration, and the body initial functional state.

**Key words:** mineral water, microelements, APUD system, physiological and curative effect.

#### Адрес для корреспонденции:

Вериге Наталья Станиславовна.  
Институт физиологии НАН Беларуси.  
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 284-16-55.



А. А. АЛЕКСАНДРОВ

## ПРОФИЛАКТИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Минский областной  
клинический центр «Психиатрия—наркология»

*Представлен обзор современных исследований о лекарственных средствах, рекомендуемых для предупреждения развития стресса и его последствий.*

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс, лекарственные средства, седатив.

Стрессовые ситуации постоянно сопровождают человека в течение всей жизни и представляют собой континуум по интенсивности (от чрезвычайных, катастрофических происшествий до обычных повседневных неприятностей) и длительности (от одиночных событий до ежедневных стрессов). Реакция организма в ответ на воздействие стрессора является адаптивным механизмом, направленным на поддержание стабильности физического и психического функционирования. Чрезмерный стресс (дистресс) — патологическое состояние [1].

Психоэмоциональный стресс представляет собой совокупность психологических, физиологических и поведенческих реакций человека. К основным симптомам дистресса относятся: боли в области головы, спины, желудка, упадок сил, рассеянность, постоянная усталость, вялость, нежелание что-либо делать, перепады настроения, повышенная раздражительность, потеря веры в улучшение ситуации в будущем, нарушение сна и аппетита, ухудшение памяти. В механизмах негативного воздействия стресса на организм важная роль принадлежит вегетативной гиперактивности симпатико-адреналовой системы и нейроэндокринным дисфункциям. Однако анализ его влияния и оценка возможностей его профилактики с помощью исследований, соответствующих критериям доказательной медицины, представляет собой определенные затруднения, связанные со сложностью количественного измерения стресса, опосредованного его влиянием на организм через нейромедиаторные системы и метаболические эффекты.

Современные исследователи определяют чрезмерный стресс как фактор развития сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др.), психических (депрессия, тревога, нарушения сна, зависимость) и эндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение и др.), язвенной болезни, онкологической патологии, синдрома эмоционального выгорания.

Согласно данным исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира, среди девяти основных факторов риска развития инфаркта миокарда стресс и депрессия заняли 3-е место после высокого уровня холестерина и курения [2].

Стресс не только является фактором риска развития ряда заболеваний. Возникая у пациента, он утяжеляет течение болезни и ухудшает ее прогноз. Так, при соматических заболеваниях переносимость психологических нагрузок обычно снижается, стрессовые реакции могут провоцировать обострение патологии.

Данные клинико-эпидемиологических исследований указывают на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в условиях острого или хронического психоэмоционального стресса [3, 4]. Психоэмоциональный стресс может также привести к развитию психических нарушений (депрессия и тревога), также негативно влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Депрессия повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смерти у пожилых людей: умеренная — на 15% и 16%, тяжелая — на 40% и 60% соответственно [5]. Данные анализа 17 исследований показывают, что уровень смертности у перенесших инфаркт миокарда пациентов с депрессией в 3 раза выше, чем у лиц с той же патологией, но без ее признаков [6]. У пациентов с депрессией достоверно возрастает летальность от сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, а также из-за снижения вариабельности сердечного ритма и развития жизнеугрожающих аритмий [7—9]. В ряде эпидемиологических исследований отмечено, что тревожные расстройств предшествуют развитию ИБС и осложняют ее течение [10—11].

Особое внимание уделяют связи психоэмоционального стресса и сердечно-сосудистых заболеваний, так как последние являются основной причиной преждевременной смертности лиц трудоспособного возраста в Беларуси. Так, по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, в 2010 г. от болезней системы кровообращения умерло 53,8% (73 843 из 137 305 человек), 31,6% (10 164 из 32 158) лиц трудоспособного возраста.

Кроме того, психоэмоциональный стресс повышает риск развития некоторых онкологических заболеваний. Так, у женщин с повышенным в 3 раза уровнем стресса в 5 раз увеличивается риск развития рака молочных желез [12].

Следует отметить, что негативное влияние стресса распространяется не только на сферу соматического и психического здоровья, но и на повседневную жизнь: снижается способность испытывать удовольствие от нее, нарушается деловая активность, что приводит к конфликтам с близкими и потере их поддержки. В таких случаях человек не в состоянии справиться самостоятельно без помощи специалиста, появляется необходимость в применении седативных средств.

Неадаптивные способы совладания со стрессом (избегание решения проблемы, «заедание», употребление табака и алкоголя) в нашей культуре часто воспринимаются как нормальные. В итоге человек страдает от избыточной массы тела и вредных привычек-зависимостей.

Современная медицина располагает широким спектром средств, направленных на борьбу со стрессом. Это и мероприятия общеукрепляющего характера, и довольно обширный арсенал лекарств, среди которых особое место занимают препараты, комбинирующие растительные вещества и витамины.

Значительную роль в лечении стрессогенных состояний играют психотерапия, аутогенная тренировка, лечебная физкультура, физио- и фитотерапия. При выраженных клинических симптомах тревоги и депрессии используют антидепрессанты и транквилизаторы. Но их применение ограничено из-за побочных эффектов (дневная сонливость, вялость, избыточная миорелаксация, снижение концентрации вни-

мания и работоспособности, нарушения координации) и развития привыкания. Поэтому эксперты ВОЗ в области фитомедицины рекомендуют перед назначением этих лекарственных средств рассмотреть возможности применения альтернативного лечения, в первую очередь фитотерапии с использованием эффективных растительных препаратов [13].

В последнее десятилетие интерес к растительным лекарственным средствам отмечается не только у потребителей, но и у практиков — исследователей и клиницистов. Так, был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематизированных обзоров и мета-анализов РКИ по использованию растительных препаратов с седативным, снотворным и антидепрессивным действием.

Рассматривали антидепрессивные свойства не только экстракта зверобоя, уже давно зарекомендовавшего себя как эффективное средство для устранения депрессии, но и лаванды, родиолы, крокуса, синюхи, пиона и даже традиционного китайского комбинированного растительного средства «Xiao Yao San» [14—17].

Рассмотренные в обзоре экспериментальные данные показывают, что более 10 растений обладают антидепрессивными свойствами, обусловленными подавлением обратного захвата нейромедиаторов, вовлеченных в патогенез депрессии (серотонин, норадреналин, дофамин), повышением чувствительности их рецепторов, подавлением их распада и модулированием нейроэндокринного ответа [18].

Анксиолитические свойства выявлены у еще большего числа лекарственных растений и связаны как с влиянием на ГАМК-эргическую систему (прямое действие на рецепторы и ионные каналы, подавление распада гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — ингибирование ферментов), так и на систему глутамата (возбуждающая аминокислота) путем усиления его распада.

Повышенный интерес к седативным средствам растительного происхождения со стороны потребителей обусловлен возможностью самостоятельного применения, разнообразием лекарственных форм (таблетки, растворы для приема внутрь и др.), простотой дозировки, минимумом противопоказаний и побочных эффектов. Так, было показано, что в течение 1 года 67% лиц, страдающих от депрессии и тревоги, принимали какие-либо фитотерапевтические средства, 39% опрошенных не обнаружили симптомов подавленности и беспокойства [19].

Основой большинства натуральных седативных лекарств являются экстракты таких растений, как валериана лекарственная, мята перечная, хмель обыкновенный, зверобой продырявленный, боярышник, а также пустырник сердечный, пион уклоняющийся, пассифлора инкарнатная, меллисса лекарственная и др. Состав лекарственных средств может варьироваться от монопрепаратов (валериана, пустырник, пион) до комбинаций (из 2, 3, 5 и даже 8 растений).

Выбор оптимального комбинированного седативного лекарственного средства в этой связи будет определяться как наличием в его составе растений с доказанным эффектом, так и их оптимальным взаимодействием между собой с другими активными компонентами (фенобарбитал) или витаминами группы В.

Для оценки эффективности различных седативных растительных средств проведен анализ исследований и публикаций, посвященных вопросам их применения.

Одним из растительных средств, часто применяемых для устранения тревоги и бессонницы, является **экстракт валерианы** (экстракт из корневищ с корнями). Он содержит эфирные масла (борнилизовалерианат), сексви и монотерпены (валеренал, валерениковая кислота); органические кислоты (валериановая и изовалериановая) и их эфиры — валепотриаты, а также алкалоиды (валерин и хотений) и обладает седативным, спазмолитическим, желчегонным и сосудорасширяющим действием, нормализует режим сна и бодрствования, улучшает ночной сон, способствует замедлению сердечного ритма и улучшению коронарного кровообращения. Механизм действия лекарственного средства связан со способностью активных компонентов экстракта валерианы угнетать центральную нервную систему (ЦНС) путем торможения систем продолговатого и среднего мозга и повышения функциональной подвижности корковых процессов.

В исследованиях *in vitro* показано, что экстракты валерианы связываются с сайтами ГАМК, барбитуратов и бензодиазепинов ГАМК-А-рецепторов и активируют их. Было предложено 3 возможных пути реализации фармакологического действия валерианы. Во-первых, валепотриаты (в особенности дигидровалтрат) способны активировать барбитуровый и бензодиазепиновый сайты ГАМК-А-рецепторного комплекса. Во-вторых, в средствах на основе валерианы содержится большое количество глутамина, который легко проникает через гематоэнцефалический барьер, захватывается нейронами и подвергается биотрансформации до ГАМК. В результате повышается выделение ГАМК в синапс, сокращается ее обратный захват и активируется ГАМК-А-ионофорный комплекс. Наконец, установлено, что спектр действия продуктов деградации валепотриатов (балдринан) близок к спектру действия самой валерианы: они связываются и активируют ГАМК, барбитуровый и бензодиазепиновый сайты ГАМК-А-рецепторов [18].

Нейропротективное действие валерианы обусловлено потенцированием блокады передачи нервного импульса посредством ГАМК за счет облегчения выброса ГАМК и ингибирования ее обратного захвата, а также агонистического влияния на рецепторы к аденозину и бензодиазепину. Данное действие можно рассматривать как новую возможность защиты мозга от негативных стрессорных воздействий и депрессии [20, 21].

Эффективность валерианы как противотревожного средства и гипнотика оценивали в ряде систематических обзоров и мета-анализов. Так, в недавнем мета-анализе было показано, что по сравнению с плацебо экстракт валерианы обеспечивает на 30% достоверно более быстрое засыпание и на 40% достоверно лучшее качество сна [22]. Кроме того, в РКИ терапии генерализованного тревожного расстройства показано, что противотревожный эффект валерианы превышает таковой у плацебо [23]. В исследованиях отмечено вегетотропное действие, проявляющееся в равномерном влиянии как на психические, так и на вегетативные симптомы тревоги.

Важное клиническое значение имеет спазмолитический эффект валерианы: она расширяет коронарные сосуды, устраняет спастические сокращения гладкой мускулатуры кишечника. Считается, что это обусловлено валепотриатами (валтрат и дигидровалтрат), обладающими двойным механизмом действия: оказывает влияние на сосудодвигательный центр и центр блуждающего нерва в стволе мозга, обеспечи-

вая снижение частоты сердечных сокращений, расширение сосудов, замедление перистальтики кишечника; одновременно действует на периферические  $\omega$ 4- и  $\omega$ 6-типы бензодиазепиновых рецепторов, модулируя процесс поступления ионов  $Ca^{2+}$  в гладкомышечную клетку и снижая ее повышенный тонус.

Наличие валерианы в составе комбинированного седативного растительного лекарственного средства позволяет потребителю лучше сориентироваться при его выборе и быть уверенным в его эффективности для устранения беспокойства и нарушений сна.

**Экстракт мяты перечной** (листья) обладает антиангинальным, желчегонным, анальгетическим, антисептическим, седативным и противорвотным действием, препятствует развитию гипоксии. Наиболее изученным компонентом мяты перечной является эфирное масло, около 60% которого составляет ментол, однако ее экстракт содержит и другие активные компоненты. Путем стимуляции холодовых рецепторов слизистой оболочки рта ментол стимулирует синтез и высвобождение эндоргина биологически активных веществ, а также рефлекторное расширение коронарных, церебральных и легочных сосудов [24].

Обзор исследований экстракта мяты перечной при синдроме раздраженного кишечника показал его превосходство над плацебо и сопоставимость с антихолинэргическими средствами и антагонистами 5-HT<sub>3</sub> серотониновых рецепторов при значительно лучшей переносимости, позволил назвать его препаратом выбора [25]. Эксперимент с участием здоровых добровольцев продемонстрировал способность эфирного масла мяты повышать настроение и способность к запоминанию [26].

**Экстракт шишек хмеля** содержит флавоноиды, витамины, горькие вещества (лупулин) и фитоэстрогены. Комплекс биологически активных веществ шишек хмеля оказывает седативное, противовоспалительное, анальгетическое, противоязвенное, бактерицидное, фунгицидное, спазмолитическое и мочегонное действие. Кроме того, препарат способствует укреплению капилляров, повышает способность тканей к регенерации, улучшает состояние пациентов при вегетососудистой дистонии и климактерических расстройствах. За счет входящих в состав фитоэстрогенов экстракт шишек хмеля способствует улучшению клинической картины при аменорее, альгодисменорее и гипоменструальном синдроме на фоне эстрогеновой недостаточности. Горечи способствуют повышению аппетита и улучшению секреторной функции.

Механизмом снотворного действия экстракта шишек хмеля, выявленным в недавнем исследовании *in vitro*, является значительное подавление активности декарбоксилазы глутамата — фермента, участвующего в метаболизме ГАМК. При этом следует отметить, что кофактором фермента является пиридоксальфосфат (витамин В<sub>6</sub>). Сочетание в одном лекарственном средстве экстракта шишек хмеля и витамина В<sub>6</sub> может способствовать его большему анксиолитическому действию [27]. Снотворный эффект объясняется модуляцией рецепторов к аденозину (антагонизм к кофеину, блокирующему аденозиновые рецепторы) или мелатониновых рецепторов (связывание с мелатониновым рецептором 1-го и 2-го типа). Мелатонин является основным гормоном эпифиза, участвующим в регуляции суточных ритмов (цикл сон—бодрствование) [28].

**Экстракт из травы зверобоя** содержит комплекс биологически активных веществ, в том числе эфир-

ные масла, дубильные вещества, витамины, тритерпеновые сапонины и флавоноиды. Одним из основных активных компонентов экстракта является гиперин, который оказывает седативное и антидепрессивное действие, связанное с его способностью ингибировать моноаминоксидазу типа А. Эффективность экстракта зверобоя в лечении депрессивных расстройств, сопоставимая с традиционно применяемыми трициклическими и серотониновыми антидепрессантами, доказана в многочисленных исследованиях [29].

Следует отметить, что экстракт зверобоя показал свою эффективность и при лечении депрессий в условиях общей медицинской практики, что в сочетании с благоприятным, по сравнению с синтетическими антидепрессантами, профилем переносимости и безопасности позволяет рекомендовать его у пациентов с соматическими заболеваниями [30].

Некоторые комбинированные лекарственные средства наряду с ингредиентами, обуславливающими их седативное действие, также содержат компоненты, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему (экстракт боярышника).

**Экстракт плодов боярышника** содержит комплекс биологически активных веществ, в том числе фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, витамины, микроэлементы, флавоноиды, антоцианы, органические кислоты, жирные масла, фитонциды и аминокислоты. Обладает седативной, кардиотонической, антиаритмической, сосудорасширяющей и спазмолитической активностью, способствует снижению уровня холестерина в крови и улучшает отток желчи. Механизм действия препарата связан с его способностью усиливать циркуляцию крови в коронарных и церебральных сосудах, сократительную активность сердечной мышцы и в то же время уменьшать возбудимость миокарда и ЦНС. Препарат способствует снижению ломкости и патологически повышенной проницаемости сосудов [31]. По данным доказательной медицины, показана эффективность экстракта боярышника в комплексном лечении пациентов с сердечной недостаточностью [32].

РКИ указывают на умеренную гипотензивную и антиаритмическую активность экстракта боярышника. На экспериментальных моделях была показана его способность снижать уровень липидов в плазме (как триглицеридов и холестерина, так и липопротеинов низкой плотности) и его антиишемическое (кардиопротективное) действие [31].

При стрессе активируется обмен веществ, причем он резко смещается в сторону анаболизма. Поскольку витамины группы В принимают участие в превращении глюкозы в энергетические субстраты, то при стрессе они расходуются особенно интенсивно. Если стрессовая ситуация затягивается, организм начинает ощущать их нехватку, вследствие чего и возникают осложнения после стресса (особенно вызванного инфекциями) — болезни сердечно-сосудистой и нервной системы.

Роль **витамина В<sub>6</sub>** в профилактике стресса и его негативных последствий подтверждена рядом исследований. Пиридоксаль фосфат, предшественником которого является пиридоксин гидрохлорид, участвует как коэнзим многих ферментов в синтезе и метаболизме нейромедиаторов (серотонин и его предшественник триптофан, адреналин и норадреналин, ГАМК, гистамин и др.), а также ферментов ЦНС.

В эксперименте дефицит пиридоксина сопровождается активацией симпатической нервной системы

и повышением артериального давления. Показано, что применение витамина В<sub>6</sub> приводит к снижению гипертензии [33, 34].

Пиридоксаль фосфат взаимодействует с рецепторами глюкокортикоидов, гормонов, участвующих в проявлениях стресса, снижая их активность и, соответственно, благоприятно сказываясь как на центральных (тревога, раздражительность и др.), так и на периферических (вегетативных) симптомах стресса [35].

Низкий уровень пиридоксина в плазме крови выявлен при депрессии [36]. Данный факт позволяет предположить потенциальную антидепрессивную активность пиридоксина гидрохлорида [37]. Использование пиридоксина при предменструальном синдроме показало его эффективность в снижении проявлений этого расстройства [38].

Нейропротективный эффект пиридоксина связан с тем, что он является важным кофактором реметилирования гомоцистеина, и дефицит витамина В<sub>6</sub> приводит к увеличению концентрации последнего в плазме крови. В свою очередь гомоцистеин является фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний, а также может оказывать непосредственное токсическое воздействие на ЦНС. Показано, что гипергомоцистеинемия является одним из механизмов развития болезни Альцгеймера и других форм деменции. Эпидемиологические исследования показали, что дефицит витамина В<sub>6</sub> распространен среди пожилых людей, а дополнение их диеты этим витамином способствует снижению содержания гомоцистеина в крови [39]. Кроме того, выявлена достоверная связь уровня гомоцистеина в крови и наличия симптомов депрессии у лиц пожилого возраста, что также может стать показанием для профилактического применения витамина В<sub>6</sub> [40]. Поскольку он способен снижать уровень гомоцистеина, было отмечено, что применение богатой им диеты необходимо при снижении массы тела (похудании) [41].

T. Baldewicz и соавт. отметили, что, с одной стороны, стресс может приводить к дефициту витаминов группы В, а с другой — их дефицит, прежде всего В<sub>6</sub>, повышает уязвимость к стрессу [42].

Дефицит пиридоксина, по-видимому, вызывает стресс-зависимое повышение катехоламинов и ингибирование катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — фермента, разрушающего катехоламины, что обуславливает увеличение периода их полураспада в крови. Введение пиридоксина позволит снизить ингибирование фермента КОМТ, тем самым способствуя уменьшению содержания катехоламинов в крови и стресса [43].

Еще одним из витаминов, часто включаемых в состав комбинированных лекарственных средств, является **никотинамид (витамин РР, или В<sub>3</sub>)**, который регулирует жировой и углеводный обмен, участвует в процессах тканевого дыхания. Никотинамид и его метаболиты являются коэнзимами ряда важнейших ферментов. Витамин РР принимает участие в окислительно-восстановительных процессах в тканях [44].

При дефиците никотинамида нарушается функция периферических нервов и ЦНС: появляются головные боли, снижаются активность и настроение. Характерными признаками выраженной недостаточности витамина РР является симптомокомплекс «три Д»: дерматит (пеллагра), диарея, деменция.

Никотинамид *in vitro* проявляет нейропротективные свойства при повреждениях мозга, вызванных экспериментальной ишемией [45]. В настоящее время

витамин РР также рассматривается как важный компонент лечения на ранних стадиях инсулинзависимого сахарного диабета [46]. Кроме того, продолжается изучение никотинамида в роли антиатерогенного лекарства, снижающего уровень триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности, что было подтверждено целым рядом РКИ [47].

Таким образом, следует отметить, что оптимальное антистрессовое лекарственное средство должно быть комплексным, включать растительные компоненты с противотревожным, антидепрессивным и снотворным действием, влияющие на сердечно-сосудистую систему, а также витамины, способствующие большей устойчивости к стрессу и его лучшей переносимости.

Лекарственный препарат «Седавит», содержащий комбинацию активных компонентов (растительные (экстракты валерианы, мяты, хмеля, боярышника и зверобоя) и витамины (В<sub>6</sub> и РР)), оптимальную в устранении проявлений стресса и его последствий, полностью отвечает этим требованиям.

Следует указать, что седавит содержит такую же комбинацию активных компонентов растительного происхождения, как и другие, популярные среди населения, лекарственные средства: «Валокордин» (в состав входят этилбромизовалерианат — соль валериановой кислоты, мятное масло, хмелевое масло), «Корвалол» или «Корвалтаб» (этилбромизовалерианат, мятное масло), «Барбовал» (этилбромизовалерианат, ментол, ментоловый эфир изовалериановой кислоты).

При этом одним из существенных отличий от вышеуказанных средств и несомненных достоинств седавита является отсутствие в составе фенобарбитала, применение которого для лечения последствий стресса — тревоги и бессонницы, в большинстве стран мира прекращено более 20 лет назад.

Некоторые из седативных препаратов растительного происхождения содержат этиловый спирт (настойки), другие — бром (в том числе в виде этилбромизовалерианата). Наличие этанола в препаратах ограничивает их применение, так как они противопоказаны при тяжелых формах нарушений функции печени, эпилепсии, заболеваниях и травмах головного мозга, при алкоголизме, несовершеннолетним, а также лицам, управляющим автотранспортом и работающим с движущими механизмами.

При применении лекарственных средств, содержащих бром, следует учитывать их способность к кумуляции и выведение слезными, потовыми, бронхиальными, слюнными железами, секреторная функция которых усиливается из-за раздражающего действия бромидов (возникает насморк и угреподобная сыпь на коже), а также возможность развития отравления при хроническом применении бромидов.

Основной причиной отказа от рутинного применения барбитуратов является риск развития тяжелой зависимости при их бесконтрольном приеме и абстинентного синдрома в виде судорог и возбуждения при резком прекращении приема данного средства.

В настоящее время широкое применение барбитуратов (фенобарбитал и барбитал натрия) в составе комбинированных седативных и снотворных препаратов рассматривается как одно из препятствий эффективного лечения тревоги и бессонницы [48].

Барбитураты также входят в состав некоторых комбинированных анальгетиков (седалгин, андипал, пенталгин), которыми может злоупотреблять население [49].

В современной медицине применение барбитуратов оправдано только для ограниченного ряда показаний: тяжелые судороги, алкогольный делирий, не купирующийся бензодиазепинами, абстинентный синдром при отмене наркотиков и др.

При этом следует указать, что исследований по оценке эффективности барбитуратов в отличие от современных антиконвульсантов (габапентин, прегабалин) при тревожных расстройствах не проводили и их применение основывается только на традициях и низкой информированности специалистов и потребителей об их негативном влиянии на здоровье, особенно у пожилых пациентов, и на метаболизм многих лекарственных средств. Следует отметить, что седативный эффект барбитуратов сопровождается снижением страха и тревоги, но избирательного транквилизирующего эффекта они не создают [50].

Хотя в научной литературе до настоящего времени не сняты все вопросы, касающиеся применения седативных лекарственных растений, данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают значимость этих средств как эффективных альтернатив в совладании со стрессами повседневной жизни, тревогой и депрессией.

Обзор современной информации о таком комбинированном лекарственном средстве с комплексным действием как «Седавит» позволит врачам и провизорам более широко рекомендовать его своим пациентам и клиентам, предупредить развитие у них стресса и его последствий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Селье Г. Стресс без дистресса.— М., 1979.
2. Anand S. S., Islam S., Rosengren A., et al. // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29, № 7.— P. 932—940.
3. Nicholson A., Fuhrer R., Marton M. // *Psychosom. Med.*— 2005.— Vol. 67.— P. 522—530.
4. Ohlin B., Nilsson P. M., Nilsson J. A., Berglund G. // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 867—873.
5. Ariyo A. A., Haan M., Tangen C. M., et al. // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 1773—1779.
6. Bush D. E. *Post-Myocardial Infarction Depression // Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services: May1, 2005. Evidence Report / Technology Assessment, № 123.*
7. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. // *Circulation.*— 1995.— Vol. 91.— P. 999—1005.
8. Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M., Theroux P. // *Arch. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 160.— P. 1354—1360.
9. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M., Bourassa M. G. // *Circulation.*— 2002.— Vol. 105.— P. 1049—1053.
10. Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M., et al. // *Psychosom. Med.*— 2005.— Vol. 67.— P. 692—696.
11. Moser D. K., Dracup K. // *Psychosom. Med.*— 1996.— Vol. 58.— P. 395—401.
12. Kruk J. Self-reported psychological stress and the risk of breast cancer: A case-control study // *Stress.*— 2011, Aug 29 [Epub ahead of print].
13. Steinhoff B. // *Drug Inform. J.*— 1999.— Vol. 33.— P. 17—22.
14. Nahas R., Sheikh O. // *Can. Fam. Phys.*— 2011.— Vol. 57, № 6.— P. 659—663.
15. Dwyer A., Whitten D., Hawrelak J. // *Altern. Med. Rev.*— 2011.— Vol. 16, № 1.— P. 40—49.
16. Mao Q. Q., Ip S. P., Xian Y. F., et al. // *Pharm. Biol.*— 2012.— Vol. 50, № 1.— P. 72—77.
17. Zhang Y., Han M., Liu Z., et al. // *Evid Based Complement. Alternat. Med.*— 2012.— P. 931636. [Epub 2011 Aug 22].
18. Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.*— 2011.— Vol. 21, № 12.— P. 841—860.
19. White K. P. // *Exp. Clin. Psychopharmacol.*— 2009.— Vol. 17, № 6.— P. 384—395.
20. Malva J. O., Santos S., Macedo T. // *Neurotox. Res.*— 2004.— Vol. 6, № 2.— P. 131—140.
21. Tang J. Y., Zeng Y. S., Chen Q. G., et al. // *Zhong Xi Yi Jie He XueBao.*— 2008.— Vol. 6, № 3.— P. 283—288.
22. Fernandez-San-Martin M. I., Masa-Font R., Palacios-Soler L., et al. // *Sleep Med.*— 2010.— Vol. 11, № 6.— P. 505—511.
23. Andreatini R., Sartori V. A., Seabra M. L., et al. // *Phytother. Res.*— 2002.— Vol. 16.— P. 650—654.
24. McKay D. L., Blumberg J. B. // *Phytother. Res.*— 2006.— Vol. 20, № 8.— P. 619—633.
25. Grigoleit H. G., Grigoleit P. // *Phytomedicine.*— 2005.— Vol. 12, № 8.— P. 601—606.
26. Moss M. // *Int. J. Neurosci.*— 2008.— Vol. 118, № 1.— P. 59—77.
27. Awad R., Levac D., Cybulska P., et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 85.— P. 933—942.
28. Sarris J., Byrne G. // *Sleep Med. Rev.*— 2011.— Vol. 15, № 2.— P. 99—106.
29. Linde K., Berner M. M., Kriston L. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2008.— Vol. 4.— P. CD000448.
30. Linde K., Shumann I., Meissner K., et al. // *BMC Fam. Pract.*— 2011.— Vol. 12.— P. 127.
31. Crataegusoxycantha (Hawthorn) // *Altern. Med. Rev.*— 2010.— Vol. 15, № 2.— P. 164—167.
32. Pittler M. H., Guo R., Ernst E. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2008.— Vol. 1.— P. CD005312.
33. Lai K. J., Dakshinamurti K. // *J. Hypertens.*— 1995.— Vol. 13, № 3.— P. 327—332.
34. Aybak M., Sermet A., Ayyildiz M. O., Karakilcik A. Z. // *Arzneimittelforschung.*— 1995.— Bd 45, № 12.— S. 1271—1273.
35. McCarty M. F. // *Med. Hypotheses.*— 2000.— Vol. 54, № 5.— P. 803—807.
36. Hvas A. M., Juul S., Bech P., Nexø E. // *Psychother. Psychosom.*— 2004.— Vol. 73, № 6.— P. 340—343.
37. Bell I. R., Edman J. S., Morrow F. D., et al. // *J. Am. Coll. Nutr.*— 1992.— Vol. 11, № 2.— P. 159—163.
38. Wyatt K. M. // *BMJ.*— 1999.— Vol. 318.— P. 1375—1381.
39. Malouf R., Grimley E. J. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2003.— Vol. 4.— P. CD004393.
40. Almeida O. P. // *Arch. Gen. Psychiatr.*— 2008.— Vol. 65, № 11.— P. 1286—1294.
41. Rodriguez-Rodriguez E., Lopez-Sobaler A. M., Navarro A. R., et al. // *Int. J. Obes.*— 2008.— Vol. 32, № 10.— P. 1552—1558.
42. Baldewicz T., Goodkin K., Feaster D. J., et al. // *Psychosom. Med.*— 1998.— Vol. 60, № 3.— P. 297—308.
43. Stough C., Scholey A., Lloyd J., et al. // *Hum. Psychopharmacol.*— 2011.— Vol. 26, № 7.— P. 470—476.
44. Nagalski A., Bryja J. // *Postepy Hig. Med. Dosw.*— 2007.— Vol. 61.— P. 288—302.
45. Yao H., Tanuma S., Nakahara T., et al. // *Stroke.*— 2004.— Vol. 35, № 12.— P. 2757—2758; author reply 2758—2759.
46. Pozzilli P., Browne P. D., Kolb H. // *Diabet. Care.*— 1996.— Vol. 19, № 12.— P. 1357—1363.
47. Jacobson E. L., Kim H., Kim M., Jacobson M. K. // *Subcell. Biochem.*— 2012.— Vol. 56.— P. 37—47.
48. Евсегнеев P. A. // *Мед. новости.*— 2008.— № 1.— С. 14—16.
49. Zeeberg P., Olesen J., Jensen R. // *Cephalgia.*— 2006.— Vol. 26, № 10.— P. 1192—1198.
50. Mula M., Pini S., Cassano G. B. // *J. Clin. Psychopharmacol.*— 2007.— Vol. 27.— P. 263—272.

Поступила 15.02.12.

## PSYCHO-EMOTIONAL STRESS AND ITS AFTER-EFFECTS PREVENTION

A. A. Alexandrov

The current studies of the medicinal preparations recommended for stress and its after-effects prevention were reviewed and the findings are presented.

**Key words:** psycho-emotional stress, medicinal preparations, Sedavit.

### Адрес для корреспонденции:

Александров Алексей Алексеевич.  
Минский областной клинический центр «Психиатрия—наркология».  
223056, Минская обл., Минский р-н,  
п. Юбилейный, ул. Я. Купалы, 7; сп. тел. (8-017) 233-66-59.

Э. А. МИХНЕВИЧ

**КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ ПОДАГРЫ**

Белорусский государственный медицинский университет

*Представлены современные методы купирования воспалительного и болевого синдромов при подагрическом артрите. Подробно описаны группы лекарственных препаратов, назначаемых с этой целью, тактика их применения. Приведены рекомендации Европейской противоревматической лиги по лечению острого подагрического артрита. Изложены трудности лечения некоторых категорий пациентов: с хроническими и затяжными формами подагрического артрита, при коморбидной патологии. Представлены результаты исследований, в которых изучали эффективность и безопасность разных групп препаратов у больных с подагрой. Описаны новые перспективные методы лечения подагрического артрита.*

**Ключевые слова:** подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность.

Лечение подагры остается по-прежнему актуальным в связи с неуклонным ее ростом во всем мире, значительным процентом пациентов с затяжными и хроническими формами подагрического артрита, рефрактерными формами болезни [1]. К тому же в последние годы отмечаются некоторые недостатки в лечении больных с подагрой. Так, не сделанное во время назначения противовоспалительных средств наблюдалось у 29% пациентов, а в 25% случаев больные не получали адекватной терапии, находясь на лечении в одном из госпиталей Австралии [2]. Подход к ведению пациентов с подагрой в Великобритании был определен как субоптимальный и мало соответствующий рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) как в плане диагностики, так и лечения [3, 4]. Частично такое положение дел объясняется ведением таких больных врачами первичного звена, а в стационаре — терапевтами, а не ревматологами [5].

Рассмотрим эту важную тему с точки зрения рекомендаций EULAR по лечению подагры с учетом мнения американской и других школ ревматологов, результатов последних научных исследований и работ.

При купировании острых атак подагры в настоящее время применяют 3 основные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); колхицин; глюкокортикостероиды (ГКС).

Причем эти препараты используют в лечении подагры уже на протяжении полувека, однако и сегодня они сохраняют свои позиции.

При использовании лекарств для купирования подагрической атаки в первую очередь оценивают их эффективность, в том числе скорость наступления улучшения, во-вторых, их безопасность. Взвешенный подход клинициста перед назначением лечения предполагает оценку сопутствующей патологии у пациента с подагрой, особенно у людей преклонного возраста, так как подагра часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом, хронической

почечной недостаточностью (ХПН) и хронической сердечной недостаточностью, что необходимо учитывать при выборе наиболее адекватного подхода к лечению [6, 7].

НПВП наряду с колхицином рассматриваются EULAR в качестве препаратов первой линии при купировании острых атак подагры [8]. НПВП — самая распространенная группа препаратов, используемая для купирования приступов подагры во всем мире. Они применяются у большинства пациентов с острым подагрическим артритом, у относительно здоровых пациентов, без коморбидной патологии. В то же время у больных с ХПН, язвами, эрозиями и кровотечениями в желудочно-кишечном тракте, хронической недостаточностью кровообращения применение НПВП становится проблематичным [6, 9, 10].

При отсутствии противопоказаний у пациентов с острой подагрой НПВП можно назначать в высоких дозах в течение 7—14 сут [4, 11—13]. Американские ревматологи считают, что наилучший эффект для купирования острого подагрического артрита достигается при назначении НПВП в наивысших суточных дозах на 1—2 сут [14]. Прекращение приема НПВП проводится ступенчато с постепенным снижением дозы препарата в течение нескольких дней в зависимости от тяжести атаки до полного исчезновения симптоматики. Такая схема подходит для применения препаратов НПВП с периодом полувыведения 6—8 ч. Например, ибупрофен назначают по 800 мг 3 раза в день первые 24—36 ч, затем дозу постепенно снижают (200—400 мг за 12 ч в течение 2—7 сут) в зависимости от тяжести атаки. При использовании целебрекса назначают 400 мг каждые 12 ч первые 2 дня, затем дозу снижают также шаг за шагом (до 200 мг 2 раза в сутки) вплоть до полного купирования боли [11, 12].

Подбор доз назначаемых НПВП — процесс индивидуальный, так как существуют определенные индивидуальные вариации. Это связано с размерами тела, пораженных суставов и их количеством, возрастом пациента и сопутствующей патологией. Эти параметры учитывают, хотя никогда и не изучали, поэтому сложно рекомендовать точные дозы, поскольку высокая доза для женщины старческого возраста с поражением одного сустава стопы будет иной, чем высокая доза для мужчины с избыточной массой тела и олигоартритом средних и крупных суставов. Взвешивая все эти факторы, опытный клиницист предложит дозу НПВП, минимально эффективную и максимально безопасную [14].

Практически любой НПВП короткого действия в достаточно высокой дозе может быть эффективен при обострении подагры, однако исследований, сравнивающих различные НПВП при остром подагрическом артрите, немного. Имеющиеся исследования показывают приблизительно одинаковую клиническую эффективность различных НПВП при подагре.

Оптимальной группой НПВП для лечения кристаллоиндуцированных артритов, по мнению российских экспертов, являются нимесулиды. Действуя быстро и эффективно, они особенно подходят пациентам

с подагрой, в легко растворимой гранулированной форме. При отсутствии положительной динамики при применении других препаратов из группы НПВП в течение 10 сут В. Г. Барскова рекомендует переводить больного на нимесулид. Результаты ее наблюдений показывают, что его применение у пациентов с обострением подагры в течение 3 нед не вызывало серьезных побочных реакций [15].

При сравнении этодолака (300 мг 2 раза в сутки) с напроксеном (500 мг 2 раза в сутки), назначенных для купирования острого подагрического артрита, был выявлен достоверно более значимый противовоспалительный эффект при назначении этодолака. Разница в эффективности препаратов отмечалась в ранние сроки от начала лечения, однако оба препарата становились идентичными по эффективности после 7 сут лечения [16].

Парентеральное введение НПВП не имеет преимуществ, более того, к гастроинтестинальным и другим побочным реакциям могут присоединиться иные, связанные с самой инъекцией. Так, внутримышечное введение кеторолака не отличалось как по эффективности, так и по количеству побочных реакций от таблетированного приема индометацина [17].

Экспериментальные данные показали, что кристаллы натрия моноурата индуцируют специфическую циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в моноцитах человека. В связи с этим селективные ингибиторы ЦОГ-2 можно рассматривать как более эффективные и безопасные препараты, чем неселективные НПВП. При проведении многоцентрового рандомизированного исследования изучали эффективность и безопасность использования эторикоксиба (120 мг в сутки) по сравнению с индометацином (50 мг 3 раза в сутки) для купирования острой подагрической атаки в течение 8 сут. Оба препарата показали идентичную эффективность в отношении и боли, и воспаления уже спустя 4 ч после приема первой дозы. Побочные эффекты были менее выражены при приеме эторикоксиба (22,7% случаев), чем при применении индометацина (46,7% случаев) [18]. Таким образом, проявляя почти одинаковую эффективность, применение неселективных НПВП в сравнении с селективными ингибиторами ЦОГ-2 связано с большим риском развития нежелательных реакций. Такой же вывод был сделан при сравнении люмирококсиба (400 мг в сутки) и индометацина (150 мг в сутки) у пациентов с подагрическим артритом [19].

Несмотря на высокую эффективность НПВП, их применение связано с повышенным риском возникновения гастроинтестинальных осложнений. Для минимизации гастроинтестинальной токсичности НПВП используют ингибиторы протонной помпы, доказавшие свое гастропротективное действие, а также используют альтернативный выбор селективных ингибиторов ЦОГ-2 [8, 13]. Кроме гастроинтестинальных осложнений при приеме НПВП наиболее серьезные осложнения могут развиваться со стороны почек и сердца.

Сколько же нежелательных реакций может возникнуть за 2 нед применения НПВП? Через 7—10 сут у пациентов с подагрой на фоне применения НПВП

может ухудшаться функция почек, проявляясь снижением клубочковой фильтрации на 20—25%. В связи с этим могут усугубиться и признаки сердечной недостаточности. А самый короткий срок появления желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП — это 2-е или 3-и сутки от начала лечения [11].

В этой связи необходимо перед назначением НПВП оценить функцию почек исследованием не только уровня креатинина, но и гломерулярной фильтрации. Пациенты с подагрой принимают и другие медикаменты для коморбидной патологии, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, способные оказать дополнительное негативное воздействие на функцию почек и развитие гиперкалиемии при добавлении к этим препаратам НПВП. Осторожность следует проявлять и при лечении сопутствующей инфекции нефротоксичными антибиотиками.

С учетом вышесказанного при применении НПВП необходим мониторинг за всеми параметрами безопасности: в отношении желудочно-кишечного тракта (гастроскопия, контроль активности печеночных ферментов), почек (креатинин и электролиты крови, клубочковая фильтрация) и сердечно-сосудистой системы. Такой мониторинг особенно важен у пациентов старшей возрастной группы и при существующей коморбидной патологии в целях предупреждения нежелательных реакций, вызванных назначением НПВП.

**Колхицин.** Ни один из препаратов в лечении подагры не выдержал испытание временем, как колхицин. Почти 1500 лет шафран лугового использовали для лечения подагры и других артропатий. В VI веке он уже был известен своими специфическими терапевтическими свойствами при подагре главным образом благодаря применению в качестве очистительного средства. В 1820 г. Pelletier и Caverton из луковицы шафрана лугового, *Colchicum autumnale*, выделили современный препарат колхицин [цит. по 20].

Исторически диагностическая специфичность в отношении микрокристаллических артритов была связана именно с применением колхицина, но исследований, доказывающих, что он может служить диагностическим тестом, не проводилось. Колхицин описывался как препарат выбора у пациентов, когда диагноз подагры не подтвержден исследованием синовиальной жидкости, из-за его специфической активности в отношении кристаллоиндуцированных артритов. По мнению клиницистов, имеющих опыт работы с колхицином, если 10 таблеток препарата выпито без эффекта, то диагноз подагры можно поставить под вопросом [12, 14].

Стандартная схема применения колхицина основана на первом рандомизированном контролируемом исследовании: 1 мг препарата (таблетки по 0,5 мг производятся в Европе и по 0,6 мг — в США) как нагрузочная доза, затем по 0,5 мг каждые 2 ч до полного ответа на лечение или до появления гастроинтестинальных осложнений (диарея). При использовании этой схемы у всех пациентов наблюдалось улучшение в сравнении с плацебо более чем на 50%, но у всех развилась диарея. У большей половины больных улучшение наступило еще до ее появления [21].

К сожалению, приходится констатировать, что колхицин имеет узкое терапевтическое окно с эффективной концентрацией препарата в плазме (0,5 и 3,0 нг/мл) при лечении острой подагры и токсическими реакциями, которые возникают при его концентрации в плазме 3 нг/мл. Поэтому у многих пациентов побочные эффекты предшествуют или совпадают с улучшением суставной симптоматики. Гастроинтестинальные реакции развиваются у 50—80% больных и включают усиление перистальтики, спазмы в животе, диарею, тошноту и рвоту. Внутривенно используемый колхицин был снят с производства из-за потенциально опасных побочных эффектов: угнетение костного мозга, полиорганная недостаточность и смерть [12, 22]. В конце прошлого столетия в связи с серьезными побочными эффектами препарата его применение в США и некоторых странах Европы было приостановлено.

Однако исследования последних лет показали, что, применяя колхицин в небольших дозах (0,5 мг 2—3 раза в сутки), можно добиться положительного клинического эффекта без значительных побочных реакций [8]. Было доказано, что в небольших дозах он эффективен в том случае, если его назначают как можно раньше («таблетки в кармане») при появлении симптомов, и значительно лучше переносится, чем высокие дозы за один и тот же период времени [23].

Рандомизированное контролируемое исследование AGRCE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) оценивало уменьшение боли за 24 ч в трех группах: с низкой дозировкой колхицина — 0,6 мг 3 таблетки за сутки (1,2 мг сразу, затем 0,6 мг через 1 ч); традиционная схема высоких доз препарата, состоящая из восьми таблеток по 0,6 мг (начальная доза 1,2 мг, затем по 0,6 мг каждый час в течение 6 ч) и группа плацебо. У 37,8% пациентов в группе с низкой дозой колхицина было констатировано 50%-е уменьшение боли за 24 ч без применения дополнительных медикаментов, у 32,7% — с высокой дозой препарата и у 15,5% — в группе плацебо. Результаты работы говорят сами за себя: высокие дозы колхицина при лечении острой подагры не повышают его эффективность, но значительно увеличивают его токсичность [24].

С августа 2009 г. в США колхицин был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения острого подагрического артрита у взрослых пациентов и в качестве профилактического средства подагрических атак у пациентов в возрасте старше 16 лет [25]. EULAR также рекомендует колхицин к применению у больных с подагрой и рассматривает его в качестве препарата первой линии для купирования острого приступа подагры [8]. Что касается точки зрения ведущих американских ревматологов, то одни из них принимают колхицин в качестве альтернативы к НПВП при купировании атак подагры [14], другие рассматривают его как адьювантный препарат, дополняющий лечение основными противовоспалительными препаратами при купировании острого подагрического артрита [11]. Тем не менее существует определенный процент пациентов с подагрой, которые чувствительны к колхицину, поэтому даже для небольшого числа больных целесообразность его применения очевидна.

Наиболее часто данный препарат назначают для профилактического лечения и предупреждения повторных подагрических атак, особенно в начале приема при лечении, направленном на снижение содержания уратов [26].

При назначении колхицина у людей преклонного возраста необходимо следить за функцией почек и печени. Препарат прекращают принимать при появлении гастроинтестинальных нежелательных реакций. Токсические эффекты усиливаются при одновременном назначении макролидов, циклоспорина, блокаторов кальциевых каналов и липидоснижающих препаратов [27—29]. При одновременном приеме колхицина со статинами, что часто наблюдается при подагре, у пациента может быстро, в течение нескольких дней, развиться рабдомиолиз [30]. При появлении малейшей мышечной слабости или миалгий препарат необходимо отменить. Серьезной нежелательной реакцией также является нейтропения.

Третья группа препаратов, применяемых для лечения обострений подагрического артрита, — это ГКС. Несмотря на то что ГКС используют при лечении подагры в течение многих лет, применение их недостаточно разработано. Как правило, данную группу препаратов рассматривают в качестве лекарственных средств второй линии для лечения подагрического артрита [8, 13, 31]. Когда прибегают к лечению ГКС? В двух ситуациях: при противопоказаниях к применению НПВП и колхицина, а также при неэффективности НПВП.

Внутрисуставные инъекции длительно действующих ГКС доказали свою эффективность при подагре. Так, однократное введение 10 мг триамцинолона ацетонида значительно снижало боль и воспаление в суставе в течение последующих 48 ч без каких-либо побочных эффектов и не требовало дополнительного лечения [32]. Внутрисуставные введения ГКС особенно показаны пациентам с тяжелым поражением одного сустава при неэффективности предшествующей терапии НПВП или колхицином. Системное применение ГКС возможно у больных с противопоказаниями к НПВП и колхицину, с олиго- и полиартикулярным тяжелым течением подагры. При подозрении на инфекционный артрит как системное, так и внутрисуставное введение ГКС проводить не следует. Сказанное выше соответствует рекомендациям EULAR по применению ГКС при подагрическом артрите [8].

ГКС можно применять перорально, хотя дозы и длительность назначения изучались мало. Так, прием 35 мг преднизолона 1 раз в сутки в течение 5 дней хорошо переносился и имел эффективность, сравнимую с напроксеном в дозе 500 мг 2 раза в сутки при остром подагрическом артрите, верифицированном идентификацией кристаллов натрия моноурата в синовиальной жидкости [33]. Эти данные согласуются с другим рандомизированным двойным слепым исследованием, показавшим, что преднизолон в сочетании с парацетамолом обладает приблизительно одинаковой эффективностью, как и индометацин в сочетании с парацетамолом у пациентов с подагроподобными артритами, но без верификации диагноза в слу-



чае обнаружения натрия моноурата в синовиальной жидкости или тофусах [34]. Эти и другие работы демонстрируют приблизительно одинаковую противовоспалительную активность пероральных НПВП и ГКС при остром подагрическом артрите [35, 36], что позволило авторам предположить, что ГКС можно рассматривать в качестве препаратов первой линии для лечения острой подагры, по крайней мере у выборочной группы пациентов.

Кроме этого, при сравнении перорального приема преднизолона с индометацином у больных с подагрическим артритом у обоих препаратов обнаружена эквивалентная противовоспалительная активность, однако применение преднизолона сопровождалось меньшим количеством побочных реакций [37].

Американские ревматологи используют в своей практике различные схемы применения ГКС. Одни предлагают преднизолон 40 мг в сутки в течение 5—6 дней и без снижения дозы прекратить прием с учетом того, что за этот период атака подагры обычно купируется [14]. Другие предпочитают использовать метилпреднизолон в дозе 0,5—1,0 мг/кг/сут до 4—5 сут, затем быстро снижать дозу в течение 2—4 сут [11]. Такой выбор базируется на том, что небольшое количество пациентов (по разным оценкам от 5 до 15%) могут иметь проблемы конвертирования преднизолона в его активную форму в печени из-за дефицита соответствующего энзима. В такой ситуации метилпреднизолон становится препаратом выбора.

Ревматологи, как правило, рекомендуют всю дозу стероидов принимать утром при длительной терапии, как, например, при системной красной волчанке, думая о сохранении функции коры надпочечников. При подагре этот режим назначения ГКС не оправдан: во-первых, короткий курс лечения, во-вторых, даже достаточная доза преднизолона при таком режиме дозирования ГКС вызывает ночные обострения артрита. Поэтому пациенту с подагрой дозу ГКС в такой ситуации лучше разделить, обязательно с вечерним приемом.

ГКС можно также применять внутримышечно и внутривенно. Особые трудности возникают при лечении больных с хроническим подагрическим артритом и затяжным артритом, а также при тяжелой сопутствующей патологии. Именно в этих случаях, когда НПВП в силу ряда причин становятся неэффективны, на помощь приходят ГКС. Российскими учеными было проведено исследование, где изучалась эффективность внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 500 мг в течение 2 последующих дней и 7 мг бетаметазона внутримышечно при затяжном течении подагрического артрита и обострении хронического подагрического артрита [38]. У 41% пациентов наблюдали купирование обострения подагрического артрита, у 48% — развился синдром рикошета, или ребаунд-синдром, у 11% — ответа на лечение не отмечалось или он был незначителен. Количество нежелательных реакций было достаточно велико в обеих группах. Из наиболее тяжелых реакций наблюдали подъем артериального давления и бессимптомную ишемию, по данным ЭКГ, у каждого пятого больного. Изменения

на ЭКГ возникали не у лиц с диагностированной ранее ИБС, а именно у тех пациентов, кто не знал о ее существовании. В связи с этим рекомендовано при принятии решения о применении ГКС для лечения обострения подагрического артрита обязательно госпитализировать больных, где следует выявлять сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и при необходимости своевременно корректировать нежелательные последствия лечения ГКС [39]. Хотя при применении кортикостероидов нет абсолютных противопоказаний, с большой осторожностью их следует применять у пациентов с сахарным диабетом, особенно декомпенсированным, при АГ и хронической сердечной недостаточности.

Существует мнение, что системное применение ГКС является менее безопасной альтернативой при лечении обострений подагры в сравнении с НПВП и колхицином [11, 37]. Систематизированный анализ проведенных научных исследований (Cochrane Database) с 1965 по 2007 г. по оценке эффективности и безопасности ГКС показал, что системное назначение ГКС для купирования острого подагрического артрита не сопровождалось никакими серьезными побочными реакциями при условии короткого срока применения ГКС [40].

#### Некоторые вопросы тактики лечения

При лечении подагрических атак существует правило: чем раньше от появления симптомов начато лечение, тем раньше достигается полный ответ на лечение. Лечение острой атаки подагрического артрита, как правило, весьма эффективно, так как и боль, и воспаление достаточно быстро купируются при своевременном началом лечения [6, 7, 9, 12]. Раннее назначение колхицина или НПВС почти всегда приводит к быстрому разрешению симптомов. Если лечение задержалось на 1—2 сут, то продолжительность симптомов будет более длительная. Известный американский ревматолог R. Wortmann использует в своей работе метод аналогии при разъяснении пациентам необходимости принимать немедленно НПВП или колхицин при появлении малейшей симптоматики [41]. Он сравнивает кристаллы натрия моноурата со спичками, когда их немного в полости сустава, то боль незначительная, но при их аккумуляции в полости сустава вспыхивает огонь и развивается подагрическая атака. Если же вовремя не начать тушение, то в процесс вовлекается все больше и больше спичек, и тогда может развиться тяжелая атака, требующая больше времени и медикаментов для ее купирования. Так доктор объясняет необходимость иметь препараты НПВП или колхицина при себе, в кармане у каждого больного подагрой, и при первых симптомах их принимать.

Скорость наступления противовоспалительного эффекта для ревматолога служит не только показателем эффективности лекарственного средства, но также и диагностическим признаком кристаллоиндуцированного воспаления. Как правило, улучшение у пациентов с подагрой при назначении любого препарата из 3 групп наблюдается через 1—2 сут, мак-

симум на 3-и сутки от дебюта лечения. Отсутствие положительной динамики заставляет думать о другой патологии суставов, в первую очередь об инфекционном артрите [42].

Частой ошибкой при лечении подагрического артрита является преждевременное прекращение приема НПВП из-за боязни их токсичности, в то время как еще присутствуют симптомы болезни, что означает неполное разрешение атаки. Правильней было бы продолжить прием НПВП еще несколько дней после исчезновения признаков болезни.

Многие ревматологи используют комбинированное лечение для купирования острого подагрического артрита. В тех случаях, когда лечение назначено через несколько дней от начала приступа подагры или отсутствует ответ на применение одного противовоспалительного агента, добавляется препарат другой группы. В рефрактерных случаях, с учетом различных механизмов действия на кристаллоиндуцированное воспаление, возможна и комбинация из трех препаратов разных групп [10, 11, 14].

**Опиоидные анальгетики** можно применять в качестве дополнительного, адьювантного средства к основным препаратам у пациентов с обострением подагрического артрита. Боль при подагре имеет исключительно воспалительный генез, а так как анальгетики не обладают противовоспалительным действием, то и в качестве монотерапии малоэффективны [43]. Для купирования болевого синдрома эти препараты можно применять у пациентов с хронической подагрой при сопутствующем вторичном артрозе.

**Криотерапия** доказала свою эффективность при подагрическом воспалении [44] и применяется в качестве дополнительного способа противовоспалительного лечения [13].

### Возможные подходы к купированию подагрического воспаления в будущем

Почему этот вопрос важен? Существующие методы лечения подагрических атак известны с 1960 г. В то же время ревматологи сталкиваются, с одной стороны, с тяжелым течением подагры, рефрактерным к лечению. С другой — многие сопутствующие заболевания делают применение имеющегося лечения проблематичным, а зачастую и вовсе противопоказанным. Поэтому постоянно ведется поиск новых терапевтических возможностей.

**Адренкортикотропный гормон (АКТГ).** АКТГ был первым препаратом, влияющим на синтез стероидов, используемым в ревматологии. Хотя его применение было полностью вытеснено преднизолоном, АКТГ остается достаточно эффективным в лечении острой подагры.

Впервые описанный Р. Hench и соавт. противовоспалительный механизм действия АКТГ долгое время рассматривали как способность АКТГ стимулировать адреналовую продукцию кортикостерона [45]. В то же время АКТГ — это молекула-предшественник меланокортина, способная активировать его рецепторы. Исследование способности АКТГ подавлять воспаление через рецепторы меланокортина на модели

острой подагры у крыс показало, что введение АКТГ вызывало повышение в крови у крыс уровня кортикостерона и уменьшало признаки воспаления. Была продемонстрирована способность низких концентраций АКТГ, введенных внутрисуставно, подавлять воспаление в суставе без повышения уровня кортикостерона в крови. Сделан вывод, что АКТГ может обладать противовоспалительными свойствами независимо от его влияния на выброс ГКС [46]. Дальнейшие исследования этих же авторов показали способность антагонистов рецепторов меланокортина блокировать противовоспалительную активность АКТГ и способность селективных агонистов его рецепторов подавлять подагрическое воспаление [47], которые рассматривают в качестве перспективных противовоспалительных средств, хотя исследований по купированию подагры у человека еще не проводилось.

**Антицитокиновая терапия. Ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1).** При подагре кристаллы натрия моноурата взаимодействуют и активируют тканевые макрофаги, которые запускают механизм активации NALP3-инфламмосомы, мультимолекулярный комплекс, энзим которого каспаза-1 из проформы  $\beta$ -ИЛ-1 переводит его в активную форму. Секреция ИЛ-1 способствует подагрическому воспалению разными путями, включая стимуляцию адгезии молекул на эндотелиальных клетках сосудов. Именно активация инфламмосом и секреция ИЛ-1 представляются на сегодня главными механизмами патогенеза заболевания [48].

Роль инфламмосом при рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваниях вначале была описана для группы редких аутовоспалительных состояний, генетически детерминированных синдромов, названных криопиринассоциированным периодическим синдромом (криопиринопатии), куда относится и семейная средиземноморская лихорадка [49]. Эти патологические состояния обусловлены гиперпродукцией ИЛ-1. В последующем и другие заболевания, такие как подагра, псевдоподагра, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2-го типа, где центральная роль в патологическом процессе отводится NALP3-инфламмосомам, также были включены в группу аутовоспалительных заболеваний. Вклад анакирина, рекомбинантного негликозилированного человеческого растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 как в идентификацию, так и в лечение таких синдромов значителен. Впервые анакинра испытана у пациентов с сепсисом, но без особого эффекта [6]. В последующем ее применение было одобрено FDA для лечения ревматоидного артрита. Затем она с успехом применена в лечении аутовоспалительных заболеваний, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Стилла у взрослых и детей, системной красной волчанки, анкилозирующего спондилита, микрокристаллических артритов.

Анакинра была испытана на 10 пациентах с обострением подагрического артрита, у которых предыдущая стандартная терапия была неэффективна или плохо переносилась. Препарат назначали в течение 3 сут ежедневно. Большинство пациентов отреагировали на лечение через 24 ч от начала терапии, у остальных значительное уменьшение симптомов наблю-

далось через 48 ч. Полное отсутствие симптоматики констатировали с 3-их по 9-е сутки. Побочных эффектов за период лечения не наблюдалось [50]. Таким образом, был сделан вывод, что ингибиторы ИЛ-1, применяемые в лечении ревматоидного артрита, обладают выраженным противовоспалительным действием при подагре. Возможность их применения можно рассматривать как альтернативу при противопоказаниях к другим видам лечения, а также при рефрактерной подагре [51].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brook R., Forsythe A., Smeeding J. // *Curr. Med. Res. Opin.*— 2010.— Vol. 26, № 12.— P. 2813—2821.
2. Gnanenthiran S., Hasset G., Gibson K., et al. // *Intern. Med. J.*— 2010.— Vol. 9.— P. 356—361.
3. Jasvinder A. // *Curr. Rheum. Rep.*— 2009.— Vol. 11.— P. 154—160.
4. Roddy E., Zhang W., Doherty M., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2007.— Vol. 66.— P. 1311—1315.
5. Barber C., Thompson K., Hanly J. // *J. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 36, № 8.— P. 1699—1704.
6. Terkeltaub R. // *Nat. Rev. Rheumatol.*— 2010.— Vol. 6, № 1.— P. 30—38.
7. Richette P., Bardin T. // *Lancet.*— 2010.— Vol. 23.— P. 318—328; P. 375.
8. Zhang W., Doherty M., Bardin T., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 1312—1324.
9. Conway N., Schwartz S. // *Med. Health. R. I.*— 2009.— Vol. 92, № 11.— P. 356—358.
10. Dalbeth N., So A. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— Vol. 69, № 10.— P. 1738—1743.
11. Mandell B., Simkin P., Edwards N., et al. // *Cleveland. Clin. J. Med.*— 2010.— Vol. 2.— P. S2—S25.
12. Wortmann R. // *Curr. Rheum. Rep.*— 2004.— Vol. 6.— P. 235—239.
13. Jordan K., Kameron J., Snaith M., et al. // *Rheumatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1372—1374.
14. Wortmann R. // *Kelly's Textbook of Rheumatology / Ed. G. Firestien. — Philadelphia, 2008.— P. 1481—1524.*
15. Барскова В. Г. // *Тер. архив.*— 2010.— № 1.— С. 64—68.
16. Maccagno A., Di Giorgio E., Romanowicz A. // *Curr. Med. Res. Opin.*— 1991.— Vol. 12.— P. 423—429.
17. Shrestha M., Morgan D., Moreden J., et al. // *Ann. Emerg. Med.*— 1995.— Vol. 26.— P. 682—689.
18. Rubin B., Burton R., Navarra S., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2004.— Vol. 50.— P. 598—606.
19. Willburger R., Mysler E., Derbot J., et al. // *Rheumatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1126—1132.
20. Wallace S. // *Arthrit. Rheum.*— 1959.— Vol. 2.— P. 389—394.
21. Ahern M., Reid C., Gordon T., et al. // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1987.— Vol. 17.— P. 301—304.
22. Richette P., Bardin T. // *Expert. Opin. Pharmacother.*— 2010.— Vol. 11, № 17.— P. 2933—2938.
23. Mandell B. F. // *Evid. Based Med.*— 2010.— Vol. 15, № 6.— P. 170—171.
24. Terkeltaub R., Furst D., Bennett K., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2010.— Vol. 62.— P. 1060—1068.
25. Yang L. P. // *Drugs.* 2010.— Vol. 70, № 12.— P. 1603—1613.
26. Kuritzky L., Panchal R. // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*— 2010.— Vol. 24.— P. 397—401.
27. Roger U., Lins H., Scherrmann J., et al. // *BMJ.*— 2005.— Vol. 331.— P. 613.
28. Rollot F., Pajot O., Chauvelot-Moachon L., et al. // *Ann. Pharmacother.*— 2004.— Vol. 38.— P. 2074—2077.
29. Simkin P., Gardner G. // *J. Rheumatol.*— 2000.— Vol. 27.— P. 1334—1337.
30. Sarullo F., Americo L., Di Franco A., et al. // *Monaldi Arch. Chest. Dis.*— 2010.— Vol. 74, № 3.— P. 147—149.
31. Jacobs J., Bijlsma J. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*— 2009.— Vol. 153.— P. A615.
32. Fernandez C., Mogueira R., Gonzales J., et al. // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 26.— P. 22850.
33. Janssens H. J., Janssen M., van de Lisdonk E. H., et al. // *Lancet.*— 2008.— Vol. 371.— P. 1854—1860.
34. Man C., Cheung I., Cameron P., et al. // *Ann. Emerg. Med.*— 2007.— Vol. 49.— P. 670—677.
35. Lundberg G. // *Medscape J. Med.*— 2008.— Vol. 10, № 9.— P. 207.
36. Gaffo A., Saag K. // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 5, № 1.— P. 12—13.
37. Cattermole G., Man C., Cheng C., et al. // *Eur. J. Emerg. Med.*— 2009.— Vol. 16, № 5.— P. 261—266.
38. Федорова А. А., Барскова В. Г., Якунина И. А. и др. // *Науч.-практич. ревматология.*— 2008.— № 3.— С. 62—66.
39. Федорова А. А., Барскова В. Г., Якунина И. А. и др. // *Науч.-практич. ревматология.*— 2009.— № 2.— С. 38—41.
40. Janssens H., Lucassen P., Van de Laar F., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2008.— Vol. 16, № 2.— P. CD005521.
41. Wortmann R. // *Am. J. Med.*— 1998.— Vol. 105.— P. 513—514.
42. Malik A., Schumacher H., Dinnella J., et al. // *J. Clin. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 15.— P. 22—24.
43. Kirby B., McTigue J., Edwards N. // *Curr. Pain Headache Rep.*— 2008.— Vol. 12.— P. 418—422.
44. Schlesinger N., Detry M., Catton M., et al. // *J. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 29.— P. 331—334.
45. Hench P., Kendall E., Slocumb C., et al. // *Trans. Stud. Coll. Physic. Phila.*— 1959.— Vol. 18.— P. 95—102.
46. Getting S., Lam C., Chen A., et al. // *FASEB J.*— 2006.— Vol. 20.— P. 2234—2241.
47. Getting S., Allcock G., Flower F., et al. // *J. Leucoc. Biol.*— 2001.— Vol. 69.— P. 98—104.
48. Martinon F. // *Curr. Rheumatol. Rep.*— 2010.— Vol. 12.— P. 135—141.
49. Mitroulis I., Skendros P., Ritis K. // *Eur. J. Intern. Med.*— 2010.— Vol. 21.— P. 157—163.
50. So A., De Smedt T., Revaz S., et al. // *Arthrit. Res. Ther.*— 2007.— Vol. 9.— P. R28.
51. Singh D., Huston K. K. // *J. Clin. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 15, № 7.— P. 366.

Поступила 08.02.11.

### GOUT ATTACKS CUPPING

#### E. A. Mikhnevich

Current methods for the inflammatory and pain syndromes cupping under gouty arthritis are presented. The groups of drugs administered with this aim, the tactics of administering the same are described in detail. The European Anti-Rheumatic League recommendations on the acute gouty arthritis management are presented. Certain difficulties met with while treating some categories of patients such as those suffering from the gouty arthritis chronic and protracted forms, those having co-morbid pathologies are described. The results obtained while studying various groups of drugs efficacy and safety in gouty patients are presented. New promising methods for the gouty arthritis treatment are described.

**Key words:** gouty arthritis, non-steroid anti-inflammatory drugs, colchicines, glucocorticosteroids, efficacy, safety.

#### Адрес для корреспонденции:

Михневич Элеонора Анатольевна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел. (8-017) 272-57-93.



В. В. ЛАШКОВСКИЙ, М. И. ИГНАТОВСКИЙ

## ОЦЕНКА ПЕДОБАРОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ПЛОСКО-ВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИИ СТОПЫ У ДЕТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет,  
Научно-исследовательский центр проблем  
ресурсосбережения НАН Беларуси

**Цель исследования.** На основании качественного анализа педобарометрических данных стандартизировать методику обследования, выделить наиболее информативные параметры, характеризующие плоско-вальгусную деформацию стопы у детей.

**Материал и методы.** Обследовано 57 пациентов с использованием педобарометрических систем «Комплекс электронно-механический для диагностики патологии стоп» и Medilogic «Спорт». Для анализа данных применяли разработанное программное обеспечение. Обследование проводили по стандартизированной авторами статьи методике с качественным анализом основных патологических компонентов плоско-вальгусной деформации стопы в цикле шага.

**Результаты.** Основные качественные характеристики стопы можно получить при анализе моментальных педобарограмм в 1-ю, 3-ю, 4-ю фазы периода опоры, а также графика интегральной нагрузки.

**Заключение.** Систематизированные методы качественного анализа данных о зависимости давления стопы на опорную поверхность от времени ходьбы расширяют возможности объективной биометрической диагностики патологии стопы. Предложенный анализ моментальных педобарограмм в цикле шага позволяет оценить выраженность основных компонентов плоско-вальгусной деформации стопы. Описанный способ анализа графика интегральной нагрузки дает предварительную оценку характера ходьбы в целом и позволяет у пациентов с плоско-вальгусной деформацией стопы выявить нарушение амортизационной и толчковой функций, а также ограничение подвижности костно-суставных структур стопы при функциональной нагрузке.

**Ключевые слова:** плоско-вальгусная деформация стопы, педобарометрия, анализ биометрических данных.

Клиническая биомеханика как методология диагностики патологии в подиатрической практике не получила достаточного развития в странах постсоветского пространства. В то же время решение вопросов ранней диагностики доклинических патологических отклонений стопы на стадии их формирования имеет важное значение для практического здравоохранения.

К настоящему времени предложено большое количество инструментальных методик определения анатомо-функционального состояния стопы [1—8]. Но в силу различных причин многие из них не используются в практике или потеряли свое значение в связи с развитием более современных диагностических систем.

Одним из методов инструментальной диагностики заболеваний стопы является подометрия. Она основана на измерении линейных геометрических параметров стопы [4, 5]. Однако данный метод трудоемок, не достаточно точен и не лишен субъективизма. Он дает возможность описать лишь антропометрические

характеристики стопы, не затрагивая функциональные изменения. Оптимальная область применения данного метода — обувная промышленность.

Сегодня для диагностики патологии стопы продолжают использовать плантографию, основанную на изучении отпечатков подошвенной поверхности. В классическом варианте применяется плантограф и типографская краска [9]. Ее активно вытесняет оптическая плантография с использованием стеклянного плантографа. Это дает возможность фотодокументировать изображение стопы, хранить, сравнивать и анализировать полученные данные в динамике при последующих обследованиях [6, 10]. Применяя этот метод, можно оценить преимущественно статические и отдельные динамические характеристики стопы пациента [7].

Используя стабилometriю и акселерометрическую стабилотографию, определяют статические показатели стопы на основании количественной оценки функции равновесия в вертикальной позе в условиях колеблющейся опоры путем регистрации положения проекции общего центра тяжести на плоскость опоры, а также ускорения человеческого тела в области дорсальной поверхности крестца. Эти методики, используемые в ортопедо-травматологической практике для диагностики целого ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, оценки результатов оперативного и консервативного лечения, эффективности реабилитации, являются малодоступными [1—3].

Одним из основных лучевых диагностических методов исследования заболеваний стопы является рентгенологический (общедоступен и позволяет объективно изучать скелет стопы). Рентгенограммы оценивают по определенным схемам [8, 11—13]. В то же время необходимо отметить, что используемые методики не отражают в полной мере истинную картину нарушений взаимоотношений костей стопы, так как рентгеновское изображение строится как проекция на плоскость группы трехмерных объектов — в основном костей скелета и других тканей, обладающих разной степенью экстинкции электромагнитного излучения рентгеновского спектра. На рентгенограммах отсутствует дополнительная информация, которая позволила бы получать представление о пространственном взаимоотношении изображенных на них объектов. Учитывая лучевую нагрузку, невозможно применить этот метод для биометрии движения скелета пациента при помощи создания рентгеновского фильма.

Таким образом, подометрия, плантография, оптическая плантография, стабилometriя и акселерометрическая стабилотография, рентгенография дают возможность изучить преимущественно статическую функцию стопы. Анатомо-функциональные характеристики стопы в цикле шага указанными методами определены быть не могут.

Ходьба человека — процесс динамический, основанный на преобразовании вращательных движений в суставах в поступательное движение всего тела

[14]. Основным компонентом ходьбы является цикл шага. Шаг — циклически повторяющиеся одноименные элементы процесса ходьбы, состоящие из последовательности движений, в которых принимают участие все отделы опорно-двигательного аппарата. При этом происходит циклическое изменение силы реакции опоры, для регистрации и измерения характеристик которой оптимальным методом является педобарометрия [15—18]. В настоящее время она не получила распространения в практической медицине, так как отсутствуют однозначные методологии проведения исследования и их анализа.

Таким образом, разработка и совершенствование данного диагностического направления, позволяющего учитывать динамические характеристики стопы в цикле шага, актуальна.

Цель работы — на основании изучения педобарографических данных стандартизировать методику обследования и выделить наиболее информативные показатели качественного анализа данного метода при плоско-вальгусной деформации стопы (ПВДС) у детей.

### Материал и методы

Обследовано 57 детей (основная группа — 41 пациент, контрольная — 16). Применяли две педобарографические системы: «Комплекс электронно-механический для диагностики патологии стоп» и Medilogic «Спорт» [19]. При анализе педобарометрических данных использовали собственное программное обеспечение [20]. Для наглядности и сравнения диагностических параметров применяли фотоплантоскопию.

Обследование проводили по стандартизированной методике. При анализе ходьбы использовали цикл шага. Особое внимание уделяли периоду опоры, в течение которого происходит перекал стопы. Согласно литературным данным, этот период подразделяется на пять фаз: 1-я — контакт пятки с поверхностью опоры, 2-я — момент соприкосновения всей поверхности стопы с опорой, 3-я — фаза полной нагрузки, 4-я — отрыв пятки от опорной поверхности, 5-я — отрыв большого пальца стопы от опорной поверхности [21].

В рамках педобарометрического анализа оценки качественных биомеханических характеристик использовали 1-ю, 3-ю и 4-ю фазы периода опоры [7].

При проведении качественного анализа педобарографических данных в цикле шага изучали основные патологические компоненты ПВДС: 1 — избыточная пронация в подтаранном суставе; 2 — смещение головки таранной кости кнутри и книзу по отношению к ладьевидной кости; 3 — укорочение наружной и удлинение внутренней колонны стопы; 4 — супинация переднего отдела стопы; 5 — перерастяжение и функциональная недостаточность сухожилия задней большеберцовой мышцы; 6 — укорочение ахиллова сухожилия [22—24].

Также в ходе качественного анализа походки учитывали данные педобарограмм и графика интегральной нагрузки.

Педобарограмма является диаграммой мгновенного, среднего или определяемого с использованием иной функции распределения давления подошвы

стопы на опорную поверхность. Она отражает результаты обработки педобарометрических данных. Форма диаграммы и закон распределения давления зависит от контура вертикальной проекции подошвы стопы, фазы шага, скорости движения и набора других случайных параметров.

Применительно к методике диагностики ПВДС для анализа использовали моментальные педобарограммы, фиксирующие распределение подошвенного давления для элементов цикла шага.

Анализ графика зависимости суммарного давления стопы на опорную поверхность от времени ходьбы (график интегральной нагрузки) позволяет оценить длительность шага, его фаз, значение суммарного давления в разные моменты ходьбы. Размах амплитуды давления стопы на опорную поверхность в каждый момент фазы шага позволяет учесть энергетический вклад участков стопы во время последовательно наступающих фаз. Достоинством данного графического представления педобарометрии является возможность осуществления предварительной визуальной оценки информации, полученной в течение всего времени ходьбы.

Смещение фазы пикового значения амплитуды относительно представления об оптимальном времени ее появления позволяет судить о скорости перемещения пациента и анатомических особенностях его походки.

Значение величины горизонтальной проекции скорости перемещения пациента определяется на основании расчета групповой скорости волны подошвенного давления вдоль основной оси стопы. Анализ групповой скорости для педобарометрической серии позволяет адекватно перейти к описанию цикла шага в фазовом пространстве, на параметры которого не оказывает влияние скорость перемещения пациента в горизонтальном направлении. Применимость фазового представления для анализа последовательности циклов шага базируется на предположении о возможности описания педобарометрии гармоническими колебаниями и дальнейшего применения анализа их амплитудно-частотных характеристик.

График зависимости суммарного давления является интегральным представлением, полученным на основе суперпозиции временных последовательностей значений всех элементов (датчиков давления). При выполнении композиций функций, передающих временные последовательности, значения их элементов выступают в качестве весовых коэффициентов для площади соответствующих элементов, сумма их произведений в каждый момент времени может нормироваться как к контурной, так и номинальной площади стопы.

При выполнении биометрии необходимо добиваться не только равномерности и повторяемости характера движения, но и отсутствия у пациента «прыгающей» походки.

Необходимо обратить внимание на то, что именно на основании этого графического представления педобарографических данных — графика зависимости суммарного давления стопы на опорную поверхность

от времени ходьбы — специалист, обследующий пациента, принимает решение о корректности записанной биометрии. На графике хорошо видны периоды состояния покоя и ходьбы пациента, он дает возможность сравнивать свойства обеих стоп, определять стабильность характеристик каждого шага.

### Результаты и обсуждение

Во время фазы контакта пятки с поверхностью опоры на педобарограмме может быть выявлено подошвенное сгибание заднего отдела с избыточной пронацией в подтаранном суставе и укорочение ахиллова сухожилия (1-й и 6-й компоненты деформации) (рис. 1).

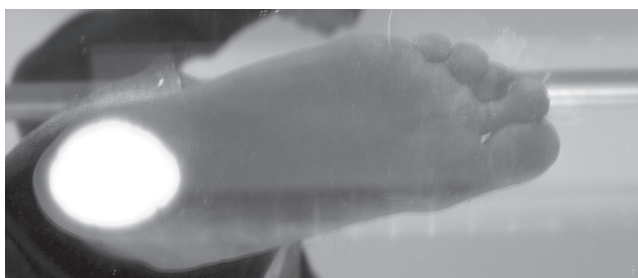
Это связано с тем, что в момент касания пятки опорной поверхности на уровне подтаранного сустава, кнаружи от его анатомической оси, возникает пронация. В норме компенсируется мышечно-связочными элементами стопы и голени. При ПВДС этого не происходит и задний отдел стопы занимает положение пронации (эверсии), усиливающееся смещением кнутри центром тяжести. В эту фазу нагрузка распределяется на пяточный бугор, имеющий два выступающих в сторону подошвенной поверхности бугорка, латеральный и медиальный. В норме акцент нагрузки приходится на область латерального бугорка (см. рис. 1 а, в). У пациентов с ПВДС в связи с пронационным положением заднего отдела стопы, укорочением ахиллова сухожилия и динамическим смещением кнаружи точки его прикрепления нагружается преимущественно внутренняя часть пяточной области (область внутреннего бугорка). Эти особенности нагрузки нельзя определить клинически и с помощью фотоплантоскопии (см. рис. 1, а), но они однозначно фиксируются на педобарограмме (см. рис. 1, г).

Второй и пятый компоненты деформации наблюдаются на педобарограмме во время фазы полной

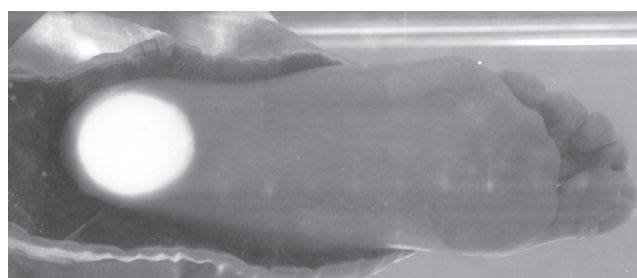
нагрузки на стопу (рис. 2). В случае здоровой стопы на фотоплантограммах и педобарограммах хорошо прослеживается подсводное пространство (см. рис. 2, а, в). При ПВДС, когда происходит контакт всей подошвы с опорной поверхностью, силы мышц супинаторов недостаточно для преодоления пронирующего момента на уровне подтаранного сустава. Стопа не занимает супинированного положения до момента отрыва пятки [25]. В результате подсводное пространство отсутствует, а нагрузка распределяется на всю подошвенную поверхность стопы с акцентом на область ладьевидной и медиальной клиновидной костей (см. рис. 2, б, г).

Третий компонент деформации — укорочение наружной и удлинение внутренней колонны стопы также можно проследить в фазу полной нагрузки. На педобарограмме отмечается, что нагрузка распределяется на все структуры медиальной (рессорной) колонны стопы, в то время как на латеральную (опорную) колонну нагрузка уменьшена. Происходит пронация заднего и среднего отделов стопы, что сопровождается удлинением внутренней колонны (рис. 3).

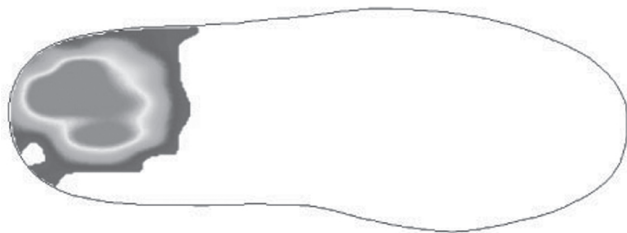
Четвертый компонент ПВДС — супинация переднего отдела стопы проявляет себя в момент отрыва пятки и пропульсии (отталкивания) (рис. 4). В момент пропульсии происходит натяжение подошвенного апоневроза, напряжение трехглавой мышцы голени и инверсия стопы (см. рис. 4, а). В норме во время переката основная нагрузка и перемещение проекции центра тяжести происходит вдоль динамической оси стопы по кривой: от наружного края пятки вдоль 3-й плюсневой кости, затем между 1-м и 2-м пальцами и заканчивается на кончике 1-го пальца (см. рис. 4, в) [26]. При ПВДС опорный вектор в силу супинации переднего отдела стопы перемещается на область головок 2—3-й плюсневых костей (см. рис. 4, г).



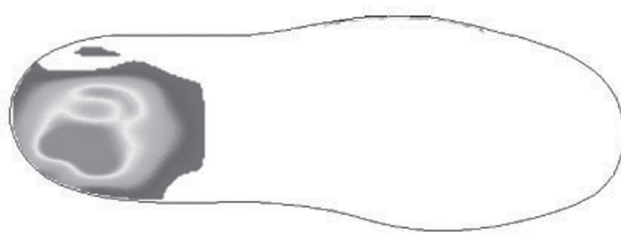
а



б



в



г

Рис. 1. Контакт пятки с опорной поверхностью. Здесь и на рис. 2, 4 а, в — здоровая стопа, б, г — ПВДС (фотоплантограммы а, б и педобарограммы в, г)

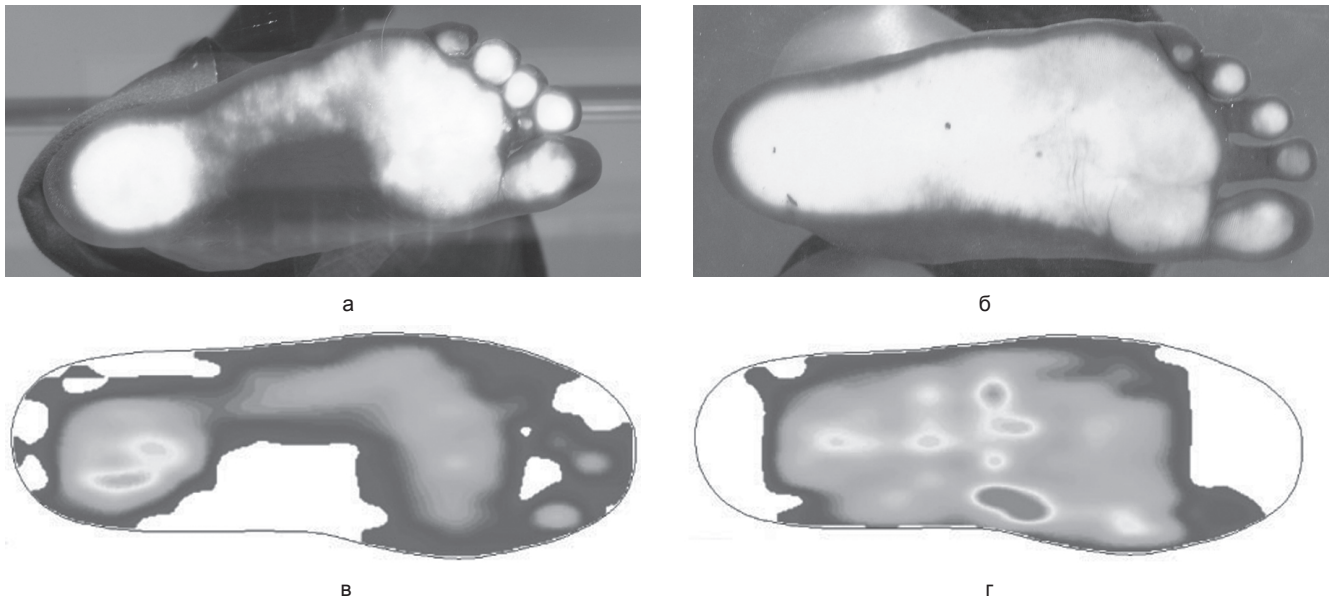


Рис. 2. Контакт всей подошвы с опорной поверхностью

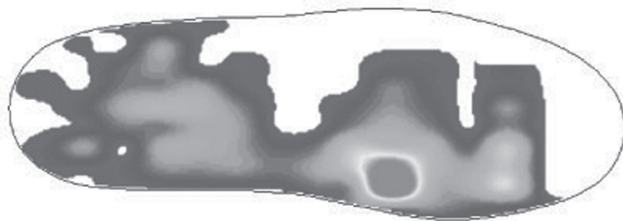


Рис. 3. Фаза полной нагрузки — педобарограмма, иллюстрирующая удлинение внутренней колонны стопы и укорочение наружной

Таким образом, качественный анализ педобарограмм позволяет выявить следующие компоненты деформации стопы: избыточную пронацию в подтаранном суставе в момент контакта пятки с опорной поверхностью; смещение головки таранной кости книзу и кнутри, укорочение наружной и удлинение внутренней колонны стопы, функциональную недостаточность задней большеберцовой мышцы при полной нагрузке на стопу; супинацию переднего отдела стопы в момент отрыва пятки от опорной поверхности и последующей пропульсии.

При анализе графика зависимости нагрузки на опорную поверхность в цикле шага и траектории перемещения проекции центра давления на опорную поверхность отмечено, что в контрольной группе детей графики интегральной нагрузки имели кривые с хорошо выраженным передним (толчок пяткой) и задним (толчок носком) толчком. При этом преобладал последний. После переднего толчка начинается процесс уменьшения давления, что связано с увеличением площади подошвы стопы, которая соприкасается с опорной поверхностью. Далее перенос нагрузки на передний отдел стопы и подготовка к заднему толчку сопровождается уменьшением площади опоры и повторным ростом давления.

В основной группе детей наблюдалось нарушение соотношения переднего и заднего толчков. При ПВДС

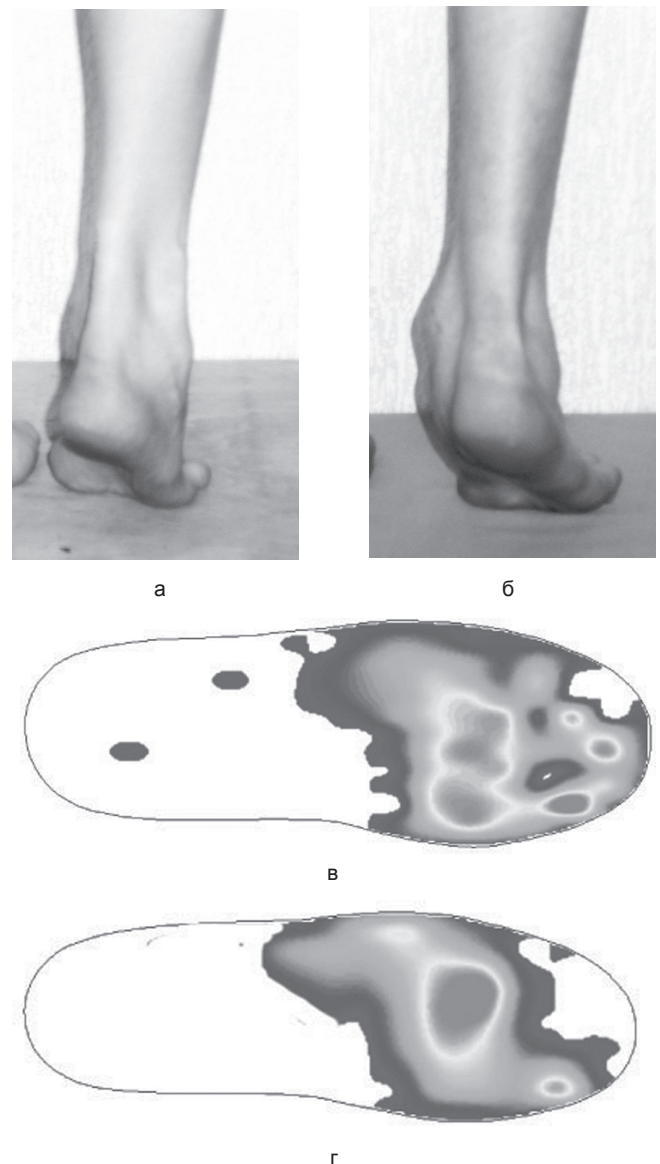


Рис. 4. Отрыв пятки от опорной поверхности

практически у всех пациентов в период одиночной опоры отмечено нарушение соотношения нагрузки в фазах касания пятки и отталкивания, при этом разница между передним и задним толчками нивелировалась по высоте, что указывает на изменение толчковой функции стопы. Также отмечено значительное снижение амплитуды толчков и смещение вектора давления кнутри. У всех детей с ПВДС наблюдалось снижение амплитуды главных минимумов на графике интегральной нагрузки, что отражало нарушение амортизационной функции стопы.

На графике (рис. 5) показана зависимость нагрузки на опорную поверхность от времени ходьбы: линия П — правая стопа и Л — левая. Уровень давления при выполнении пациентом переднего толчка правой и левой стопами практически одинаков и не изменяется при последовательно повторяемых шагах.

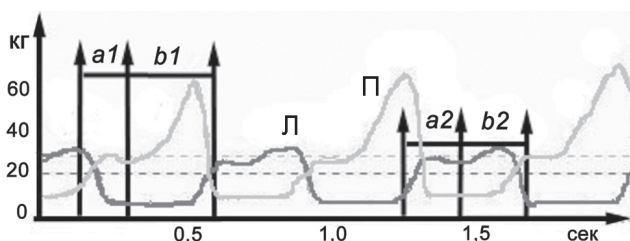


Рис. 5. График зависимости нагрузки на опорную поверхность от времени: Л — левая стопа, П — правая. Пациент Т. 14 лет, диагностирована ПВДС III—IV степени, через 14 мес после реконструктивной операции на правой стопе.

При переходе пациента к фазе полной нагрузки значение величины давления уменьшается значительно под левой стопой, чем под правой, что может быть объяснено только большей площадью контакта левой стопы с опорной поверхностью.

Переход к фазе заднего толчка выражен в виде пика линии П. Уровень величины давления под левой стопой при выполнении заднего толчка вырастет не так значительно, лишь слегка превышая значение величины давления этой стопы в фазе переднего толчка.

Значительная разница в показателях величины давления, возникающего под стопами при выполнении одноименных фаз шага, при наблюдаемом равенстве длительности периодов одиночной опоры правой и левой стоп в течение всего времени ходьбы не позволяет делать вывод о характере нарушений ритма ходьбы пациента. Для комплексной диагностики патологии стопы помимо педобарографического обследования необходима дополнительная информация о средней длине шага человека, а также полушагов, выполняемых левой и правой ногой.

Смещение по времени локальных минимумов значения величины давления, соответствующих фазе полной нагрузки, к середине периода одиночной опоры левой стопы ( $a_2 \approx b_2$ , см. рис. 5) указывает на уменьшенную подвижность ее костно-суставных структур по сравнению с хирургически реабилитированной правой стопой ( $a_1 << b_1$ ).

## Выводы

1. Систематизированные методы качественного анализа данных о зависимости давления стопы на опорную поверхность от времени ходьбы расширяют возможности объективной биометрической диагностики плоско-вальгусной деформации стопы.

2. Предложенный набор динамических педобарометрических признаков позволяет диагностировать плоско-вальгусную деформацию стопы на основе анализа моментальных педобарограмм, фиксирующих распределение подошвенного давления для элементов цикла шага.

3. Описанный способ анализа графика интегральной нагрузки пациента с плоско-вальгусной деформацией стопы позволяет дать предварительную оценку характера ходьбы в целом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров Е. А., Селезнев А. В., Рябова М. Н. // *Вестн. травматологии, ортопедии.*— 2009.— № 4.— С. 42—48.
2. Ефимов А. П., Антонец В. А., Анишкина Н. М. // *Ортопедия, травматология и протезирование.*— 1991.— № 1.— С. 55—59.
3. Скворцов Д. В. *Клинический анализ движений. Стабилометрия.*— М., 2000.
4. Фридланд М. О. *Ортопедия.*— М., 1954.
5. Фридланд М. О. // *Ортопедия, травматология.*— 1960.— № 8.— С. 3—9.
6. Аносов В. С. *Компьютерно-фотоплантографическая диагностика и контроль коррекции деформации стопы у детей: Автореф. ... дис. канд. мед. наук.*— Минск, 2007.
7. *Биомеханика и коррекция дисфункций стоп / Под ред. А. И. Свириденка, В. В. Лашковского.*— Гродно, 2009.
8. Лашковский В. В. // *Журн. Гродненского гос. мед. университета.*— 2010.— № 1.— С. 57—61.
9. Лашковский В. В. *Диагностика ортопедической патологии стопы у детей и подростков: Методич. рук-во для врачей.*— Минск, 2007.
10. *Метод динамической фотоплантографии для диагностики патологии стопы: Инструкция по применению / В. С. Аносов, С. И. Болтрукевич, М. С. Михович и др.*— Гродно, 2008.
11. Жоха К. К., Александрович В. Л. // *Новости лучевой диагностики.*— 1998.— № 2.— С. 12—13.
12. David J. R., Gibson T. W., Pugh L. I. // *J. Pediatr. Orthop.*— 2005.— Vol. 25.— P. 769—776.
13. Gamble F. O., Yale. I. *Clinical Foot Roentgenology.*— Baltimore, 1966.
14. *Wady stop. Biomechanika, diagnostyka, leczenie / Red. B. Krupicz.*— Bialystok, 2008.
15. Hughes J. // *Acta Orthopaed. Belg.*— 1993.— Vol. 59, № 1.— P. 10—16.
16. Grieve D. W., Rashdi T. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1984.— Vol. 43.— P. 816—818.
17. Imamura M., Imamura S. T., et al. // *Foot Ankle Int.*— 2002.— Vol. 23.— P. 804—810.
18. Homme A.-K., Hennig E., Hartmann U. // *Springer Proceed. Physics.*— 2007.— Vol. 114 (Pt IV).— P. 308—313.
19. Пат. 3374 У ВУ, МКИ А 61F 5/00. *Механо-компьютерный комплекс для диагностики патологии стоп / С. И. Болтрукевич, А. И. Свириденко, Э. И. Точицкий и др. № и20060437; Заявл. 29.06.2006; Оpubл. 28.02.2007 // Афіцыйны бюл. Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці.*— 2007.— № 1.— С. 151—152.
20. Игнатовский М. И., Свириденко А. И., Крупич Б. О. // *Материалы, технологии, инструменты.*— 2007.— Т. 12, № 2.— С. 101—103.
21. Мицкевич В. А., Арсеньев А. Д. *Подиатрия.*— М., 2006.
22. Evans D. // *J. Bone Joint Surg.*— 1975.— Vol. 57.— P. 270—278.



23. Mosca V. S. // *J. Bone Joint Surg.*— 1995.— Vol. 77A, № 4.— P. 500—512.
24. Лашковский В. В. // Журн. Гродненского гос. мед. университета.— 2005.— № 4.— С. 19—20.
25. Levy L. A., Hetherington V. J. // *Principles and Practice of Podiatric Medicine* / Ed. L. A. Levy.— New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990.— P. 39—106.
26. Тяжелов А. А., Карпинский М. Ю., Мусса Джехад Махмуд и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование.*— 2003.— № 3.— С. 42—45.

Поступила 24.03.11.

#### ASSESSMENT OF PEDO-BAROGRAPHIC FINDINGS IN CHILDREN HAVING FLAT VAGUS TALIPES

V. V. Lashkovsky, M. I. Ignatovsky

**Objective.** To standardize the examination technique, to separate the most informative parameters characterizing the children's flat valgus talipes basing on the data of a qualitative analysis of the pedo-barographic findings.

**Materials and methods.** Fifty seven children were examined applying the pedo-barometric systems Electro-Mechanic Complex for Feet Pathology Diagnosis and Medilogic Sport. The analysis was carried out

using the software developed. The examinations were carried by the technique standardized by the authors analyzing qualitatively the main pathological components of the flat valgus talipes in the step cycle.

**Results.** The main qualitative foot characteristics can be obtained while analyzing instant pedo-barograms in the 1st, 3rd, 4th phases of the support period as well as the integral load diagram.

**Conclusion.** The systemized methods of the findings qualitative analysis considering the feet pressure on the supporting surface at certain periods of walk extend the possibilities for the foot pathology objective biometrical diagnosis. Analysis of instant pedo-barograms in the step cycle offered allows assess the pronouncement of the main components of the flat valgus talipes. The technique for analyzing the integral load diagram provides with a preliminary assessment of the walk character in general and allows reveal the foot amortization and jerking function disorders as well as the foot osseous-articular structures mobility in patients having flat valgus talipes under a functional load.

**Key words:** flat valgus talipes, pedo-barometry, analysis of biometrical findings.

#### Адрес для корреспонденции:

Лашковский Владимир Владимирович.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230024, Гродно, ул. Советских пограничников, 115;  
сл. тел. (8-0152) 53-17-14.

М. А. МАШКОВА, Т. В. МОХОРТ, И. К. БИЛОДИД

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТОЩАКОВОЙ ГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БАЗАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ГЛАРГИНОМ И НЕЙТРАЛЬНЫМ ПРОТАМИНОМ ХАГЕДОРНА

Белорусский государственный медицинский университет,  
Минский городской эндокринологический диспансер

**Цель исследования.** Анализ вариабельности тощакowej (ночной) гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от вида базальной инсулинотерапии — нейтральным протамином хагедорна и гларгином.

**Материал и методы.** Обследовано 43 пациента с сахарным диабетом 1-го типа в состоянии клинко-метаболической субкомпенсации. В 1-ю группу вошли 19 человек, получавших гларгин не менее 3 мес, во 2-ю — 24 пациента, получавших нейтральный протамин хагедорн 2 инъекции в сут. Исследование суточной динамики гликемии проводили с помощью системы суточного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы не было зафиксировано снижение тощакowej гликемии менее 2,8 ммоль/л, тогда как у обследованных 2-й группы относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии составила 15,41±23,12%. Полученные данные свидетельствуют о низком риске развития гипогликемии в 1-й группе и высоком — во 2-й.

**Заключение.** Использование гларгина приводит к значительному снижению показателей суточной вариабельности тощакowej (ночной) гликемии, минимизирует риск развития гипогликемических реакций и обеспечивает большие возможности для компенсации диабета.

**Ключевые слова:** тощакowej гликемия, сахарный диабет 1-го типа, базальная инсулинотерапия, вариабельность, гларгин.

Результаты рандомизированных клинических исследований обосновали необходимость поддержания уровня ретроспективного показателя углеводного гомеостаза — гликированного гемоглобина (HbA1c) — менее 6,5—7,0% [4]. Однако гликемический профиль у пациентов с одинаковым средним значением глюкозы в крови и уровнем HbA1c может заметно различаться. После публикации результатов Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [2, 3] широко обсуждается значение вариабельности гликемии как одного из основных факторов риска развития осложнений сахарного диабета (СД). В исследованиях *in vitro* было показано, что постоянные изменения внеклеточной концентрации глюкозы приводят к ускоренному апоптозу эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек и усиленной пролиферации мезангиальных клеток за счет индукции оксидативного стресса [5, 8]. Результаты одного из исследований свидетельствуют о том, что высокая вариабельность гликемии является фактором риска развития периферической нейропатии у пациентов с СД 1-го типа (СД 1) [1]. Доказано, что некоторые показатели вариабельности гликемии (например, индекс риска гипогликемии (ИРгипо) и индекс вариабельности гликемии (ИВГ)) являются более сильными предикторами выраженной гипогликемии по сравнению с HbA1c [6, 7]. В то же время данные других исследований не подтверждают наличие связи между высокими колебаниями гликемии при СД 1, скоростью развития микрососудистых осложнений и уровнем оксидативного стресса, определяемым по суточной экскреции с мочой 8-iso-PGF<sub>2α</sub> [9].

Трудности существуют и в количественной оценке вариабельности гликемии. Несмотря на большое количество предложенных показателей (табл. 1), до сих пор нет общепринятого золотого стандарта, что за-

трудняет интерпретацию результатов и сопоставление данных, полученных в различных исследованиях.

Большинство специалистов считают, что колебания гликемии при СД должны быть как можно больше приближены к физиологическим. В настоящее время аксиомой ведения СД с позиций обеспечения качества и продолжительности жизни является необходимость стабильного поддержания практически нормальных показателей гликемии в течение длительного времени. Пролонгированные аналоги инсулина (ПАИ) благодаря своей улучшенной фармакокинетике и беспииковому профилю действия потенциально могут решить проблему высокой вариабельности глюкозы в крови и частых гипогликемий (особенно ночью и ранним утром) в клинической практике.

Целью настоящего исследования явился анализ вариабельности тощаковой (ночной) гликемии

у пациентов с СД 1 в зависимости от вида базальной инсулинотерапии — генноинженерного инсулина человека средней продолжительности действия (нейтральный протамин хагедорна (НПХ)) и аналога инсулина длительного действия (гларгин).

### Материал и методы

Исследование суточной динамики гликемии проводили с помощью системы суточного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости (СДМГ) («Medtronic MINIMED», США), позволяющей в течение 72 ч через установленную подкожно иглу-сенсор регистрировать значения глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 5 мин, и последующей компьютерной обработкой данных с использованием специального программного обеспечения. Поскольку существует неполная сопоставимость результатов уровня глюкозы

Таблица 1

#### Основные показатели вариабельности гликемии

| Показатель   | Формула расчета показателя   | Пояснение  |
|--|--|--|
| Стандартное отклонение (SD)  | $\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k-1}}$  | $x_i$ — значение гликемии в определенный момент времени;<br>$\bar{x}$ — среднее значение гликемии;<br>$k$ — число измерений  |
| Коэффициент вариации (КВ)  | $\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$  | SD — стандартное отклонение;<br>$\bar{x}$ — среднее значение гликемии  |
| Средняя амплитуда колебаний гликемии (САКГ)  | $\sum \frac{\lambda}{n}$ , если $\lambda > 1SD$  | $\lambda$ — амплитуда каждого колебания гликемии более 1SD;<br>$n$ — число колебаний;<br>SD — стандартное отклонение   |
| Суточная лабильность гликемии, рассчитанная с использованием n-часового интервала времени (СЛГчас) | $\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$ ,<br>где $D_t = GR_t - GR_{t-n}$<br>и $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k}$   | $D_t$ — разница между значением гликемии в момент времени $t$ ( $GR_t$ ) и значением гликемии $n$ часов назад [ $(GR)_{t-n}$ ];<br>$k$ — число наблюдений (наблюдение — $D_{1t}$ ) |
| Средняя разность значений гликемии (СРЗГ)  | $\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k}  GR_t - GR_{t-1440} }{k}$  | $GR_t$ — значение гликемии в момент времени $t$ ;<br>$GR_{t-1440}$ — значение гликемии в момент времени $t-1440$ мин (24 ч)  |
| Индекс риска гипогликемии (ИРгипо)<br>Индекс риска гипергликемии (ИРгипер)                         | $f(BG) = 1,794[(\ln(BG))^{1,026} - 1,861]$<br>$r(BG) = 10 \times f(BG)^2$ ,<br>если $f(BG) < 0$ , иначе 0<br>$rh(BG) = 10 \times f(BG)^2$ ,<br>если $f(BG) > 0$ , иначе 0<br>$LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r(x_i)$<br>$HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i)$ | $f(BG)$ — трансформированная гликемия;<br>BG — гликемия в ммоль/л;<br>$x_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ — ряд значений гликемии (BG)   |
| Индекс вариабельности гликемии (ИВГ)   | $ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$<br>где $LR^i = \max[r(x_1^i), \dots, r(x_n^i)]$<br>и $HR^i = \max[rh(x_1^i), \dots, rh(x_n^i)]$<br>для $i$ -го дня; $i=1, 2, \dots, M$   | См. выше   |

в крови, определяемой глюкометром, и уровнем глюкозы в межклеточной жидкости, проводили облигатную калибровку прибора СДМГ посредством введения в его память 4 и более значений глюкозы, сделанных при помощи глюкометра в течение суток. Для статистического анализа использовали программу SPSS 17.0. Различия считали статистически достоверными при  $P < 0,05$ .

Исследование проводили на базе Минского городского эндокринологического диспансера и эндокринологического отделения Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения. В исследование включили 43 пациента с СД 1 в состоянии клинико-метаболической субкомпенсации. Больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов, получавших в качестве базальной инсулинотерапии ПАИ гларгин не менее 3 мес; 2-ю группу составили 24 человека, получавших инсулин НПХ (протафан НМ, протамин ЧР или хумулин Н) 2 инъекции в сутки. В табл. 2 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов. «Тощаквый» период рассматривали как промежуток времени между 23.00 (через 4 ч после ужина) и 7.00.

Для оценки вариабельности тощаквой гликемии использовали следующие показатели: стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (KB), межквартильный диапазон (МД), суточная лабильность гликемии, рассчитанная с использованием n-часового интервала времени (СЛГчас) и средняя амплитуда колебаний гликемии (САКГ). Межсуточную вариабельность тощаквой гликемии оценивали с помощью показателя, аналогичного средней разности значений гликемии (СРЗГ), но рассчитанного только на основании значений гликемии за выбранный промежуток

времени. Индекс риска гипогликемии (ИРгипо) рассчитывали за 24 ч. При мониторинге уровня глюкозы с помощью СДМГ определяли следующие критерии гликемических параметров: границы эугликемии от 3,9 до 10,0 ммоль/л; умеренные гипогликемии — 3,8—2,8 ммоль/л; выраженные гипогликемии — менее 2,8 ммоль/л.

### Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, стажу диабета, ИМТ, уровню HbA1c, средним значениям тощаквой и суточной гликемии (см. табл. 2). Значения гликемии перед ужином, через 2 ч и 4 ч после также не имели значимых различий между группами. Корреляций между значениями гликемии в вышеуказанных точках и показателями вариабельности гликемии выявлено не было.

У пациентов 1-й группы не было зафиксировано эпизодов снижения тощаквой гликемии менее 2,8 ммоль/л, тогда как у обследованных 2-й группы относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии составила  $15,41 \pm 23,12\%$ . Полученные данные свидетельствуют о низком риске развития гипогликемии в 1-й группе (ИРгипо  $2,42 \pm 1,26$ ) и высокий (ИРгипо  $9,18 \pm 8,21$ ) — во 2-й.

На следующем этапе работы оценивали вариабельность тощаквой гликемии на протяжении суток. В 1-й группе достоверно ниже отмечены показатели, характеризующие размах колебаний тощаквой гликемии (SD, VC, МД, амплитуда колебаний), а также характеризующие динамику изменения уровня глюкозы в крови (СЛГчас) (табл. 3). При проведении корреляционного и регрессионного анализов достоверных связей между рассчитанными показателями ва-

Таблица 2

#### Клинико-лабораторная характеристика пациентов

| Показатель   | 1-я группа        | 2-я группа        |
|--|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет   | $31,75 \pm 11,51$ | $32,35 \pm 12,04$ |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | $22,73 \pm 2,64$  | $22,51 \pm 2,52$  |
| Масса тела, кг   | $64,75 \pm 10,99$ | $65,01 \pm 10,77$ |
| Стаж диабета, лет  | $10,52 \pm 7,13$  | $9,98 \pm 5,48$   |
| Женщины, %   | 63,16             | 62,50             |
| HbA1c, %   | $7,88 \pm 1,21$   | $7,79 \pm 1,63$   |
| Среднесуточное значение гликемии, ммоль/л  | $8,69 \pm 2,01$   | $8,43 \pm 2,97$   |
| Среднее значение тощаквой (ночной) гликемии, ммоль/л   | $8,46 \pm 3,14$   | $8,19 \pm 4,21$   |
| Относительная продолжительность ночной гипергликемии, %  | $33,10 \pm 26,37$ | $45,43 \pm 39,12$ |
| Относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии, % от общей продолжительности тощаквой гликемии | 0*                | $15,41 \pm 23,12$ |
| Выраженные ночные гипогликемии, п/на 1 пациента  | 0*                | $2,12 \pm 2,34$   |
| ИРгипо   | $2,42 \pm 1,26^*$ | $9,18 \pm 8,21$   |

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе,  $P < 0,001$ .

Таблица 3

#### Вариабельность тощаквой гликемии по группам

| Показатель                      | 1-я группа        | 2-я группа        | P        |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| SD, ммоль/л                     | $1,98 \pm 1,01$   | $2,71 \pm 1,39$   | $< 0,05$ |
| KB, %                           | $24,32 \pm 15,49$ | $31,51 \pm 16,21$ | $< 0,05$ |
| МД, ммоль/л                     | $3,21 \pm 1,74$   | $5,16 \pm 2,75$   | $< 0,05$ |
| СЛГчас, ммоль/л·ч <sup>-1</sup> | $1,60 \pm 0,72$   | $2,71 \pm 1,62$   | $< 0,05$ |
| Амплитуда колебаний, ммоль/л    | $7,31 \pm 3,42$   | $11,24 \pm 5,58$  | $< 0,05$ |

Таблица 4

Оценка влияния выраженности ночных гипогликемических эпизодов на показатели вариабельности тощаковой гликемии методом множественной линейной регрессии

| Показатель | Фактор                    | $\beta$                 | P      |       |
|------------|---------------------------|-------------------------|--------|-------|
| SD         | Продолжительность периода | Умеренная гипогликемия  | 0,112  | 0,214 |
|            |                           | Выраженная гипогликемия | -0,412 | 0,026 |
| SD         | Число эпизодов            | Умеренная гипогликемия  | 0,102  | 0,324 |
|            |                           | Выраженная гипогликемия | 0,456  | 0,011 |
| СЛГчас     | Продолжительность периода | Умеренная гипогликемия  | 0,169  | 0,146 |
|            |                           | Выраженная гипогликемия | -0,483 | 0,018 |
| СЛГчас     | Число эпизодов            | Умеренная гипогликемия  | 0,012  | 0,212 |
|            |                           | Выраженная гипогликемия | 0,412  | 0,024 |

риабельности и некоторыми клинико-лабораторными характеристиками пациентов (возраст, пол, ИМТ, стаж диабета (продолжительность инсулинотерапии), продолжительность лечения гларгином (для 1-й группы), уровень HbA1c) выявлено не было.

Более высокую вариабельность тощаковой гликемии во 2-й группе можно объяснить частыми непродолжительными (менее 1 ч) ночными гипогликемиями со снижением уровня глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л (табл. 4). Частые гипогликемии обусловлены особенностями фармакокинетики инсулинов НПХ и сложностью титрации дозы (особенно при сочетании высокой чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушением активации контринсулярных механизмов).

Таким образом, использование ПАИ гларгина приводит к значительному снижению показателей суточной вариабельности тощаковой (ночной) гликемии, минимизирует риск развития гипогликемических реакций и обеспечивает большие возможности для компенсации диабета по сравнению с пролонгированными инсулинами НПХ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования гларгина у больных с частыми гипогликемиями, высокой вариабельностью гликемии и лабильным течением СД, что позволит стабилизировать течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bragd J., Adamson U., Backlund L. B., et al. // *Diabet. Metab.*— 2008.— Vol. 34.— P. 612—616.
2. DCCT Research Group // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
3. DCCT Research Group // *Diabetes.*— 1995.— Vol. 44.— P. 968—983.
4. *European diabetes policy group. Guidelines for a desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.*— Brussels, 1998.

5. Jones S. C., Saunders H. J., Qi W., Pollock C. A. // *Diabetologia.*— 1999.— Vol. 42.— P. 1113—1119.
6. Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L. A., Clarke W. // *Diabet. Care.*— 1997.— Vol. 20.— P.1655—1658.
7. Kovatchev B. P., Otto E., Cox D., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 2433—2438.
8. Takeuchi A., Throckmorton D. C., Brogden A. P., et al. // *Am. J. Physiol.*—1995.— Vol. 268.— P. 13—19.
9. Wentholt I. M. E., Kulik W., Michels R. P. J. // *Diabetologia.*— 2008.— Vol. 51.— P. 183—190.

Поступила 26.01.12.

### VARIABILITY OF FASTING GLYCEMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 PERSONS DEPENDING ON BASAL INSULIN THERAPY — GLARGIN AND NEUTRAL PROTAMINE HAGEDORN

M. A. Mashkova, T. V. Mokhort, I. K. Bilodid

**Objective.** Analysis of the variability of fasting glycemia in diabetes mellitus type 1 persons depending of the basal insulin therapy kind — neutral protamine hagedorn (NPH) and glargin.

**Materials and methods.** Forty three persons with diabetes mellitus type 1 in the state of clinical-metabolic sub-compensation were examined. The 1st group included nineteen persons having taken Glargin for not less than 3 months, the 2nd group included 24 patients having been injected NPH twice a day. The glycemia 24-hour dynamics was studied monitoring the intercellular fluid glucose levels during a day.

**Results.** The fasting glycemia values did not reduce lower 2.8 mmol/l in the 1st group whereas the duration of the evident night hypoglycemia in the 2nd group was 15.41±23.12%. The data obtained evidenced about a low risk of hypoglycemia development in the 1st group and about a high risk in the 2nd group.

**Conclusion.** Thus, Glargin administration results in a marked reduction of the 24-hour variability of fasting (night) glycemia, minimizes the risk of hypoglycemic reaction development and provides more possibilities for diabetes compensation as compared with the prolonged insulin administration.

**Key words:** fasting glycemia, diabetes mellitus type 1, basal insulinotherapy, variability, Glargin.

#### Адрес для корреспонденции:

Машкова Мария Александровна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.



## ГЕОРГИЙ ИВАНОВИЧ СИДОРЕНКО — ОСНОВАТЕЛЬ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ БЕЛАРУСИ

Рисуя портрет Георгия Ивановича Сидоренко, известного ученого, кардиолога, лауреата Государственной премии, академика НАН Беларуси, заслуженного деятеля науки, впервые столкнулась с трудностью. Нелегко в одной статье уместить несоместимое, собрать все увлечения этого удивительного человека. Даже если одну страничку отвести Сидоренко-врачу, спасшему не одну сотню белорусских сердец, другую — Сидоренко-изобретателю, на счету которого 172 патента, третью — Сидоренко-учителю, вырастившему 76 докторов и кандидатов медицинских наук, четвертую — Сидоренко-родоначальнику кибернетической медицины, начинания которого в свое время поддержал В. В. Парин, отец космической физиологии и медицины... Еще нужно рассказать о Сидоренко-отце и муже, который 43 года прожил душа в душу с Евгенией Ромуальдовной и поставил на ноги двух дочерей, которые тоже выбрали профессию врача...

— *Георгий Иванович, как сложился путь в медицину?*

— Я — врач до мозга костей, а моя профессия и хобби — кардиология, вот уже более полувека о ней думаю и день и ночь. Неудержимое стремление к творчеству только помогало в работе. Вообще все ожидали, что возьмет верх мое увлечение и я после школы буду поступать в радиотехнический вуз, — вспоминает Г. И. Сидоренко. — Будучи еще в 6 классе, в газете «Пионерская правда» прочитал однажды, что можно самостоятельно сделать радиоприемник и услышать голос И. Папанина, возглавившего первую в мире дрейфующую станцию «Северный полюс». Нашел все необходимые детали, вступил в радиоклуб, компанию исключительно «взрослых дядей», сделал-таки свой радиоприемник. Позже основы радиотехники составили базу кандидатской и докторской диссертаций, в ходе работы над которыми я использовал собственноручно разработанные приборы.

Но их могло и не быть, если верить надписи на мемориальной доске над братской могилой советских воинов в Польше, где в списке погибших значится навечно 19-летний Г. И. Сидоренко, солдат стрелкового полка 13/15 173-й стрелковой дивизии. Во время Великой Отечественной войны его с поля боя на плащ-палатке вытащили санитары. Не сдался смерти Георгий Иванович, выжил, несмотря на тяжелые ранения в шею, грудь, плечо... Возможно, самоотверженный труд советских медиков и определил его жизненный путь.

По возвращении из госпиталя в Минск в марте 1945 г. юноша обратился к директору 42-й школы с просьбой зачислить в 10-й класс (до войны он успел окончить только 9). На занятия ходить разрешили, но в список учеников включать не стали (руководство школы подстраховалось, поскольку не хотелось



портить статистику — в том году впервые ввели золотые медали). Правда, через 2 недели Георгий выступал по радио как претендент на первую в Беларуси золотую медаль. И уже как медалист поступил в Минский медицинский институт без экзаменов.

*Несколько штрихов к портрету.* В школе Г. И. Сидоренко был председателем географического общества, редактором школьного журнала, выступал в драматическом кружке, занимался живописью во Дворце пионеров, к тому же успевал играть в футбол в качестве центрального нападающего. В студенческие годы увлечений ни чуть не меньше: являлся редактором стенгазеты, выступал на конкурсах самодеятельности, по воскресеньям в общежитии мединститута читал лекции по музыке, ему даже прочили поступление в консерваторию.

— В душу запала вступительная лекция В. А. Бандарина и не менее увлекательная полуторачасовая беседа, когда случайно столкнулся с ним на улице, — говорит Георгий Иванович. — С неподдельным интересом занимался в кружках, не испытывал страха перед экзаменаторами. «Не буду задавать вопросы по учебнику — скучно, — сказал на экзамене В. А. Бандарин, — расскажите лучше, что интересное вы видите в химии».

Георгий Иванович всегда был жадным к науке. Анатомию, например, изучал по 6 учебникам (одна книга, случайно купленная на базаре, была на немецком языке). Однажды во время практических занятий во время бурного обсуждения получил замечание. «Вы постоянно отвлекаетесь, — строго заметил Д. М. Голуб. — Экзамен у вас буду принимать только в присутствии всей группы». Так и сделал, два часа

спрашивал, после чего заключил: «Сейчас работаю над книгой, для которой вы могли бы написать один параграф».

Госэкзамены — на пять с плюсом. Профессор П. И. Степанов предложил поступать в клиническую ординатуру на кафедру факультетской терапии. Через полгода Георгий Иванович уже читал факультативные лекции, студентам и слушателям БелГИУВа излагал основы электрокардиографии. Так началась лечебная и педагогическая деятельность Г. И. Сидоренко, который прошел долгий путь от ассистента до профессора, заведующего кафедрой факультетской терапии Минского медицинского института. Основанный на кафедре студенческий научный кружок стал началом пути становления десятков диссертантов, базой для создания проблемной лаборатории кибернетических методов диагностики и биоуправления, которая в 1977 г. была преобразована в Белорусский НИИ кардиологии.

— В середине 1960-х получаю письмо из Москвы. Молодой ученый Е. И. Чазов, с которым в дальнейшем мы порядка 50 лет шли нога в ногу, написал, что разделяет мое увлечение кардиологией, предложил организовать Белорусское научное общество кардиологов (оно благополучно существует с 1964 г.), — вспоминает Г. И. Сидоренко. — Спустя 11 лет в Москве встретились 3 ведущих кардиолога СССР, единые в одном мнении: кардиология — не самодеятельность, в основе ее развития должен быть государственный подход. Нас внимательно выслушали и поддержали предложение.

Так, 1977 г. считается временем рождения кардиологической службы. Георгий Иванович Сидоренко подбирал первые кадры для организованных в каждой области БССР кардиодиспансеров, реабилитационных центров, выбивал помещения и оборудование для Белорусского НИИ кардиологии, который возглавлял до 1993 г. Г. И. Сидоренко также принимал участие в создании Ассоциации кардиологов стран СНГ и в 1994—1996 гг. был ее президентом. С 1991 г. — член Европейского кардиологического общества, почетный кардиолог России. За выдающиеся достижения в области кардиологии в 2001 г. удостоен Золотой медали им. Е. И. Чазова.

Свои увлечения Георгий Иванович никогда не оставлял. Как-то на обходе (за 30 лет работы через руки главного терапевта лечкомиссии прошло высшее руководство республики, ученые и артисты) заметил пациента с инфарктом, штудирующего ноты. Томик Берлиоза стал темой для обсуждения. Так завязалась долгая дружба с главным дирижером Оперного театра

БССР Я. А. Воцаком. С его легкой руки Георгий Иванович попал на спектакли оперного театра Ла Скала, видел живую постановку всех времен и народов в Москве, слышал уникальный голос М. Кабалье.

— Как автору книги «Творчество и медицина. Поиск неочевидных решений», где обобщен полувековой опыт изобретательства, вам по силам открыть тайну, с чего начинается творчество?

— С поиска нового. Задача не решена, но ее нужно решить. Временное недовольство для изобретателя — необходимое препятствие, которое само по себе является стимулом, поднимающим на очередную ступеньку, — говорит Г. И. Сидоренко. — Как-то отец, провожая меня в школу, поинтересовался, что я читаю. Не осталось без внимания мое состояние очарованности «Наутилусом». Он предложил найти способ, как обеспечить непотопляемость подлодки, ведь ее достаточно пробить гвоздем, чтобы пустить ко дну. Через 3 дня я дал отцу ответ:

«Корпус лодки должен представлять собой не один, а два слоя, между ними следует поместить туго натянутую резину, которая в случае пробоя моментально затянет дыру».

По окончании войны он прочитал о подобном патенте и вспомнил радость первого самостоятельно найденного правильного решения, несмотря на свой юный возраст (только перешел в 7-й класс). Именно поиск вел к новым открытиям, клиническим, экспериментальным, медико-техническим. После лекций Георгий Иванович отправлялся в виварий, проводил эксперименты, которые легли в основу разработки электрокардиостимулятора.

— Когда проходят года, спадает волна взволнованности и гипероценки, изобретение кажется простым и очевидным, — делится опытом Г. И. Сидоренко. — Помнится, с каким волнением проводил работы по подбору дозировки различных сердечных лекарственных средств. Казалось, что автоматический подбор необходимого препарата и его дозы сможет осчастливить человечество. Непрерывно следил за показателями сердечного ритма, выброса и уровня артериального давления, анализируя варианты динамики, преобразовывал выбор лекарств и вводил до тех пор, пока состояние не улучшалось. В результате на чертежах вырисовывалась схема обратной связи, а когда на подопытных животных эта схема заработала, ликованию не было границ. Животные автоматически выходили из шоковых состояний, экспериментальных аритмий. Со своими наработками я обратился к выдающемуся советскому ученому, академику В. В. Парину, который в даль-

Г. И. Сидоренко активно участвовал в общественной жизни в качестве председателя по защите докторских диссертаций, заместителя академика-секретаря Отделения медицинских наук НАН Беларуси, председателя медицинской секции Фонда фундаментальных исследований, члена редколлегий ряда медицинских журналов. Награжден орденом Трудового Красного Знамени, орденом Отечественной войны I степени, орденом Отечества III степени, медалью «За отвагу» и еще 10 медалями, Почетной грамотой Верховного Совета БССР, Почетной грамотой Президиума Верховного Совета Республики Беларусь, золотыми и серебряными медалями ВДНХ, другими грамотами и знаками отличия.

нейшем стал моим духовным наставником. Когда тот увидел рулоны экспериментальных лент и схемы самостоятельно созданных приборов, подтолкнул меня к написанию докторской диссертации «Индивидуализация фармакотерапии при помощи систем с биологически-обратимой связью», посвященной биоуправляемой терапии, и долгое время следил за дальнейшим ходом исследований. С того времени началось оформление патентов изобретений в области биоуправляемой диагностики и терапии.

В общей сложности Г. И. Сидоренко является обладателем 172 патентов на изобретение. Разработанный совместно с коллегами компьютерный диагностический комплекс успешно функционирует в лечебных учреждениях Беларуси и России (за эту работу коллектив исследователей Белорусского НИИ кардиологии в 1996 г. удостоен Государственной премии Республики Беларусь). Результаты научной деятельности нашли отражение в более чем 910 публикациях, в том числе 10 монографиях. В конце 2011 г. Г. И. Сидоренко получил очередной патент — вместе с Ю. П. Островским и С. М. Комиссаровой предложил способ, предохраняющий от последствий кардиологической операции.

— *Над чем работаете сегодня?*

— Опубликованы сотни работ по кардиохирургии, а вот по профилактике — единицы. Сегодня хирурги Беларуси выполнили 60 пересадок сердца (в мире не так много лабораторий, которые имеют такой опыт). Но... Заглядывая в мировую литературу: в США на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний тратят 60% от бюджета системы здравоохранения, а на операции — лишь 10%. У нас все наоборот.

В современных условиях научно-технического прогресса все внимание сконцентрировано на развитии техники, а организм человека остается без необходимой защиты. Ошибки, совершаемые обществом в процессе наращивания скорости преобразований, приводят к увеличению заболеваемости и смертности, сегодня уже даже говорят о сверхсмертности. Подумать только, каждый год от инфарктов, инсультов и стенокардии гибнет в общей сложности населенный пункт численностью 80 тысяч человек! Популяция, генетически не приспособленная к новому образу жизни, оказалась в плену таких факторов риска, как гипокинезия, переизбыток, психоэмоциональные и информационные стрессы.

Наиболее экономичный путь борьбы с сердечно-сосудистой патологией — профилактика. Если первичная (система общегосударственных мероприятий) сводится к созданию условий, направленных на предупреждение развития патологии, то цель вторичной профилактики — остановить с помощью медицинских методов развитие заболеваний, избежать осложнений и поддержать качество жизни человека. Правда, до сих пор профилактические мероприятия сердечно-сосудистых заболеваний не пользуются популярностью и общественным признанием. Существует значительное число оригинальных оздоровительных систем, есть возможность и возникла необходимость выпуска простых и дешевых приборов, доступных для домашнего использования, которые могли бы

стать школой здоровья не только для родителей, но и для детей, чтобы отправиться в страну здоровья.

В России по инициативе Е. И. Чазова создан Институт профилактики, большие деньги идут на профилактические работы. В Беларуси — лишь группа энтузиастов пытается поднять неподъемное.

— Во всем мире сегодня используют термин «прегипертония», — объясняет Георгий Иванович. — Это состояние, которое еще поддается коррекции. Из 240 факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний исследователи выделили 5 основных: повышенное содержание холестерина в крови, гипертония, курение, избыточная масса тела и низкая физическая активность.

Опираясь на результаты исследования, проведенного в Китае (употребление пищевой соли совместно с хлористым калием в течение 1 года позволило значительно снизить уровень артериального давления у населения), ученые пришли к выводу, что подобный опыт может быть применим и в Беларуси (можно использовать крупные калиевые залежи в Солигорске). Георгий Иванович Сидоренко был одним из инициаторов проекта: читал лекции в БелМАПО, опубликовал более 40 статей, в которых внес предложение снизить содержание хлорида натрия в соли, заменив его на хлористый калий, и включить ряд растительных препаратов. Сейчас он видит, что старания не прошли зря. По словам заместителя председателя президиума НАН Беларуси С. Рахманова, в 2012—2013 гг. планируется запуск производства белорусской фитосоли для профилактики артериальной гипертонии. По данным мировых исследований, использование фитосоли на 45% сокращает число инсультов.

Г. И. Сидоренко в свое время взял за привычку записывать в блокнот возникшие идеи. Сегодня эти легендарные блокноты «переросли» в основательные папки-досье — не менее 20, каждая из которых — отдельное направление. Здесь изложены основные предложения ученого, в том числе и новые подходы в борьбе с табакокурением (сколько сил и энергии положено, чтобы помочь людям порвать с вредной привычкой, покончить с ритуалом курения).

— Сегодня мы разработали методику, как определить фазы стресса у человека (в одном из европейских научных журналов недавно опубликована статья), — делится своими разработками Георгий Иванович, внимание которого приковано к трудам Г. Селье, углубленно изучавшего причины развития стресса. — Чтобы выяснить, какая у человека фаза стресса (мобилизации, когда повышается его работоспособность, или истощения), используют целый ряд инструментальных методов. «Бескровно», по образцу слюны определяют уровень кортизола (гормон надпочечников, который существенно влияет на работоспособность) и др. Тем же методом можно мгновенно установить вкусовую чувствительность человека, определить, много ли он соли съедает. Г. Селье только приоткрыл ворота в неизведанное. Новаторству распахнута дверь. Еще много нерешенных вопросов...

Столько же идей у Георгия Ивановича Сидоренко. Дай Бог, чтобы только нашлись исполнители.

*Подготовила Т. Ясевич*

Г. И. СИДОРЕНКО

## РАЗДУМЬЯ О ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РНПЦ «Кардиология» Минздрава Республики Беларусь

*Рассматриваются основные вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Детально, с указанием новых подходов, изложено негативное влияние поваренной соли, табакокурения и стресса. Приведены перспективные предложения и новые решения существующих проблем.*

**Ключевые слова:** профилактика в кардиологии, соль, табакокурение, стресс.

Сердечно-сосудистая патология играет решающую роль в сокращении продолжительности и ухудшении качества жизни цивилизованного человечества. Артериальная гипертония, табакокурение, стресс — основные факторы риска, поиск путей воздействия на которые упорно продолжается в последнее столетие. Существенных положительных сдвигов пока еще нет.

Немногим более 100 лет назад появился термин «гипертония», который открыл возможность понимания инсультов и инфарктов как важного фактора риска. Вопросы лечения гипертонии вызвали интенсивный поиск фармакологических средств и новых методов в кардиохирургии. В области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор остается немало нерешенных проблем.

В последние годы возникло понятие «прегипертония» (САД 130—139 мм рт. ст.) — состояние, которое предшествует гипертонии и может служить своеобразной отправной точкой, начальным звеном профилактики [1].

Термин «донозологическая профилактика», предложенный в 1973 г., обозначает состояние, когда патологии еще нет, но она может проявиться при неадекватных условиях, например, связанных с производственными нагрузками [2].

Поднять эффективность профилактики позволит мотивация человека. Важно знать свои показатели, отличные от нормы, знать ожидаемые результаты лечения и активно содействовать врачу, сознательно усиливая эффекты профилактики и лечения.

Возникновение и развитие гипертонии все чаще связывают с чрезмерным использованием поваренной соли. По рекомендации ВОЗ, современный человек должен употреблять не более 4,5—5,0 г соли в сутки, в то время когда реально поглощается свыше 10,0 г. На основании исследования «Intersalt» появились данные о том, что ограничение приема соли ведет к снижению артериального давления у лиц в возрасте 25—55 лет на 9 мм рт. ст., сокращению числа инсультов и сердечных атак, а также уменьшению частоты развития артериальной гипертензии почти на 17%, риска инсультов — на 16% [3].

В ходе обследования студентов БГУ было показано, что при высоком уровне потребления соли наблюдается стрессовое состояние, аффективная неустойчивость, тревожность, понижение работоспособности, повышение уровня артериального давления [4].

Своеобразным решением «солевой» проблемы является включение в пищевую соль калия хлористо-

го. Среди многочисленных публикаций, посвященных опыту применения калия хлористого, обращает на себя внимание работа китайских исследователей. Наблюдая за большой группой испытуемых в течение года, они обнаружили положительный результат — снижение артериального давления на 4,5 мм рт. ст. Поскольку такое длительное исследование требует весьма тщательной подготовки пациентов, что не всегда осуществимо, для диагностического наблюдения в последнее время стали применять определение «вкусочная чувствительность к соли» [5]. Динамика этого показателя позволяет судить об уровне артериального давления при использовании пищевых добавок и изменении дозы употребляемой соли. В РНПЦ «Кардиология» применяют фитосоль, которая содержит поваренную соль, калий хлористый и растительную добавку. Особенностью проводимого исследования является оперативная оценка получаемого эффекта.

В структуру профилактических мероприятий обязательно включают борьбу с табакокурением [6, 7]. Более 500 лет этот фактор наносит огромный вред человечеству, сокращая продолжительность жизни.

К сожалению, многократные призывы отказаться от курения, надписи на пачках сигарет, предостерегающие о возможных последствиях пагубной привычки, пока не дают ожидаемого эффекта. Неудержимо увеличивается число курильщиков, к которым все чаще подключаются дети и подростки, активно распространяется пассивное курение.

Предпринято множество попыток создать безопасные электронные сигареты (в том числе и отечественного производства), что, однако, не повлияло на угрожающую статистику [8].

Дело в том, что сохраняется ритуал курения — притягательное звено, удерживающее в плену привычки. Целесообразно осветить достижение последних десятилетий, основанное на анализе биохимических сдвигов в организме курильщиков. Как удалось выяснить, в процессе курения при поступлении в организм никотина осуществляется выработка дофамина — гормона удовольствия, который стимулирует неудержимое желание повторить процедуру. Таким образом, идет поиск биохимических показателей, которые сократили бы выработку дофамина [9].

Было создано соединение варениклин (фирма «Pfizer» начала выпускать в Европе препарат «Чампикс»).

За последние десятилетия проведены многочисленные исследования с целью определить влияние этого препарата на курильщиков различного возраста и пола, курительного стажа [10]. Установлено, что при трехмесячном приеме лекарственного средства прекращают курить 37% пациентов (таблица). Данный препарат был зарегистрирован в России (2007) и Беларуси (2008).

Варениклин вызывает активность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Одновременно препарат блокирует взаимодействие никотина с рецепторами [11, 12]. При их стимуляции варениклином высвобождается на 40—60% меньше дофамина, чем при воздействии никотина. Варениклин не содержит никотин и является частичным антагонистом  $\alpha_4\text{-}\beta_2$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Внедрение данного препарата означало существенный прорыв в проблеме табакокурения. Его относительно высокая стоимость существенно меньше совокупных затрат курильщика.



## Показатели воздержания от курения

| Показатель        | Чампикс<br>n=602 | Плацебо<br>n=604 | 95% ДИ            | Кoeffициент преимущества |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------------|
| СА, % (13—24 нед) | 70,6             | 49,8             | 20,8 (15,4; 26,2) | 2,47 [1,95; 3,15]        |
| СА, % (13—52 нед) | 44,0             | 37,1             | 6,9 (1,4; 12,5)   | 1,35 [1,07; 1,70]        |

Примечание. СА — воздержание от курения.

Психоземotionalный стресс уже давно связывают с сердечно-сосудистой патологией. Инфаркту миокарда часто предшествует либо психическая травма, либо длительное психическое перенапряжение. Среди 6 наиболее значимых факторов риска инфаркта миокарда стресс и депрессия оказались на 3-м месте, опередив сахарный диабет, артериальную гипертензию и ожирение. Достаточно вспомнить резкий подъем смертности от инфаркта миокарда и инсультов у мужчин (увеличилось в 14 раз) в Лондоне в июне 1996 г. после проигрыша английской сборной по футболу в решающем матче [13].

По данным наблюдения за 95 647 пациентами в течение 5 лет, установлено, что после смерти близких смертность у женщин увеличивалась в 3 раза, у мужчин — в 2 раза.

Видные кардиологи писали, что стресс гораздо труднее оценить и измерить, чем подсчитать число выкуренных сигарет или определить физическую активность. Р. Г. Оганов и Г. В. Погосова показали, что стресс является независимым фактором риска [14, 20].

В то же время появился ряд исследований, в которых изучали состояния различных систем организма, предшествующие развитию психоземotionalного стресса [14]. Установление корреляции частоты сердечных сокращений, дыхания и вариабельности сердечного ритма позволило определить динамику развития стресса и его фазы [15, 16]. Появилась возможность выявить функциональные резервы и выделить фазы мобилизации и истощения, что открывает дорогу для целенаправленного лечебного воздействия.

Понятие стресса в последнее время подверглось уточнению и детализации. Этот аспект затронут в работах Г. Селье «От мечты к открытию» и в трудах его учеников и последователей [16, 17]. Была установлена многофазная структура стресса, где фаза истощения является финальным звеном стрессовой реакции, в то время как начальные фазы провоцируют мобилизацию реакций организма. Определить фазы стресса важно не только для клиницистов при разработке адекватного лечебного воздействия, но и в области спортивной медицины.

В качестве пробного тестирующего воздействия применяли дыхательную пробу с кратковременной задержкой дыхания. Для контроля ответной реакции организма использовали показатели вариабельности сердечного ритма, таким образом появилась возможность определить реакцию симпатических отделов центральной нервной системы. Располагая этой сравнительно простой методикой, удалось объективно выделить три фазы стрессовой реакции [18, 19]. Предложенный способ оценки фазы стресса у человека был одобрен ведущими физиологами мира.

Определение факторов риска облегчает не только понимание патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, но и подталкивает врачей к сознательному поиску новых путей профилактики данной па-

тологии. Сегодня мы находимся только в начале пути по расшифровке опасных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, нас ожидают дальнейшие творческие достижения. Очевидно, в скором времени грамотный врачебный прием будет включать не только назначение медикаментов, но и рекомендации по коррекции стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Г. И., Герцен М. А. // *Весті НАН Беларусі, серыя мед. навук.*— 2010.— № 3.— С. 103—108.
2. Сидоренко Г. И., Фролов А. В. // *Кардиология в Беларусі.*— 2009.— № 5.— С. 20—25.
3. Волков В. С., Романова Н. П. // *Кардиология.*— 2003.— № 8.— С. 36—38.
4. Аринчина Н. Г., Сидоренко Г. И. // *Весті НАН Беларусі, серыя мед. навук.*— 2006.— № 2.— С. 13—17.
5. Мироненко Ю. Т. // *Врачеб. дело.*— 1967.— № 8.— С. 148.
6. Чазова Л. В., Калинина А. М. // *Кардиология.*— 1997.— № 12.— С. 81—84.
7. Козлов И. Д. // *Кардиология.*— 1997.— № 7.— С. 7—29.
8. Сидоренко Г. И. *Творчество и медицина (поиск неочевидных решений).*— Минск, 2002.
9. Кукес В. Г., Маринин В. Ф., Гавериско Е. В. // *Клинич. фармакология и терапия.*— 2009.— № 3.— С. 66—71.
10. Рудакова А. В. // *Клинич. фармакология и терапия.*— 2010.— № 8.— С. 89—93.
11. Смирнова Н. В., Поляков Н. А. // *Клинич. фармакология и терапия.*— 2010.— № 1.— С. 36—40.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата // <http://www.mednovosti.by/champix.aspx>.
13. Чижова О. Ю., Болдуева С. А., Шаэров А. В. // *Клинич. фармакология и терапия.*— 2010.— № 1.— С. 41—43.
14. Оганов Р. Г., Погосова Г. В. // *РФК.*— 2007.— № 3.— С. 60—67.
15. Соколова Н. И., Мельникова Е. А. *Влияние стресса на соревновательную деятельность спортсменов // Физическое воспитание студентов творческих специальностей.*— Харьков, 2007.— С. 1—5.
16. Selye H. *The Stress of Life.*— New York, 1956.
17. Селье Г. *От мечты к открытию.*— М., 1987.
18. Сидоренко Г. И., Комиссарова С. М. // *Физиология человека.*— 2011.— № 5.— С. 73—76.
19. Sidorenko G. I., Komissarova S. M. // *Human Physiology.*— 2011.— Vol. 37, № 5.— P. 579—581.
20. Погосова Г. В. // *Кардиология.*— 2007.— № 5.— С. 65—72.

Поступила 09.12.11.

## SPECULATIONS ABOUT PREVENTING CARDIO-VASCULAR DISEASES

## G. I. Sidorenko

The main aspects of preventing cardio-vascular diseases are considered. The negative impacts of table salt, tobacco smoking and stress are presented in detail indicating new approaches. Promising proposals and new decisions for the existing problems are described. **Key words:** prophylaxis in cardiology, table salt, tobacco smoking, stress.

## Адрес для корреспонденции:

Сидоренко Георгий Иванович.  
Республиканский научно-практический центр «Кардиология».  
220036, Минск, ул. Р. Люксембург, 110; сл. тел. (8-017) 222-16-12.



## ВЕСТИ ИЗ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Подведены итоги аттестации научных работников высшей квалификации за 2011 г. По присужденным ученым степеням медицинские науки заняли 2-е место, уступив техническим. В 2011 г. ученая степень доктора медицинских наук присуждена 7 соискателям, степень кандидата наук — 84. В сравнении с 2010 г. и средним количеством защищенных диссертаций в 2006—2010 гг. менее плодотворным оказался 2011 г. В предыдущие годы в среднем защищалось 10,8 докторских диссертаций и 98,2 кандидатских, отклоненных диссертаций по медицине не было, 1 диссертацию автор снял для доработки. В 2006—2010 гг. среднее число отклоненных докторских диссертаций было 2,6, кандидатских — 5,4.

По медицинским специальностям защищенные работы распределились следующим образом: акушерство и гинекология — 8 диссертаций (в том числе 1 докторская), кардиология — 7 (в том числе 1 докторская), хирургия — 6 (в том числе 2 докторские), стоматология — 5, нервные болезни, гигиена, болезни уха, горла и носа — по 4, по остальным медицинским специальностям — по 1—2 диссертации. В лидерах, как и в предыдущие годы, остаются акушерство и гинекология, кардиология, хирургия и стоматология.

Присвоение ученых званий по медицинским наукам имеет такую же тенденцию, как и присуждение ученых степеней. В 2011 г. ученое звание профессора получили 10 ученых, доцента — 67. В 2006—2010 гг. в среднем присвоено 14,2 званий профессора, 83,6 — доцента.

Завершился конкурс на лучшую диссертацию года, который проводится с 2009 г. по решению I съезда ученых Беларуси. В соответствии с Положением о ежегодном конкурсе на лучшую докторскую (кандидатскую) диссертацию лауреаты конкурса определяются в 4 номинациях: по гуманитарным, естественным, медицинским и ветеринарным, техническим и сельскохозяйственным наукам. Максимальное число лауреатов конкурса в каждой из номинаций следующее: 1 — по докторским диссертациям, 3 — по кандидатским. Конкурс проводит Высшая аттестационная комиссия Республики Беларусь из числа диссертаций, получивших в совете по защите диссертаций оценку не ниже 4,5 балла (по 5-балльной шкале), на которые при их экспертизе в экспертных советах ВАК отсутствовали отрицательные отзывы. Тематика диссертаций участников конкурса должна отвечать приоритетным направлениям фундаментальных и (или) прикладных научных исследований либо научно-технической деятельности. Они должны содержать важные для соответствующей отрасли науки и социально-экономического развития Республики Беларусь результаты, получившие практическое подтверждение в виде новых технологий, диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека.

Победителем конкурса на лучшую докторскую диссертацию по медицине определен Анатолий Антонович Татур, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета, диссертация «Реконструктивно-восстановительные операции на трахее» (научный консультант доктор медицинских наук профессор С. И. Леонович).

В своей работе автор сделал следующее:

- установил морфологические особенности формирования постинтубационного рубцового стеноза трахеи (РСТ), заключающиеся в параллельном протекании процессов хронического воспаления и подслизистого фиброза с неодновременным созреванием соединительной ткани;

- определил основные клинико-рентгеноэндоскопические параметры РСТ и трахеопищеводных свищей (ТПС), на основании которых разработал классификации РСТ и ТПС, что позволило проводить дифференцированный выбор метода их эндоскопической и хирургической коррекции;

- разработал и внедрил в практику новый способ наложения трахеального анастомоза с использованием васкуляризованного аутолооскута тимуса, который позволил уменьшить число послеоперационных осложнений в 1,6 раза, сократить летальность с 33,3 до 0% и увеличить число положительных отдаленных результатов с 66,7 до 91,7%;

- разработал и внедрил в практику новый способ одноэтапного степлерного разобщения ТПС с пластикой дефекта трахеи за счет тканей свищевого канала и васкуляризованного аутолооскута тимуса, который позволил уменьшить частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 2,6 раза и увеличить число положительных отдаленных результатов с 57,1 до 100%;

- усовершенствовал методы этапных реконструкций трахеи с использованием трапециевидных кожных лоскутов и аутохрящевых имплантатов, которые обеспечили положительные отдаленные результаты у 94,6% пациентов;

- разработал и внедрил в практику метод лазерной реканализации трахеи, позволивший получить положительные отдаленные результаты у 100% пациентов с гранулематозно-мембранозными и короткими РСТ.

Практическая значимость работы подтверждена инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 3 актами о внедрении результатов исследований в учреждение здравоохранения; выданы 2 патента, издано учебно-методическое пособие «Заболевания и повреждение трахеи».

Победителями конкурса на лучшую кандидатскую диссертацию по медицине стали: Елена Владимировна Крылова, ассистент кафедры инфекционных болезней Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (научный руководитель — доктор медицинских наук профессор Т. И. Дмитриченко); Татьяна Владимировна Терехова,

ассистент кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета (научный руководитель — профессор С. Д. Денисов).

Е. В. Крылова, автор диссертации «Этиотропная терапия бактериальных кишечных инфекций у детей раннего возраста: клинико-эпидемиологическое и микробиологическое обоснование», установила:

— современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей кишечных инфекций, характеризующихся высокой чувствительностью *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. flexneri*, *S. sonnei* к цефалоспорином III—IV поколений (83,33—100%), меропенему (96,08—100%), аминогликозидам (79,66—97,56%), ципрофлоксацину (96,30—100%), налидиксовой кислоте (70,97—100%), азитромицину (93,48—100%) и появлением в Республике Беларусь клинических изолятов *S. sonnei*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра;

— динамику резистентности бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) к антибиотикам, показавшую, что 10-летний период ограничения использования отдельных групп препаратов не приводит к восстановлению чувствительности к ним, однако является достаточным для появления и роста резистентности до критического уровня к ранее неиспользуемым в лечении кишечных инфекций антибиотикам (налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, цефалоспорины III—IV поколений);

— уровень антибиотикочувствительности *S. aureus*, выделенных от больных с кишечными инфекциями и характеризующихся высокой резистентностью (36,47—58,82%) к большинству антибиотиков (гентамицин, эритромицин, клиндамицин, рифампицин, тетрациклин), а также частотой выделения MRSA, достигающей 30,77% у детей старше 3 лет, 75% — у детей первого года жизни, что сочетается с высокой активностью препаратов нитрофуранового ряда и хинолонов (80,95—91,76%);

— эпидемиологические особенности ОКИ у детей раннего возраста, показывающие значительное изменение их этиологической структуры и характеризующиеся высоким удельным весом ротавирусной и стафилококковой инфекции, сальмонеллеза, ранее не регистрируемого кампилобактериоза и резким снижением доли шигеллеза. Это требует внедрения в клиническую практику новых лабораторных методов, которые позволят проводить качественную диагностику ОКИ и разработать мероприятия по предупреждению их распространения.

Практическая значимость работы подтверждена инструкцией по применению и 7 актами о внедрении в учреждения здравоохранения.

Т. В. Терехова, автор диссертации «Развитие и строение слуховой трубы в онтогенезе человека»:

— получила новые данные на достаточном материале (80 серийных срезов эмбрионов, 17 серий гистологических срезов слуховых труб плодов и взрослых людей, срезы 434 слуховых труб лиц от рождения до 75 лет, полученные методом спиральной компьютерной томографии, 75 слуховых труб лиц 17—57 лет, изученные методами оптической эндоскопии и тимпанометрии);

— установила закономерности нормального пренатального и постнатального морфогенеза слуховой трубы во взаимосвязи с окружающими ее структурами — 1-й и 2-й жаберными дугами, мышцами, анатомически связанными со слуховой трубой;

— разработала и внедрила способ определения качественных и количественных характеристик слуховой трубы человека на срезах, полученных с помощью метода спиральной компьютерной томографии;

— выявила возрастную динамику (от периода новорожденности до 75 лет) качественных и количественных характеристик слуховой трубы у мужчин и женщин, не имевших заболеваний среднего уха;

— доказала различия в строении слуховой трубы у лиц, имевших мезокранный, долихокранный и брахикранный тип строения черепа;

— установила влияние формы глоточного отверстия слуховой трубы при глотании на ее вентиляционную функцию.

Полученные результаты вносят существенный вклад в современные представления о развитии и строении слуховой трубы в онтогенезе человека и способствуют решению важных научно-практических задач здравоохранения и медицинской науки, связанных с повышением качества диагностики, лечения и профилактики заболеваний среднего уха, что отражено в инструкции по применению и 7 актах о внедрении результатов исследования в учебный процесс.

Важным событием 2011 г. явилось издание Указа Президента Республики Беларусь № 561 от 1 декабря «О некоторых вопросах подготовки и аттестации научных работников высшей квалификации». Указом утверждены «Положение о подготовке научных работников высшей квалификации в Республике Беларусь» и «Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Издание этих документов было обусловлено необходимостью приведения их в соответствие с принятым в 2011 г. Кодексом Республики Беларусь об образовании. В указанные положения внесены ряд изменений и дополнений к ранее действовавшим, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь № 56 от 17.11.2004. В частности, лицам, успешно завершившим обучение в аспирантуре (адъюнктуре), присваивается научная квалификация «Исследователь», если к этому времени не была защищена диссертационная работа; изменены условия защиты диссертации на соискание ученой степени доктора наук соискателям, не имеющим ученой степени кандидата наук; если кандидатские экзамены и зачеты сданы более 10 лет назад, то необходима повторная сдача кандидатского экзамена только по специальной дисциплине в учреждении послевузовского образования, в котором будет проводиться предварительная экспертиза диссертации или ее публичная защита; по разрешению ВАК иностранные граждане смогут защищать свои диссертационные работы на родном языке. С более подробной информацией о внесенных изменениях можно ознакомиться на сайте ВАКа ([vak.org.by](http://vak.org.by)).

Подготовил Н. А. Манак



Ю. К. АБАЕВ

## ДВАДЦАТЬ ЛЕТ РЯДОМ С ПРОФЕССОРОМ О. С. МИШАРЕВЫМ

Белорусский государственный медицинский университет

О человеке надо судить не по его дарованиям, а по тому применению, которое он им дает.

*Р. Декарт*

Исполнилось 90 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Олега Северьяновича Мишарева. Думая об изобилии и полноте его мыслей, сожалеешь, что в памяти удалось сохранить лишь немного. Высказывания Олега Северьяновича содержат в себе не только ценные наставления, но и помогают создать образ Учителя, сложившийся у каждого, кто его знал.

Родился О. С. Мишарев 7 апреля 1922 г. в Саратове в семье служащих. С первого дня Великой Отечественной войны он служил в действующей армии. В сентябре 1941 г. получил тяжелое ранение, последствия которого остались на всю жизнь. Демобилизовавшись из армии в 1943 г., поступил в Саратовский медицинский институт, который с отличием окончил в 1947 г. После аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию «Хирургическая анатомия солнечного сплетения» (1952), работал ассистентом кафедры оперативной хирургии Саратовского медицинского института (1951—1954).

Вся последующая деятельность Олега Северьяновича связана с подготовкой врачебных и научно-педагогических кадров в Беларуси. С 1954 г. он работал в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей (БелГИУВ) на кафедре хирургии ассистентом, затем доцентом. Формирование научных интересов и практического мастерства происходило под влиянием профессора А. М. Болдина. Защитил докторскую диссертацию «Ожоги на фоне лучевой болезни» (1967). Следующие этапы — профессор кафедры грудной и детской хирургии БелГИУВ (1967—1969), заведующий кафедрой детской хирургии Минского государственного медицинского института (1969—1990). Одновременно возглавлял кафедру детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии БелГИУВ.

В детскую хирургию О. С. Мишарев пришел после 40 лет. Нужно было осваивать новую область медицины. Он учил



других и учился сам. Регулярно повышал квалификацию в клиниках Москвы и Ленинграда. Именно в этот период у Олега Северьяновича раскрылся талант руководителя, ученого, клинициста и педагога. Он считал, что успешно лечить опасный для жизни ребенка недуг можно только в коллективе единомышленников, используя опыт и знания, накопленные в различных областях медицинской науки. По его инициативе в 1971 г. организовано первое в Беларуси педиатрическое отделение интенсивной терапии и реанимации, в 1975 г. — проблемная лаборатория по изучению гомеостаза у детей при гнойно-септических заболеваниях. Таким образом, на базе Белорусского центра детской хирургии было организовано крупное научно-практическое и учебное объединение, по сути, университетская клиника, где научные разработки могли непосредственно внедряться в клиническую практику.

Широкий кругозор, свободное ориентирование в достижениях медицинской науки и организаторские способности позволили Олегу Северьяновичу за короткое время развернуть многоплановые научные исследования, результатом которых было развитие в Беларуси детской хирургии, анестезиологии и реаниматоло-

гии. Под его руководством разрабатывались методы лечения аппендикулярного перитонита и кишечной непроходимости, гнойных заболеваний легких и костно-суставной системы, врожденных пороков развития пищеварительного канала и портальной гипертензии у детей. Много внимания уделялось проблеме хирургической коррекции врожденных пороков сердца и магистральных сосудов у детей в условиях экстракорпорального кровообращения. В проблемной лаборатории выполнялись исследования, посвященные различным аспектам биохимии и патофизиологии гомеостаза при гнойно-септических заболеваниях. Внедрение научных разработок в практику здравоохранения позволило значительно снизить летальность и уменьшить инвалидизацию в детском возрасте.

Олег Северьянович всегда был готов поддержать плодотворную инициативу, умел зажечь своими идеями, сплотить сотрудников возглавляемых им кафедр, проблемной лаборатории и клиники, сделать их цельным, творческим, постоянно ищущим коллективом. Когда спрашивали, как ему удалось это сделать, он отвечал: «Общей работой и совместным решением проблем». Под его руководством Белорусский центр детской хирургии стал одним из ведущих учреждений подобного рода в СССР.

Не замыкаясь в рамках своего учреждения, он поддерживал тесные связи с руководителями кафедр и клиник детской хирургии многих вузов СССР. Минск неоднократно посещал академик АМН СССР Ю. Ф. Исаков, члены-корреспонденты АМН СССР Г. А. Баиров и С. Я. Долецкий, профессора Л. М. Рошаль, А. И. Ленюшкин, А. Т. Пулатов и многие другие, с которыми Олега Северьяновича связывали не только деловые, но и дружеские отношения. Авторитет шефа был чрезвычайно высок.

О. С. Мишарев был участником многих научных конференций и съездов. Неоднократно выступал с докладами на международных симпозиумах в Испании, Италии, Германии, Польше. Сообщения профессора всегда были оригинальными и аргументированными, нередко вызывали дискуссии. Все новое и передовое он стре-

мился внедрить в клиническую практику.

Работа под руководством Олега Северьяновича была интересной и необыкновенно насыщенной в научном и практическом отношении. Многие врачи стремились попасть в его клинику. И это несмотря на то, что к ординаторам, сотрудникам кафедр и лабораторий он предъявлял очень высокие требования. Пунктуальный и обязательный, О. С. Мишарев был лишен чрезмерного педантизма и суровости. Его доброта органично переплеталась с бескомпромиссностью и принципиальностью. Превыше всего стояли интересы пациента, дела и коллектива. В клинике царил образцовый порядок и строгая дисциплина. Под особым контролем находилось отделение интенсивной терапии и реанимации. Дежурные врачи знали, что в полночь надо обязательно позвонить шефу и доложить о тяжелых больных.

Олег Северьянович являлся прекрасным педагогом. Его лекции всегда были содержательны и доступны для восприятия. Слушая его, заниматься чем-то посторонним было просто невозможно. Он общался с аудиторией, стремился пробудить интерес, следуя истине — пока нет вопросов, сознание спит. На кафедре студенты получали хорошую клиническую подготовку. Они чувствовали — их готовят к профессии врача, а не только преподносят сумму знаний. Студенты широко привлекались к участию в научных исследованиях. Работа научного кружка при кафедре неоднократно отмечалась золотыми медалями и дипломами I степени на Всесоюзных конференциях по детской хирургии.

Едва ли не самое трудное в медицине — лечить детей. Не всегда можно объяснить ребенку, что ему хотят помочь. У своих пациентов О. С. Мишарев пользовался любовью и доверием их родителей. Родители излеченных пациентов нередко приводили к нему родственников и знакомых с заболевшими детьми. Каждый находил участие и получал помощь.

Организованности Олега Северьяновича можно было позавидовать. Лекции, консилиумы, экспертная деятельность, поездки и выступления на съездах и конференциях — такое под силу лишь молодому душой человеку. Удивительно, как при огромной занятости он на все находил время и в зрелом возрасте сохранял высокую работоспособность. Под его руководством защищены 4 докторские,



О. С. Мишарев и Е. Д. Волкович на операции

11 кандидатских диссертаций. О. С. Мишарев — автор и соавтор 4 монографий, 4 изобретений, 180 научных работ.

Лечебную, педагогическую и научную работу профессор сочетал с активной общественной деятельностью, являясь экспертом ВАК СССР, членом правления Белорусской ассоциации хирургов и ряда советов по защите диссертаций. Труд ученого отмечен высокими наградами. Он награжден боевыми орденами и медалями, ему присвоено звание заслуженного деятеля науки.

Оставив руководство кафедрой, Олег Северьянович не хотел расставаться со своим коллективом, верный своему призванию, старался быть в строю. Он продолжал работать профессором кафедры,

делился своими знаниями. Смерть оборвала его жизнь 31 мая 1996 г.

Деятельность О. С. Мишарева обрела все виды признания, но прежде всего он нашел путь к сердцам своих пациентов, их родителей, коллег и учеников.

Профессор О. С. Мишарев — основоположник школы хирургии детского возраста в Беларуси, богатством своих идей и творческой активностью создавший целое научное направление. Благодаря ему детская хирургия стала самостоятельной дисциплиной с присущими ей методами исследования, лечения и профилактики. С гордостью его называют учителем десятки детских хирургов, многие из которых стали высококвалифицированными специалистами, профессорами, доцентами, руководителями учреждений здравоохранения.

Это был мудрый, широко образованный человек, целиком отдававший свой ум и знания делу, за которое брался. Как истинно одаренная натура, он был талантлив во всем. Любил лихую езду на автомобиле, увлекался живописью и музыкой. Где бы ни был, всегда стремился познакомиться с культурой новой страны, ее народа. Его интересовало многое, будь то Домский собор в Риге, экзотический Алайский базар в Ташкенте или архитектура Японии.

Несмотря на постоянную занятость, Олег Северьянович не был закрытым человеком. В общении — спокоен, мягок, по-

дальше...



Профессор О. С. Мишарев и чл.-корр. АМН СССР Г. А. Баиров



О. С. Мишарев с группой будущих детских хирургов

лон благожелательного интереса к жизни и людям. Добро и человечность передавались всем, с кем он сталкивался, тонко чувствовал людей и заряжал их созидательной энергией. Беседы с ним всегда были поучительны и интересны. Он мог терпеливо ответить на любой вопрос, улыбнуться, сказать что-нибудь одобряющее. Ему не свойственно было упрямство. Если приводились убедительные аргументы, мог отказаться от своей точки зрения. О. С. Мишарев не упускал возможности приобщить подающего надежды молодого врача к научной работе, не забывая подчеркнуть, что кроме науки существуют живопись, театр, музыка. При встрече он спрашивал: «Что читаешь?», поскольку был уверен — чтение художественной литературы помогает научному творчеству. Олег Северьянович четко и ясно излагал свои мысли, считал: «Замысел любой научной работы можно объяснить просто и доступно». Он никогда не повышал голос, не делал разносов, не читал нотаций. Просто, наедине, с серьезным выражением лица давал понять, что так делать недопустимо.

После смерти жены, профессора Надежды Васильевны Бондаревой, О. С. Мишарев почувствовал — в его бытии пробита брешь. Принимая утешения, говорил: «Мне ничего не остается, как только по мере сил держаться и не падать духом». И продолжал работать. Он считал необхо-

димым постоянное совершенствование знаний, вбирал их в себя до самой кончины, не стесняясь учиться, в чем, казалось бы, у него, профессора, не было необходимости. Не раз повторял, как важно оставить после себя кирпичик в стене знаний.

Олег Северьянович полагал, что в науке, как и в искусстве, большую роль играет преемственность: «Как много значат для нас великие предшественники — мыслители, ученые, художники, как важно уметь обратить их наследие себе на пользу. Мы вечно слышим разговоры об оригинальности, но что это такое? Мир начинает воздействовать на нас, как только мы родились, и это влияние продолжается до нашего конца. Так что же мы можем назвать своим собственным, кроме нашей энергии и воли? Начни я перечислять, чем обязан своим великим предшественникам и современникам, от меня мало что останется».

Профессор спрашивал: «Почему в мире так много несовершенства? Где черпать надежду и оптимизм, чтобы верить и бороться?». Он находил их в искусстве. О мастерах живописи О. С. Мишарев говорил с воодушевлением профессионала, сердцу которого дорого все истинно прекрасное и который болезненно ощущает любое отклонение от хорошего вкуса. «Вкус, — считал он, — не может формироваться на посредственном, а только на избранном и самом лучшем,

тогда будет мерило и для всего остального. Польза, которую мы извлекаем из произведений великих, многообразна. Благодаря им яснее понимаем гармонию окружающего мира, но главное — лучше познаем свой внутренний мир». Это были удивительные беседы, насквозь проникнутые глубокими человеческими чувствами.

Говорил Олег Северьянович неторопливо и внятно, чувствовалось — он уверен в себе, будучи превыше всех людских славословий и порицаний. Было ощущение, что слушаешь мыслителя. Мудрые мысли, порой в афористической форме, часто встречались в его рассуждениях.

- Величие природы в ее простоте. Величайшие свои явления она неизменно повторяет в малых.

- Природа идет своим путем и то, что представляется исключением, на самом деле — правило.

- Самое трудное — не позволять случайному отвлекать от избранной цели.

- Человек должен развивать в себе лишь то, к чему постоянно стремится.

- Ценить время, быть последовательным и держаться настоящего. Любой миг бесконечно дорог, ибо он — посланец вечности.

- Как можно чаще быть погруженным в размеренный труд, из которого единственно проистекают как жизненный опыт, так и познание мира.

- Проявиться способностям в человеке помогает случайность.

- Требовать, чтобы люди гармонизировали с тобой — большая ошибка. Не нужно рассчитывать на то, что они проникнутся к тебе симпатией. Противоположные нам натуры заставляют собираться для общения с ними, а это развивает и совершенствует нас.

- Если бы человек был совершенен, можно было бы стремиться к идеальному обществу, а так человечество обречено на вечное шатание из стороны в сторону. Одна его часть будет страдать, другая — благоденствовать, эгоизм и зависть — два демона зла, никогда не прекратят своей игры.

- Когда человеку за семьдесят, он не может не думать о смерти. Эта мысль оставляет меня спокойным. Убежден — дух неистребим, он продолжает творить и напоминает солнце, которое заходит лишь для нашего земного взора, на самом же деле продолжая светить непрерывно. Не хочу лишать себя счастливой веры в бессмертие, более того, готов сказать, что всякий, кто не верит в будущую жизнь, мертв и для этой.

## Мудрые мысли знаменитых врачей



### Клавдий Гален (129—199)

Гален заслуживает восхищения как натуралист и врач. Это был ум ярко философский и общающийся.

Ж. Кювье

- ◆ Более половины всех людей, живущих на Земле, находится в промежуточном состоянии, которое лежит меду здоровьем и болезнью.
- ◆ Внешний вид соответствует характеру души.
- ◆ Врач — это помощник природы.
- ◆ Врач вылечивает тех, в ком есть вера в выздоровление.
- ◆ Врач должен быть снисходительным к своим предшественникам.
- ◆ Гиппократ не объяснил многие вещи, но он ничего не объяснил неверно.
- ◆ Красота проявляется в правильном, гармоничном телосложении. Настоящая красота есть мера, соразмерность природного расположения частей.
- ◆ Краткие сроки жизни ограничивают пределы человеческого познания.
- ◆ Лучший способ восхищаться природой — изучать ее творения.
- ◆ Ошибки происходят от пренебрежения учением и практикой, а также от неумения логически мыслить.
- ◆ Первая обязанность врача заключается в том, чтобы не вредить своими руками, не мешать естественному целебному действию природы.
- ◆ Преследуя целесообразность, природа тем не менее всегда стремится к красоте.
- ◆ Природа всегда точна, у нее не бывает ничего лишнего и бесполезного.
- ◆ Самый лучший путь тот, который короче и безопаснее.

- ◆ Тысячи и тысячи раз возвращал здоровье своим больным посредством украшений.
- ◆ Ум человека — особое искусство, которое может заменить все другие искусства.
- ◆ Хороший врач должен быть философом.
- ◆ Человек покоряет себя и животных не своею силою, а своим умом.
- ◆ Человек умирает не от болезней, а от лекарств.
- ◆ Человек, который следует порочным принципам, в конце концов ошибается и в практической деятельности.

### Абу-ль-Фарадис (1226—1286)

- ◆ Анализом своих поступков можно обнаружить допущенные ошибки.
- ◆ Верный признак понимания — это радость на лице ученика, а не ответ «да».
- ◆ Воздержанность и распущенность проявляются не только в поступках, но и в словах.
- ◆ Глупцы замечают только промахи людей и не обращают внимания на их достоинства. Они подобны мухам, которые нороят сесть только на воспаленную часть тела.
- ◆ Душа, в которой отсутствует мудрость, мертва, но если обогатить ее учением — она оживает, подобно заброшенной земле, на которую пролил дождь.
- ◆ Если ты претендуешь на вознаграждение, которое превышает твои заслуги, и тебе в нем отказано — пеняй на себя, потому что ты запросил больше того, что тебе положено.
- ◆ Знания — столь драгоценная вещь, что их не зорно добывать из любого источника.
- ◆ Избегай многословия, ибо оно подобно большому пространству, на котором множество камней преткновения.
- ◆ Когда люди спорят потому, что стремятся к истине, то спор неминуемо должен прекратиться, ибо истина бывает только одна. Когда же спорящие стремятся не к истине, а к победе, тогда спор все более разгорается, ибо ни один не может выйти победителем в споре без того, чтобы его противник не оказался побежденным.
- ◆ Лучшая похвала — это та, что исходит от человека, которому ты ничего хорошего не сделал.
- ◆ Не надейся на вспльчливого друга, даже если по натуре он добрый человек.

♦ Огорчения неизбежны у слабого человека, когда он на многое надеется.

♦ Очень плох человек, ничего не знающий, да и не пытающийся что-нибудь узнать. Ведь в нем соединились воедино два порока.

♦ Почему завистники всегда чем-то огорчены? Потому что их съедают не только собственные неудачи, но и успехи других.

♦ Привлекай к себе друзей хорошими деяниями. В этом смысл подлинной дружбы.

♦ Пьянство — мать всех пороков.

♦ Распушенность проявляется не только в поступках, но и в словах.

♦ Самое тяжелое оскорбление — это то, что исходит от человека, которому ты не сделал ничего плохого.

♦ Снисходительное отношение к глупости присуще каждому умному человеку.

♦ Терпение — прекрасное качество, но жизнь слишком коротка, чтобы терпеть.

♦ Тот, кто, стоя у кормила власти, держится выскомерно, просто глуп.

♦ Удивительно устроен человек — он огорчается, когда теряет богатство, и равнодушен к тому, что безвозвратно уходят дни его жизни.

♦ Умеренность — союзник природы и страж здоровья. Поэтому, когда вы пьете, когда вы едите, когда двигаетесь и даже когда вы любите — соблюдайте умеренность.

♦ Умным следует считать того, кто стремится лишь к достижимой цели.

♦ Человек, который с самого начала ведет себя достойно, избавлен от угрызений совести.

♦ Человек не должен стремиться к тому, что противоречит его природе.

### Авл Корнелий Цельс

(около 25 г. до н. э. — около 50 г. н. э.)

Заслугой Цельса является то, что он в трактате «О медицине» передал все знания, накопившиеся к тому времени в этой области...

С.Я.Чикин

♦ Бездействие ослабляет тело, а труд укрепляет: первое приводит к преждевременной старости, а последний удлиняет молодость.

♦ Болезни не красноречием, а лекарствами лечатся.

♦ Быстро, безопасно и приятно должен лечить врач.

♦ Врачебное искусство возникло не как плод теоретических соображений, а наоборот, о теоретическом обосновании стали думать тогда, когда методы лечения были уже открыты.

♦ В холодной воде — исцеление, предупреждение заболеваний, она укрепляет тело и сохраняет бодрость духа.

♦ Действие хирургии среди разделов медицины — самое очевидное.

♦ Если бы искусство рассуждать создавало врачей, то философы были бы величайшими врачами.

♦ Не следует ни исключительно принимать, ни абсолютно отвергать какое-либо воззрение, а сохранять середину между крайними мнениями.

♦ Не важно, что вызывает болезнь, важно, что ее устраняет.

♦ Покой — наилучшее лекарство.

♦ У природы много помощников здоровья, надо только суметь найти их.

♦ Чрезмерное наполнение желудка вредно для здоровья.

Подготовил В. С. Улащик

©“Здравоохранение”, 2012

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 28.03.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.

Уч.-изд. л. 13,2 Тираж 2154 экз. Зак. 895

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

www.zdrav.by

Республиканское унитарное предприятие

“Издательство “Белорусский Дом печати”

ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.

Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.