



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№7/2012

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974 г.)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012 г.)

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

**Редакционная коллегия:**

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)

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

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

**Дорогие коллеги!**

На протяжении всей истории медицины поведение врача у постели больного определялось заповедями «помоги» и «не вреди». Сегодня об этих постулатах врачевания вспоминают все реже. Тем не менее каждый из нас хотел бы видеть в своем лечащем враче не только эрудицию, аналитический ум и благожелательность, но и родительскую заботливость. Никакие упреки, которыми осыпают врачей и медицину, не смогут подорвать веру в доброго доктора, умеющего исцелять недуги души и тела.

Патриархальные устои врачевания, основательно подорванные успехами естественных наук, рухнули после Первой мировой войны. Массовые поступления раненых и больных вынуждали врачей пренебрегать индивидуальной диагностикой и лечением, применять стандартные схемы обследования и терапии. Выдающийся бактериолог и иммунолог А. Вассерман (1866—1925) провозгласил: «Наступила пора устанавливать диагноз, не видя больного, на основании одних лишь лабораторных анализов». Его оппонент, известный хирург Ф. Зауэрбрух (1875—1951) в свою очередь призвал коллег: «Назад из лаборатории к постели больно-

го!». Однако сопротивляться новым веяниям было бесполезно, прежнее врачебное мышление все более заметно сменялось технократическим.

Следствием научно-технического прогресса и трансформации мышления врача стала узкая специализация. Теперь в рамках единой некогда медицины существует около 300 врачебных специальностей. Вначале появились специалисты по заболеваниям физиологических систем организма (кровообращения, дыхания, пищеварения и т. д.). От них отмежевались те, кто стал заниматься болезнями одного органа (почек, печени, толстой кишки и т. д.). Следом отделились знатоки одной болезни (туберкулез и др.) и, наконец, — единственной методики исследования (клиническая, лабораторная, лучевая и др.) или метода лечения (физиотерапевтическое, химиотерапевтическое и др.). Широту кругозора и глубину понимания личности пациента подменил свойственный технократическому мышлению и ограниченный пределами его квалификации анализ узкого специалиста, не готового проследить междисциплинарные связи и логично объяснить все многообразие симптоматики заболевания пациента из соседнего медицинского ведомства.

Стремление приблизить медицину к точным наукам обернулось внедрением в клиническую практику жестких нормативов, и теперь любое, даже случайное отклонение какого-либо показателя от среднестатистической нормы вызывает у современного человека страх за свое здоровье и жизнь, побуждая врача к бесконечным поискам какой-либо патологии. Повсеместное утверждение различных параметров, соответствующих среднестатистическим догматам нормы беспрерывно плодящихся медицинских приборов, сопровождается, по сути, отказом от индивидуальной диагностики. При любом повышении температуры тела у пациента узкий специалист считает своим долгом немедленно прописать антибактериальное лечение, часто не пытаясь выяснить причину лихорадки. Неонатологи порой назначают антибиотики здоровым новорожденным только потому, что число лейкоцитов в крови младенца превышает абстрактный, в сущности, уровень нормы.

Расщепленная на множество специальностей современная медицина доказала свое умение устанавливать диагноз более достоверно чем прежде и помогать при некоторых фатальных в прошлом болезнях, но к искусству врачевания это никакого отношения не имеет. От былого единства врачебной профессии остались лишь трогательные воспоминания в истории медицины. Давние заповеди врачевания постепенно забываются и девиз «лечить не болезнь, а больного» все чаще воспринимается как давно опостылевшая сентенция вконец одряхлевших профессоров.

Сегодня, когда в жизни общества возобладала коммерческая составляющая, медицина прочно вписалась в сферу обслуживания населения. Все меньше места остается былым взглядам и традициям. Врач должен выполнять свои обязанности по утвержденным инструкциям и стандартам, поскольку регламентировано все, вплоть до средней продолжительности любой болезни. Искусство врачевания, производившее столь неизгладимое впечатление в прошлом, становится невостребованным, а будущее его сомнительным. Заменит ли его персонифицированная медицина с ее акцентом на генетическую предрасположенность к заболеваниям, индивидуальный иммунный статус, различную лекарственную восприимчивость и отказ от единых методов лечения?

С уважением

Ю. К. Абаев

## Клиническая медицина

## Clinical Medicine

- Коктыш И. В., Батын Г. М., Зафранская М. М.**  
Неспецифическая и коллаген-индуцированная функциональная активность лимфоцитов у детей с системными заболеваниями соединительной ткани ..... 4
- Свирновский А. И., Сергиенко Т. Ф., Алейникова О. В., Шман Т. В., Смирнова Л. А., Колбаско Л. В., Пасюков В. В., Тарас И. Б., Бакун А. В., Василевич А. С., Стежкин А. В., Дрейчук Н. А.** Скрининг лекарственной чувствительности лейкозных клеток как вариант персонализации терапии опухолевых заболеваний лимфоидной ткани ..... 8
- Дударева Н. И.** Содержание альфа-фактора некроза опухоли в сыворотки крови у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой ..... 13

- Koktysh I. V., Batyan G. M., Zafranskaya M. M.**  
Nonspecific and collagen induced functional activity of lymphocytes in children with systemic diseases of connective tissue
- Svirnovski A. I., Sergienko T. F., Aleinikova O. V., Shman T. V., Smirnova L. A., Kolbasko L. V., Pasiukov V. V., Taras I. B., Bakun A. V., Vasilevich A. S., Stezhkin A. V., Dreichuk N. A.** Screening of leukemic cell drug sensitivity as variant of personification therapy for lymphoid tissue tumor diseases

- Dudareva N. I.** Serum tumor necrosis factor alpha level in patients with uncontrolled bronchial asthma

## Лекции и обзоры

## Lectures and Reviews

- Улащик В. С.** Интервенционная физическая терапия ..... 17
- Смолякова Р. М., Макаревич Э. В.** Молекулярно-генетические основы рака поджелудочной железы .. 25
- Барабанова Э. В., Капацевич С. В.** Спонтанная экстракраниальная диссекция внутренней сонной артерии в патогенезе острых цереброваскулярных заболеваний в молодом возрасте ..... 31
- Каратаева Л. А.** Синдром внезапной смерти младенцев ..... 37

- Ulashchik V. S.** Interventional physical therapy
- Smolyakova R. M., Makarevich E. V.** Molecular-genetic basic aspects of pancreatic cancer
- Barabanova E. V., Kapatsevich S. V.** Spontaneous extracranial internal carotid artery dissection in pathogenesis of acute cerebrovascular diseases in young adults
- Karatayeva L. A.** Sudden infant death syndrome

## Обмен опытом

## Sharing Experience

- Осмоловский А. Н., Бабенкова Л. В.** Особенности гемодинамики при полной атриовентрикулярной блокаде у пациентов с острым инфарктом миокарда 43
- Еремина Н. М.** Сосудо двигательная функция эндотелия и показатели жесткости сосудистой стенки у практически здоровых молодых людей ..... 46

- Osmolovsky A. N., Babenkova L. V.** Hemodynamic features under complete atrioventricular heart block in patients suffering from acute myocardial infarction
- Yeremina N. M.** Endothelium vasomotion and vascular wall rigidity signs in practically healthy young adults

## В помощь практическому врачу

## Help to Practitioner

- Воробей А. В., Махмудов А. М., Сенкевич О. И., Высоцкий Ф. М., Тихон В. К.** Рентгенологическая диагностика болезни Гиршпрунга у взрослых ..... 50

- Vorobey A. V., Makhmudov A. M., Senkevich O. I., Vysotsky F. M., Tikhon V. K.** Adult's Hirschsprung's disease roentgenological diagnosis

## Школа молодого ученого

## School for Young Scientists

- Титов Л. П.** Современные тенденции развития медицинской науки и факторы, способствующие профессиональному росту молодых исследователей ..... 55

- Titov L. P.** Current trends in medical science and factors favoring young researcher's professional progress

## Срочные публикации

## Urgent Publications

- Зеленкевич И. А., Суконко О. Г., Мирilenko Л. В.** Обоснование резекции почки при I стадии почечно-клеточного рака с размерами опухоли более 4 см ... 62
- Копытов А. В., Обьедков В. Г., Голоенко И. М.** Значение полиморфизма гена переносчика серотонина 5-HTTLPR в формировании синдрома алкогольной зависимости у мужчин в белорусской популяции ..... 67

- Zelenkevich I. A., Sukonko O. G., Mirilenko L. V.** Substantiation of kidney resection for renal cell carcinoma grade I with tumor size more than 4 cm
- Kopytov A. V., Obyedkov V. G., Goloyenko I. M.** Significance of serotonin carrier 5-HTTLPR gene polymorphism for alcohol dependence formation in Belarus male population

## Круглый стол

## Talking at Round Table

- Ишемическая болезнь сердца ..... 72

- Ischemic heart disease

## Некролог

## Obituary

- Памяти Людмилы Константиновны Яхницкой ..... 77

- In commemoration of Ludmila Yakhnitskaya

- Юрист разъясняет** ..... 78

- Lawyer is Explaining**

## В свободный час

## At Leisure Time

- Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 79

- Celebrated doctors' profound expressions



И. В. КОКТЫШ, Г. М. БАТЯН, М. М. ЗАФРАНСКАЯ

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ И КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить влияние коллагена IV типа на функциональную активность лимфоцитов у детей с системной красной волчанкой (СКВ) и ювенильной склеродермией (ЮС) для дальнейшей разработки лабораторных критериев выявления групп риска развития осложнений и прогноза обострения заболевания.

**Материал и методы.** Проведено специфическое иммунологическое обследование 21 пациента с СКВ, 16 — с ЮС и 35 детей, составивших контрольную группу сравнения. Использованы клинические, культуральные и иммунологические методы (радиометрический пролиферативный тест и иммуноферментный анализ).

**Результаты.** Обнаружено снижение способности Т-лимфоцитов к пролиферации у пациентов с СКВ ( $P=0,005$ ) и увеличение пролиферации В-клеток при ЮС ( $P=0,046$ ) в присутствии неспецифических стимуляторов *in vitro*. У детей с ЮС и СКВ установлено достоверное увеличение пролиферативного ответа на действие аутоантигена — коллагена IV типа ( $P=0,03$  и  $P=0,04$  соответственно). Выявлено увеличение содержания индуцированных коллагеном антител к ДНК при СКВ ( $P=0,033$ ).

**Заключение.** В комплексной диагностике пациентов с СКВ и ЮС целесообразно исследовать пролиферативную активность лимфоцитов и синтез анти-ДНК антител в присутствии коллагена IV типа для оценки возможного риска развития системных поражений при данных заболеваниях.

**Ключевые слова:** лимфоциты, коллаген, пролиферация, анти-ДНК антитела, системная красная волчанка, ювенильная склеродермия

В настоящее время имеется множество неопровержимых доказательств аутоиммунной природы системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), к которым относятся системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, ревматоидный артрит и другие. Для многих СЗСТ в литературе описан целый спектр специфических аутоантител, которые, как правило, направлены к внутриклеточным компонентам ядра и цитоплазмы и характеризуются большой гетерогенностью. Считается, что такие аутоантитела образуются в результате срыва естественной толерантности в ходе посттрансляционной модификации собственных аутоантигенов, молекулярной мимикрии или при генерации скрытых пептидов [1, 2].

В основе патогенеза СЗСТ лежат нарушения регуляции иммунной системы, обуславливающие гиперактивацию Т- и В-лимфоцитов. Данные изменения приводят к неконтролируемой продукции аутоантител

и образованию иммунных комплексов, вызывающих повреждение тканей и нарушение функций внутренних органов [3, 4]. При этом одним из основных осложнений при развитии аутоиммунных заболеваний соединительной ткани является поражение почек и сосудов, ассоциируемое с наличием нефритогенных анти-ДНК или антиэндотелиальных антител (АТ) [5].

Увеличение заболеваемости СКВ и системной склеродермией среди детей, которое наблюдается в последние годы, и более тяжелый характер течения заболеваний определяют медицинскую и социальную значимость изучаемой проблемы, а также необходимость поиска лабораторных прогностических маркеров возможных осложнений при данной патологии [6].

Одним из широко используемых методов оценки функциональной активности лимфоцитов является пролиферативный тест с применением неспецифических поликлональных стимуляторов (митогенов), позволяющий оценить *in vitro* способность Т- и В-клеток к активации и пролиферации. Для детерминации аутореактивных клонов *in vitro* в последние годы широко применение получили системные специфические антигены [7]. Показано, что развитие системной склеродермии поддерживается аутореактивными лимфоцитами, направленными к нормальным структурным компонентам соединительной ткани, коллагену I и III типов. Также при склеродермии и СКВ были выявлены связи АТ со специфическими детерминантами коллагена IV типа, являющегося важным структурным компонентом базальной мембраны клубочков почек и сосудистых стенок, что объясняет участие иммунных факторов в генезе сосудистых и висцеральных проявлений заболеваний [8]. Однако отсутствуют данные литературы, касающиеся роли коллагена IV типа в активации лимфоцитов и индукции аутоиммунных реакций при СЗСТ [9].

Исходя из механизмов патогенеза СЗСТ, целью работы явилось изучение влияния коллагена IV типа на функциональную активность лимфоцитов у детей с СКВ и системной склеродермией для дальнейшей разработки лабораторных критериев, выявляющих группы риска развития осложнений и прогноза обострения заболевания.

### Материал и методы

Материалом исследования служила периферическая венозная кровь 37 детей в возрасте 4—15 лет с СЗСТ (ювенильная склеродермия (ЮС) и СКВ), находившихся на лечении в кардиоревматологическом отделении Минской областной детской клинической больницы (табл. 1). Забор материала осуществлялся после полученного информированного согласия у родителей пациентов на лабораторное исследование.

У 50% детей с СКВ были обнаружены антинуклеарные антитела (АНА) в диагностическом титре более 1/80 (иммунофлюоресцентный метод: «HEp-2 ANA», Англия). В группе детей с СКВ II и III степени активно



Таблица 1

## Характеристика обследуемых пациентов

Заболевание	Пол, %		Возраст	Длительность заболевания, %		Степень активности заболевания, %			Проводимая терапия, %		
	ж	м		менее 1 года	2—4 года	I	II	III	ГКС	ГКС+ЦС	ЦС
СКВ (n=21)	85	15	11,53±2,72: 7—10 лет — 37%, 11—15 лет — 63%	26	74	43	46	11	84	16	—
ЮС (n=16)	71	29	10,29±3,05: 4—10 лет — 50%, 11—15 лет — 50%	25	25	78	22	—	21,5	14,3	21,5

Примечание. ЮС — ювенильная склеродермия, включающая все случаи системной и ограниченной склеродермии (при дебюте до 16 лет) [10]; ГКС — глюкокортикостероиды; ЦС — цитостатические препараты.

сти заболевания (57%) отмечали системные поражения в виде люпуснефрита и кардита, среди пациентов с ЮС — в 38% случаев.

Контрольную группу сравнения составили 35 детей (19 девочек и 16 мальчиков) в возрасте 11,79±2,37 года с отсутствием признаков иммунообусловленной патологии.

Для определения пролиферативной активности мононуклеары периферической крови (МПК)  $2 \cdot 10^6$ /мл культивировались в среде RPMI-1640 («Sigma», Германия), содержащей 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (Республика Беларусь), 10 ммоль НЕРЕС, 2 ммоль глутамин («Serva») и 80 мкг/мл гентамицина в присутствии стимуляторов (табл. 2) в течение 72 ч в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C [11].

Пролиферативный ответ оценивали по включению <sup>3</sup>H-тимидина. Уровень β-излучения измеряли на жидкостном стинцилляционном счетчике «Wallac» (Финляндия), результаты оценивали в имп./мин. Индексы пролиферативной активности (ИП), рассчитывали по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{\text{Пролиферативная активность под действием митогенов}}{\text{Исходная пролиферативная активность}}$$

Для определения продукции аутоантител МПК культивировали в течение 7 сут в условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора МПК в 96-луночных планшетах в полной культуральной среде, содержащей липосахарид (ЛПС) или коллаген IV типа в тех же концентрациях, что и при исследовании пролиферативной активности лимфоцитов. Супернатанты отбирали в эппендорфы и замораживали при -20°C до последующего анализа аутоантител [11].

Исследование АТ к двуцепочечной ДНК (дцДНК) в супернатантах культуры МПК и сыворотки крови

Таблица 2

## Применяемые стимуляторы для оценки функциональной активности МПК

Стимулятор	Концентрация
ФГА («Sigma», L 9132)	2,5 мкг/мл (ФГА <sub>мин</sub> ) 15 мкг/мл (ФГА <sub>опт</sub> )
ЛПС («Sigma», L 4524)	5 мкг/мл
Коллаген IV типа («Sigma», C 7521)	10 мкг/мл

пациентов и детей контрольной группы проводили с помощью иммуноферментного диагностического набора «Captia™dsDNA» (№ 2327670, «Trinity Biotech», США). Пробы с уровнем анти-ДНК АТ выше 44,2 МЕ/мл считали позитивными.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8.0, с помощью непараметрических методов Манна—Уитни, Вальда—Вольфовица и метода ранговой корреляции Спирмена [12]. Результаты описательной статистики представлены в виде диаграмм размаха, указывающие медианы признаков (Me).

## Результаты и обсуждение

**Пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на митогены и коллаген IV типа.** Анализ спонтанной пролиферации лимфоцитов в группах пациентов с СКВ, ЮС и в контрольной группе сравнения статистически значимых различий не выявил.

Для оценки способности Т-лимфоцитов к пролиферации использовали фитогемагглютинин (ФГА) различных концентраций (минимальной — ФГА<sub>мин</sub>, и оптимальной — ФГА<sub>опт</sub>). Известно, что при аутоиммунной патологии клетки активно отвечают на действие стимуляторов при минимальной концентрации, а при максимальной развивается анергия или лимфоциты разрушаются по механизму апоптоза [13]. Изменения пролиферативной способности Т-лимфоцитов обнаружены только в группе пациентов с СКВ. Установлено достоверное снижение индекса пролиферации лимфоцитов при культивировании МПК с ФГА<sub>мин</sub> по сравнению с тем же показателем в группе здоровых детей (рис. 1). Снижение пролиферации Т-лимфоцитов ассоциировалось с наличием АНА в сыворотке у пациентов с СКВ (Rs=0,7, P=0,025).

Кроме того, в группе детей с СКВ способность Т-лимфоцитов пролиферировать в присутствии митогена *in vitro* зависела от длительности заболевания: установлено снижение ИП (ФГА<sub>опт</sub>) у детей с продолжительностью болезни меньше 1 года по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, болеющих более 3 лет (P=0,014). В то же время пролиферация Т-клеток у детей с ЮС достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе сравнения.

Известно, что ФГА связывается с клеткой с помощью CD3 корцептора α-цепи Т-клеточного рецептора,

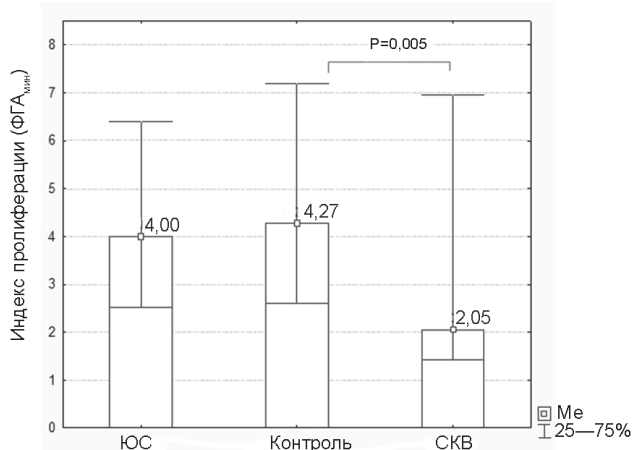


Рис. 1. Индексы пролиферативной активности Т-лимфоцитов в исследуемых группах

что в последующем приводит к индукции нуклеарных факторов транскрипции NFκ-B, NF-AT, c-JUN и синтезу провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, которые усиливают клеточную пролиферацию и синтез АТ [14]. Показано, что у пациентов с СКВ имеется дефект или полное отсутствие CD3ζ-цепи, являющейся субъединицей передачи сигнала [15]. Считается, что такой дефект CD3ζ-цепи является причиной снижения у пациентов с СКВ синтеза ИЛ-2 [16]. Поскольку данный цитокин является фактором роста для Т-клеток, это объясняет пониженную способность к реагированию клеток на субоптимальные дозы ФГА у детей с СКВ.

Противоположная картина наблюдалась при исследовании функционального состояния В-лимфоцитов. Изменения отмечались только у пациентов с ЮС, которые характеризовались достоверным увеличением пролиферации В-лимфоцитов под действием ЛПС (рис. 2).

Согласно современным данным, в норме активация клетки в присутствии ЛПС осуществляется через TLR4, находящегося на моноцитах/макрофагах, а также предположительно на регуляторных Т-лимфоцитах CD4+CD25+ и активированных В-клетках [17—19]. Эк-

спрессия TLR4 носит индуцибельный характер и стимулирует выработку аутоантител активированными В-лимфоцитами и продукцию фиброгенных цитокинов клетками иммунной системы [19—23].

При оценке специфически индуцированной пролиферации МПК в качестве аутоантигена использовали коллаген IV типа. Как в группе пациентов с СКВ, так и у детей с ЮС установлено достоверное увеличение пролиферации лимфоцитов в присутствии аутоантигена по сравнению аналогичным показателем в контрольной группе (рис. 3).

Поскольку коллаген IV типа является нормальным структурным компонентом соединительной ткани, увеличенный пролиферативный ответ у пациентов с ЮС и СКВ свидетельствует о возможной вовлеченности в процесс клубочков почек и деструкции базальной мембраны и/или о повреждении сосудистой стенки [24].

**Исследование аутоантител к дцДНК.** Обнаружение диагностического уровня АТ к дцДНК служит важным иммунологическим маркером при СКВ, специфичность которых составляет 95% [25]. В 2008 г. E. S. Mortensen и соавт. в ходе проведенных исследований роли АТ к дцДНК и нуклеосомам в патогенезе СКВ и поражении почек предположили, что внеклеточная ДНК связывается с коллагеном IV типа в базальной мембране клубочков, а АТ, присоединяясь к ДНК, приводят к поражению почечных канальцев [26].

У детей всех групп в сыворотке крови были обнаружены АТ к дцДНК. Однако в контрольной группе концентрация выявленных АТ не превышала значений порогового уровня содержания аутоантител (44,2 МЕ/мл), что согласуется с данными о присутствии в организме здоровых лиц в небольшом количестве естественных АТ к дцДНК, которые образуются в результате поликлональной стимуляции В1-лимфоцитов [27].

У детей с СКВ концентрация аутоантител превышала аналогичный показатель в контрольной группе (P=0,01) и варьировала в пределах 53—2296 МЕ/мл. У 67% детей с СКВ концентрация АТ к дцДНК превышала 1000 МЕ/мл и ассоциировалась с поражением почек (люпуснефрит) — Rs=0,74, P=0,014.

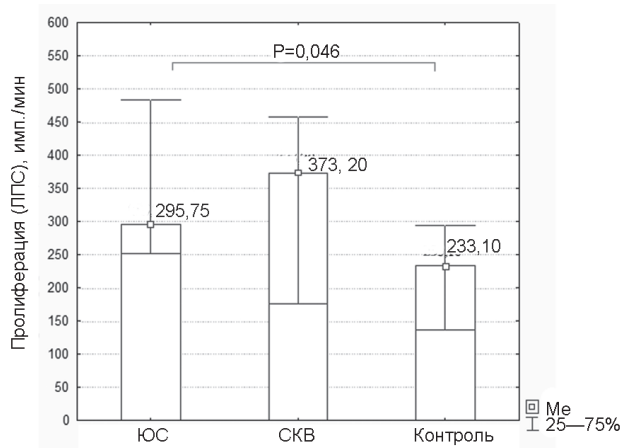


Рис. 2. Пролиферативная активность В-лимфоцитов в присутствии ЛПС *in vitro*

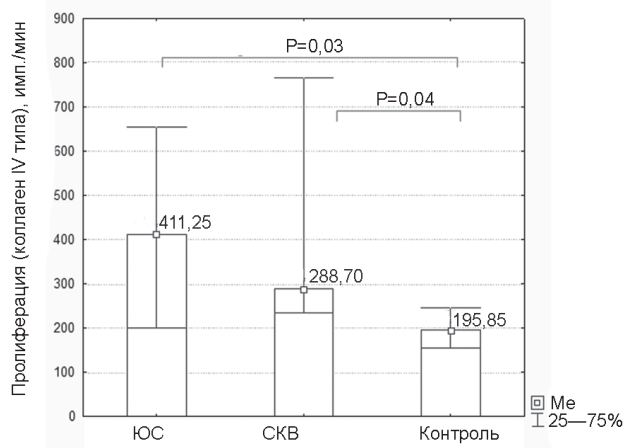


Рис. 3. Пролиферативная активность лимфоцитов исследуемых групп в присутствии коллагена IV типа *in vitro*

Таблица 3

**Концентрация анти-ДНК АТ, синтезируемых МПК *in vitro***

Группа	Синтезируемые антиДНК АТ, МЕ/мл	
	спонтанный синтез, Ме	в присутствии коллагена IV типа, Ме
Контроль	31	30,1
ЮС	31	35* (P=0,06)
СКВ	71* (P=0,03)	120,4* (P=0,033)

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе.

Доказано, что внезапное повышение титра этих антител с одновременным падением уровнем компонента или его фракций С4 и С3 позволяет заподозрить обострение СКВ. Раннее распознавание этих состояний с последующей активной иммуносупрессивной терапией может играть важную роль в лечении пациентов с СКВ, предотвращении усугубления тяжести люпуснефрита, а также в снижении инвалидизации и смертности больных. В то же время предсказать тяжесть или тип висцерального поражения не представляется возможным [28, 29].

У детей с ЮС уровень сывороточных АТ к дцДНК, также превышал аналогичный показатель в контрольной группе (P=0,02), однако содержание данных аутоантител было значительно ниже, чем у детей с СКВ, и составляло от 37 до 143,8 МЕ/мл (P=0,028).

Кроме определения сывороточных АТ к дцДНК изучали продукцию аутоантител *in vitro* в присутствии различных стимуляторов и аутоантигена, коллагена. Известно, что АТ к дцДНК обладают перекрестной реактивностью непосредственно в отношении белков гломерулярной базальной мембраны, в том числе к коллагену IV типа [26, 30—34], избыточное накопление которого в почках наблюдается при СКВ [9].

В ходе проведенных исследований установлено достоверное увеличение концентрации АТ к дцДНК, синтезируемых в отсутствие стимуляторов (табл. 3), и анти-ДНК АТ, индуцированных ЛПС, в группе детей с СКВ по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе (P=0,033 и P=0,049 соответственно).

Продукцию АТ МПК к дцДНК обнаруживали как у детей с СКВ и ЮС, так и у здоровых лиц. Однако у пациентов с СКВ уровень индуцированных коллагеном IV аутоантител достоверно превышал концентрацию в контрольной группе. При этом у детей с ЮС наблюдалась тенденция к увеличению продукции АТ к дцДНК по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии аутореактивных клонов В-лимфоцитов, способных отвечать на стимуляцию коллагеном IV типа, вовлечении патогенных (нефритогенных) аутоантител к ДНК в патогенез СКВ и поражении почек.

Таким образом, для своевременной диагностики СЗСТ важное значение приобретает поиск потенциальных биомаркеров, отражающих как риск вовлечения в иммунопатологический процесс различных органов, так и являющихся чувствительными индикаторами активности заболевания. При оценке *in vitro* функционального состояния иммунокомпетентных клеток наряду с использованием неспецифических стимуляторов широкое применение находят специфические тканевые аутоантигены.

Проведенные исследования выявили изменения функциональной активности МПК у детей с СЗСТ, характеризующиеся снижением неспецифической пролиферации Т-лимфоцитов у пациентов с СКВ и повышением пролиферации В-клеток у детей с ЮС.

У пациентов с ЮС и СКВ установлено статистически значимое увеличение пролиферативного ответа на действие коллагена IV типа, что подтверждает участие данного аутоантигена в развитии системных заболеваний и позволяет судить о степени деструкции базальной мембраны и глубине поражения почек или сосудов. Также у детей с СКВ выявлено достоверное увеличение содержания индуцированных коллагеном АТ к ДНК.

Исходя из вышеизложенного, представляется возможным использовать оценку *in vitro* пролиферативной активности лимфоцитов и индукцию синтеза анти-ДНК АТ в присутствии коллагена IV типа в качестве прогностических критериев системных поражений при СКВ и ЮС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Doyle H. A., Yan J., Liang B., Mamula M. J. // *Immunol. Res.*— 2001.— Vol. 24, № 2.— P. 131—148.
2. Sun Y., Fong K.-Y., Chung M. C. M., Yao Z.-J. // *Int. Immunol.*— 2001.— Vol. 13, № 2.— P. 223—232.
3. Mok C. C., Lau C. S. // *J. Clin. Pathol.*— 2003.— Vol. 56.— P. 481—490.
4. Edwards J. C. W., Cambridge G. // *Nature Rev. Immunol.*— 2006.— Vol. 6.— P. 394—403.
5. Оттева Э. Н. *Современное течение и лечение СКВ.*— Хабаровск, 2002.
6. Беляева Л. М., Чижевская И. Д. *Ювенильная склеродермия: Практич. пособие.*— Минск, 2009.
7. Whiteside T. L. // *Handbook of Human Immunology / Ed. M. O'Gorman, A. D. Donnenberg.*— London, 2008.
8. Бодрова П. А. // *Казанский мед. журн.*— 2002.— Т. 83, № 6.— С. 455—458.
9. Корочина И. Э., Багирова Г. Г. // *Рос. мед.-биол. вестн.*— 2008.— № 1.— С. 118—129.
10. Осминина М. К., Геппе Н. А., Подчерняева Н. С. и др. // *Вопр. совр. педиатрии.*— 2008.— Т. 7, № 1.— С. 101—104.
11. Hay F. C., Westwood O. M. R., Nelson P. N. *Practical Immunology.*— Oxford, 2002.
12. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.*— М., 2002.— С. 96—131.
13. Ярилин А. А., Никонова М. Ф., Ярилина А. А. и др. // *Мед. иммунология.*— 2000.— Т. 2, № 1.— С. 7—16.
14. Ashraf T., Khan R. // *Med. Sci. Monit.*— 2003.— Vol. 9, № 11.— P. 265—269.
15. Tenbrock K., Juang Y.-T., Kyttaris V. C., Tsokos G. C. // *Rheumatol.*— 2007.— Vol. 46, № 10.— P. 1525—1530.
16. Tsokos G. C., Liossis S.-N. C. // *Immunol. Today.*— 1999.— Vol. 20, № 3.— P. 119—124.
17. Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., et al. // *J. Exp. Med.*— 2003.— Vol. 197, № 4.— P. 403—411.
18. Kabelitz D. // *Curr. Op. Immunol.*— 2007.— Vol. 19, № 1.— P. 39—45.



19. Peng S. L. // *Curr. Op. Immunol.*— 2005.— Vol. 17, № 3.— P. 230—236.
20. Wagner M., Poeck H., Jahrsdoerfer B., et al. // *J. Immunol.*— 2004.— Vol. 172, № 2.— P. 954—963.
21. Rashpal K., Bhogal C. A. // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115, № 11.— P. 46—61.
22. Yoshizaki A., Iwata Y., Komura K., et al. // *Am. J. Pathol.*— 2008.— Vol. 172, № 6.— P. 1650—1663.
23. Bishop G., Lamb J. // *Curr. Op. Immunol.*— 2005.— Vol. 17, № 6.— P. 230—236.
24. Поливанова Т. В., Манчук В. Т. // *Успехи совр. естествознания.*— 2007.— № 2.— С. 25—30.
25. Лапин С. В., Толоян А. А. // *Мед. иммунология.*— 2001.— № 1.— С. 35—49.
26. Mortensen E. S., Fenton K. A., Rekvig O. P. // *Am. J. Pathol.*— 2008.— Vol. 172.— P. 275—283.
27. Полемаев А. Б. // *Биохимия.*— 2002.— Т. 67, № 5.— С. 721—731.
28. Антинуклеарные антитела в диагностике системных заболеваний соединительных тканей: Инструкция по применению (утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.12.2003).— Минск, 2004.
29. Shmerling R. H. // *N. Engl. J. Medicine.*— 2003.— Vol. 349, № 16.— P. 1499—1500.
30. Mostoslavsky G., Fischel R., Yachimovich N., et al. // *Eur. J. Immunol.*— 2001.— Vol. 31, № 4.— P. 1221—1227.
31. Deocharan B., Qing X., Lichauco J., Putterman C. // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 168.— P. 3072—3078.
32. Putterman C. // *Autoimmun. Rev.*— 2004.— Vol. 3, № 2.— P. 7—11.
33. Deshmukh U. S., Bagavant H., Fu S. M. // *Autoimmun. Rev.*— 2006.— Vol. 5, № 6.— P. 414—418.
34. Du H., Chen M., Zhang Y., et al. // *Clin. Exp. Immunol.*— 2006.— Vol. 145, № 1.— P. 21—27.

Поступила 23.12.11.

#### NONSPECIFIC AND COLLAGEN INDUCED FUNCTIONAL ACTIVITY OF LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH SYSTEMIC DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE

I. V. Koktysh, G. M. Batyan, M. M. Zafranskaya

**Objective.** The aim was to study the collagen type IV impact on the functional activity of lymphocytes in children with systemic lupus erythematosus (SLE) and juvenile scleroderma (JS) for elaborating laboratory criteria of separating risk groups for complications development and the disease exacerbation prediction.

**Materials and methods.** Specific immunological examinations of 21 patients with SLE and 16 patients with JS as well as of 35 children enrolled into the control group of comparison were carried out. Clinical, cultural and immunological methods (radiometric proliferative test and immune ferment assay) were used.

**Results.** The T lymphocyte capacity to proliferate was found to reduce in patients with SLE ( $P=0,005$ ) and B cell capacity to proliferate was found to increase in patients with JS ( $P=0,046$ ) in presence of nonspecific stimulators *in vitro*. The proliferative response to the autoantigen (collagen type IV) action was determined to increase reliably in children with JS and SLE ( $P=0,03$  и  $P=0,04$ , respectively). The collagen induced anti-DNA antibodies levels were revealed to increase in case of SLE ( $P=0,033$ ).

**Conclusion.** It is expedient to study the lymphocyte proliferative activity and the anti-DNA antibodies synthesis in presence of collagen type IV as a part of complex diagnosis in the SLE and JS patients for assessing the potential risk for systemic disorders development under those diseases.

**Key words:** lymphocytes, collagen, proliferation, anti-DNA antibodies, systemic lupus erythematosus, juvenile scleroderma.

#### Адрес для корреспонденции:

Коктыш Ирина Владимировна.  
Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова.  
220009, г. Минск, ул. Долгобродская, 23;  
сп. тел. (8-017) 230-58-50.

А. И. СВИРНОВСКИЙ, Т. Ф. СЕРГИЕНКО,  
О. В. АЛЕЙНИКОВА, Т. В. ШМАН, Л. А. СМЕРНОВА,  
Л. В. КОЛБАСКО, В. В. ПАСЮКОВ, И. Б. ТАРАС,  
А. В. БАКУН, А. С. ВАСИЛЕВИЧ, А. В. СТЕЖКИН,  
Н. А. ДРЕЙЧУК

### СКРИНИНГ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК КАК ВАРИАНТ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

РНПЦ гематологии и трансфузиологии Минздрава Республики Беларусь, РНПЦ детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь, Белорусская медицинская академия последипломного образования, 9-я городская клиническая больница Минска

**Цель исследования.** Проанализировать значение диагностированной *in vitro* химиочувствительности лейкозных клеток как интегрального показателя прогнозирования эффективности чувствительность-адаптированной терапии.

**Материал и методы.** Для исследования чувствительности лейкозных клеток, выделенных из периферической кро-

ви и костного мозга пациентов с острым лимфобластным или хроническим лимфоцитарным лейкозами, к химиопрепаратам применяли тест с метилтиазолтетразолом бромидом. Химиопрепараты использовали в концентрации, близкой к терапевтической в крови, с учетом фармакокинетики или с рядом разведений препаратов.

**Результаты.** При сопоставлении ответа клеток на действие цитостатических препаратов *in vitro* до начала терапии с сохранностью лейкозных клеток в крови или костном мозге пациентов при остром лимфобластном лейкозе и динамикой клинико-лабораторных показателей пациентов при хроническом лимфоцитарном лейкозе в различные сроки после начала терапии выявлен значительно более высокий уровень клинико-лабораторного ответа при исходной высокой химиочувствительности лейкозных клеток по сравнению с пациентами с низкой чувствительностью к назначаемым препаратам.

**Заключение.** Чувствительность-адаптированная терапия является более эффективной, чем назначаемая без учета лекарственной чувствительности клеток, что позволяет персонализировать терапию путем ее выбора еще на этапе исследования лейкозных клеток *in vitro*.

**Ключевые слова:** лейкоз, химиочувствительность клеток, прогнозирование терапевтического ответа, персонализация терапии.

Создание лекарственных препаратов для пациентов с учетом их возраста или расы в рамках инновационных программ по фармацевтике, с одной стороны, рассматривают как стремление к индивидуализации



зации типовой терапии, с другой — использование нанотехнологий в здравоохранении [1—5]. Именно опухолевые заболевания различных тканей наиболее тесно связаны с концепцией персонализированной медицины. Обычно с целью индивидуализации терапии используют отдельные особенности или совокупность особенностей клинического течения болезни, морфологических, иммунологических, биохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических свойств клеток. Возможность выделения на этой основе групп риска и предикторная значимость ряда показателей, эффективность риск-адаптированной терапии особенно широко известны для гематологических заболеваний опухолевой природы.

Вместе с тем идеология персонализации противоопухолевой терапии встречается с определенными ограничениями, если при этом непосредственно не оценивается лекарственная чувствительность лейкозных клеток [6, 7]. Дело в том, что множественная лекарственная резистентность к противоопухолевой терапии на клеточном уровне определяется не одним, а многими факторами [8—10], в частности мутацией или амплификацией ряда генов и их полиморфизмом [11, 12], а также эпигенетическими изменениями [13—16], активностью систем биотрансформации и конъюгации ксенобиотиков [17] и систем репарации ДНК [18—20]. Эти факторы в совокупности влияют на проникновение препаратов в клетку, их распределение и выведение, восстановление внутриклеточных структур после повреждения.

Кроме того, лекарственная чувствительность и перекрестная лекарственная резистентность в соответствии с механизмами их развития не являются такой стабильной характеристикой клеток, как, например, хромосомные аберрации и генные мутации, и некоторые другие маркеры стратификации пациентов по группам риска и прогнозирования, в том числе и долгосрочного, течения заболевания. Важно отметить, что факторы благоприятного прогноза, промежуточного и неблагоприятного риска однозначно не указывают на чувствительность клеток к лекарственным средствам [21].

Фактически изменчивая лекарственная чувствительность клеток в каждый период заболевания выступает в роли интегрального теста, характеризующего возможность ответа организма на терапию [9].

В связи с этим актуальным представляется анализ определения роли химиочувствительности лейкозных клеток в прогнозировании эффективности чувствительность-адаптированной терапии, которая является не просто когортной, как в случае риск-адаптированной терапии, а действительно индивидуализированным лечением.

### Материал и методы

Для исследования чувствительности лейкозных клеток, выделенных из периферической крови и костного мозга пациентов с острым лимфобластным или хроническим лимфоцитарным лейкозами (ОЛЛ и ХЛЛ), к химиопрепаратам применяли МТТ-тест, который получил широкое распространение для мониторинга

уровня жизнеспособности клеточных систем [22]. Этот метод основан на способности митохондриальных дегидрогеназ живых клеток конвертировать растворимую соль 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромид в нерастворимый формазан (в течение последних 4—6 ч инкубации). Кристаллы нерастворимого формазана переводят в растворимую форму с помощью ряда агентов (солюбилизаторов), что окрашивает раствор в пурпурный или фиолетовый цвет, оптическая плотность которого может быть определена с помощью спектрофотометра при длине волны 540 нм. Интенсивность окраски раствора линейно коррелирует с количеством жизнеспособных клеток в суспензии.

Химиопрепараты использовали в концентрациях, близких к терапевтическим с учетом фармакокинетики [23], или готовили ряд разведений препаратов [24—26] (не менее 5—6 концентраций, крайние из которых различаются в 1000 раз и более), что позволяло рассчитывать концентрацию, вызывающую 50%-ную гибель клеток (LC50, мкг/мл). Продолжительность инкубации клеток с препаратами в культуральных исследованиях составляла 48 или 96 ч.

С ответом клеток на цитостатические препараты *in vitro* до начала терапии сопоставляли сохранность лейкозных клеток в крови или костном мозге пациентов при ОЛЛ и динамику клинико-лабораторных показателей при ХЛЛ в определенные сроки в процессе терапии.

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программы Microsoft Excel и STATISTICA 6.0, применяли параметрические и непараметрические статистические методы.

### Результаты и обсуждение

Для оценки прогностической значимости определения лекарственной чувствительности клеток при лейкозах использовали несколько подходов [23, 26—28]. Прежде всего сопоставили содержание бластных клеток в крови при ОЛЛ у детей на 8-й (ответ на преднизолоновую профазу) и на 15-й дни индукционной терапии (табл. 1 и 2) и лекарственную чувствительность лейкозных клеток до начала терапии.

Из табл. 1 следует, что у тех пациентов, у которых к 8-му дню содержание бластных клеток в крови оставалось менее 1000/мл (так называемые респондеры), отмечалась более высокая чувствительность к глюкокортикоидам (различия по медиане для дексаметазона составили более 99 раз, для преднизолона — более 300 раз), к винкристину — 5 раз и L-аспарагиназе — 8 раз по сравнению с таковой в группе хуже ответивших больных (более 1000/мл бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии). Пациенты, не ответившие на 15-й день индукционной химиотерапии (более 5% бластных клеток в костном мозге), имели до лечения сниженную лекарственную чувствительность ко всем исследуемым препаратам (для винкристина — в 1,2 раза, для преднизолона — в 36 раз) по сравнению с таковой в группе респондеров (см. табл. 2). Для цитозара различия в чувствительности опухолевых клеток между исследуемыми группами статистически достоверны.

Таблица 1

## Лекарственная чувствительность лейкозных клеток у пациентов на 8-й день терапии

Изучаемый препарат	LC50, мкг/мл			
	n	количество бластных клеток в крови >1000/мкл, Ме [25-я; 75-я]	n	количество бластных клеток в крови <1000/мкл, Ме [25-я; 75-я]
Дексаметазон	10	3,97 [0,03; 6,0]	38	0,04 [0,001; 6,0]
Преднизолон	11	17,6 [0,15; 195]	41	0,05 [0,03; 246,0]
Винкристин	11	0,25 [0,06; 26,3]	35	0,05 [0,001; 1,3] *
L-аспарагиназа	11	1,3 [0,96; 1,76]	39	0,16 [0,01; 1,2] *

\*Здесь и в табл. 2—4 достоверность различий показателей,  $P < 0,05$ .

Таблица 2

## Лекарственная чувствительность лейкозных клеток у пациентов на 15-й день терапии

Изучаемый препарат	LC50, мкг/мл			
	n	количество бластных клеток в костном мозге >5%, Ме [25-я; 75-я]	n	количество бластных клеток в костном мозге <5%, Ме [25-я; 75-я]
Дексаметазон	14	0,12 [0,01; 6,0]	47	0,065 [0,0002; 6,0]
Преднизолон	14	8,8 [0,03; 118,0]	47	0,24 [0,03; 248,0]
Винкристин	14	0,06 [0,01; 0,23]	47	0,05 [0,002; 2,7]
L-аспарагиназа	14	0,96 [0,01; 1,3]	47	0,35 [0,01; 1,6]
Рубомицин	6	0,087 [0,05; 0,14]	20	0,02 [0,01; 0,07]
Доксорубицин	6	0,085 [0,08; 0,12]	20	0,04 [0,01; 0,15]
Арабинозид С	6	1,2 [0,99; 1,5]	20	0,53 [0,26; 1,1] *
Велпезид-16	6	1,7 [0,66; 2,8]	20	0,68 [0,24; 2,7]

Сходные данные получены при сопоставлении лекарственной чувствительности клеток с ответом на терапию по уровню минимальной остаточной болезни (МОБ) на 15-й и 36-й дни терапии (табл. 3 и 4).

Оказалось, что при уровне МОБ  $\geq 1\%$  на 15-й день терапии опухолевые клетки пациентов до лечения характеризуются сниженной чувствительностью к проанализированным препаратам по сравнению с таковой среди респондеров, отличающихся более низким уровнем МОБ в данный срок. При этом различия в чувствительности клеток к глюкокортикоидам между сравниваемыми группами пациентов достоверны. Для дексаметазона различия составили более 300 раз, для преднизолона — более 10 раз, для винкристина — 3,4 раза, для аспарагиназы — 1,5 раза.

Сохранение уровня МОБ на 36-й день терапии в пределах более 0,01% совпадало с более низкой химиочувствительностью клеток к исследуемым химиопрепаратам перед лечением по сравнению с группой респондеров с МОБ  $\leq 0,01\%$ . Достоверность снижения чувствительности лейкозных клеток подтверждена для L-аспарагиназы. Различия в чувствительности между сравниваемыми группами по показателю медианы составило более 3,5 раза.

Как уже отмечалось, ответ клеток на лекарственные препараты до начала терапии определяли *in vitro* и оценивали его как чувствительность или резистентность к каждому препарату в группах с последующим выраженным или менее выраженным вариантами ответа пациентов с ОЛЛ на полихимиотерапию по

Таблица 3

Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *in vitro* у пациентов с различным уровнем МОБ на 15-й день терапии

Изучаемый препарат	LC50, мкг/мл			
	n	МОБ <1%, Ме [25-я; 75-я]	n	МОБ $\geq 1\%$ , Ме [25-я; 75-я]
Дексаметазон	33	0,01 [0,004; 6,0]	26	3,03 [0,008; 6,0] *
Преднизолон	33	0,12 [0,03; 183,0]	26	1,27 [0,05; 250,0] *
Винкристин	31	0,17 [0,05; 2,35]	26	0,58 [0,18; 7,5]
L-аспарагиназа	33	0,29 [0,03; 1,35]	26	0,44 [0,07; 1,99]

Таблица 4

Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *in vitro* у пациентов с различным уровнем МОБ на 36-й день терапии

Изучаемый препарат	LC50, мкг/мл			
	n	МОБ $\leq 0,01\%$ , Ме [25-я; 75-я]	n	МОБ $\geq 0,01\%$ , Ме [25-я; 75-я]
Дексаметазон	29	0,0097 [0,004; 6,0]	24	0,04 [0,007; 6,0]
Преднизолон	29	0,12 [0,03; 30,0]	24	2,7 [0,05; 250,0]
Винкристин	29	0,27 [0,05; 3,2]	24	0,53 [0,16; 5,6]
L-аспарагиназа	29	0,28 [0,06; 1,3]	24	1,09 [0,07; 6,2] *

стандартному протоколу. Исходя из этого, для установления корреляционной связи между наличием исходной чувствительности или резистентности лейкозных клеток и выраженностью МОБ на 36-й день использовали формулы альтернативной вариации. Коэффициент прямой или обратной корреляции при этом достигал 0,77 ( $P < 0,05$ ).

При сопоставлении полученных данных с результатами других исследований лекарственной чувствительности клеток у детей с ОЛЛ при заболевании с высоким риском обнаружена резистентность лейкозных клеток к дексаметазону, аспарагиназе и винкристину, причем нечувствительность к 2 последним препаратам ассоциировалась с неблагоприятной цитогенетикой и последующим рецидивом заболевания [29]. Прогнозирование возникновения рецидивов на основании учета химиочувствительности клеток обнаружено и при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) [30], при котором клетки пациентов, не ответивших на индукционную терапию, в 1,4—5 раз более резистентны *in vitro* к citarabinу, мелфалану, этопозиду, аспарагиназе, акларубицину и дексаметазону, что было важно только для предсказания раннего ответа на терапию [31]. Более того, указывается, что при острых лейкозах чувствительность клеток почти безошибочно свидетельствует о вероятности клинического ответа [32]. Очевидно, что между прогнозированием ответа пациента на терапию при острых лейкозах и лекарственной чувствительностью его клеток *in vitro* существует определенная связь.

Одновременно показано, что информацию о химиочувствительности лейкозных клеток можно получить не только при анализе чувствительности клеток к ряду разведений препарата, но и при использовании *in vitro* только одной концентрации лекарственного средства, а именно близкой к терапевтической в крови [23]. Прогностическую значимость доклинического определения лекарственной чувствительности клеток пациентов с ХЛЛ с помощью терапевтической концентрации препаратов оценивали через 2 нед и 3 мес после начала терапии. При этом в качестве критериев использовали динамику количества лейкоцитов и лимфоцитов, гемоглобина, тромбоцитов в крови, размера и количества увеличенных лимфатических узлов, размера печени и селезенки через 2 нед и 3 мес после начала терапии аналогами пуриновых нуклеозидов (флударабел, лейколадин), алкиляторами (лейкеран, циклофосфамид), моноклональными антителами (ритуксимаб, алемтузумаб). Пациенты получали эти препараты после определения лекарственной чувствительности клеток *in vitro*.

При оценке клинического ответа через 2 нед считали его положительным при тенденции к нормализации хотя бы одного клинико-лабораторного показателя не менее чем на 25%. В более поздний срок обследования (через 3 мес) ориентировались на стандартные показатели, характеризующие частичную ремиссию, стабилизацию процесса или его прогрессию. Естественно, что результаты терапевтического ответа сопоставляли с исходной чувствительностью клеток пациентов с ХЛЛ к препаратам, которые использовали

для терапии. При этом чувствительность клеток оценивали по количеству выживших клеток после воздействия на них *in vitro* лекарственных препаратов, как уже упоминалось, в дозе, соответствующей терапевтической концентрации в крови. У разных пациентов она варьировала от очень высокой, высокой и умеренной (соответственно менее 15%, 15—40% и 40—60% выживших клеток) до низкой чувствительности или резистентности клеток (соответственно от 60 до 90%, 90% и более жизнеспособных клеток в пробе).

Через 2 нед от начала терапии оказалось, что у 45 из 54 пациентов отмечен положительный ответ в том случае, если их клетки характеризовались умеренной, высокой или очень высокой лекарственной чувствительностью к назначенному препарату, и только у 17% с положительным клинико-лабораторным ответом наблюдали невысокую чувствительность к препаратам *in vitro*. Среди неответивших в этот срок на терапию (нереспондеры) значительно преобладали пациенты, клетки которых были нечувствительными к препаратам (6 из 7). При оценке чувствительности, специфичности и положительной прогностической значимости теста установлено, что эти показатели колебались в пределах от 83 до 98% [33].

Через 3 мес частичная ремиссия или стабилизация процесса отмечена в более 80% случаев (клетки обладали очень высокой, высокой и умеренной чувствительностью). При прогрессировании заболевания клетки у 4 из 5 пациентов не ответили на лекарственные препараты *in vitro*. При этом чувствительность и специфичность использованного метода исследования составили 83% и 80% соответственно, положительная прогностическая ценность — 98%.

В целом полученные результаты хорошо согласуются с данными мета-анализа эффективности терапии лейкозов и лимфом почти у 2000 пациентов, в основе которого лежит сопоставление частоты клинического ответа в группах, которые получали терапию, адекватную индивидуальной лекарственной чувствительности клеток *ex vivo* (1-я группа), и терапию препаратами, к которым клетки, как оказалось, были резистентны (2-я группа). Частота клинического ответа в 1-й группе была выше по сравнению с таковой во 2-й при ОЛЛ и ОМЛ в 1,8 и 2,4 раза соответственно, при ХЛЛ и неходжкинских лимфомах в 4,4 и 6,4 раза соответственно. Относительный риск отсутствия ответа суммарно для всех опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей у пациентов 1-й группы составлял 0,83 при доверительном интервале [0,80—0,86] и возрастал до 2,48 при доверительном интервале [2,15—2,87] во 2-й группе [34].

Более того, если учесть важность обнаружения перекрестной резистентности лейкозных клеток к цитостатическим препаратам [35, 36], связь выявления способов реверсии лекарственной резистентности с механизмом действия конкретного ее индуктора [37, 38] и независимость пострецидивной выживаемости детей с ОЛЛ от интенсивности первоначальной терапии без учета чувствительности к ней [39], тогда определение *ex vivo* ответа клеток на лекарственные препараты приобретает дополнительное значение, в частности, если это бу-

дет касаться химиочувствительности не просто суммарной популяции лейкозных клеток, а именно субпопуляции стволовых лейкозных клеток и особенно в условиях их взаимодействия со стромой.

При решении тактических задач, связанных с постепенным внедрением новых подходов к терапии лейкозов, становится очевидной необходимость обсуждения и таких вопросов, как частота определения лекарственной чувствительности клеток при учете ее нестабильного характера. При развитии лекарственной нечувствительности по стандартным протоколам не исключается возможность создания так называемых протоколов спасения для конкретного пациента на основании исследования лекарственной чувствительности его клеток *ex vivo*. Персонализация терапии может быть обеспечена как при определении чувствительности клеток к лекарственным средствам в широком дозовом диапазоне, так и при оценке чувствительности к рассчитанной терапевтической концентрации препаратов. В первом случае это должно позволить прогнозировать целесообразность проведения высокодозной терапии. Повышение степени индивидуализации терапии может быть обеспечено и за счет оценки *ex vivo* противолейкозной активности сочетаний препаратов. Исследование композиций различных препаратов составит основу разработки принципиально новых протоколов терапии.

Таким образом, у детей с ОЛЛ с числом бластных клеток в крови менее 1000/мл после преднизолоновой профазы или с менее 5% клеток в костном мозге на 15-й день индукционной терапии обнаружена более высокая чувствительность лейкозных клеток *in vitro* к противолейкозным препаратам до начала терапии, чем у пациентов с менее выраженным ответом в эти сроки. Сходные данные получены при сопоставлении лекарственной чувствительности клеток при ОЛЛ с ответом на терапию по уровню минимальной остаточной болезни на 15-й и 36-й дни терапии.

При оценке через 2 нед и 3 мес после начала терапии роли доклинического определения лекарственной чувствительности клеток у пациентов с ХЛЛ выявлен положительный терапевтический ответ при наличии исходной умеренной, высокой или очень высокой лекарственной чувствительности клеток *in vitro* к назначенному препарату (у 83% пациентов в самый ранний срок и у 78—87% — через 3 мес). Среди нереспондеров преобладали лица, клетки которых нечувствительны к препаратам *in vitro*. Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая значимость теста колебались в пределах от 83 до 98%.

Предварительная диагностика лекарственной чувствительности лейкозных клеток *ex vivo* может способствовать усилению терапевтического ответа на адекватную терапию (в отличие от лечения, назначаемого без учета лекарственной чувствительности клеток).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rund D. // *Leuk Lymphoma*.— 2010.— Vol. 51, № 10.— P. 1771—1772.
2. Drain S., Catherwood M. A., Alexander H. D. // *Leuk Lymphoma*.— 2010.— Vol. 51, № 10.— P. 1793—1804.
3. Overvest J. B., Theodorescu D., Lee J. K. // *Clin. Chem*.— 2009.— Vol. 55.— P. 684—697.
4. Simile M. M., Frau M., Pascale R. M., Feo F. // *J. Exp. Integr. Med*.— 2011.— Vol. 1, № 2.— P. 85—97.
5. Corrado G., Salutati V., Piraino A., et al. // *J. Chemother*.— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 49—52.
6. Свирновский А. И. // *Мед. новости*.— 2010.— № 9.— С. 6—12.
7. Свирновский А. И. // *Гематология и трансфузиология*.— 2010.— № 1.— С. 25—32.
8. Svirnovski A. I., Shman T. V., Serhiyenko T. F., et al. // *Hematology*.— 2009.— Vol. 14, № 4.— P. 204—212.
9. Свирновский А. И. // *Мед. новости*.— 2011.— № 9.— С. 30—38.
10. Solvanik G. I. // *Exp. Oncol*.— 2010.— Vol. 32, № 3.— P. 5—9.
11. Lepper E. R., Nooter K., Acharya M.R., et al. // *Pharmacogenomics*.— 2005.— Vol. 6, № 2.— P. 115—138.
12. Jamrozik K., Balcerzak E., Smolewski P., et al. // *Pharmacol. Rep*.— 2006.— Vol. 58, № 5.— P. 720—728.
13. Balazs A., Homolya L., Szakacs G., et al. // *Physiol. Rev*.— 2006.— Vol. 86.— P. 1179—1236.
14. Bram E. E., Stark M., Raz S., Assaraf Y. G., et al. // *Neoplasia*.— 2009.— Vol. 11, № 12.— P. 1359—1370.
15. Reed K., Hembruff S. L., Sprowl T., A. et al. // *Pharmacogenomics*.— 2010.— Vol. 10, № 6.— P. 489—504.
16. Kanduri M., Cahill N., Goransson H., et al. // *Blood*.— 2010.— Vol. 115, № 2.— P. 296—305.
17. Wang B., Zhou S. F. // *Curr. Med. Chem*.— 2009.— Vol. 16, № 31.— P. 4066—4218.
18. Svirnovski A. I., Serhiyenko T. F., Kustanovich A. M., et al. // *Exp Oncol*.— 2010.— Vol. 32, № 4.— P. 258—262.
19. Rossi D., Brusca G., Spina V., et al. // *Blood*.— 2011.— Vol. 117, № 8.— P. 2405—2413.
20. Fan J., Li L., Small D., et al. // *Blood*.— 2010.— Vol. 116, № 24.— P. 5298—5305.
21. Свирновский А. И., Шман Т. В., Сергиенко Т. Ф. и др. // *Вестн. гематологии*.— 2011.— Т. VII, № 2.— С. 37—38.
22. Sargent J. M. // *Recent Results Cancer Res*.— 2003.— Vol. 161.— P. 13—25.
23. Свирновский А. И., Сергиенко Т. Ф., Смирнова Л. А. и др. // *Здравоохранение*.— 2010.— № 3.— С. 57—60.
24. Астрелина Т. А., Осипова Е. Ю., Румянцев С. А. и др. // *Гематология и трансфузиология*.— 2002.— № 4.— С. 3—7.
25. Kaspers G. J. L. // *Methods in Molecular Medicine*.— 2005.— Vol. 110.— P. 49—57.
26. Шман Т. В., Углова Т. А., Савицкий В. П. // *Гематология и трансфузиология*.— 2002.— Т. 47, № 4.— С. 8—10.
27. Шман Т. В., Савицкий В. П., Алейникова О. В. // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*.— 2003.— Т. 2, № 4.— С. 23—26.
28. Борисевич Н. В., Шман Т. В., Алейникова О. В. // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*.— 2004.— Т. 3, №1.— С. 95—98.
29. Galderisi F., Stork L., Li T., et al. // *Pediatric Blood Cancer*.— 2009.— Vol. 53, № 4.— P. 543—550.
30. Kyung Ran Jun., Seongsoo T., Hyun Sook Chi, et al. // *Korean J. Lab. Med*.— 2007.— Vol. 27, № 2.— P. 89—95.
31. Yamada S., Watamabe C., Fujii Y., et al. // *Leukemia*.— 2001.— Vol. 15.— P. 1892—1897.
32. Dogan A. L., Kars A., Canpinar H., et al. // *Turkish Journal of Cancer*.— 2004.— Vol. 34, № 2.— P. 75—80.
33. Greenberg R., Daniels S., Flanders D., et al. // *Medical epidemiology. Lange Medical Books*.— 2001.— 3rd edition.— NY.— 215 p.
34. Bosanquet A. G., Nygren P., Weisenthal L. M. Individualized tumor response testing in leukemia and lymphoma // In : Kaspers G. J., Coiffer B., Heinrich M. C., Estey E. H., eds. *Innovate leukemia and lymphoma therapy*. New York: Informa Healthcare.— 2008.— P. 23—43.
35. Свирновский А. И., Шман Т. В., Сергиенко Т. Ф. и др. // *Гематология и трансфузиология*.— 2007.— № 5.— С. 26—31.



36. Bosanquet A. G., Richards S. M., Wade R., et al. // *Br. J. Hematol.*— 2009.— Vol. 146, № 4.— P. 384—395.

37. Richter-Larrea J. A., Sagardoy A., Sesma I., et al. // *Blood.*— 2010.— Vol. 116, № 14.— P. 2531—2542.

38. Bachmann P. S., Piazza R. G., Tanes M. E., et al. // *Blood.*— 2010.— Vol. 116, № 16.— P. 3013—3022.

39. Freyer D. R., Devidas V., La M., et al. // *Blood.*— 2011.— Vol. 117, № 11.— P. 3010—3015.

Поступила 28.09.11.

#### SCREENING OF LEUKEMIC CELL DRUG SENSITIVITY AS VARIANT OF PERSONIFICATION THERAPY FOR LYMPHOID TISSUE TUMOR DISEASES

A. I. Svirnovski, T. F. Sergienko, O. V. Aleinikova, T. V. Shman, L. A. Smirnova, L. V. Kolbasco, V. V. Pasiukov, I. B. Taras, A. V. Bakun, A. S. Vasilevich, A. V. Stezhkin, N. A. Dreichuk

**Objective.** The objective of the study was an analysis of the significance of the *in vitro* chemosensitivity of leukemic cells as an integral prediction indicator of the sensitivity adapted therapy efficacy. **Materials and methods.** Methyl thiazetrazolium assay was used for *ex vivo* leukemic cell sensitivity estimation in acute lymphoblast leukemia

(ALL) and chronic lymphoblast leukemia (CLL) patients. The drugs were diluted up to a single therapeutic concentration or the cells were treated with the drug diluted within a wide range.

**Results.** While comparing the leukemic cell response to cytostatic preparations *in vitro* before the therapy and the leukemic cell survival in blood or bone marrow in the treated ALL patients and changes of the clinical and laboratory indices of the treated CLL patients higher levels of clinical response were seen in patients with a marked cell drug sensitivity as compared with that in the patients the cells being drug resistant.

**Conclusion.** The sensitivity adapted antileukemic therapy is more efficient than the cell sensitivity inadequate therapy. Therefore personification of therapy is possible by means of leukemic cells sensitivity investigation *in vitro* even before the patients are treated.

**Key words:** leukemia, cell chemosensitivity, prediction of therapeutic response, therapy personification.

#### Адрес для корреспонденции:

Свирновский Аркадий Иосифович.

Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии.

220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 160; сл. тел. (8-017) 289-86-84.

Н. И. ДУДАРЕВА

## СОДЕРЖАНИЕ АЛЬФА-ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

10-я городская клиническая больница Минска

**Цель исследования.** Оценить уровень альфа-фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) в сыворотке крови у пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы в связи с полиморфизмом гена  $\alpha$ -ФНО в позиции -308.

**Материал и методы.** Проведено генотипирование по гену  $\alpha$ -ФНО у 79 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы, госпитализированных в отделение аллергологии и профпатологии 10-й городской клинической больницы Минска. Исследован уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у больных с неконтролируемым течением бронхиальной астмы в связи с полиморфизмом гена  $\alpha$ -ФНО в позиции -308.

**Результаты.** При проведении генотипирования пациентов с бронхиальной астмой частота встречаемости генотипа AA составила — 2,7%, AG — 24%, GG — 73,3%. Частота встречаемости аллеля А — 14,7%, аллеля G — 85,3%, что значимо не отличалось от распространенности в популяции здоровых белорусов.

У больных с неконтролируемой бронхиальной астмой в день госпитализации уровень  $\alpha$ -ФНО составил 27,1 [10,1; 86,4] пг/мл, на 7-е сутки этот же показатель статистически значимо не изменился — 22,6 [11,7; 88,3] пг/мл.

**Заключение.** Установлены достоверные различия уровня  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов гомозиготных и гетерозиготных по аллелю риска А, в зависимости от возраста.

**Ключевые слова:** альфа-фактор некроза опухоли, генотип, бронхиальная астма.

Опухоленекротизирующий альфа-фактор (кахексин, кахектин) продуцируется различными типами клеток, включая моноциты-макрофаги, В- и Т-лимфоциты. В филогенезе иммунной системы фагоциты находятся у истока возникновения всего разнообразия сложных иммунных взаимодействий. После активного изучения Т- и В-систем иммунитета в 60—80-х годах прошлого столетия внимание исследователей вновь обращено к макрофагам — фагоцитирующим клеткам, которые произошли из моноцита периферической крови. В результате многосторонних исследований было показано, что моноциты продуцируют более 100 биологически активных веществ и цитокинов, которые имеют различное строение и молекулярную массу и регулируют функции практически всех систем организма [1].

В представленной статье рассматривается один из них — альфа-фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО). Он оказывает сильное провоспалительное и катаболическое действие, обладает антимикробной и противоопухолевой активностью.  $\alpha$ -ФНО получил свое название благодаря способности оказывать цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки. Вызывая внутрисосудистые тромбозы в пределах опухолевой ткани, приводит к инфарктам определенных опухолевых тканей. Свое второе название, «кахексин», он получил из-за способности подавлять липопротеиновую липазу жировой ткани, а следовательно, уменьшать утилизацию жирных кислот, что приводит к развитию кахексии [2]. Это важный белок иммунного ответа организма, который кроме цитотоксического действия обладает иммуностимулирующим и провоспалительным эффектом.  $\alpha$ -ФНО усиливает адгезию нейтрофилов на стенках сосудов в местах воспаления и их экстарвазацию — миграцию к очагу воспаления из сосуди-

стого русла. Способствует активации нейтрофилов, усиливая фагоцитоз и продукцию супероксидных радикалов, экспрессию рецепторов комплемента на нейтрофилах, индуцирует экспрессию дополнительных Fas-рецепторов на Т-лимфоцитах, экспрессию антигена HLA-DR и высокоаффинный рецептор IL-2. Т-клетки под воздействием  $\alpha$ -ФНО ускоряют пролиферацию в ответ на IL-2, а также увеличивают IL-2-зависимый синтез гамма-интерферона [1].

Уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови можно использовать в качестве дополнительного иммунологического критерия ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Так, он играет ключевую роль в процессах деструкции хрящевой и костной ткани при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА), в моделировании соединительной ткани при системной склеродермии (ССД), а также влияет на степень активности и прогрессирования при системной красной волчанке (СКВ). При ЮРА выявлено достоверное увеличение спонтанной продукции  $\alpha$ -ФНО в периферической крови по сравнению с контролем. При ССД, СКВ установлено значительное снижение продукции  $\alpha$ -ФНО [3].

Проведенные исследования содержания  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у больных псориазом показали, что в период обострения заболевания содержание данного цитокина в среднем составило 404,7 пг/мл, что достоверно выше, чем его содержание после комплексной терапии (264,1±30,4 пг/мл) [4].

В некоторых работах также установлено, что уровень продукции  $\alpha$ -ФНО связан с полиморфизмом его гена, в частности, с единичной нуклеотидной заменой гуанина на аденин в положении -308 [G] [7—9]. Так, например, полиморфизм -308 (G→A) в промоторном регионе гена  $\alpha$ -ФНО и полиморфизм генов рецепторов к данному цитокину в сочетании с другими генами или определенными аллельными вариантами локусов играют существенную роль в формировании предрасположенности к atopическому дерматиту [5].

Известно, что у людей с atopическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой, содержание  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови может являться маркером выраженности и системности воспалительной реакции [6—7]. Полиморфизм гена  $\alpha$ -ФНО в положении -308 влияет на синтез данного цитокина иммуннокомпетентными клетками. Исследования продукции  $\alpha$ -ФНО мононуклеарами периферической крови человека, стимулированными конканавалином А, показали, что клетки доноров, гомозиготных по полиморфному аллелю А, синтезируют цитокин в 3 раза активнее, чем клетки лиц с генотипом GG [8]. Таким образом, при бронхиальной астме уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови будет зависеть от степени выраженности воспалительного процесса и генетических факторов.

Цель настоящего исследования — оценить уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы в связи с полиморфизмом гена  $\alpha$ -ФНО в позиции -308.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 79 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы, госпи-

тализированных в отделение аллергологии и профпатологии 10-й городской клинической больницы Минска. Группу формировали методом доступной выборки. Критерии включения: наличие бронхиальной астмы, приверженность проводимому лечению, четкое выполнение рекомендаций врача. Критерии исключения: сепсис, наличие сопутствующей аутоиммунной патологии, гепатиты любой этиологии, эндометриоз, ишемические поражения мозга, рассеянный склероз, СПИД, нейропатии, тяжелая сердечная недостаточность, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона. Возраст пациентов составил 22—75 лет, медиана — 51 [41; 59] год. Среди обследованных было 63 женщины и 16 мужчин. Стаж болезни — 1—35 лет, при этом медиана составила 7 [3; 15] лет.

У больных с неконтролируемой бронхиальной астмой изучали распределение частот генотипов и аллелей гена  $\alpha$ -ФНО. Генотипирование -308 A/G полиморфизма в 5'-нетранслируемом районе гена  $\alpha$ -ФНО проводили в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси. ДНК выделяли микрометодом из высушенных пятен цельной крови на целлюлозном носителе, для депротеинизации использовали протеиназу К, фенол, хлороформ. Идентификацию полиморфных аллелей гена  $\alpha$ -ФНО проводили методом ПЦР—ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Визуализацию рестриктивных фрагментов проводили методом электрофореза в 8% неденатурирующем полиакриламидном геле. Результаты сопоставляли с данными ДНК-банка вышеуказанной лаборатории, полученными ранее на популяционных выборках, включающих до 700 фенотипически здоровых белорусов, не состоящих в родстве и проживающих в различных районах Беларуси.

Пациентов обследовали рутинными клиническими методами согласно клиническим протоколам диагностики и лечения бронхиальной астмы (приложение 7 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 807 от 25.10.2006). Дополнительно определяли уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови в централизованной иммуно-токсикологической лаборатории 10-й городской клинической больницы Минска, используя метод иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Labsystems Multiskan MS» (Финляндия). Для иммуноферментного количественного определения уровня  $\alpha$ -ФНО использовали тест-системы производства «DRG International» (США). Заборы венозной крови проводили на 1-е и 7-е сутки госпитализации пациентов в отделение. Материалом для исследования являлась периферическая кровь (3 мл), отобранная в стерильную пробирку из локтевой вены натошак в утреннее время. Кровь центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин, получали сыворотку.

Уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА. Оптическую плотность в лунках планшета измеряли на микропланшетном фотометре «Labsystem Multiskan» (Финляндия) при длине волны 450 нм. Расчет концентрации  $\alpha$ -ФНО проводили по калибровочному графику зависимости

оптической плотности от концентрации исследуемого вещества, построенному в линейных координатах на масштабной бумаге.

Данные, полученные при проведении инструментальных и лабораторных исследований, обрабатывали с использованием стандартного пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Вид распределения каждой переменной оценивали по величине показателей асимметрии и эксцесса, а также с помощью критерия Шапиро—Уилка. Полученные значения при  $P < 0,05$  для всех исследуемых признаков (за исключением показателей возраста и массы тела пациентов) позволили принять альтернативную гипотезу и распределение признака отличающимся от нормального. На основании этого центральные тенденции и дисперсии признаков оценивали с указанием медианы и интерквартильного размаха (25-я и 75-я процентиля), для математической обработки применяли непараметрические методы статистики. Различия параметров считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Ген  $\alpha$ -ФНО картирован на хромосоме 6p21.3 и имеет размер 2762 н.о. К настоящему времени описано более 30 полиморфных вариантов этого гена, однако наиболее активно изучается полиморфизм -308G/A [6]. Наличие гуанина (G) в позиции -308 является широко распространенным, частота данного аллеля среди населения Беларуси составляет 85%. Присутствие в точке -308 аденина (A) — более редкий аллельный вариант и составляет в проанализированной выборке белорусов 15% (табл. 1 и 2) [7].

По мнению некоторых авторов, замена G на A в позиции -308 связана с повышенной выработкой  $\alpha$ -ФНО, что сопряжено с риском развития аутоиммунной патологии. Мутации в данном гене связывают с такими заболеваниями, как атопическая бронхиальная астма, остеопороз, псориаз и др. [7].

Однако проведенное исследование частот генотипов и аллелей по гену  $\alpha$ -ФНО у больных с бронхиальной астмой в целом и атопической в частности не выявило достоверных отличий распределения частот

данных генотипов и аллелей по сравнению с популяцией здоровых белорусов.

Анализ уровня  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови показал, что у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой в день госпитализации уровень  $\alpha$ -ФНО составил 27,1 [10,1; 86,4] пг/мл, на 7-е сутки этот же показатель статистически значимо не изменился — 22,6 [11,7; 88,3] пг/мл (критерий Вилкоксона для парных сравнений;  $Z=0,42$ ;  $P=0,676$ ). В целом в 1-е сутки поступления в стационар концентрация в сыворотке крови данного цитокина была более 50 пг/мл у 29 пациентов из 77 выполненных определений (35,1%). На 7-е сутки госпитализации уровень данного монокина значимо не изменился и был более 50 пг/мл у 34,8% обследованных.

В 1-е сутки госпитализации статистически значимых различий уровней  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у лиц с генотипами, содержащими и не содержащими аллель риска A, не установлено (рис. 1). Таким образом, несмотря на то, что по результатам исследований [6], у людей гетерозиготных и гомозиготных по аллелю A, повышена продукция цитокина  $\alpha$ -ФНО, в данной группе пациентов этот тезис не подтвердился.

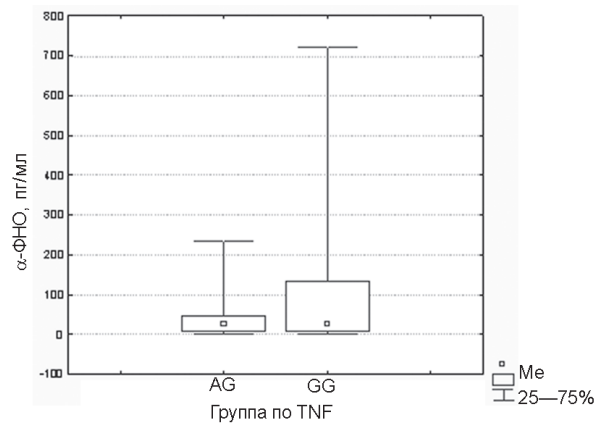


Рис. 1. Уровни  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой с различными генотипами в положении -308 (G/A)

Установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем  $\alpha$ -ФНО на 7-е сутки госпитализации и возрастом ( $R=-0,66$ ,  $P=0,005$ ) в группе больных с генотипами, содержащими аллель риска A (рис. 2). Подобная связь не проявилась у пациентов, содержащих благоприятный генотип по данному гену (GG) ( $P > 0,05$ ). Учитывая, что корреляционная связь между возрастом больного и стажем болезни ни в одной из обследуемых групп пациентов с различными генотипами не являлась достоверной ( $P > 0,05$ ), был сделан вывод, что уровень  $\alpha$ -ФНО связан с возрастом людей, у которых в генотипе содержится полиморфный аллель -308A. У таких больных в молодом возрасте можно предположить более выраженный синтез данного цитокина.

Вышесказанное подтверждено также с помощью критерия Манна—Уитни при сравнении пациентов с исследуемым генотипом в двух возрастных категориях — до 50 и после 50 лет. Установлено, что

Таблица 1

#### Распределение частот генотипов по гену $\alpha$ -ФНО

Генотип	Частота генотипа, %	
	пациенты с бронхиальной астмой	здоровые пациенты
AA	2,7	1,0
AG	24,0	28,0
GG	73,3	71,0

Таблица 2

#### Распределение частот аллелей по гену $\alpha$ -ФНО

Генотип	Частота генотипа, %	
	пациенты с бронхиальной астмой	здоровые пациенты
A	14,7	15,0
G	85,3	85,0



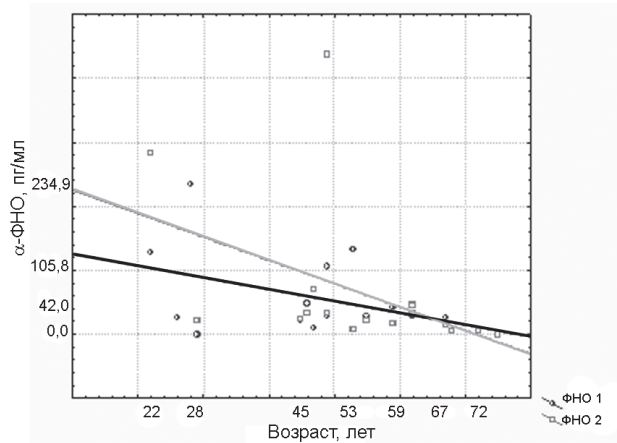


Рис. 2. Связь между возрастом и уровнем  $\alpha$ -ФНО у пациентов с генотипом, содержащим полиморфный аллель -308А

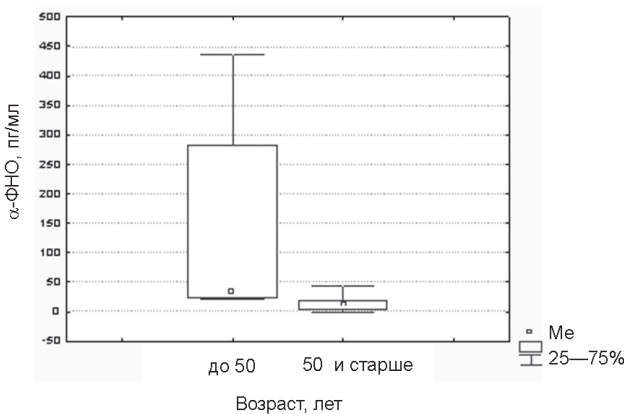


Рис. 3. Уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов с генотипом в положении -308 (G/A)

на 7-е сутки госпитализации у более молодых обследуемых уровень  $\alpha$ -ФНО составил 33,4 [24,3; 282,8] пг/мл, в более старшей возрастной группе — 12,6 [4,4; 20,0] пг/мл ( $U=7,0$ ;  $P=0,008$ ) (рис. 3).

Изучили влияние на уровень данного цитокина применения антибактериальной терапии и глюкокортикостероидов (пероральная, ингаляционная и парентеральная формы). Однако попытка установить какую-либо связь уровня  $\alpha$ -ФНО с проводимым лечением не привела к достоверно значимым результатам как среди носителей аллеля риска А, так и среди пациентов, содержащих благоприятный генотип по данному гену (GG). Установлена тенденция к снижению уровня  $\alpha$ -ФНО на фоне приема антибактериальных препаратов в группе больных с генотипом, не имеющим аллель риска А ( $P=0,057$ ).

### Выводы

1. Не выявлено существенного отличия по частоте полиморфных генотипов и аллелей гена альфа-фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) у пациентов с бронхиальной астмой и в популяции здоровых белорусов.

2. Не выявлено значимых различий уровней  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови пациентов с генотипами, содержащими и не содержащими аллель риска А, как в день поступления в стационар, так и на 7-е сутки лечения.

3. Отмечено достоверное различие уровня  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным генотипом в зависимости от возраста. У обследованных до 50 лет с бронхиальной астмой и генотипом, содержащим аллель риска А, уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови значимо выше, чем у пациентов 50 лет и старше, при отсутствии влияния продолжительности болезни на концентрацию данного монокина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зубова С. Г., Окулов В. Б. // Иммунология.— 2001.— № 5.— С. 18—21.
2. Драник Г. Н. Клиническая аллергология и иммунология.— Киев, 2006.
3. Ботян Г. М., Бурская Е. В. // Мед. иммунология.— 2004.— Т. 6, № 3—5.— С. 279.
4. Белугина И. Н., Борткевич Л. Г., Ягвоздик Н. З. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: Материалы конф.— Гомель, 2000.— С. 61.
5. Коненков В. И., Карпова А. В., Свечникова Н. Н. и др. // Иммунология.— 2007.— Т. 28, № 6.— С. 331—334.
6. Зайцева О. В., Лаврентьев А. В., Зайцева С. В., Самсыгина Г. А. // Аллергология.— 2000.— № 3.— С. 8—13.
7. Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Молекулярная и прикладная генетика: Сб. науч. трудов.— Минск, 2008.— Т. 7.— С. 71—74.
8. Рыдловская А. В., Симбирцев А. С. // Цитокины и воспаление.— 2005.— Т. 4, № 3.— С. 4—10.
9. Fernandez L. // Tissue Antigens.— 2002.— Vol. 59, № 3.— P. 219—222.

Поступила 14.05.12.

### SERUM TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA LEVEL IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA

N. I. Dudareva

**Objective.** Evaluation of the serum TNF- $\alpha$  dynamics in patients with uncontrolled bronchial asthma considering the TNF- $\alpha$  gene polymorphism in position -308 was the objective of the study.

**Materials and methods.** Seventy nine patients with the bronchial asthma confirmed diagnosis hospitalized to the Unit for Allergology and Professional Pathology of the 10th Minsk clinical hospital were genotyped for TNF- $\alpha$  gene. The serum TNF- $\alpha$  levels were investigated in patients with an uncontrolled bronchial asthma course considering the TNF- $\alpha$  gene polymorphism in position -308.

**Results.** While genotyping the patients with bronchial asthma the genotype AA occurrence was determined to be 2.7%, AG — 24%, GG — 73.3%. The allele A occurrence was 14.7%, the allele G — 85.3% not differing reliably from those indices among healthy persons. The serum TNF- $\alpha$  levels in patients with uncontrolled bronchial asthma were 27.1 [10.1; 86.4] pg/ml on the hospitalization day not having changed reliably on the 7th day — 22.6 [11.7; 88.3] pg/ml.

**Conclusion.** The serum TNF- $\alpha$  levels were found to differ reliably in the allele A homozygotic and heterozygotic patients depending on the age.

**Key words:** tumor necrosis factor alpha, genotype, bronchial asthma.

Адрес для корреспонденции:

Дударева Наталья Ивановна.

10-я городская клиническая больница.

220096, г. Минск, ул. Уборевича, 73; сп. тел. (8-017) 340-15-33.





В. С. УЛАЩИК

## ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси,  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Впервые дается обзор интервенционных технологий применения физических факторов. Обсуждаются особенности и перспективы развития интервенционной физиотерапии. Рассматриваются методы гемофизиотерапии, внутритканевого и внутрисосудистого воздействия лечебными физическими факторами. Обсуждаются перспективы развития интервенционной физиотерапии, в том числе с использованием наночастиц.*

**Ключевые слова:** физиотерапия, интервенционные технологии, внутритканевые и внутриорганные воздействия, нанотехнологии.

Одним из важнейших качеств физической терапии является ее постоянное развитие и совершенствование, основанные на использовании достижений теоретической и практической медицины, а также технических наук [7, 34, 35, 48, 53]. Эта область медицины регулярно пополняется новыми технологиями, методами и методиками, усовершенствуются способы воздействия физическими факторами, разрабатываются новые аппараты и устройства для проведения физиотерапевтических процедур. В последнее время все большее развитие и лечебное применение получают технологии, при которых воздействие физическими факторами осуществляется внутрисосудистым или внутриорганным путем. По аналогии с такими воздействиями в других разделах клинической медицины их можно назвать интервенционной физиотерапией. В настоящей работе рассмотрены эти методы с единых позиций, определены особенности и оценены перспективы их дальнейшего развития и совершенствования.

### Методы гемофизиотерапии

Под гемофизиотерапией принято понимать физиотерапевтические методы, в основе которых лежит целенаправленное воздействие на кровь лечебными физическими факторами [8, 47]. Происходящие при поглощении энергии физических факторов изменения в крови, являющейся полифункциональной системой и выполняющей в организме интегративную роль, могут сопровождаться различными физиологическими и терапевтическими эффектами, что и предопределяет возможность использования гемофизиотерапии с лечебно-профилактическими и реабилитационными целями.

Для физической гемотерапии принято использовать следующие подходы и технологии:

а) воздействие физическими факторами на кровь, изъятую из организма, а после физической обработ-

ки используемую для классической аутогемотерапии или последующей внутривенной реинфузии;

б) физиотерапевтическое воздействие на кровь, циркулирующую в специальных устройствах или во внешнем гемодинамическом контуре;

в) физическая обработка донорской крови во время ее трансфузии пациенту;

г) кровь может подвергаться воздействию физических факторов с помощью различных зондовых устройств (оптические световоды), вводимых в кровеносный сосуд;

д) для облучения и других физиотерапевтических воздействий используют не только цельную кровь, но и составные части или отдельные компоненты (эритроцитная масса, лейкоциты, тромбоциты, плазма и др.);

е) воздействию физических факторов может подвергаться модифицированная кровь, например, подвергнутая нагрузке лекарственным веществом или фотосенсибилизатором [46, 47].

Для гемофизиотерапии в настоящее время используют ультрафиолетовое излучение, некоторые диапазоны видимого света, лазерное излучение и магнитные поля. Несмотря на особенности влияния физических факторов на кровь, действие различных методов гемофизиотерапии имеет много общего. Их основными общими чертами действия на организм являются широта лечебных эффектов и большой спектр вызываемых сдвигов: улучшение гемореологии и микроциркуляции, нормализация гемостаза, развитие феноменов детоксикации и оксигенации, коррекция обмена веществ, активация факторов неспецифической защиты, модуляция иммунных процессов, стимуляция клеточной пролиферации, улучшение нарушенных функций и др. [8, 46].

Ниже приведена краткая характеристика основных методов гемофизиотерапии.

**Ультрафиолетовое облучение крови (УФОК)** — лечебно-профилактический метод, в основе которого лежит воздействие на кровь оптического излучения УФ-диапазона. В лечебной практике применяют как экстракорпоральное, так и внутрисосудистое облучение крови ультрафиолетовыми лучами.

Физиологическое и лечебное действие метода обусловлено фотофизическими и фотохимическими процессами и их последствиями, происходящими при поглощении компонентами крови УФ-излучения. Ведущее значение при этом имеет мембранотропное действие ультрафиолетовых лучей на эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, сопровождающееся изменением их функционального состояния и выделением в кровеносное русло биологически активных соединений.

Важнейшими лечебными эффектами УФОК являются: стимуляция кроветворения, улучшение микроциркуляции, устранение гипоксии, активация нейрогуморальных систем организма и обмена веществ, повышение неспецифической резистентности, бакте-

рицидный, общеукрепляющий и противовоспалительный эффекты и др. [8, 10, 15, 23, 54].

УФОК показано при следующих заболеваниях и состояниях.

1. Эндогенная интоксикация различного происхождения (сепсис, перитонит, стрептококковая деструкция легких, остеомиелит, распространенные флегмоны мягких тканей, инфекционно-токсический шок и др.).

2. Острые экзогенные отравления.

3. Сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся нарушениями кровообращения и микроциркуляции (облитерирующий эндартериит, тромбоз флебит, диабетическая ангиопатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нейроциркуляторная дистония, сосудистые заболевания головного мозга и др.).

4. Острые и хронические воспалительные процессы различной локализации (хронические неспецифические воспалительные заболевания легких, воспалительные заболевания гениталий, мастит, гнойные раны, рожистое воспаление, пиелонефрит, нейроинфекции и др.).

5. Аутоиммунные и аллергические заболевания (бронхиальная астма, ревматоидный артрит, псориаз, нейродермит и другие зудящие дерматозы).

6. Дисгормональные состояния (импотенция, гипертиреоз, патологический климакс, бесплодие, предменструальный синдром и др.).

7. Эрозивно-язвенные процессы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит, трофические язвы и др.).

8. Гнойничковые заболевания кожи (фурункулез, импетиго, сикоз, гидраденит и др.).

9. Железодefицитные анемии.

10. Вирусные заболевания (полиомиелит, вирусный гепатит и др.).

11. Профилактика заболеваний и предпатологических состояний (профилактика послеоперационных и посттравматических осложнений, обострений псориаза и нейродермита, хронизации патологического процесса, УФ-недостаточности и др.).

**Гемохромотерапия** — использование с лечебно-профилактическими целями облучения крови видимым излучением различной длины волны. Это направление фототерапии находится в стадии активной разработки. Наибольший интерес представляют работы по изучению биологических и клинических эффектов фиолетового (380—440 нм) и синего (440—495 нм) света.

Облучение синим светом аутокрови больных со стенокардией и артериальной гипертензией сопровождается снижением концентрации в крови холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также улучшением клинического состояния [61]. При аутогемотерапии облученной синим светом крови у больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей наблюдалось снижение ее вязкости, гематокрита и концентрации гемоглобина, уменьшение  $P_{CO_2}$ , увеличение  $P_{O_2}$ , насыщение гемоглобина кислородом, уменьшение концентрации триглицеридов в плазме крови. Эффективность фототерапии синим светом была значительно выше по сравнению с общепринятой лекарственной терапией [15, 16].

Ряд исследователей в опытах на животных показали возможность стимуляции иммунных процессов и неспецифической резистентности организма при использовании для облучения крови красного и фиолетового света. Несомненно, эти данные указывают на перспективность развития фототерапии с использованием источников некогерентного видимого излучения.

**Лазерное облучение крови (ЛОК)** — лечебно-профилактический метод, основанный на облучении крови монохроматическим когерентным поляризованным светом (лазерное излучение). К обсуждаемой проблеме из трех вариантов проведения ЛОК прямое отношение имеет внутрисосудистое облучение крови (ВЛОК). Нет убедительных доказательств, что надвечное (НЛОК) и экстракорпоральное (ЭЛОК) ЛОК полностью по механизму действия, вызываемым эффектам и терапевтической эффективности соответствуют ВЛОК, как, впрочем, отсутствуют и обратные утверждения.

В основе действия ЛОК лежат последствия избирательного поглощения лазерного излучения клетками крови и находящимися в ней молекулами (ДНК, цитохромоксидаза, цитохром С, никотинамидадениннуклеотид и др.). За счет модификации клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также вследствие повышения функциональной активности молекул-акцепторов при ВЛОК происходит нормализация системы антиоксидантной защиты, улучшение реологических и транспортных свойств крови, изменение клеточного метаболизма, стимуляция кальций-зависимых процессов, повышение устойчивости мембран к продуктам ПОЛ, модуляция функциональной активности клеток, органов и тканей и др. [8, 25, 54].

Согласно многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям, важнейшими лечебными эффектами ВЛОК являются: выраженное био- и иммуностимулирующее, противовоспалительное, десенсибилизирующее, сосудорасширяющее, антибактериальное, детоксикационное и обезболивающее действие, ускорение микроциркуляции, регионарного кровообращения и обменных процессов в организме.

Основные показания для ЛОК:

- гнойно-воспалительные заболевания и септические состояния в хирургии (острый панкреатит, гнойный холангит, перитонит, гнойные заболевания легких и плевры, сепсис, острый остеомиелит и др.);
- облитерирующие заболевания сосудов, диабетическая ангиопатия;
- заболевания внутренних органов (пневмония, бронхит, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, ИБС, миокардит, ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, пиелонефрит, простатит, аднексит и др.);
- повреждения и заболевания кожи (длительно незаживающие раны и трофические язвы, фурункулез, псориаз, экзема, нейродермит и др.);
- ожоговая болезнь;
- заболевания центральной и периферической нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, детский церебральный паралич, черепно-мозговая

травма, нейропатии, остеохондроз позвоночника с неврологическими проявлениями и др.);

- острые экзогенные отравления.

В связи с зависимостью действия фототерапии от длины волны применяемого света важно привести рекомендации по дифференцированному использованию различных его диапазонов:

- диапазон 240—300 нм (короткие ультрафиолетовые лучи) — стимуляция клеточного и гуморального иммунитета, десенсибилизация, улучшение трофики тканей при острых, подострых и хронических заболеваниях внутренних органов, а также гнойно-септических заболеваниях;

- диапазон 300—400 нм (длинные ультрафиолетовые лучи) — стимуляция иммунитета, нормализация реологических свойств крови и улучшение микроциркуляции;

- диапазон 400—650 нм (видимый свет) — улучшение газотранспортной функции крови, активация окислительно-восстановительных процессов, нормализация кислотно-основного состояния, улучшение реологических свойств крови и насыщение ее кислородом, активация клеточного звена иммунитета, нормализация гомеостаза;

- диапазон 650—2000 нм (красное и инфракрасное излучение) — активация окислительно-восстановительных процессов, улучшение реологии крови, микроциркуляции и трофики тканей, стимуляция репаративных процессов.

**Гемомагнитотерапия** — воздействие с лечебно-профилактическими целями магнитных полей различных параметров на кровь. К интервенционным технологиям из методов гемомагнитотерапии относится только экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия. Основу гемомагнитотерапии составляют взаимодействие магнитного поля с магниточувствительными элементами крови и происходящие при этом в ней физико-химические изменения, которые приводят в дальнейшем к биологически значимым реакциям организма.

Согласно исследованиям *in vitro* магнитное поле (20 мТл) уменьшает функциональную активность тромбоцитов и снижает активность свертывающей системы крови, изменяет липидный спектр сыворотки крови, влияет на ее транспортную функцию и связывание кислорода гемоглобином [11].

В клинических исследованиях показано, что аутогемомагнитотерапия у пациентов с распространенным атеросклерозом снижает активность коагуляционного каскада, изменяет реологические параметры эритроцитов, положительно влияет на липидный спектр крови, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток и другие клинические показатели [32]. У больных с ревматоидным артритом при магнитной гемотерапии отмечалось изменение состояния клеточного иммунитета, увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты, снижение ПОЛ, уменьшение электрофоретической подвижности эритроцитов [18]. В исследованиях на спортсменах показано, что курс гемомагнитотерапии способствует ликвидации вторичного иммунодефицита, стимулирует обра-

зование эритропоэтина, нормализует показатели внутрисосудистого тромбообразования, улучшает микро- и макрореологию крови, повышает физическую работоспособность [13, 22].

Обобщая результаты немногочисленных исследований, можно отметить, что гемомагнитотерапия обладает иммуностимулирующим, дезинтоксикационным, антикоагулянтным, противовоспалительным и метаболическим действием, а также улучшает регионарную гемодинамику и микроциркуляцию, снабжение тканей кислородом и функциональное состояние органов и систем организма.

В настоящее время время гемомагнитотерапия используется при лечении следующих заболеваний:

- ИБС (стабильная стенокардия напряжения, безболевая ишемия миокарда, метаболический синдром, постинфарктный кардиосклероз);

- ишемическая болезнь мозга (транзиторные ишемические атаки, преходящие нарушения мозгового кровообращения, восстановительный период ишемического инсульта, дисциркуляторная энцефалопатия I—II степени);

- артериальная гипертензия I—II степени;

- сахарный диабет 1-го и 2-го типа (диабетическая ангиопатия, диабетическая полинейропатия);

- ревматоидный артрит (I и II степень активности);

- облитерирующие поражения периферических сосудов (облитерирующий атеросклероз, облитерирующий эндартериит, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно);

- гнойно-септические заболевания (септический шок, септицемия, гнойный лимфаденит и др.);

- острые эндо- и экзотоксикозы (в комплексе с гемосорбцией и гемодиализом).

Гемомагнитотерапия может также использоваться для восстановления и повышения спортивной работоспособности [12, 37].

### **Внутриорганные и внутритканевые физиотерапевтические технологии**

В физиотерапии, как известно, используют преимущественно воздействия физическими факторами через кожу и лишь в отдельных областях клинической медицины (стоматология, оториноларингология, гинекология) применяют трансмукозные (*mucosa* — слизистая оболочка) процедуры. С развитием физиотерапевтической аппаратуры, эндоскопической техники и миниатюризацией излучателей в физиотерапевтическую практику все шире внедряются внутриорганные и внутритканевые технологии, составляющие основу интервенционной физиотерапии.

Интервенционная физиотерапия имеет ряд существенных особенностей по сравнению с традиционными (чрескожные, наружные) физиотерапевтическими воздействиями:

- при внутриорганном воздействии осуществляется непосредственное (прямое) действие на патологический очаг, что невозможно для большинства чрескожных физиотерапевтических процедур;

- при чрескожных воздействиях в основном реализуется рефлекторный механизм действия физических



факторов, в то время как при внутриорганных (внутриканевые) воздействиях возможно прямое влияние на патологический очаг и нарушенные патологическим процессом функции;

- чувствительность и реактивность слизистой оболочки (ткани внутренних органов) и кожи существенно различаются, что требует использования при внутриорганных воздействиях других дозиметрических параметров (интенсивность, частота, длительность и др.) физических факторов;

- внутриорганные и внутритканевые воздействия физическими факторами требуют во многих случаях дополнительной инструментальной визуализации для контроля за расположением электродов (индукторы) и реакцией тканей на проводимую процедуру.

Несмотря на имеющиеся сложности в применении интервенционных воздействий, высокая эффективность этой технологии и совершенствование медицинской техники, в том числе и физиотерапевтической аппаратуры, а также методов визуализации способствовали развитию этого направления в различных областях клинической медицины. Для внутриорганных (внутритканевые) воздействий используются многие физические факторы (методы): постоянный и импульсный ток, дарсонвализация, ультразвук, микроволны, лазерное излучение и др. В силу определенных причин наибольший интерес для раскрытия достижений и обсуждения проблем интервенционной физиотерапии представляют такие методы, как лазеротерапия, фонотерапия и микроволновая терапия, которые рассмотрены ниже.

**Лазеротерапия.** Как известно, эффективность лазерной терапии в значительной степени зависит от способа воздействия [14, 27, 36, 54]. Благодаря развитию инструментальной техники в лечебной практике наряду с внутрисосудистым все шире используются другие способы интервенционной лазеротерапии: внутрисполостные (внутриорганные) и внутритканевые. В отличие от чрескожного воздействия на проекцию пораженного органа, при котором большая часть энергии излучения рассеивается в биологических тканях на пути к органу, при внутрисполостном способе низкоинтенсивное лазерное излучение доставляется с минимальными потерями энергии, с необходимой формой распределения мощности непосредственно к патологическому очагу [27]. Для этого используют световоды (с эндоскопической техникой) или специальные оптические насадки, которые вводятся в естественные полости организма и позволяют значительно повысить эффективность лазерной терапии. Такой способ эффективно применяется в гинекологии, урологии, пульмонологии, проктологии, гастроэнтерологии, стоматологии и оториноларингологии [6, 20, 27]. Подведение лазерного излучения в некоторые полости осуществляют через полые инъекционные иглы. Например, при лечении гайморита после прокола верхнечелюстной пазухи, ее промывания и других лечебно-диагностических процедур через иглу проводят световод и облучают пазуху. В процессе лечения заболеваний органов брюшной полости (острый холецистит, панкреатит, инфильтрат

брюшной полости и др.) возможно проведение лазерного облучения через стому или дренаж с использованием световода или специальной насадки [38]. Как и при чрескожном воздействии потери лазерного излучения можно уменьшить за счет компрессии тканей. Внутрисполостная компрессия достигается введением кварцевых наконечников, форма, размер и направленность излучения которых определяется формой и объемом облучаемых органов.

При дегенеративно-дистрофических и посттравматических заболеваниях опорно-двигательного аппарата используют внутритканевую лазеротерапию. Разработан способ внутритканевой (внутрикостная, периостальная и миофасциальная) лазеротерапии для лечения вертебральных дегенеративно-дистрофических и экстравертебральных нейродистрофических процессов [27].

Для воздействия на костные структуры проводят внутрикостную пункцию. После прокола кожи инъекционной иглой с мандреном, насаженной на шприц, медленными сверлящими движениями достигают губчатого костного вещества. Критерием достижения необходимой глубины служит появление крови в шприце при обратном движении поршня. Глубина внутрикостной пункции составляет 0,3—1,0 см. Для периостального воздействия пунктируют надкостницу, при этом иглу вводят в кость легким движением на глубину 0,1—0,2 см. Воздействие на миофасциальные уплотнения осуществляют путем внутримышечной пункции, глубина которой не превышает 4—5 см. После достижения необходимой глубины мандрен удаляют и вместо него вводят гибкий световод, подсоединенный к источнику лазерного (обычно красное) излучения. Мощность на выходе гибкого световода составляет 0,5—1,2 мВт. Общая продолжительность внутрикостной и периостальной лазерной стимуляции — до 15 мин, миофасциальной — до 10 мин. Курс лечения состоит из 2—6 процедур, проводимых с интервалом 1—2 сут.

Можно отметить, что при внутрикостной лазеротерапии помимо биостимулирующего эффекта значительную роль играет воздействие лазерного излучения на кровь, циркулирующую в лакунах губчатого вещества кости. Это способствует возникновению не только локального, но и определенного регионального биостимулирующего действия, обусловленного общностью гемодинамики.

Предложен способ лечения нейротрофических процессов при остеохондрозе позвоночника [33]. Сущность метода заключается в том, что на зону нейроостеофиброза или локальный мышечный гипертонус воздействуют излучением гелий-неонового лазера (2—12 мВт, 3—5 мин) путем подведения его непосредственно к очагу поражения через инъекционную иглу с расположенным в ее канале световодом.

По описанным принципам внутритканевая лазеротерапия может использоваться во всех тех случаях, когда необходимо строго локальное и точно дозированное воздействие лазерным излучением на патологический очаг. Кроме того, по этим же принципам осуществляется глубокая лазерная стимуляция точек акупунктуры — лазероакупунктура [38].



При заболеваниях суставов, в том числе и при ревматоидном артрите, используют внутрисуставную лазеротерапию. Как показывают сравнительные исследования, наружное местное лазерное облучение дает менее выраженный лечебный эффект, чем его комбинирование с внутрисуставным воздействием. Предполагается, что повышение эффекта внутрисуставного облучения обусловлено непосредственным влиянием физического фактора на синовиальную оболочку и синовиальную жидкость [45, 56].

При лечении некоторых заболеваний нервной системы используется интраспинальная лазеротерапия. Например, при инфекционном миелополирадикулоневрите после спинальной эндоскопии в полость спинномозгового канала вводится лазерный световод, через который облучают патологический очаг красным лазерным излучением при выходной мощности 10—20 мВт в течение 5—10 мин [29].

И хотя эффективность инвазивных методов лазеротерапии доказана при многих заболеваниях (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиты, хронический простатит и др.), однако из-за отсутствия убедительных сравнительных данных вопрос о месте их в лечении больных остается пока открытым. Для иллюстрации сказанного приведем одно из немногочисленных сравнений эффективности наружной и эндоскопической лазеротерапии у лиц с язвенной болезнью [3]. Автор отмечает, что кроме технической простоты наружная лазеротерапия является методом выбора при значительной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, когда затруднено прицельное эндоскопическое облучение язвы, при выраженном рвотном рефлексе, негативном отношении больных к эзофагогастродуоденоскопии, а также у худых больных, при расположении язвы на малой кривизне желудка и передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. Наоборот, у тучных пациентов и при глубоко расположенной язве гораздо более эффективно использование эндоскопической лазеротерапии.

Уместно упомянуть об использовании лазерного излучения для ревазуляризации миокарда. Согласно имеющимся данным трансмиокардиальная лазерная ревазуляризация (ТМЛР) индуцирует рост новых сосудов в зонах воздействия, плотность артериальных сосудов в них удваивается и даже утраивается [5, 59]. Восстановление перфузии и устранение ишемии является принципиальным механизмом действия ТМЛР, через который удается сохранить массу миофиламентов и соответственно предотвратить ремоделирование левого желудочка и улучшить его сократимость [4]. ТМЛР может выполняться как изолированно, так и в сочетании с применением ангиогенных факторов роста, аортокоронарным шунтированием и артериальной ревазуляризацией.

В отношении других видов патологии, а также по вопросам оптимизации внутриорганной и внутриполостной лазеротерапии необходимы дальнейшие исследования.

**Ультразвуковая терапия.** Как и лазерное излучение, ультразвук может использоваться не только

для чрескожных воздействий, но и для внутриорганной ультрафототерапии. Последняя особенно широко стала применяться после введения в клиническую практику низкочастотного (15—200 кГц) ультразвука. Высокочастотный ультразвук (800—3000 кГц) по внутриорганному методикам применяют в основном в гинекологии и урологии [42, 43, 52]. При воспалительных заболеваниях внутренних половых органов женщины ректальные и вагинальные воздействия ультразвуком, направленные на достижение дегидратирующего или дефибрирующего эффекта, как правило, клинически более результативны, чем внеполостные процедуры [43]. При проведении внутриполостных процедур в гинекологии используют те же параметры ультразвука, что и при внеполостных воздействиях. В урологии применяют ректальную и эндоуретральную методики ультразвукового воздействия (импульсный режим, 0,2—04 Вт/см<sup>2</sup>).

Новый импульс развития, как уже упоминалось, фототерапия получила с внедрением в медицинскую практику низкочастотного ультразвука, что в значительной степени объясняется возможностью изготовления в этом диапазоне частот ультразвуковых зондов различной конструкции.

Эндобронхиальное применение низкочастотного ультразвука эффективно у детей и взрослых, страдающих неспецифическими заболеваниями легких. Как экспериментальные, так и клинические данные свидетельствуют о том, что бронхоскопическая санация с применением низкочастотного ультразвука имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами санации, выражаясь в более быстром уменьшении или ликвидации воспалительных явлений со стороны бронхиального дерева [19, 33, 40]. Инвазивная методика низкочастотной фототерапии успешно применяется при лечении стриктур уретры. Для этой цели используют бужи-волноводы соответствующих размеров и формы, а воздействие осуществляют с использованием ультразвука частотой 22 кГц [24, 42].

Трансэндоскопическая низкочастотная ультрафототерапия апробирована в лечении язвенной болезни желудка [2]. Авторы полагают, что этот метод прежде всего показан при больших, трудно заживающих язвах желудка, плохо поддающихся медикаментозной терапии и характеризующихся разрастанием соединительной ткани.

Внутрипазушное применение низкочастотного ультразвука позволяет получить существенный клинический эффект в короткие сроки при лечении больных с кистами верхнечелюстных пазух [9, 44] и экссудативными гайморитами [44]. Оно эффективнее традиционных физиотерапевтических процедур и менее травматично по сравнению с хирургическими методами лечения.

В ряду интервенционной ультрафототерапии особо стоит тромбозис артерий нижних конечностей, основанный на использовании внутрисосудистого воздействия низкочастотным ультразвуком (20—30 Вт/см<sup>2</sup>, 2—3 мин) [28].

Следует отметить, что даже использование транскраниальной доплерографии (2 мГц) у пациентов

с острым ишемическим инсультом ускоряло артериальную индуцированную тканевым активатором плазминогена (t-PA) реканализацию с ускорением выздоровления по сравнению с плацебо [57, 58]. Приведенные данные указывают на перспективность изучения применения различных ультразвуковых технологий для усиления и повышения эффективности тромболитика.

Несмотря на высокую эффективность, инвазивные методы ультразвуковой терапии должны применяться строго по показаниям и при неэффективности неинвазивных методов лечения. Из-за небольшого числа исследований, посвященных сравнению различных технологий ультрафонотерапии, интервенционные способы применения ультразвука подлежат дальнейшему комплексному изучению.

**Микроволновая терапия.** Инвазивные методики микроволновой терапии практически используются в гинекологии и урологии. К портативным аппаратам для сантиметровой и дециметровой терапии относятся вагинальный и ректальный излучатели, что и позволяет проводить внутриорганные процедуры. Перед проведением ректальных и вагинальных процедур соответствующий излучатель помещают в обработанный спиртом презерватив либо используют с надетым на него специальным простерилизованным колпачком. Воздействия проводят с ощущением слабого тепла, что соответствует выходной мощности 2—6 Вт. Продолжительность процедуры составляет 15—20 мин. Внутриполостные методики микроволновой терапии применяют в основном при острых и подострых воспалительных заболеваниях женских половых органов, мочевого пузыря и предстательной железы [41, 43, 55].

Другие физические факторы (постоянный и импульсные токи различной частоты, ультрафиолетовые лучи, магнитное поле, электрическое поле ультравысокой частоты, пелоиды) для внутриполостных (внутриорганных) воздействий используют сравнительно редко, главным образом в оториноларингологии, гинекологии и урологии [21, 54, 55]. Их применение сдерживается отсутствием в комплектации многих аппаратов соответствующих проводников физической энергии (излучатели) для внутриорганных воздействий, а также должного научного обоснования этих технологий.

### Нанотехнологические аспекты интервенционной физиотерапии

В ряде статей мы рассматривали перспективы использования наночастиц и основанных на них нанотехнологий в физиотерапии [49—51], поэтому остановимся лишь на вопросах, имеющих отношение к интервенционным воздействиям.

Одним из перспективных направлений наномедицины является использование наночастиц в качестве контейнеров или транспортных систем для лекарств [39, 63]. Для физиотерапии наночастицы прежде всего представляют интерес в плане того, что они могут быть магнитоуправляемыми, благодаря чему магнитное поле, особенно примененное по внутриорганным методикам, будет с успехом использоваться для из-

бирательного поступления и пролонгированного действия лекарственных препаратов в патологическом очаге, заданных органах и тканях. Кроме того, физические факторы представляются наиболее подходящими для управляемого высвобождения лекарств из нанотранспортной системы и их активирования. Согласно имеющимся исследованиям для решения этих задач могут быть использованы многие физические факторы: магнитные поля, свет, тепло, электрические токи и др. [60, 64]. Разумеется, для высвобождения лекарств во внутренних органах наиболее действенным будет внутриорганным (внутриполостное) применение этих лечебных физических факторов.

Нанотехнологии открывают новые возможности для фототерапии. Это прежде всего связано с получением флюоресцентных полупроводниковых нанокристаллов (ФПН) или квантовых точек. ФПН обладают уникальными оптическими и химическими характеристиками, выгодно отличающими их от других флюорофоров. Они превосходят их на несколько порядков по величине свечения и могут легко детектироваться. ФПН разных размеров поглощают свет в широком диапазоне оптического спектра, тогда как их спектр испускания крайне узок, а положение максимума флюоресценции нанокристаллов определяется их диаметром [31, 62]. Следовательно, полупроводниковые нанокристаллы могут быть внутренним (внутриклеточное, внутриорганное) источником света, возбуждаемым излучением одной и той же длины волны, испуская при этом флюоресценцию в широком диапазоне в зависимости от своего размера.

Нанотехнологии, вне сомнения, помогут решить проблему терапевтической гипертермии, прежде всего магнитной гипертермии опухолей различной локализации. Суть этой технологии состоит в фокусировке рассеянных в организме магнитных частиц в области опухоли (или другого патологического процесса) и воздействии переменным магнитным полем достаточной силы и определенной частоты с целью нагрева магнитных частиц. Высокая температура, вызванная их нагревом, приводит к разрушению опухоли. Использование для этих целей магнитных наночастиц имеет существенные преимущества перед применением магнитных частиц больших размеров [1, 17]. Как показывают экспериментальные исследования, выполненная с использованием наносuspензии кобальта феррита и низкочастотного высокоамплитудного магнитного поля такая технология резко повышает интенсивность тепловыделения и позволяет обеспечить регулирование степени нагрева наночастиц, являющегося критическим фактором в отношении опухолевых клеток и окружающих опухоль тканей [17].

Сегодня усилия многих исследователей направлены на создание на основе молекулярных технологий наноустройств медицинского (физиотерапевтического) назначения. Одним из примеров может служить респиратор, который предполагается использовать для оксигенотерапии. Он представляет собой полую сферу, внутри которой находится сжатый кислород. Suspензия респираторов может быть инъецирована

в кровеносную систему организма при нарушении нормального снабжения тканей кислородом. Расчеты показывают, что потребность организма в кислороде может быть обеспечена при вливании всего 0,5 мл взвеси респироцитов в минуту. В дальнейшем респироцит может быть снабжен молекулярными насосами, способными запасать кислород в условиях его избытка и выделять при его недостатке в организме.

Пока фантастической выглядит идея создания нанороботов, способных к перемещению во внутренней среде (например в крови) и снабженных бортовой системой управления. Они получили название «нанороботы». Эта идея, впервые высказанная Р. Фейнманом еще в 1959 г., в последнее время вплотную приблизилась к реализации. В физиотерапии, по нашему мнению, такие роботы, снабженные наносточниками физических факторов, могут целенаправленно достигать патологического очага и оказывать на него терапевтическое воздействие. В качестве систем управления для нанороботов предполагают использовать наноэлектрические элементы на основе отдельных молекул или нанотрубок, а также электромагнитное излучение. Макропрототипом физиотерапевтических нанороботов могут служить автономные электростимуляторы желудочно-кишечного тракта.

В настоящей статье рассмотрены не все возможные аспекты применения нанотехнологий в интервенционной физиотерапии. Убеждены, что активно развивающаяся сегодня наномедицина будет способствовать появлению новых направлений использования нанотехнологий в медицинской сфере, в том числе и в различных областях физиотерапии.

Таким образом, приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о несомненной обоснованности и перспективности применения в клинической медицине интервенционных методов физиотерапии, обеспечивающих непосредственное дозированное воздействие физическим фактором на патологический очаг. Эти технологии не получили пока столь большого развития, как чрескожные воздействия, по ряду причин: трудности создания проводников физической энергии для внутриорганных (внутриклеточных) воздействий; неоднозначное восприятие таких процедур пациентами в связи с их инвазивностью; недостаточная изученность особенностей действия и преимуществ интервенционных методов по сравнению с технически более простыми и доступными чрескожными физиотерапевтическими процедурами и др. В связи с развитием нанотехнологий не только устраняются некоторые из названных причин, но и открываются новые возможности для осуществления инвазивных физиотерапевтических процедур на новом техническом (молекулярный) уровне. Поэтому в ближайшее время необходимо не только расширить практическое использование, но и усилить комплексное изучение интервенционной физиотерапии. При этом основное внимание должно быть уделено решению следующих вопросов: а) разработка дозиметрии и оптимизация внутриорганных физиотерапевтических воздействий; б) сравнение эффективности и особенностей действия экстра- и интракорпоральных воздействий

физическими факторами; в) уточнение механизмов действия физических факторов при внутриорганных процедурах с акцентом на молекулярный уровень; г) определение показаний и противопоказаний для интервенционных физиотерапевтических методов; д) совершенствование устройств и проводников физической энергии для внутриорганных и внутритканевых воздействий.

Для успешного решения этих задач и разработки новых внутриорганных физиотерапевтических технологий необходимо привлечение самых различных специалистов, прежде всего инженеров, биофизиков, гигиенистов, морфологов, физиологов и патофизиологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агабеков В. Е., Кашевский Б. Э., Кашевский С. Б. и др. // Докл. НАН Беларуси.— 2008.— Т. 52, № 2.— С. 62—65.
2. Агрба В. З., Григорьев П. Я., Исаков В. А. // Клиническая медицина.— 1990.— № 1.— С. 87—89.
3. Баракаев С. Б. // Клиническая медицина.— 1991.— № 7.— С. 44—47.
4. Бокерия Л. А., Бершвили И. И., Сигаев И. Ю. // Вестн. РАМН.— 2009.— № 12.— С. 46—51.
5. Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Бершвили И. И. и др. // Бюл. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».— 2004.— Т. 5, № 4.— С. 116—129.
6. Буйлин В. А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в гинекологии.— М., 2003.
7. Викторов В. А. // Вестн. РАМН.— 2001.— № 5.— С. 3—7.
8. Воловская А. В. Фототерапия и ее применение: Учеб.-методич. пособие.— Минск, 2005.
9. Дайняк Л. Б., Сухнева Т. П., Никитина Ю. М. // Вестн. отоларингологии.— 1989.— № 3.— С. 27—32.
10. Залеская Г. А., Улащик В. С. // Журн. прикладной спектроскопии.— 2009.— Т. 76, № 1.— С. 51—75.
11. Залеская Г. А., Улащик В. С., Митьковская Н. П., Ласкина О. В., Кучинский А. В. // Журн. прикладной спектроскопии.— 2007.— Т. 74, № 5.— С. 665—669.
12. Зубовский Д. К., Улащик В. С. Введение в спортивную физиотерапию.— Минск, 2009.
13. Зубовский Д. К., Улащик В. С., Воронова Т. В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2007.— № 1.— С. 18—22.
14. Илларионов В. Е. Техника и методики процедур лазерной терапии.— М., 2001.
15. Карандашов В. И., Петухов Е. Б. Ультрафиолетовое облучение крови.— М., 1997.
16. Карандашов В. И., Петухов Е. Б., Зродников В. С. Фототерапия: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палеева.— М., 2001.
17. Кашевский Б. Э., Улащик В. С., Истомин Ю. П. и др. // Докл. НАН Беларуси.— 2010.— Т. 54, № 2.— С. 114—117.
18. Кирковский В. В., Митьковская Н. П., Мухарская Ю. А. и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.— 2003.— № 5.— С. 5—8.
19. Климанская Е. В., Шехтер А. Б., Сосюра В. Х., Орлова А. А. // Грудная хирургия.— 1983.— № 1.— С. 59—63.
20. Ковалев М. И. Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии.— М., 2000.
21. Компаниец В. Н. Справочник по курортологии и физиотерапии в гинекологии.— Кишинев, 1991.
22. Кручинский Н. Г., Зубовский Д. К., Улащик В. С., Акулич Н. В. // Эфферентная терапия.— 2006.— Т. 12, № 4.— С. 56—61.
23. Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С. Физиотерапия острых отравлений.— М., 2002.
24. Майданюк В. Ф., Свирид А. А., Сологуб Л. В., Лобода Т. М. // Дерматология и венерология: Сборник.— Киев, 1991.— Вып. 26.— С. 65—67.



25. Марочков А. В. *Внутрисосудистое лазерное облучение крови, механизмы воздействия и клиническое применение.*— Минск, 1996.
26. Мачерет Е. Л., Иванчев Г. А., Лысенюк В. П., Якупов Р. А. *Способ лечения неврологических проявлений поясничного остеохондроза / А. с. № 1601839 от 22.06.1990.*
27. Москвин С. В. *Эффективность лазерной терапии.*— М., 2003.
28. Мрочек А. Г., Адзериho И. Э., Тараканов Ю. П. и др. *Метод ультразвукового тромболитика: Инструкция по применению.*— Минск, 2004.
29. Неретин В. Я., Кирьяков М. Ю., Виноградов С. В. и др. // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 1991.— Т. 91, вып. 2.— С. 123—125.
30. Недзьведь Г. К., Антонов И. П., Ровдо С. Е. *Способ лечения нейротрофических синдромов при остеохондрозе позвоночника / Патент №1604 от 06.07.1994.*
31. Олейников В. А., Суханов А. В., Набиев И. Р. // *Рос. нанотехнологии.*— 2007.— Т. 2, № 1—2.— С. 160—173.
32. Остапенко В. А., Улащик В. С., Кручинский Н. Г. и др. *Экстракорпоральная аутогеомомагнитотерапия.*— Минск, 2001.
33. Плаксин И. Т., Бочарников Е. С., Лысов А. В. и др. // *Хирургия.*— 1979.— № 11.— С. 19—24.
34. Пономаренко Г. Н. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2009.— № 4.— С. 3—8.
35. Пономаренко Г. Н. // *Физиотерапевт.*— 2006.— № 2.— С. 4—11.
36. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С. *Общая физиотерапия.*— СПб., 2011.
37. Пономаренко Г. Н., Улащик В. С., Зубовский Д. К. *Спортивная физиотерапия.*— СПб., 2009.
38. Самосюк И. З., Лысенюк В. П., Лобода М. В. *Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической и курортной практике.*— Киев, 1997.
39. Сейфулла Р. Д., Тимофеев А. Б., Орджоникидзе З. Г. и др. // *Эксперим. и клинич. фармакология.*— 2008.— Т. 71, № 1.— С. 61—69.
40. Ситко Л. А. *Клиническая хирургия.*— 1981.— № 10.— С. 45—47.
41. *Справочник по физиотерапии / Под ред. В. Г. Ясного-родского.*— М., 1992.
42. Степаненко В. И. // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 1990.— № 9.— С. 51—54.
43. Стругацкий В. М. *Физические факторы в акушерстве и гинекологии.*— М., 1981.
44. Сухнева Т. П. // *Сб. науч. трудов Московского НИИ горла, уха и носа.*— М., 1984.— Вып. 30.— С. 16—20.
45. Тупикин Г. В., Цурко В. В., Мульдияров П. Я. // *Терапевт. арх.*— 1981.— № 7.— С. 96—99.
46. Улащик В. С. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 1999.— № 3.— С. 3—7.
47. Улащик В. С. // *Мед. реабилитация, курортология и физиотерапия.*— 2002.— № 4.— С. 29—33.
48. Улащик В. С. // *Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии.*— Минск, 2003.— С. 286—291.
49. Улащик В. С. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2009.— № 4.— С. 3—11.
50. Улащик В. С. // *Здравоохранение.*— 2009.— № 2.— С. 4—10.
51. Улащик В. С. // *Наука и инновации.*— 2009.— № 5.— С. 66—69.
52. Улащик В. С. // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.*— 2010.— № 6.— С. 3—9.
53. Улащик В. С. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2011.— № 1.— С. 28—32.
54. Улащик В. С., Лукомский И. В. *Общая физиотерапия: Учебник.*— Минск, 2008.
55. Ушаков А. А. *Практическая физиотерапия.*— М., 2009.
56. Цурко В. В., Мульдияров П. Я., Сигидин Я. А. // *Терапевт. архив.*— 1983.— № 7.— С. 97—102.
57. Alexandrov A. V., Carlos A., James C., et al. // *Международ. неврологич. журн.*— 2007.— № 2.— С. 82—90.
58. Alexandrov A. V., Demchuk A. M., Felberg R. A., et al. // *Stroke.*— 2000.— Vol. 31.— P. 610—614.
59. Atluri P., Ponlilio C., Liao G., et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2008.— Vol. 135.— P. 71—74.
60. Hirsh L., Halas N., West J. // *Meth. Mol. Biol.*— 2005.— Vol. 47.— P. 1870—1872.
61. Kost H., Fisch J., Orihashi K., et al. // *Z. Klin. Med.*— 1986.— Bd. 41.— S. 1469—1471.
62. Medintz I., Uyeda H., Goldman E., Nattoussi H. // *Nature.*— 2005.— Vol. 4.— P. 435—440.
63. Mort M. // *Modern Drug Discover.*— 2000.— Vol. 3, № 3.— P. 30—32.
64. West J., Halas N. // *Annu. Rev. Biomed. Eng.*— 2003.— Vol. 5.— P. 285—292.

Поступила 21.02.12.

#### INTERVENTIONAL PHYSICAL THERAPY

V. S. Ulashchik

*Interventional technologies for physical factors application are reviewed for the first time. Peculiar features and future of the interventional physical therapy development are being discussed. Hemophysiotherapeutic, interstitial and intracavitary methods of therapeutic physical factor exposure effects are considered. The perspectives for the interventional physical therapy development are being discussed including that applying nanoparticles.*  
**Key words:** physiotherapy, interventional technologies, interstitial and intraorganic exposure, nanotechnologies.

#### Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.  
 Институт физиологии НАН Беларуси.  
 220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сп. тел. (8-017) 332-16-00.

### Читайте в следующем номере.

Статью известных специалистов в области медицинской статистики М. И. Римжи, Н. А. Манака и И. В. Гайшуна «Применение методов прикладной статистики в научных медицинских исследованиях» (рубрика «Школа молодого ученого»).



Р. М. СМОЛЯКОВА, Э. В. МАКАРЕВИЧ

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

*Представлен обзор литературных данных, характеризующих различные этапы канцерогенеза поджелудочной железы, описаны генные, геномные, эпигеномные нарушения, показана их роль в инициации и прогрессии протоковой аденокарциномы, оценена клиническая значимость их определения. Анализ исследований свидетельствует о том, что активация протоонкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолевого роста коррелируют с ранними стадиями опухолевого процесса, а повышение экспрессии тканевых антигенов, ассоциированных с индукцией процессов адгезии, неангиогенеза, инвазии и метастазирования, сопряжено с распространенным опухолевым процессом и неблагоприятным прогнозом.*

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста, инвазия, неангиогенез.

В последние десятилетия во всех индустриально развитых странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости раком поджелудочной железы (РПЖ). Несмотря на постоянное совершенствование специальных методов лечения больных РПЖ, 5-летняя выживаемость, по данным различных авторов, остается на уровне 1—10% [1]. Развитие аденокарциномы поджелудочной железы протекает с минимальными клиническими симптомами, поэтому только в небольшом числе случаев эти опухоли диагностируют на ранних стадиях. РПЖ остается заболеванием с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом.

Прогресс в молекулярной биологии в последние десятилетия свидетельствует об участии генетических механизмов в развитии РПЖ. Взаимоотношения онкогенов и супрессивных генов опухоли показывают, что они могут играть важную роль в формировании этого заболевания [2]. Современная онкология нацелена на поиск дополнительных критериев прогнозирования течения опухолевого процесса. В настоящее время отмечен значительный прогресс в понимании механизмов образования злокачественных опухолей, процессов трансформации клеток, а также метастазирования и инвазии в окружающие органы и ткани [3].

Комплекс молекулярно-генетических нарушений при РПЖ затрагивает геном в целом, отдельные гены, хромосомы и экспрессию различных белков.

**Нарушения в структуре генома.** К таковым относят анеуплоидию. Геном соматических клеток человека содержит диплоидный набор хромосом (2n23). Клетки с количеством хромосом, не кратным 23, называют анеуплоидными. Все доброкачественные новообразования поджелудочной железы диплоидные [4]. Частота анеуплоидий в клетках РПЖ увеличивается по мере опухолевой прогрессии и варьиру-

ет от 10 до 79%. При исследовании содержания ДНК в клетках опухоли неоперабельных больных выявлено, что анеуплоидные опухоли составляют 55—75% [5]. Пloidность содержания ДНК в опухолевых клетках является независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных РПЖ [4].

Геномным нарушением, имеющим клиническую значимость, является изменение числа аргирофильного района ядрышкового организатора (ЯОР). У человека эти районы располагаются на 13-й, 14-й, 15-й, 21-й, 22-й хромосомах. Определение числа ЯОР имеет прогностическое значение, коррелирует со степенью пролиферации клеток, определяет агрессивность течения заболевания [6]. Отмечено, что пациенты с низким числом ЯОР, подсчитанного на одну клетку (менее 3,80), имеют лучший прогноз, чем с высоким [7]. В клетках протоковой аденокарциномы число ЯОР значительно выше, чем в клетках нормальной ткани и увеличивается при вовлечении в опухолевый процесс серозной оболочки, ретроперитонеальной клетчатки, специфических белков, выпадение функции которых влечет за собой нарушение контроля клеточной пролиферации.

**Молекулярно-генетические нарушения.** К генам, вовлеченным в канцерогенез, относят протоонкогены, онкогены, гены-супрессоры опухолевого роста. Протоонкогены — нормальные клеточные гены, участвующие в ключевых процессах жизнедеятельности клетки: регуляции роста, клеточного цикла и т. д. К опухолевой трансформации клетки приводит повышение уровня экспрессии этих генов. Активированные протоонкогены принято называть онкогенами. Онкогены — клеточные или вирусные (вносимые вирусом) гены, экспрессия которых может привести к развитию новообразования. Гены-супрессоры опухолевого роста (антионкогены, рецессивные опухолевые гены) — гены, кодирующие ключевые регуляторные белки, выпадение функции которых влечет за собой нарушение контроля клеточной пролиферации. К опухолевой трансформации приводит инактивация обеих копий этих генов [8].

При РПЖ частота возникновения генетических повреждений (точечная мутация, амплификация, микросателлитная нестабильность, гиперметилирование ДНК, делеция и транслокация хромосомы) с высокой достоверностью встречается в определенных участках хромосом: p, 3p, 6q, 8p, 12p и 16q, 17p, 18q (p53), известных в качестве генов-супрессоров опухолевого роста. К генетическим аномалиям, обнаруженным при РПЖ, относят мутации супрессорных генов p53, DPC4, BRCA2 и онкогенов K-ras, p16, EGFR, Her-2/neu.

Исследование потери гетерозиготности в опухолевых клетках является одним из методов поиска новых и изучения известных антионкогенов [9]. В злокачественных опухолях поджелудочной железы чаще всего выявляются изменения в коротком плече 9-й и 17-й хромосом и длинном плече 6-й и 18-й хромосом. В клетках протоковых аденокарцином с инвазией в соседние органы и ткани более чем в 90—95% определяют потерю гетерозиготности нескольких локусов.

К наиболее часто экспрессируемым в опухолевых клетках протоонкогенам относят гены семейства *ras* [10]. Протоонкоген *K-ras* расположен на коротком плече 12-й хромосомы, в локусе 13 (12p13) [11]. Мутации в этом гене приводят к его активации. Причиной мутаций могут служить канцерогены.

Ген *K-ras* кодирует белок, ответственный за передачу сигналов от мембранных рецепторов тирозинкиназ (TGFR, VGFR, EGFR, Her-2) к цитоплазматическим киназам. При мутации этого гена теряется способность к самостоятельной дезактивации белка. Эти события приводят к постоянной стимуляции различных эффектов внутри клетки, в частности, синтеза ДНК и клеточной пролиферации. Для спорадических случаев рака наиболее характерны мутации в 12-м кодоне, а для наследственных форм — в 13-м. Выявляют также мутации в 59-м, 61-м, 117-м и 146-м кодонах [10, 11]. Активацию *K-ras* обнаруживают в опухолевых клетках толстой кишки, легкого, щитовидной железы, эндометрия и злокачественных опухолях других локализаций, однако она наиболее типична именно для РПЖ. При РПЖ частота выявления мутаций *K-ras* в 12-м кодоне колеблется от 47 до 95% (в панкреатическом соке, желчи, периферической крови) [9, 10, 12]. Установлено, что мутации в гене *K-ras* с высокой частотой обнаруживают в гиперпластических протоках, ассоциированных с хроническим панкреатитом, они являются ранним молекулярно-генетическим нарушением в панкреатическом канцерогенезе [13, 14].

Для пациентов с мутацией в онкогене *K-ras* характерна низкая общая выживаемость, неблагоприятный прогноз по отношению к больным с «диким» типом гена *K-ras* [11, 12].

Многочисленные исследования посвящены изучению роли гена-супрессора *p53*, локализованного в 18-й хромосоме. Его мутация ведет к нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза. Установлено, что клетки с мутацией *p53* устойчивы к воздействию излучения и химиотерапевтических агентов, обычно вызывающих апоптоз. Имеются сообщения об отрицательном влиянии *p53* на безрецидивную и общую выживаемость.

Ген *p53* постоянно транскрибируется и транслируется, однако сам белок быстро подвергается убиквитиновой деградации в протеосомах. Поэтому в клетках большинства тканей уровни белка чрезвычайно низки. Активация белка в ответ на разнообразные стрессы и повреждения происходит, главным образом, на посттрансляционном уровне за счет замедления его деградации, а также за счет конформационной перестройки молекулы, приводящей к повышению функциональной активности *p53*. Основными последствиями активации *p53* в клетках являются задержка прохождения по клеточному циклу и апоптоз. Поскольку функцией *p53* является отслеживание различных нарушений и запуск механизмов их устранения, повреждение гена *p53* (точечные мутации, делеции) играет центральную роль в канцерогенезе. Мутированный белок не выполняет своих функций «стража генома», имеет более длительный период жизни, что приводит к накоплению его в ядре клетки. В опу-

холях, как правило, выявляется экспрессия мутантной формы *p53*.

Мутация гена *p53* является частым генетическим нарушением при злокачественных новообразованиях и выявляется в 78% случаев при РПЖ. Дефекты гена *p53* приводят к ослаблению контроля клеточной пролиферации и снижению дифференцировки клеток и укорочению сроков жизни больных этой формой рака [15]. Точечные мутации и делеции в гене *p53* характерны для РПЖ (40—80%) и не выявляются при хроническом панкреатите [16]. Максимальное число *p53*-позитивных опухолей выявлено среди умеренно дифференцированных неоплазий, минимальное — среди высокодифференцированных.

Одним из наиболее изученных генов-супрессоров при РПЖ является ген *p16* (*INK4A*, *CDKN2*, *MTS-1*). Ген *p16/INK4* расположен в локусе 9p21. Экспрессируемый им белок является ингибитором циклинзависимой киназы 4 (CDK-4) и участвует в регуляции клеточного цикла [17]. Возможно несколько механизмов инактивации этого гена: метилирование CpG островков промотора и 1-го экзона гена, гомозиготные делеции, точечные мутации [18]. Мутации *p16* в опухолях редки и практически тканеспецифичны для РПЖ, выявляются с частотой от 30 до 80—95% при исследовании новообразования и клеточных линий [17, 18]. Инактивацию *p16/INK* связывают с плохим прогнозом и лекарственной устойчивостью к химиотерапии в послеоперационный период. Показано, что мутации гена *p16/INK* определяют на самых ранних этапах канцерогенеза РПЖ [19].

Ген *DPC4* (синоним — *Smad4*) расположен в локусе 18q21. Белок *Smad4* выполняет важную роль в регуляции передачи сигнала с  $\beta$ -трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) [20]. Ген *DPC4* инактивирован в 50—90% случаях РПЖ. Потеря его функции в 30% наблюдений связана с гомозиготными делециями, потерей гетерозиготности в комбинации с внутренней мутацией 2-го аллеля в 20% наблюдений [4, 21]. Мутация гена *DPC4* диагностируется при распространенных формах РПЖ, а его экспрессия предложена в качестве прогностического маркера.

У больных РПЖ определяют повышение содержания раково-эмбрионального антигена (РЭА). Чувствительность маркера при РПЖ составляет 46—90%. Вырабатывается РЭА в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. После рождения плода синтез антигена подавляется, поэтому в сыворотке здоровых взрослых людей его практически не определяют. В очень малых количествах РЭА обнаруживают только в клетках кишечника, печени и поджелудочной железы. Повышение его концентрации наблюдается при различных карциномах пищеварительного тракта, а также при раке легкого, молочной железы, головы и шеи, злокачественных новообразованиях соединительнотканного происхождения. Содержание РЭА коррелирует с распространенностью процесса и степенью дифференцировки опухоли. Специфичность маркера при РПЖ ограничена из-за положительных значений теста при ряде неопухолевых заболеваний (гепатит, цирроз печени, эмфизема

легких, пневмония, панкреатит), доброкачественных опухолях (полипы толстой кишки), злокачественных новообразованиях других локализаций (рак толстой кишки, желудка, молочной железы) [6, 13].

**Эпигеномные изменения.** Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы проявляет не только ряд нарушений на хромосомном и генетическом уровнях, но демонстрирует также многочисленные эпигеномные изменения, например, в экспрессии генов, вовлеченных в патогенез РПЖ. В настоящее время стало возможным идентифицировать широкий спектр этих эпигенетических изменений и внести их в общий механизм возникновения и развития опухолей поджелудочной железы.

Эпидермальный фактор роста (EGF) — один из ключевых рецепторов, стимулирующих деление клетки. Известно 4 вида данного семейства: собственно рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, или ErbB-1, или Her-1), ErbB-2 (Her-2/neu), ErbB-3 (Her-3) и ErbB-4 (Her-4). Все они относятся к рецепторам с тирозинкиназной активностью и состоят из экстрацеллюлярной части, ответственной за соединение с фактором роста или другим лигандом, трансмембранной и интрацеллюлярной части, представленной ферментом тирозинкиназой C, активация которой служит отправной точкой для последующей передачи сигнала на белки-переносчики.

Активация EGFR возможна за счет нескольких механизмов. В нормальных клетках это обусловлено связыванием с лигандом. В такой роли выступают экскретируемые нормальными и/или опухолевыми клетками ростовые факторы EGF и TGF- $\alpha$ , которые аутокринным и/или паракринным путем регулируют активность рецептора эпидермального фактора роста. Активация EGFR происходит после связывания одного из специфичных лигандов с внеклеточным доменом, последовательных конформационных изменений в виде димеризации рецептора и реакции фосфорилирования тирозиновых остатков внутриклеточного домена. На этапе взаимодействия с факторами роста существует возможность не только гомодимеризации EGFR, то есть образования двух идентичных рецепторов EGFR, связанных с общим лигандом, но может произойти и гетеродимеризация EGFR с другими представителями семейства ErbB, в частности с рецепторами Her-2/neu и ErbB-3. Образование гетеродимера приводит к значительному усилению внутриклеточных сигнальных импульсов. В результате всех этих взаимодействий активированная тирозинкиназа через специальные белки запускает каскад внутриклеточных процессов, передающих импульс к ядру клетки, тем самым иницирует клеточную пролиферацию и ряд других биологических эффектов, ответственных за опухолевую прогрессию: адгезию и инвазию трансформированных клеток, включение антиапоптотических механизмов [22]. Более того, TGF- $\alpha$  и EGF могут индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза за счет гиперэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [23]. Таким образом, можно выделить следующие механизмы активации EGFR-зависимых сигнальных

путей: гиперэкспрессия EGFR; избыточная продукция факторов роста (TGF- $\alpha$ , EGF); мутация EGFR и, как следствие, его повышенная активность при отсутствии факторов роста; гетеродимеризация рецептора.

Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, означает, что в данном случае поздняя стадия и метастатический фенотип заболевания коррелируют с плохим прогнозом [9].

При РПЖ отмечается гиперэкспрессия фактора роста фибробластов (FGF): FGF-1, FGF-2, FGF-5 и FGF-7. Гиперэкспрессия FGF-1 и FGF-2 ассоциируется с распространенной формой опухолевого процесса. Присутствие в клетках только FGF-2 связывают со снижением общей выживаемости больных РПЖ в послеоперационный период. FGF-5 находится преимущественно в стромальных фибробластах, инфильтрирующих и окружающих опухолевые клетки, и в значительно меньшей степени в опухолевых клетках; FGF-7 — в опухолевых клетках. Исследования *in vitro* показали, что FGF-1, FGF-2 и FGF-5 усиливают пролиферацию клеток при РПЖ.

В протоковых аденокарциномах поджелудочной железы детектируют увеличение экспрессии рецепторов инсулиноподобного фактора роста IGF-I по сравнению с нормальной тканью. IGF-I может стимулировать рост клеточных линий РПЖ в культуре. Этот эффект блокируется специфическим антителом к анти-IGF-I рецептору или посредством рецепторных антисенсорных олигонуклеотидов, которые специфически блокируют синтез рецептора IGF-I. Предполагается, что эта лиганд-рецепторная система, действующая паракринным и/или аутокринным образом, принимает активное участие в усилении роста клеток РПЖ *in vivo*.

**Инвазия и метастазирование.** Матриксные металлопротеиназы (MMPs) могут стимулировать развитие метастазов опухоли и ангиогенез. Клетки некоторых новообразований сами образуют MMPs и независимо от этого любая опухоль является мощным индуктором. Эндогенные и синтетические ингибиторы MMPs используются в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, основное назначение которых — подавление неоангиогенеза. Продукция опухолевой клеткой MMPs ассоциируется с высокой вероятностью метастазирования и распространенным опухолевым процессом [24].

Важным прогностическим маркером инвазивного потенциала РПЖ протокового происхождения является экспрессия клетками желатиназы (MMP-2). MMP-2 экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани. MMP-2 необходима для ингибирования процесса ангиогенеза в опухоли и ее уровень значительно повышен в эндотелии сосудов. Способность опухолевой клетки «отрываться» от клеточного матрикса является одним из ключевых звеньев формирования метастазов [3—5]. Для новообразований, в клетках которых экспрессия MMP-2 интенсивна, характерны низкая дифференцировка с выраженным инвазивным ростом, инвазия в паренхиму на большом протяжении, метастазы и местнораспространен-



ный рост. В низкокодифференцированных аденокарциномах экспрессия MMP-2 выявляется во всех клетках опухоли и отсутствует в компонентах стромы. В клетках высококодифференцированных карцином экспрессия MMP-2 наблюдается только в зоне инвазии или вообще отсутствует. В большинстве опухолевых структур умеренно дифференцированных новообразований клетки интенсивно экспрессируют MMP-2, в компонентах стромы этих опухолей экспрессия слабая, в зоне инвазии часто вообще отсутствует.

В процесс опухолевой инвазии и метастазирования при РПЖ вовлечен активатор плазминогена. Плазмин участвует в тканевой деградации и активируется из неактивного предшественника в два типа активаторов плазминогена — урокиназный (uPA) и тканевой (tPA). Протеолитическая активность uPA играет доминирующую роль в клеточной миграции, ангиогенезе и метастазировании. В отдельных исследованиях показано, что экспрессия активного uPA злокачественными клетками коррелирует с их инвазивным потенциалом [25].

Члены семейства галектинов опосредуют клеточную адгезию, регулируют рост клеток и запускают или ингибируют процесс апоптоза. В протоковых аденокарциномах активированы галектины. Уровень галектина-1 значительно выше в низкокодифференцированных опухолях, чем в умеренно и высококодифференцированных. Экспрессия галектинов в опухолевой ткани указывает, что галектин-1 играет роль в десмопластической реакции, часто имеющей место вокруг клеток РПЖ, галектин-3 вовлечен в пролиферацию опухолевых клеток и процесс их инвазии.

Ген *KAI1* обладает потенциальной антиметастатической функцией. Снижение экспрессии *KAI1* может быть использовано как маркер метастатического и инвазивного потенциала серии опухолей: толстой кишки, молочной железы, кожи. При РПЖ отсутствие экспрессии *KAI1* обуславливает развитие отдаленных метастазов. *KAI1* экспрессируется в большинстве протоковых аденокарцином и уровни экспрессии значительно выше в неметастазирующих новообразованиях по сравнению с метастазирующими. Клетки отдаленных метастазов РПЖ лишены или проявляют более низкие уровни *KAI1* по сравнению с клетками, которые находятся в первичных опухолях. Эти данные поддерживают то положение, что *KAI1* может влиять на метастатическую способность клеток поджелудочной железы *in vivo*, снижение экспрессии *KAI1* способствует распространению опухолевых клеток в лимфатические узлы и отдаленные органы.

Гепараназа играет важную роль в тканевой инвазии и метастазировании. При РПЖ она гиперэкспрессирована, что коррелирует с плохим прогнозом у больных. Кроме того, усиленная экспрессия гепараназы приводит к увеличенной инвазивности клеток РПЖ в культуре, предполагая, что *in vivo* она играет подобную проинвазивную роль.

Фактор роста нервов (NGF) является нейротропным белком, вовлеченным в рост и дифференцировку клеток нервной системы. Он также поддерживает

сбалансированное взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами. Предполагается, что NGF стимулирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток и образование метастазов. Несмотря на то что инфильтрация клеток новообразования в нервы поджелудочной железы определена, механизмы, которые содействуют инвазии и распространению опухолевых клеток вдоль нервов, до конца не изучены. У пациентов с высокими уровнями экспрессии NGF чаще диагностируется периневральная инвазия и отмечается более выраженный болевой синдром. Это свидетельствует о том, что NGF имеет большое значение в процессе периневральной инвазии и распространённости опухолевых клеток вдоль нервов при РПЖ.

**Молекулы клеточной адгезии и их роль в метастазировании.** E-кадгерин (увоморулин) обнаруживается в адгезионных поясах зрелых эпителиальных клеток, объединяет кортикальные актиновые цитоскелеты. E-кадгерин участвует в важном морфологическом процессе — компактизации. Большинство кадхеринов (E, N, P) функционируют в качестве трансмембранных линкерных белков, опосредующих взаимодействия между актиновыми цитоскелетами клеток (вокруг них формируются межклеточные адгезионные контакты).

Изменения экспрессии E-кадхерина в клетках протоковой аденокарциномы поджелудочной железы проявляются в снижении экспрессии белка на поверхности опухолевых клеток по мере уменьшения степени опухолевой дифференцировки. В нормальной ткани поджелудочной железы экспрессия молекул E-кадхерина отмечается во всех клетках эпителиального происхождения. В опухолевых клетках экспрессия белка варьирует в широких пределах. В высококодифференцированных новообразованиях обнаружены мембранный и цитоплазматический типы экспрессии. Для умеренно дифференцированных опухолей характерен цитоплазматический тип. В низкокодифференцированных аденокарциномах экспрессия E-кадхерина очаговая, слабая, преимущественно мембранно-редуцированная, цитоплазматическая, мелко- или крупногранулярная или вообще отсутствует.

Ламинин выявляется в нормальной ткани поджелудочной железы в тонких базальных мембранах вокруг ацинарных долек, в стенках сосудов и элементах периферической нервной системы. В строме аденокарциномы ламинин определяется в периферических нервах, стенках сосудов, базальных мембранах. В некоторых высококодифференцированных аденокарциномах он экспрессируется в апикальной зоне цитоплазмы клеток в виде мелкогранулярных включений, реже наблюдается равномерная цитоплазматическая экспрессия. В строме умеренно дифференцированных аденокарцином экспрессия ламинина обычно отсутствует, реже выявляется в виде тонких волоконцев, а в некоторых новообразованиях — в цитоплазме опухолевых клеток. В низкокодифференцированных аденокарциномах поджелудочной железы ламинин иногда экспрессируют клетки инвазивных комплексов.



Рецептор гиалуроновой кислоты (CD44) определяет полиморфное семейство белков клеточной поверхности, которые экспрессируются различными типами клеток. Их полиморфизм основан на посттрансляционных модификациях, в основном N-гликозилировании, а также на изменении первичной последовательности аминокислот путем альтернативного сплайсинга. Различные изоформы CD44, экспрессирующиеся в результате альтернативного сплайсинга, играют ключевую роль в метастатических процессах при различных неоплазиях. Изучение экспрессии CD44 может внести свой вклад в понимание молекулярных механизмов, ведущих к неопластической трансформации, а также может быть использовано для ранней диагностики злокачественных новообразований и прогноза развития опухоли. Наиболее высокий уровень экспрессии CD44 отмечается в низкодифференцированных аденокарциномах.

**Роль ангиогенеза в локальном и системном опухолевом росте.** Формирование новых сосудов (ангиогенез) способствует локальному и системному распространению опухолевых масс и может затрагивать многие молекулы, освобождающиеся из опухолевых и стромальных клеток. Ангиогенез включает каскад последовательных процессов в микрососудистых эндотелиальных клетках, которые стимулируют пролиферацию и разрушение эндотелиальной базальной мембраны исходных сосудов, миграцию и инвазию в строму и инициацию капиллярных ростков. Увеличение числа эндотелиальных клеток за счет ангиогенеза и формирование опухолевых сосудов зависит от распада базальной мембраны, происходящего под контролем серии активирующих факторов, которые сверхэкспрессируются при РПЖ: VEGF, FGF, ангиогенин, интерлейкин-8. Некоторые из проангиогенных цитокинов гиперэкспрессируются в тканях РПЖ и коррелируют со степенью злокачественности и прогнозом.

VEGF является регулятором физиологической и патологической неоваскуляризации. VEGF и FGF- $\beta$  считаются одними из важных индукторов опухолевого ангиогенеза (прогностически важный при РПЖ). Экспрессия VEGF прямо коррелирует с местным рецидивом, метастатическим потенциалом и общей выживаемостью [26]. VEGF и его рецепторы коэкспрессируются при РПЖ.

Особое внимание в канцерогенезе уделяется появлению теломеразной активности. Теломераза — белок (РНК-зависимая ДНК-полимераза), который удлиняет теломеры (счетно-ограничительный механизм деления клеток). Нерцепируемая рекомбинация теломер является одним из механизмов иммортализации (приобретение бессмертия) клеток и рассматривается как специфичная и очень частая находка при злокачественных новообразованиях человека (определяется более чем в 90% наблюдений). Теломераза в норме экспрессируется в стволовых клетках при гемопоэзе, эпителиальных стволовых клетках базального слоя эпидермиса и др., поэтому выявление теломеразной активности в плазме крови для клинических целей затруднено [18, 28].

В панкреатическом соке и материале тонкоигольной биопсии теломеразную активность определяют с частотой от 80 до 100%. Установление теломеразной активности в дуоденальном содержимом может быть еще одним способом выявления РПЖ [27]. Теломеразную активность и мутации *K-ras* обнаруживают в 80% наблюдений при РПЖ.

Маркером нейроэндокринных опухолей является нейрон-специфическая енолаза (NSE). Енолаза катализирует взаимное превращение 2-фосфоглицерата и фосфоенолпирувата в гликолитическом пути и участвует в образовании высокоэнергетической фосфатной связи. NSE — специфический сывороточный маркер нейроэндокринных опухолей и ассоциированных с нейроэндокринным компонентом новообразований. К числу таковых относятся: нейробластома, ретинобластома, медуллярная карцинома щитовидной железы, карцинома островковых клеток поджелудочной железы, карциноид, феохромоцитома, мелкоклеточный рак легкого. Активность фермента коррелирует с клиническим статусом и используется при мониторинге заболевания и прогнозе.

В процессе злокачественной трансформации клеток повышается экспрессия цитокератинов — белков промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток. Они циркулируют в виде отдельных частично деградированных белковых фрагментов, формируя растворимые белковые комплексы различных размеров. Цитокератины — маркеры пролиферации опухоли с хорошо определенными характеристиками у пациентов с эпителиально-клеточными карциномами. Клетки нормальных протоков поджелудочной железы экспрессируют цитокератины-7, -8, -18, -19, иногда -4. Специфическими маркерами клеток протокового эпителия поджелудочной железы является цитокератин-7 и -19. Первичные и метастатические аденокарциномы, а также полученные из них клеточные линии экспрессируют не только характерный для клеток протокового эпителия набор цитокератинов но и отдельные, типичные для других видов эпителия, например, многослойного плоского. В ацинарных клетках внеопухолевой ткани поджелудочной железы на границе с аденокарциномой наблюдается экспрессия цитокератина-7 и их трансформация в клетки с протоковым фенотипом (цитокератины-7 и -19 стабильно экспрессируют клетки всех опухолей протокового происхождения).

Мощным ингибитором циклинзависимых киназ является белок *p21WAF-1* (эффекторный ген белка *p53*), который отвечает за остановку клеточного цикла в фазе G1 в ответ на гиперэкспрессию *p53* и повреждение ДНК.

Средняя продолжительность жизни больных РПЖ, в опухолевых клетках которых определяется экспрессия *p21WAF-1*, больше (13,5 мес против 9,8 мес) и возрастает при химиотерапии (с 7,9 до 15,1 мес) и лучевой терапии (с 7,8 до 17,7 мес). Полагают, что увеличение продолжительности жизни пациентов с *p21*-положительными опухолями связана с ранними стадиями заболевания.

Присутствие продукта одного из регуляторов апоптоза гена *bax* связывают с большей продолжитель-

ностью жизни после оперативного лечения (12 мес) по сравнению с таковой у пациентов, у которых были выявлены вах-негативные опухоли (5 мес) [29]. Экспрессия *bcl-xL* ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при РПЖ [30, 31].

Таким образом, молекулярно-генетическими маркерами РПЖ могут служить мутации гена *K-ras* и потеря функций генов-супрессоров *DPC4*, *p53*, *p16*. Реже выявляют нарушения в генах-супрессорах *p21WAF-1*, *вах*, *bcl-2*, *bcl-1x* и др. [6, 13, 25, 26]. Как показали R. Hruban и J. R. Woodburn, существует параллелизм между молекулярно-генетическими и морфологическими нарушениями при РПЖ [25, 32].

Сопоставление в едином протоколе обследования больных с РПЖ клинико-инструментальных данных и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса имеет практическое значение в улучшении диагностики, в более точном определении индивидуального прогноза, что клинически значимо в выборе адекватного метода лечения пациента, и в мониторинговании заболевания с целью раннего выявления его рецидива.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Frances C. F. // *The Pancreas* / Ed. H. G. Begger.— 1998.— P. 167—180.
2. Копнин Б. П. // *Биохимия*.— 2000.— Т. 65, № 1.— С. 215.
3. Kern S. E., Hruban R. H. // *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer* John L.— 2001.
4. Sirivatanauksorn V., Sirivatanauksorn Y., Lemoine N. R. // *Langenbeck's Arch. Surg.*— 1998.— Vol. 83.— P. 105—115.
5. Streit M. // *New Perspectives in Molecular and Clinical Management of Gastrointestinal Tumors*.— 1996.— P. 440.
6. Porschen R., Remy U., Bevers G. // *Cancer Res.*— 1993.— Vol. 51.— P. 3846—3850.
7. Southern J. F., Warshaw A. L., Lewandrowski K. B. // *Cancer Res.*— 1996.— Vol. 77.— P. 58—62.
8. Hruban R. H. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 1998.— Vol. 5.— P. 383—391.
9. Yamano M. // *Am. J. Pathol.*— 2000.— Vol. 156.— P. 2123—2133.
10. Caldas C. // *Cancer Res.*— 1994.— Vol. 54.— P. 3568—3573.
11. Rivera J. A. // *Surgery.*— 1997.— Vol. 121.— P. 42—49.
12. Uehara H., Nakaizumi A., Tatsuta M. // *Jpn. Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94, № 9.— P. 2513—2518.
13. Tada M. // *Cancer Res.*— 1993.— Vol. 53.— P. 2472—2474.
14. Castells A., Puig P., Mora J., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1999.— Vol. 17, № 2.— P. 578—584.
15. Yokoyama M. // *Anticancer Res.*— 1994.— Vol. 14.— P. 2477—2483.
16. Itoi T. // *Oncol. Rep.*— 2005.— Vol. 13.— P. 229—234.
17. Hu Y.-X. // *Clin. Cancer Res.*— 1997.— Vol. 3.— P. 1473—1477.
18. Dergman S. T. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 1998.— Vol. 5.— P. 272—296.
19. Татосян А. Г. *Онкогены. Канцерогенез* / Под ред. Д. Г. Заридзе.— М., 2000.— С. 57—74.
20. Le Dai J. // *Cancer Res.*— 1998.— Vol. 58.— P. 4592—4597.
21. Xu Z. -W. // *J. Exp. Oncol.*— 2000.— Vol. 22.— P. 8—14.
22. Salomon D. S. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*— 1995.— Vol. 19.— P. 183—232.
23. Itakura J. // *Clin. Cancer Res.*— 1997.— Vol. 3.— P. 1309—1316.
24. Jong J. S. // *J. Patholog.*— 1998.— Vol. 184.— P. 53—57.
25. Hruban R. H. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 1998.— Vol. 5.— P. 383—391.
26. Rugge M. // *Cancer Res.*— 1996.— Vol. 59.— P. 459—466.
27. Bouvet M., Binmoeller K. F., Moossa A. R. // *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology Pancreatic Cancer*.— 2001.— P. 274.
28. Wilentz R. E., Slebos R. J. C., Hruban R. H. // *Press Inc. Totowa.*— 1998.— P. 118—125.
29. Buchler P. // *Pancreas.*— 2001.— Vol. 22.— P. 331—340.
30. Urquidi V., Tarin D., Goodison S. // *Ann. Med.*— 1998.— Vol. 30.— P. 419—430.
31. Gansauge F. // *Langenbeck's Arch. Surg.*— 1998.— Vol. 83.— P. 152—155.
32. Woodburn J. R. // *Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 82.— P. 241—250.

Поступила 23.03.11.

### MOLECULAR-GENETIC BASIC ASPECTS OF PANCREATIC CANCER

R. M. Smolyakova, E. V. Makarevich

The paper presents a review of literature data characterizing different phases of pancreatic carcinogenesis, describes the gene, genomic and epigenomic abnormalities, demonstrates their role in origination and progression of ductal adenocarcinoma, evaluates their detection clinical significance. The findings of the studies analyzed evidences that activation of proto-oncogenes, inactivation of suppressor genes of the tumour growth correlate with early stages of the disease while the expression of tissue antigens increase associated with the induction of adhesion processes, neoangiogenesis, invasion and metastasizing is associated with the advanced neoplastic disease and poor prognosis.

**Key words:** pancreatic cancer, oncogenes, suppressor genes of tumour growth, invasion, neoangiogenesis.

#### Адрес для корреспонденции:

Смолякова Раиса Михайловна.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
223040, Минский р-н, п. Лесной; сл. тел. (8-017) 265-53-36.

Э. В. БАРАБАНОВА, С. В. КАПАЦЕВИЧ

## СПОНТАННАЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНАЯ ДИССЕКЦИЯ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, РНПЦ неврологии  
и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь

*Спонтанная диссекция внутренней сонной артерии (сдВСА) в 25% случаев является причиной развития инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) в молодом возрасте. Типичными клиническими проявлениями сдВСА являются ипсилатеральная головная боль (и/или боль в области шеи, лица); синдром Горнера и цереброваскулярные ишемические нарушения (чаще ТИА, инсульт). Наряду с обзором литературы, в статье приведены 2 собственных клинических случая экстракраниальной сдВСА, осложнившихся повторными ТИА и артерио-артериальными эмболическими инфарктами мозга (наблюдение 1) и гемодинамическим инфарктом мозга (наблюдение 2). Контрастная ангиография позволила выявить выраженные пролонгированные стенозы пораженных ВСА, вызванные интрамуральными гематомами. Эндovasкулярная ангиопластика проведена в обоих случаях.*

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция, внутренняя сонная артерия, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, ангиография, стеноз, интрамуральная гематома, эндovasкулярное лечение

Спонтанную диссекцию (расслаивание) внутренней сонной артерии (сдВСА) и позвоночных артерий (сдПА) на шейном уровне некоторые авторы относят к группе экстракраниальных неатеросклеротических сосудистых заболеваний [6, 47]. Спонтанная диссекция стенки артерий может возникнуть в разных сосудах организма человека. Наиболее известной клинической формой патологии является расслаивающая аневризма аорты. Впервые спонтанная каротидная диссекция была описана в середине прошлого века, однако только в конце 70-х годов были обобщены современные подходы к диагностике данной патологии [5, 22, 35]. Этому способствовало появление неинвазивных методов визуализации головного мозга и артерий, участвующих в его кровоснабжении, — магнитно-резонансной и компьютерной томографии (МРТ, КТ), магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографии (МРА, КТА), ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (БЦА). В русскоязычных публикациях наряду с термином «картериальная диссекция» часто используют и другие обозначения указанной патологии: расслаивающая гематома стенки ВСА и ПА, спонтанное интрамуральное кровоизлияние, расслоение (расслаивание) сонных и позвоночных артерий. Мы придерживаемся международной терминологии, поскольку приоритет в изучении принадлежит зарубежным неврологам, а большинство публикаций по данной теме являются иностранными. В международной статистической класси-

фикации (МКБ-10) выделена только подрубрика для диссекции церебральных артерий — I67.0 — расслоение мозговых артерий без разрыва. Все случаи сдБЦА, в зависимости от клинических проявлений, относят либо к рубрике I63, либо — к I65.

Патогенез диссекции артериальной стенки заключается в надрыве интимы, проникновении крови между оболочками сосуда с образованием интрамуральной (расслаивающей) гематомы. При распространении расслаивающей гематомы преимущественно между интимой и медией возникает сегментарный либо множественный стеноз, в то время как субадвентициальная диссекция приводит к появлению псевдоаневризм (синонимы: расслаивающие аневризмы, ложные аневризмы) [25, 44]. По данным катетеризационной ангиографии, О. Pelkonen и соавт. установили, что из 76 верифицированных экстракраниальных сдВСА в 47,7% случаев выявлялся неравномерный стеноз, в 28,9% — окклюзия, в 17,1% — псевдоаневризмы и в 1,3% — двойной просвет [39]. Наряду с указанными изменениями в 18 (23,7%) случаях отмечена патологическая извитость и петлеобразование ВСА (kinking, coiling). Спонтанная каротидная диссекция может возникнуть на любом участке сосуда, но шейный отдел ВСА наиболее часто подвергается расслаиванию по сравнению с интракраниальными и другими артериями аналогичного калибра, поскольку характеризуется большей подвижностью и возможностью травмирования прилежащими костными структурами, такими как шейные позвонки, шиловидный отросток [36]. Спонтанная диссекция экстракраниальной части ВСА чаще возникает на 2—3 см дистальнее бульбуса с распространением до входа в череп, где в каротидном канале восстанавливается нормальный просвет артерии; вариантом этого типа диссекции может быть экстракраниальная окклюзия ВСА. Аневризматическое расширение также наиболее часто отмечается в субкраниальных сегментах ВСА [20, 26].

Эпидемиология спонтанной диссекции БЦА неизвестна. В Канаде, отдельных регионах Франции и США диагностируют в среднем 2,5—3,0 случая сдВСА и 1,0—1,5 случая сдПА на 100 000 населения в год. В большинство клиник Канады ежегодно поступает около 10—12 больных с инсультами, развившимися вследствие спонтанной диссекции магистральных артерий шеи [11, 24, 29]. Особенно значима этиологическая роль сдБЦА в развитии ТИА и инсультов в молодом возрасте, где ее удельный вес среди остальных причин составляет до 25% [2, 3, 45].

Для сдВСА в экстракраниальном уровне типична следующая клиническая триада: 1) односторонняя головная боль либо боль в лице и шее, пульсирующий шум (на стороне диссекции); 2) полный или частичный синдром Горнера (ипсилатерально); 3) синдромы очаговой ишемии мозга в бассейне пораженной артерии (чаще ТИА и инсульты) либо односторонняя краниальная невралгия. Классическая триада встречается менее чем у трети пациентов, но при наличии хотя бы двух клинических составляющих рекомендуется исключать диагноз артериальной диссекции [44]. Болевой синдром



(головная, лицевая боль или боль в шее) наблюдается у 64—74% пациентов, его возникновение связано с раздражением интрамуральных болевых рецепторов в результате повреждения и растяжения стенки ВСА расслаивающей гематомой. В большинстве случаев это первое проявление диссекции, опережающее другую клиническую симптоматику от нескольких часов до 4 сут [9, 14, 46]. Болевой синдром относится к локальным признакам сдВСА и чаще всего возникает ипсилатерально с вовлечением лобно-височной области, однако описаны гемикрания и теменно-затылочная локализация болей. По интенсивности головная боль может варьировать от легкой до выраженной, обычно она начинается с постепенного нарастания, но часть больных описывают ее как внезапную («громоподобную»), что требует проведения дифференциального диагноза с субарахноидальным кровоизлиянием [46]. Большинство пациентов характеризуют боль как постоянную (73%), ранее никогда не испытываемую (62%), у 25% она носит пульсирующий характер. Больные с мигренью в анамнезе сравнивают ее с мигренозной атакой [14, 46]. Длительность болевого синдрома составляет от 1,5 ч до 30 сут, у 90% пациентов головная боль регрессирует в течение 1 нед [46]. Почти в половине случаев (34—53%) цефалгия сопровождается прозопалгией, причем в 7% случаев лицевые боли являются изолированными [14, 46]. Боли в шее (чаще в верхней переднелатеральной зоне) описаны у 9—26% пациентов [8, 14, 46]. Длительность их в лице и шее составляет от 2 ч до 15 сут [14].

Вторым локальным проявлением сдВСА является синдром Горнера, часто неполный — в виде миоза и птоза. Он возникает на стороне каротидной диссекции в результате повреждения периартериального симпатического сплетения ВСА при внезапном расширении общего диаметра сосуда за счет интрамуральной гематомы. Частичный синдром Горнера возникает у 28—41% пациентов, при этом у 10—12% он может быть изолированным проявлением сдВСА [8, 14, 46]. Сочетание головной боли с частичным синдромом Горнера при сдВСА может имитировать кластерную головную боль [23, 40]. В мультицентровом исследовании J.-M. de Bray и соавт. показано, что среди 90 пациентов с изолированным синдромом Горнера (чаще частичным), остро возникшим в результате сдВСА, в 12% случаев в течение последующих 30 сут развивается инфаркт мозга [17]. Поэтому для профилактики ишемического инсульта авторы рекомендуют срочное назначение антитромбоцитарных препаратов пациентам с остро развившимся синдромом Горнера.

Неврологическая симптоматика при сдВСА представлена церебральными ишемическими синдромами, которые наблюдаются у 75% больных, и краниальной невралгией, описанной в 8—16% случаев [8, 9, 36, 44, 46, 48]. Среди церебральных ишемических синдромов в 80—84% случаев диагностируют инфаркты мозга, в 15—16% — ТИА, в 3% — транзиторную монокулярную слепоту (*amaurosis fugax*), в 3,6% — ишемическую невралгию зрительного

нерва, в 1% — инфаркты сетчатки [8, 16, 48]. Сложность диагностики сдВСА у больных с церебральными ишемическими синдромами связана также с тем, что каждый 5-й пациент с инфарктом мозга не имеет каких-либо «настораживающих» признаков, указывающих на этиологию церебральной ишемии [15]. Патологический механизм развития инфарктов мозга при сдВСА у подавляющего большинства больных (до 95%) связан с артерио-артериальной эмболией дистальных отделов ВСА и ее ветвей (чаще средняя мозговая артерия), и только в единичных случаях (до 5%) наблюдается гемодинамический инфаркт мозга в зонах водораздела [12, 31, 34]. Неврологический дефицит при ТИА и инфарктах мозга представлен очаговыми симптомами, соответствующими зонам поражения каротидного бассейна (афатические нарушения, моно- и гемипарезы, чувствительные выпадения и др.).

Этиология спонтанной артериальной диссекции не установлена. Большинство исследователей считают, что это мультифакторное заболевание, проявляющееся врожденной либо генетически детерминированной диспластической артериопатией, о чем свидетельствуют диспластическое строение стенки артерий «на отдалении», например височных, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации у лиц со спонтанной диссекцией, семейные случаи (до 5%) расслаивания стенки артерий, в том числе аорты, наличие у 1—5% пациентов других наследственных заболеваний соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, фиброзно-мышечная дисплазия, аутосомно-доминантный поликистоз почек и др.) [10, 32, 42—44]. Генетический дефект при спонтанной артериальной диссекции пока не найден. Установленными факторами риска сдВСА считаются: диаметр корня аорты более 34 мм (Odds ratio 14,2), относительные изменения диаметра общей сонной артерии в систолу и диастолу более 11,2% (OR 10,0), мигрень (OR 3,6), мануальная терапия на шее (OR 3,8) [41]. Изучаются роль гипергомоцистеинемии, снижения уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина в крови, острой инфекции в ближайшем анамнезе (в течение 1 мес до наступления спонтанной диссекции), генетические аспекты заболевания.

Как правило, сдВСА развивается без видимой причины у здоровых до этого пациентов, однако при сборе анамнеза необходимо целенаправленно выявлять возможные провоцирующие факторы, предшествующие заболеванию. В литературе описано множество разнообразных «триггерных» событий для возникновения сдВСА: сотрясение головы при прыжке с высоты и падении (без прямой травмы головы), сгибательно-разгибательные или ротационные движения головой, длительный наклон головы (например, удержание телефонной трубки при разговоре между плечом и ухом), стереотипные движения головой (при наблюдении за игрой в настольный теннис), пасы мяча головой во время игры в футбол и после других спортивных занятий, массаж/мануальная терапия на шейном отделе позвоночника, лечение у стоматолога, операции с длительным разгибанием шеи, посткоитальные диссекции и прочие [11, 18, 21, 30, 33, 37, 44]. Несоответ-



ствие между легкостью воздействия на шею и голову и тяжестью последствий не позволяет большинству авторов рассматривать подобные микротравмы в качестве причинных, однако их наличие в анамнезе должно настораживать в отношении сдВСА.

Золотым стандартом диагностики сдВСА считается дигитальная субтракционная ангиография (ДСАГ). Однако, являясь инвазивным вмешательством, ДСАГ применяют в случаях, если с помощью других методов устанавливается высокая вероятность диссекции либо планируется проведение эндоваскулярного лечения. Наиболее распространенными методами диагностики являются МРА, КТА брахиоцефальных и церебральных артерий, ультразвуковое дуплексное сканирование (цветовое дуплексное сканирование). Чувствительность МРА приближается к таковой при ДСАГ, преимуществом ее является неинвазивность, безопасность и безболезненность [38]. Ультразвуковую доплерографию ВСА используют в основном при первичном осмотре и для ангиологического контроля в динамике. Необходимо учитывать, что в 12,8% случаев диссекции, установленной при ДСАГ и МРА, ультразвуковые методики дают ложноотрицательные результаты, а их чувствительность у больных только с локальными симптомами (например, при изолированном синдроме Горнера) не превышает 70% [7, 19].

Лечение сдВСА в большинстве случаев консервативное с длительным (от 3 до 6 мес) назначением антикоагулянтов — гепарин с последующим переходом на варфарин, либо антитромбоцитарных препаратов (АТП) — аспирин, дипиридамол, клопидогрель и их комбинации. До настоящего времени не выявлено преимуществ использования этих групп препаратов, а тактика ведения больных основана на индивидуальных предпочтениях в отдельных клиниках. В 2007 г. начат мультицентровый рандомизированный контролируемый проект по сравнительному изучению эффективности применения антикоагулянтов и АТП у пациентов со спонтанной диссекцией экстракраниальных сосудов в острый период [27]. Канадские ученые проанализировали опубликованные с 2003 г. результаты 29 исследований по использованию антикоагулянтов либо АТП при артериальной диссекции. Суммарная группа больных составила 1033 человека, из них 771 получал антикоагулянты, 282 — АТП. Риск возникновения инсульта в 1-й группе составил 2,3% против 6,9% во 2-й, кровотечения — соответственно 0,7% и 0%. [28]. С. Weimar и соавт. обобщили результаты консервативного лечения 250 пациентов с инсультами в результате артериальной диссекции из 30 немецких клиник, имеющих сосудистые отделения [49]. В течение 6 мес от начала заболевания у 2% больных, принимавших антикоагулянты, возникли повторные инсульты, в отличие от 16,7% у получавших АТП.

Унифицированные показания к применению методов эндоваскулярной хирургии при спонтанной артериальной диссекции брахиоцефальных сосудов не разработаны. По опубликованным данным, наиболее часто эндоваскулярную ангиопластику используют в случаях увеличения размеров расслаивающей аневризмы,

повторного развития клинических проявлений, связанных с рецидивом диссекции либо с дистальной эмболией, высокого риска дистальной эмболии (наличие флоттирующих тромбов, крупных псевдоаневризм), хронической ишемии головного мозга при остаточных стенозах ВСА. Следует также учитывать, что формирующиеся в результате сдВСА псевдоаневризмы могут в отдаленный период являться источником артерио-артериальной эмболии с развитием церебральных ишемических поражений [13]. Таким образом, своевременная адекватная терапия сдВСА является фактором профилактики развития краниальных невропатий, ТИА и инсультов, в том числе повторных, у молодых и пациентов среднего возраста.

Под нашим наблюдением находились 19 пациентов со спонтанной экстракраниальной диссекцией БЦА в возрасте от 23 до 56 лет (мужчин — 12, женщин — 7; средний возраст составил 40,5 года). В клиническую группу включали всех больных с верифицированным диагнозом артериальной диссекции по мере их поступления в неврологические и нейрохирургические отделения клиники; сроки наблюдения — от 2 нед до 72 мес. Спонтанная каротидная диссекция в шейном отделе диагностирована в 13 случаях. Церебральные ишемические синдромы являлись основным клиническим проявлением сдВСА (61,5%); у 2 (15,4%) пациентов наблюдался изолированный синдром Горнера. Краниальная невропатия диагностирована у 3 (23,1%) больных, их клиническое описание, в том числе данные ангиовизуализации до и после эндоваскулярного лечения, опубликованы ранее [1, 4].

Приводим описание собственных наблюдений сдВСА, осложнившейся инфарктами мозга.

**Клиническое наблюдение 1. Пациентка И., 26 лет, работает учителем в школе, замужем. Из перенесенных заболеваний — редкие простудные. Акушерский анамнез не отягощен (1 беременность, 1 нормальные роды). Сосудистых и других заболеваний нервной системы у родственников нет, ребенок здоров. За 3 нед до начала настоящего заболевания, находясь в отпуске по уходу за ребенком в возрасте до 1 года, перенесла острую респираторную инфекцию с сильным кашлем. На фоне остаточных явлений респираторной инфекции внезапно кратковременно потеряла зрение на левый глаз, которое полностью восстановилось через 3—5 мин. Через день у нее появилось нарушение речи, онемение и слабость в правой руке длительностью до 10—15 мин. С этими жалобами обратилась в районную больницу к неврологу, состояняя расценено как астено-невротический синдром, назначены транквилизаторы. Примерно через 1 мес от появления первых симптомов внезапно вновь возникло нарушение речи, перестала двигать правой рукой, отметила слабость в правой ноге. Обратилась к неврологу другой районной больницы, который в экстренном порядке направил пациентку в областной консультативный центр, затем в областное неврологическое отделение. На момент поступления в стационар у больной выявлялась вы-**

раженная моторная афазия, правосторонний пирамидный парез: выраженный в руке и умеренный в ноге. При МРТ головного мозга в левом каротидном бассейне отмечены мультифокальные инфаркты мозга разной степени давности (рис. 1, а). Проведен дифференциальный диагноз с инфекционными и неинфекционными васкулитами, антифосфолипидным синдромом, органическим поражением сердца и клапанного аппарата. С учетом особенностей костного скелета, гипермобильности суставов, наличия дополнительной хорды левого желудочка при УЗИ сердца ревматологом дано заключение о наличии у больной синдрома дисплазии соединительной ткани. АД на протяжении всего периода лечения не превышало 100—115/80 мм рт. ст. При проведении катетеризационной ангиографии БЦА (выполнена на 20-й день от поступления в стационар) выявлены экстракраниальный стеноз левой ВСА в средней трети на 80%, окклюзия передней и средней мозговых артерий слева, дистальные отделы которых заполнялись через коллатерали. Выписана из областной больницы с хорошей отстройкой: сохранялись элементы моторной афазии, пирамидная недостаточность справа. После выписки консультирована ангиохирургом, дано направление на плановую госпитализацию в ангиохирургическое отделение через 10 дней, однако спустя неделю у больной вновь грубо нарушилась речь, появилась слабость в правой руке; пациентка поступила в районное неврологическое отделение в экстренном порядке, откуда после консультации данных ангиографии переведена в отделение патологии сосудов головного мозга 5-й городской клинической больницы Минска. Поступила через 2,5 мес от начала заболевания. Объективные данные: астенического телосложения, узкое лицо, длинные пальцы рук, гипермобильность в крупных суставах. Данные неврологического осмотра: выраженная моторная афазия, недостаточность VII и XII черепных нервов по центральному типу справа, апраксия правой кисти, снижение силы в правой кисти до 4 баллов, в проксимальных мыш-

цах правой руки, в левой руке и ногах сила достаточная. Тонус в конечностях диффузно снижен. Сухожильные и периостальные рефлексы  $D>S$ , брюшные рефлексы отсутствуют с обеих сторон, отсутствует правый подошвенный рефлекс, патологических стопных знаков нет. Чувствительность в норме, координация не нарушена (выявлялся дисдиадохокinez за счет легкого пареза и апраксии правой кисти). Колебания АД в пределах 100—110/70—80 мм рт. ст. Данные спиральной КТ головного мозга (через 2,5 мес от дебюта заболевания): очаги пониженной плотности  $14 \times 36$  мм в медиальных отделах левой лобной доли и  $9 \times 9$  мм в области базальных ядер слева. Общие анализы крови и мочи, содержание глюкозы в крови, коагулограмма при поступлении, биохимические анализы крови (с определением белка, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, АЛТ, АСТ, электролитов — Na, K, Cl) — без отклонений от нормы; активированное частичное тромбопластиновое время — 31,2 с (контроль 30 с), в динамике на фоне парентерального введения фрагмина — 41 с; международное нормализованное отношение: исходный показатель — 1,04, в динамике на фоне приема варфарина — 1,36. ЭКГ, глазное дно без патологии. Уровень гомоцистеина в плазме крови, титры антител к фосфолипидам (IgG и IgM),  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (IgG и IgM) в норме. Молекулярно-генетическая диагностика наследственных тромбофилий: по данным ДНК-анализа, мутации Лейден G1691A, мутации G20210A в гене протромбина, мутации C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы не обнаружено. При анализе данных ДСАГ выявлены признаки диссекции левой ВСА (рис. 1, б).

Больной выполнена эндоваскулярная ангиопластика: установка стентов в область экстракраниального расслаивания левой ВСА; локальный внутриартериальный тромболизис (см. рис. 1, в). Выписана с умеренной моторной афазией, легким пирамидным парезом и легкой апраксией правой кисти, пирамидной недостаточностью в правой ноге.

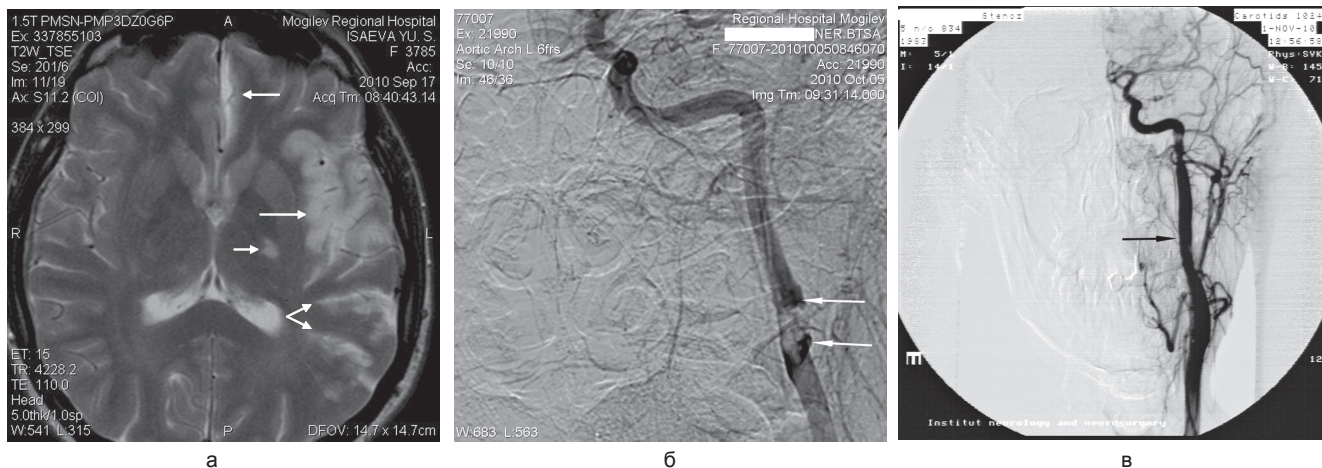


Рис. 1. Пациентка И. МРТ головного мозга: а — мультифокальные инфаркты (стрелки) в левом каротидном бассейне. Каротидная ангиография слева: б — субтотальный стеноз ВСА, внутрисосудистый тромб в области диссекции, субинтимальная задержка контраста; в — контрольная ангиография после стентирования — просвет ВСА восстановлен



В послеоперационный период рекомендован прием варфарина в течение 3 мес.

Таким образом, у молодой, ранее здоровой женщины с признаками дисплазии соединительной ткани после перенесенной острой респираторной инфекции с сильным кашлем наблюдалось 2 клинических эпизода ТИА в левом каротидном бассейне артерий (преходящая монокулярная слепота слева, проходящие речевые нарушения и легкий проходящий парез правой руки) и 2 инфаркта мозга в том же бассейне с выраженной моторной афазией и правосторонним гемипарезом, что было подтверждено данными нейровизуализации. Повторные церебральные ишемические синдромы вызваны спонтанной экстракраниальной каротидной диссекцией слева и повторной дистальной артерио-артериальной эмболией из зоны повреждения интимы и вторичного тромбообразования с окклюзией передней и средней мозговых артерий слева. Этиология повторных ишемических цереброваскулярных синдромов установлена через 2,5 мес от дебюта заболевания. Срок наблюдения за больной к настоящему времени составляет 17 мес.

**Клиническое наблюдение 2. Пациентка К., 42 года, заведующая биохимической лабораторией. Заболела остро, когда утром во время завтрака появилось легкое несистемное головокружение по типу опьянения, головная боль в лобно-височной области справа, кратковременная (10—15 мин) слабость в левой руке и асимметрия лица слева, самостоятельно не могла передвигаться, с посторонней помощью добралась до кровати. Обращалась за скорой медицинской помощью, затем к терапевту по месту жительства, церебральная патология не заподозрена. АД зафиксировано на уровне 140/90 мм рт. ст. Головная боль сохранялась в течение 5 сут. На 4-е сутки заболевания по собственной инициативе сделала КТ головного мозга, после чего в экстренном порядке доставлена в отделение патологии сосудов головного мозга. Перенесенные заболевания: редкие подъемы АД до 140—150/90—100 мм рт. ст., регулярный контроль АД, непостоянный прием гипотензивных средств. За 10 сут до дебюта настоящего заболевания поскользнулась и упала на правый бок с опорой на правую руку, травмы головы и шеи не было.**

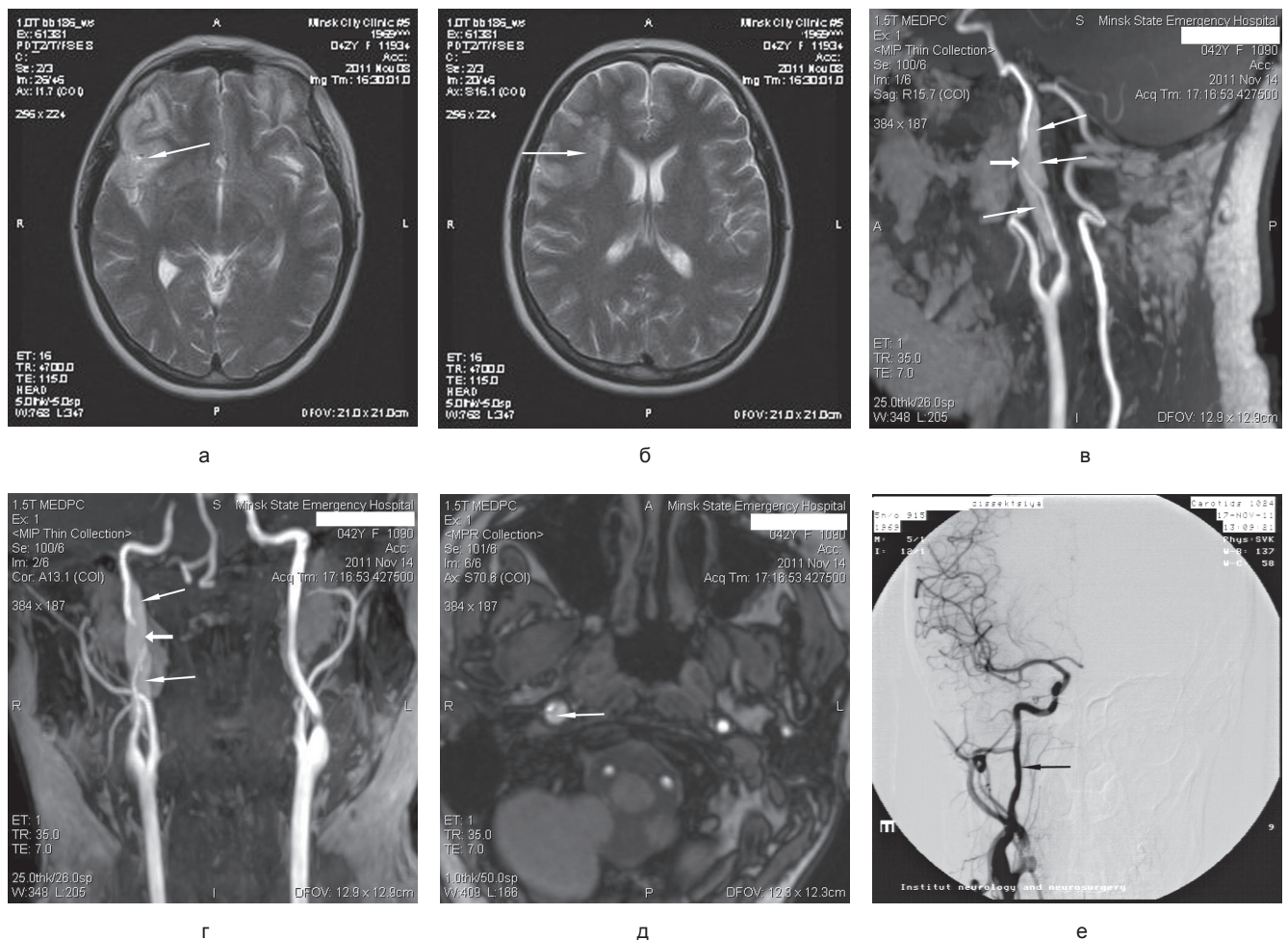


Рис. 2. Пациентка К. МРТ головного мозга: а — кортикальный инфаркт мозга в бассейне правой СМА; б — субкортикальный инфаркт мозга паравентрикулярно справа. МРА правой ВСА: в, г — распространенная интрамуральная гематома правой ВСА в шейном отделе (длинные стрелки), зона кинкинга со стенозированием просвета артерии (короткая стрелка); д — субинтимальная гематома в каменистом отделе правой ВСА. Каротидная ангиография справа после эндоваскулярной ангиопластики: е — просвет ВСА восстановлен с выпрямлением кинкинга, незначительные деформации наружного контура артерии в области интрамуральной гематомы



Данные неврологического осмотра в отделении: состояние удовлетворительное, сознание ясное, речь не изменена. Жалобы на необычные неприятные ощущения в голове и легкое головокружение, особенно при вставании, головную боль отрицает. ЧН: сглажена левая носогубная складка, в остальном — без патологии. Нистагма нет. Сила, объем движений, мышечный тонус в конечностях не изменены. Элементы аутопагнозии левых конечностей. Карпорадиальные рефлексы  $S>D$ , другие сухожильные и периостальные рефлексы  $D=S$ , брюшные и подошвенные рефлексы  $D=S$ , патологических стопных знаков не выявлено. Чувствительных, координаторных нарушений нет. Колебания АД в отделении в пределах 120—130/80—90 мм рт. ст. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ, липидный профиль и содержание глюкозы в крови, коагулограмма, ЭКГ в норме. Осмотр окулиста: на глазном дне признаки гипертензивной ангиопатии сетчатки. МРТ головного мозга: в правой лобно-височной области определяется зона ишемических изменений по типу гемодинамических кортикальных инфарктов (рис. 2, а, б). МРА сосудов шеи: расширение общего диаметра правой ВСА на протяжении отрезка от 1,3 см дистальнее бифуркации общей сонной артерии до средней трети каменистого отдела за счет расслоения ее стенки с формированием интрамуральной гематомы и неравномерным сужением истинного просвета до 1 мм; общая протяженность интрамуральной гематомы 4,95 см (см. рис. 2, в, г, д). Больной выполнена эндоваскулярная ангиопластика: проведена баллонизация правой ВСА в шейном отделе с полным восстановлением просвета артерии (см. рис. 2, е). Рекомендован прием варфарина в течение 3 мес после выписки.

Таким образом, у пациентки среднего возраста, ранее не болевшей (редкие незначительные подъемы АД в течение последних 2 лет), развился гемодинамический инфаркт мозга в результате острого экстракраниального субтотального стеноза правой ВСА, вызванного ее спонтанной диссекцией. Провоцирующим фактором могло быть падение на правую руку с возможным сотрясением головы и сгибательным движением шеи. В описанном наблюдении отмечались трудности в диагностике инфаркта мозга, что связано, на наш взгляд, с проявлениями аутопагнозии и преходящим характером очаговой неврологической симптоматики в дебюте, которые не позволили больной и ее родственникам четко описать очаговый дефицит на догоспитальном этапе. Особенностью данного случая является также полное отсутствие корреляции между тяжестью экстракраниального поражения ВСА, очагового поражения головного мозга, выявляемых при нейро- и ангиовизуализации, и выраженностью неврологических проявлений, что, по-видимому, связано с хорошим коллатеральным кровоснабжением. Срок наблюдения за больной составил 5 мес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова Э. В., Капацевич С. В. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 7.— С. 53—59.
2. Добрынина Л. А., Калашникова Л. А., Павлова Л. Н. // *Журн. неврологии и психиатрии*.— 2011.— Т. 111, № 3.— С. 4—8.
3. Калашникова Л. А. // *Анналы клинич. и эксперим. неврологии*.— 2007.— Т. 1, №1.— С. 41—49.
4. Капацевич С. В., Барабанова Э. В. // *Рос. нейрохирургич. журн. им. А. Л. Поленова*.— 2012.— Т.4. Спецвыпуск.— С. 23—27.
5. Anderson R. M., Schechter M. M. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 1959.— Vol. 22.— P. 195—201.
6. Arning C., Rieper J., Kazarians H. // *Ultraschall. Med.*— 2008.— Vol. 29, № 6.— P. 576—593.
7. Arnold M., Baumgartner R. W., Stapf C., et al. // *Stroke*.— 2008.— Vol. 39.— P. 82—86.
8. Baumgartner R. W., Arnold M., Baumgartner I., et al. // *Neurology*.— 2001.— Vol. 57.— P. 827—832.
9. Baumgartner R. W., Bogousslavsky J. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 70—76.
10. Baumgartner R. W., Lienhardt B., Mosso M., et al. // *Stroke*.— 2007.— Vol. 38, № 2.— P. 405—406.
11. Beletsky V., Nadareishvili Z., Lynch J., et al. // *Stroke*.— 2003.— Vol. 34, № 12.— P. 2856—2860.
12. Benninger D. H., Georgiadis D., Kremer C., et al. // *Stroke*.— 2004.— Vol. 35.— P. 482—485.
13. Binaghi S., Saint-Maurice J.-P., Laurian C., Houdart E. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2006.— Vol. 22.— P. 196—198.
14. Biousse V., D'Anglejan Chatillon J., Massiou H., Bousser M. G. // *Cephalalgia*.— 1994.— Vol. 14.— P. 33—36.
15. Biousse V., D'Anglejan Chatillon J., Massiou H., Bousser M. G. // *Stroke*.— 1995.— Vol. 26.— P. 235—239.
16. Biousse V., Schaison M., Touboul P.-J., et al. // *Arch. Neurol.*— 1998.— Vol. 55.— P. 715—719.
17. De Bray J.-M., Baumgartner R. W., Guillon B., et al. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2005.— Vol. 19.— P. 274—275.
18. De Giorgio F., Vetrugno G., De Mercurio D., et al. // *Med. Sci. Law*.— 2004.— Vol. 44, № 1.— P. 80—86.
19. Dittrich R., Dziewas R., Ritter M. A., et al. // *J. Neurol.*— 2006.— Vol. 253, № 4.— P. 424—433.
20. Djouhri H., Guillon B., Brunereau L., et al. // *Am. J. Roentgenol.*— 2000.— Vol. 174.— P. 1137—1140.
21. Dziewas R., Konrad C., Drager B. // *J. Neurol.*— 2003.— Vol. 250, № 10.— P. 1179—1184.
22. Fisher C. M., Ojemann R. G., Roberson G. H. // *Can. J. Neurol. Sci.*— 1978.— № 5.— P. 9—19.
23. Frigerio S., Buhler R., Hess C. W., Sturzenegger M. // *Headache*.— 2003.— Vol. 43.— P. 896—900.
24. Giroud M., Fayole H., Andre N., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 1994.— Vol. 57.— P. 1443.
25. Hart R. J., Easton J. D. // *Neurol. Clin.*— 1983.— № 1.— P. 155—182.
26. Houser J. W., Mokri B., Sundt T. M., et al. // *AJR Am. J. Neuradiol.*— 1984.— Vol. 5.— P. 27—34.
27. Kerry S., Marcus H. S., Norris J. W., et al. // *Int. J. Stroke*.— 2007.— Vol. 2, № 4.— P. 292—296.
28. Kim Y. K., Schulman S. // *Thromb. Res.*— 2009.— Vol. 123, № 6.— P. 810—821.
29. Lee V. H., Brown R. D., Mandrekar J. N., Mokri B. // *Neurology*.— 2006.— Vol. 67, № 10.— P. 1809—1812.
30. Li A. H., Chan L., Jao T., et al. // *Acta Neurol. Taiwan*.— 2009.— Vol. 18, № 4.— P. 267—271.
31. Lucas C., Moulin T., Deplanque D., et al. // *Stroke*.— 1998.— Vol. 29, № 12.— P. 2646—2648.
32. Lucas C., Leys D. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 64—69.
33. Mann T., Refshauge K. M. // *Aust. J. Physiother.*— 2001.— Vol. 47, № 4.— P. 255—266.
34. Milhaud D., de Freitas G. R., van Melle G., Bogousslavsky J. // *Arch. Neurol.*— 2002.— Vol. 59.— P. 557—561.
35. Mokri B., Sundt T. M. Jr., Houser O. W. // *Arch. Neurol.*— 1979.— Vol. 36.— P. 677—680.
36. Mokri B., Silbert P. L., Schievink W. I., Piepgras D. G. // *Neurology*.— 1996.— Vol. 46.— P. 126—138.
37. Nadgir R. N., Loevner L. A., Ahmed T., et al. // *Neuroradiol.*— 2003.— Vol. 45, № 5.— P. 311—314.
38. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 102—118.

39. Pelkonen O., Tikkakoski T., Pyhtinen J., Sotaniemi K. // *Acta Radiol.*— 2004.— Vol. 45, № 3.— P. 259—265.
40. Rosebraugh C. J., Griebel D. J., DiPette D. J. // *Am. J. Med.*— 1997.— Vol. 102.— P. 418—419.
41. Rubinstein S. M., Peerdeman S. M., van Tulder M. W., et al. // *Stroke.*— 2005.— Vol. 36.— P. 1575—1580.
42. Schievink W. I., Michels V. V., Piepgras D. G. // *Stroke.*— 1994.— Vol. 25.— P. 889—903.
43. Schievink W. I., Wijdicks E. F. M., Michels V. V., et al. // *Neurology.*— 1998.— Vol. 50.— P. 1166—1169.
44. Schievink W. I. // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 344.— P. 898—906.
45. Schievink W. I., Poitner V. // *Front. Neurol. Neurosci.*— 2005.— Vol. 20.— P. 12—15.
46. Silbert P. L., Mokri B., Schievink W. I. // *Neurology.*— 1995.— Vol. 45.— P. 1517—1522.
47. Thorisson H. M., Johnson M. H. // *Neurosurg. Clin. N. Am.*— 2009.— Vol. 20, № 4.— P. 487—506.
48. Touze E., Gauvrit J. Y., Moulin T., et al. // *Neurology.*— 2003.— Vol. 61.— P. 1347—1351.
49. Weimar C., Kraywinkel K., Hagemeyer C., et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*— 2010.— Vol. 81, № 8.— P. 869—873.

Поступила 29.03.12.

#### SPONTANEOUS EXTRACRANIAL INTERNAL CAROTID ARTERY DISSECTION IN PATHOGENESIS OF ACUTE CEREBROVASCULAR DISEASES IN YOUNG ADULTS

E. V. Barabanova, S. V. Kapatsevich

*Spontaneous internal carotid artery dissection (ICAD) is the cause of ischemic strokes (IS) or transient ischemic attacks (TIA) in 25% of cases among young and middle-aged patients. The typical presentation of ICAD is unilateral headache (and/or face, neck pain) accompanied by Horner's syndrome and cerebral ischemic events (TIA, IS). We have reported two cases of spontaneous extracranial ICADs followed by recurrent TIAs and recurrent arterial embolic strokes (case 1) and hemodynamic IS (case 2) with a literature review. Angiographic findings were presented by prolonged severe ICA stenoses due to intramural hematoma. Endovascular treatment of dissected ICAs was performed in both cases.*

**Key words:** spontaneous dissection, internal carotid artery, transient ischemic attack, ischemic stroke, angiography, stenosis, intramural hematoma, endovascular treatment.

#### Адрес для корреспонденции:

Барабанова Эмилия Васильевна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, к. 3; сл. тел. (8-017) 295-43-48.

Л. А. КАРАТАЕВА

## СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦЕВ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

*Описана полиэтиологическая, многофакторная природа синдрома внезапной смерти младенцев, развивающегося на фоне повышенной чувствительности, связанной с незрелостью нервной, эндокринной и иммунной систем. Необходимы дальнейшие поиски морфометрических признаков для верификации диагноза синдрома внезапной смерти младенцев.*

**Ключевые слова:** синдром внезапной смерти младенцев, жизнеугрожающие заболевания, морфометрические признаки.

Ежегодно государственная статистика большинства стран фиксирует достаточно много случаев внезапной смерти детей грудного возраста, при которых отсутствует так называемая история заболевания или анамнез и патоморфологические изменения, способные убедительно объяснить причину смерти. Эта ситуация классифицируется как синдром внезапной смерти младенцев (СВСМ).

Масштабные исследования данной проблемы, начавшиеся в 60-х годах прошлого столетия, продолжают привлекать все большее внимание специалистов в различных областях медицинских знаний: педиатров, кардиологов, невропатологов, судебно-медицинских экспертов, поскольку с уменьшением уровня смертности детей от инфекций, аспирации желудочным содержимым, врожденных аномалий развития и других причин удельный вес СВСМ

в структуре младенческой смертности увеличивается и не имеет тенденции к снижению.

Синдром является одной из ведущих причин смерти младенцев, ежегодно унося жизни нескольких тысяч детей грудного возраста.

Термин «СВСМ» впервые был определен в 1969 г. на II Международной конференции по внезапной детской смерти в Сиэтле как «внезапная, неожиданная, ненасильственная смерть грудного ребенка в возрасте от 7 дней до 1 года, при которой отсутствуют адекватные для объяснения причины смерти данные анамнеза, клиники и патологоанатомического исследования» [3, 19, 25]. Синонимами этого патологического процесса являются такие термины, как «смерть в детской коляске» (cot death, или crib death) или «смерть в колыбели», «синдром внезапной смерти детей» (sudden infant death syndrome, SIDS), а также «неожиданная смерть детей раннего возраста».

В 1991 г. ВОЗ признал СВСМ самостоятельным диагнозом и, согласно МКБ-10, он имеет шифр R 95.0 (внезапная смерть грудного ребенка) [4].

В большинстве промышленно развитых стран СВСМ занимает 3-е место в структуре постнеонатальной смерти, а его частота составляет 0,6—2,0 на 1000 родившихся живыми [17, 18]. Наиболее высокие показатели СВСМ (от 0,8 до 1,4 на 1000 родившихся живыми) зарегистрированы в Германии, Франции, Англии и США. Наиболее низкие — в Скандинавских странах, Австрии, Японии, Израиле [1, 8, 33]. В Российской Федерации по официальной статистике смертность от данного синдрома составляет от 0,06 до 2,8 на 1000 родившихся живыми [14].

Сравнивая эпидемиологические данные разных лет можно отметить, что частота внезапной смерти не претерпела существенных изменений и в настоящее

время, ее судебно-медицинская диагностика остается актуальной как в теоретическом, так и в практическом отношении.

По данным ВОЗ и статистических отчетов Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, уровень детской смертности за последнее время снизился почти вдвое. Тем не менее при общем его снижении смертность детей в возрасте от рождения до одного года по-прежнему остается достаточно высокой. Причем среди детей раннего возраста особенно высок уровень скоропостижной смерти, наступающей, как правило, при скрыто протекающих острых или хронических заболеваниях или неожиданно являющейся подозрительной на насильственную. Она составляет 55—58% от общего количества судебно-медицинского исследования трупов [2, 7, 19].

В настоящее время СВСМ встречается только у детей первого года жизни, в 90% случаев — первых 6 мес с пиком смертности между 2-м и 4-м месяцами жизни. Среди внезапно умерших преобладают мальчики (60—75%). Большинство детей обнаруживают мертвыми в ночное время (от 0 до 6 ч), в положении лежа на животе, с головой, повернутой на бок. Смерть часто служит первым и последним медицинским проявлением обсуждаемого синдрома. При этом внешне здорового ребенка укладывают спать и через несколько часов находят мертвым. Реже бывают предвестники в виде возбуждения, вялости, слабос-

ти за 1—2 сут до смерти, но признаки, которые позволили бы родителям или врачу заподозрить возможность летального исхода, отсутствуют [3, 6, 13, 30]. К СВСМ не относят случаи внезапной смерти детей в возрасте до 7 дней и старше одного года.

Более 100 лет назад для объяснения внезапной детской смерти существовали 3 теории: акцидентальное удушье (постельным бельем или подушкой), *Asthma thymicum* (сдавление трахеи, увеличенный тимус или зобноизмененная щитовидная железа) и *Status thymicolymphaticus* [8, 12]. В настоящее время эти теории утратили свое практическое значение.

В 1986 г. на конференции американского Института здоровья впервые было введено понятие «очевидный жизнеугрожающий эпизод» (ОЖЭ) детей грудного возраста (near-miss, абортный СВСМ и др.). Оно относится к младенцам, пережившим жизнеугрожающие эпизоды и выжившим. При этом ОЖЭ не следует понимать как диагноз, поскольку он дает только описание ситуации, причина которой на данный момент остается непонятной. Частота ОЖЭ составляет примерно 0,6% и встречается с первой недели жизни с увеличивающейся частотой, достигая своего пика на первом месяце жизни. В течение первых 4 мес регистрируется 60% всех случаев ОЖЭ, которые можно ожидать в течение первого года жизни [8, 12, 19].

Возможными триггерами жизнеугрожающих проявлений являются центральное обструктивное или

Таблица 1

**Характеристика факторов риска развития СВСМ**

Критерий	Градация	Балл
<b>Социальные факторы</b>		
Образование матери	Среднее	2
	Неоконченное среднее или начальное	5
Образование отца	Среднее	6
	Неоконченное среднее или начальное	7
Метраж на одного человека в квартире	Менее 3 м <sup>2</sup>	4
	3—7 м <sup>2</sup>	2
Неполная семья		5
Курение матери во время беременности		10
Курение матери после родов		3
Алкоголизм матери		31
Алкоголизм отца		3
<b>Перинатальные факторы риска</b>		
Порядковый номер родов	2-е	1
	3-и	5
	4-е и более	32
Интервал между данными и предшествующими родами менее 14 мес		12
3 и более предшествующих беременностей		3
Возраст на момент первой беременности	Менее 17 лет	3
	18—21 год	1
Число предшествующих медицинских абортов	1—2	1
	3 и более	3
Случаи предшествующей скоропостижной смерти детей		20
Сроки постановки на учет в женской консультации	Позже 16 нед	2
	Не состоялась	30
Гипотония у матери во время беременности		6
Многоплодная беременность		6
Оценка по шкале Апгар (на 5-й минуте), балл	6—7	3
	5 и менее	8
Масса тела ребенка при рождении, кг	4 и более	6
	2—2,5	6
	Менее 2	12
Наличие признаков морфофункциональной незрелости		10



смешанное апноэ при полисомнографических исследованиях, приступы судорог, инфекции верхних и/или нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальный рефлюкс, заболевания обмена веществ или нарушения регуляции циркадного ритма [5, 8, 21].

Комплексный анализ демографических показателей, акушерского и гинекологического анамнеза матери и характеристика раннего послеродового периода у детей позволили выявить ряд факторов (табл. 1), которые существенно повышают риск развития СВСМ [3, 8, 16, 28]. Среди них выделяют социальные факторы (вредные привычки родителей, особенно матери; неблагоприятные жилищно-бытовые условия; низкий образовательный уровень родителей, семейная наследственная отягощенность) и биологические факторы (смерть другого ребенка в семье от СВСМ, особенно одного из близнецов; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у матери; отягощенное течение беременности; неонатальная патология: рождение ребенка с очень крупной или малой мас-

сой тела, асфиксия, приступы апноэ во время сна, частые инфекции).

При выявлении суммы баллов более 70 ребенок относится к группе риска по развитию СВСМ, а при более 100 — к группе высокого риска.

И. А. Кельмансон предложил ретроспективный алгоритм, который может служить вспомогательным методом диагностики и помочь при междисциплинарном анализе случаев смерти детей, подозрительных на СВСМ [8]. Таблица, включающая 6 клинических и 12 морфологических признаков, позволяет разграничить случаи СВСМ и скоропостижной смерти от жизнеугрожающих заболеваний (табл. 2).

При набранной сумме баллов менее 5 вероятность СВСМ очень высока, а вероятность скоропостижной смерти в результате жизнеугрожающего заболевания очень мала; от 5 до 24 — вероятность СВСМ высока, жизнеугрожающего заболевания — мала; 25—44 — вероятность СВСМ низкая, жизнеугрожающего заболевания — высокая; 45 и более баллов —

Таблица 2

Вычислительная таблица для распознавания случаев СВСМ

Признак	Градация	Балл
<b>Клинические данные</b>		
Осмотр педиатром ребенка в течение 2 нед до смерти	Нет	0
	За 2 сут до смерти и позже	2
	За 1 сут до смерти и раньше	10
Клинический диагноз за 2 нед до смерти	Орви	7
	Экзантемные инфекции	10
	Кишечные инфекции	6
	Пневмония	8
Неотложный вызов педиатра за 1 сут до смерти		13
Симптомы и признаки за 1 сут до смерти	Катаральные явления	4
	Диарея	5
	Рвота и срыгивания	4
	Немотивированное беспокойство	4
	Крик	3
	Отсутствие аппетита	6
	Вялость	6
	Судороги	7
Температура у ребенка за 1 сут до смерти	Сыпь	9
	Нормальная или измерение не требовалось	0
	Менее 37,5°C	6
Назначение ребенку лекарств за 1 сут до смерти	37,5°C и выше	13
	Жаропонижающие	10
	Антибиотики и/или сульфаниламиды	15
	Противосудорожные	7
	Аналептики	14
<b>Данные вскрытия</b>		
Признаки пониженного питания		4
Серый колорит кожи		2
Слабо выраженные трупные пятна		2
Свернувшаяся кровь в полостях сердца и крупных сосудах		4
Кровоизлияния в мозг		5
Признаки пневмонии	Отсутствуют	0
	Односторонняя с вовлечением одного сегмента	2
	Диффузное или двустороннее поражение	8
Характер пневмонического экссудата	Отсутствует	0
	Серозный	4
	Гнойный или геморрагический	13
Тонзиллит		6
Энтерит/колит		9
Акцидентальная трансформация тимуса		4
Кровоизлияния в надпочечники		4
Высев патогенных возбудителей из крови		4

вероятность СВСМ очень мала, жизнеугрожающего заболевания — очень высока.

Причины внезапной смерти младенцев в 85% случаев остаются невыясненными даже после детального патологоанатомического исследования. Морфологические находки, выявляемые у погибших детей, однотипны и характерны для картины «острой смерти»: на вскрытии отмечают относительно хорошее физическое развитие ребенка, цианоз губ и ногтей, кровянистую жидкость в носовых ходах, отек легких, петехиальные кровоизлияния в капсуле тимуса, эпикарде, под висцеральной плеврой; крупный тимус, часто занимающий все переднее средостение; маленькие, плоские и тонкие надпочечники; отек и набухание головного мозга. Кроме того, ряд признаков косвенно отражают нарушение естественного хода процессов тканевой дифференцировки, роста и регрессии [4]:

- наличие стигм дизэмбриогенеза (неправильная форма черепа, гипертелоризм, дисплазия мочки уха, короткая шея, низкорасположенный пупок и др. с частотой от 14 до 24%);

- при исследовании надпочечников выявлены изменения, характеризующие компенсаторно-гиперпластические процессы: аденоматозные разрастания, гигантские клетки в фетальной коре. По размерам надпочечники соответствуют возрастной норме или уменьшены, вокруг них персистирует бурый жир. Косвенным признаком сниженной секреторной активности надпочечников является увеличение содержания липидов и холестерина в трабекулярных клетках и снижение содержания РНК и сульфгидрильных групп в этих клетках;

- в печени — очаги экстремедуллярного кроветворения;

- нарушение миелинизации и глиоз ствола головного мозга;

- множественные петехии под эпикардом, плеврой, капсулой тимуса;

- гиперплазия мышечного слоя сосудов среднего и малого калибра в малом круге кровообращения и гипертрофия миокарда правого желудочка;

- в легких — признаки незрелости сурфактанта, очаговые лимфоидные инфильтраты, очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния;

- лимфоидные органы нормальны или гиперплазированы.

Ряд авторов указывают на увеличение массы тимуса за счет коркового слоя при СВСМ. Однако результаты проведенных исследований не свидетельствовали о специфичности этого признака для детей, погибших с диагнозом синдрома внезапной смерти [4, 12, 23]. Большой тимус — частое и естественное явление у детей раннего возраста, а существующие стандарты массы и размеров этого органа, основанные на данных патологоанатомических исследований детей, которые погибли вследствие тяжело протекавших заболеваний с инволютивными изменениями в вилочковой железе, могут быть заведомо заниженными и не являются вполне обоснованными [4, 8, 20].

К признакам, косвенно подтверждающим СВДС, относятся гипо- или паратрофия детей, обнаружение полнокровия внутренних органов и мелкоточечных кровоизлияний в серозных оболочках, тимомегалия, гиперплазия лимфоидных органов и структур, гипоплазия надпочечников, гипертрофия миокарда правого желудочка. Большинство из них не являются специфическими и свидетельствуют об остро наступившей гипоксии жизненно важных органов или о неблагоприятном фоновом состоянии нейроиммунно-эндокринной системы, отвечающей за реактивность организма [29].

Поиск определенных, в том числе количественных морфологических признаков СВСМ заставляет исследователей обратить пристальное внимание на состояние сердца.

При внутреннем исследовании обращает на себя внимание жидкое состояние трупной крови темно-красного цвета с расширенным правым желудочком сердца. Более чем в половине случаев обнаруживаются мелкоточечные кровоизлияния в плевре, перикарде и эпикарде. Как правило, выявляются пустые прямая кишка и мочевого пузыря, присутствие в желудке большого количества свернувшегося молока или другой пищи. Тимус чаще всего увеличен, имеет дольчатое строение, окружен тонкой капсулой с хорошо развитой сосудистой сетью. Под капсулой, особенно ниже уровня ключиц, могут обнаруживаться точечные кровоизлияния. Все лимфоидные органы либо нормального размера, либо увеличены. Надпочечники преимущественно уменьшены или соответствуют норме, в их коре и капсуле могут встречаться аденомы — очаги гиперплазии коркового вещества. Масса гипофиза снижена [3, 14].

Микроскопические признаки непостоянны и могут включать единичные фокусы фибриноидного некроза гортани и трахеи или фокальное интраэпителиальное воспаление этих органов. В легких выявляют небольшие участки ателектаза и эмфиземы, выраженный отек, а также очаговые интерстициальные лимфоидные инфильтраты, часто ассоциированные с бронхами (бронхоассоциированная лимфоидная ткань), очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния и очаговый острый или подострый бронхиолит, иногда спазм бронхов. Особое внимание обращают на гипертрофию правого желудочка сердца и утолщение стенок артерий малого круга кровообращения за счет гиперплазии мышечного слоя. В печени нередко обнаруживают очаги экстремедуллярного кроветворения, а вокруг надпочечников — очаги персистирующего бурого жира, с уменьшением в органе ширины пучковой зоны и объема эпинефроцитов. Корковое и мозговое вещество в тимусе хорошо дифференцируются без признаков акцидентальной трансформации. При этом нередко отмечается тимомегалия за счет увеличения клеток коркового слоя. В стволе головного мозга обнаруживают венозное полнокровие, отек, иногда следы перинатальных повреждений в виде небольшой гидроцефалии, бурого окрашивания оболочек гемосидерином и признаки глиоза. В гипофизе наблюдается уменьшение количества базофильных клеток

и объема их ядер, что обычно сочетается с его гипопункцией. В паренхиматозных органах выявляются различные по выраженности дистрофические изменения [7, 8, 23]. Исследования кардиальных механизмов танатогенеза продолжаются.

Интраторакальные петехии являются характерной находкой в большинстве случаев СВСМ, имеют тенденцию быть более многочисленными, чем при смерти от других причин, включая смерть при механической асфиксии. Локализация и распределение петехий предполагают, что в их происхождении играет роль отрицательное внутригрудное давление. Обструкция верхних дыхательных путей является конечным механизмом в большинстве случаев СВСМ. Однако исследование Национального института детской патологии и болезней человека (США, 1979) смогло подтвердить только 3 достоверно частые находки при СВСМ, являющиеся вероятными маркерами тканевой гипоксии, — персистирование бурого жира вокруг надпочечников, эритробластоз печени и глиоз ствола головного мозга [23].

Признавая правомерность диагноза СВСМ, учитывая данные международной статистики, следует отметить, что в клинической практике в последнее время наметилась тенденция к гипердиагностике данного синдрома.

Механизмы СВСМ до сих пор остаются сложными и плохо изученными и носят характер рабочих гипотез, однако их основой являются остановка сердца или дыхания [8, 22, 31].

Фактором, предрасполагающим к указанным нарушениям, является незрелость центральной и вегетативной нервных систем новорожденного, особенно мозжечковых структур, осуществляющих контроль дыхания и артериального давления.

Ряд исследователей отмечают изменения со стороны ЦНС при СВСМ: замедленное созревание головного мозга, реактивный глиоз продолговатого мозга в области дыхательного центра, признаки субкортикальной лейкомаляции и нарушение миелинизации ствола мозга, «диспропорционально быстрый» рост мозга в первые месяцы жизни, оказывающий неблагоприятное влияние на нервную регуляцию дыхания и сердечной деятельности [3, 5, 8, 20, 23, 29].

Таким образом, современные патофизиологические теории, пытающиеся объяснить внезапную младенческую смерть, сводятся к следующим: 1) гипотеза апноэ; 2) синдром удлиненного интервала Q—T; 3) снижение перфузии ствола мозга; 4) нарушение реакции пробуждения и «хватательное» дыхание; 5) врожденная гипертрофия миокарда.

Другие гипотезы исходят из избытка эндогенных наркотических веществ — эндорфинов, дефекта бета-окисления жирных кислот, задержки созревания кардиореспираторного контроля со стороны ЦНС. Для объяснения танатогенеза СВСМ уделяется внимание респираторным механизмам в виде различных форм апноэ, включая обструктивные формы, и кардиальным механизмам в виде нарушения сердечного ритма вследствие изменений в проводящей системе и дисбаланса его автономной регуляции, а также синдрома удлиненного интервала Q—T [10, 14, 23].

Клинически кардиальная теория представляется одной из наиболее обоснованных, учитывая высокую частоту обнаружения признаков электрической нестабильности миокарда у детей, перенесших жизнеугрожающие состояния и в дальнейшем умерших от синдрома внезапной смерти [5, 11, 22, 27, 31]. Исследования V. Wynn и D. Southall показали, что среди детей первого года жизни можно выявить подгруппу с нарушенной адаптацией длительности реполяризации миокарда желудочков к частоте сердечного ритма, вследствие чего прирост частоты сердечных сокращений сопровождается более удлиненным интервалом Q—T на ЭКГ [цит. по 4]. В рамках кардиальной теории имеется немало морфологических работ, посвященных изучению патологической анатомии проводящей системы сердца у детей [8, 15, 27, 32].

Однако патологоанатомические изменения сократительного миокарда как в целом, так и в каждом отделе сердца, структурные изменения изолированных «рабочих» кардиомиоцитов остаются малоизученными. Отсутствуют исследования, основанные на комплексном математическом анализе результатов, способствующие улучшению морфологической диагностики синдрома и позволяющие проследить кардиоморфогенез при СВСМ в возрастном аспекте.

Отмечаются также биохимические изменения с повышением в крови общего уровня белков, аминокислот и инсулина: недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы с избыточным накоплением гликогена в печени, приводящим к смертельной гипогликемии; существенное повышение метаболитов допамина и серотонина в ликворе детей, погибших от СВСМ, которое, по мнению авторов, приводит к кардиореспираторным нарушениям и внезапной смерти. Недостаточность ацетил-КоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи, ведущая к нарушению метаболизма жирных кислот и клинически проявляющаяся как гипогликемия, Рейеподобный синдром или СВСМ [5, 8, 17].

К механизмам танатогенеза при СВСМ относят и синдром иммунно-эндокринной дисфункции с увеличением тимуса (тимомегалия) за счет коркового слоя, снижением массы надпочечников за счет уменьшения ширины пучковой зоны и объема клеток, снижением массы гипофиза с уменьшением количества базофильных клеток и объема их ядер, что обычно сочетается с гипопункцией этих органов [3, 13].

В ряде работ отмечают, что *Status thymicolymphaticus* как особое состояние не существует, в других — указывают на его наличие при СВСМ в 40,4% случаев [6, 8]. Описанные изменения тимуса и надпочечников определяются как эндокринопатия и в МКБ-10 фигурируют под термином «полигландулярная дисфункция» (E 31.0).

Существуют лишь единичные исследования по функциональной морфологии эндокринных органов при СВСМ, однако связь между изменениями надпочечников, тимуса и гипофиза в них не изучалась [3, 6]. В более поздних исследованиях изменения эндокринной системы при СВСМ не рассматриваются.

Малочисленны исследования в области генетической дисфункции и СВСМ. Выявлены мутации генов,



которые ассоциированы с высокой вероятностью возникновения внезапной смерти — бета-миозина тяжелых цепей, миозинсвязывающего С-белка, альфа-тропомиозина и тропонина Т [27].

Агентство Рейтер сообщает, что выявлена генетическая мутация, которая имеет отношение к одной из форм СВСМ. Доктор Dietrich A. Stephan из Национального института исследований генома США считает, что это позволит многим семьям заблаговременно принять меры, чтобы избежать смерти их детей.

СВСМ в сочетании с дисгенезией яичек распространен среди сообщества Belleville Amish на юго-востоке штата Пенсильвания, США. Исследователи обнаружили специфическое повреждение генетического аппарата, характерное для этого синдрома. Ученые считают, что молекулярно-генетическое исследование должно быть проведено всем детям с периодическими расстройствами дыхания и характерным криком, напоминающим «козлиный» [26].

Таким образом, ни одна гипотеза в отдельности не может объяснить причины возникновения СВСМ. Большинство исследователей придерживаются мнения о полиэтиологичной, многофакторной природе СВСМ, развивающегося на фоне повышенной чувствительности, связанной с незрелостью нервной, эндокринной и иммунной систем [1, 4, 8, 10, 13].

Большое число теорий и гипотез, объясняющих причины возникновения СВСМ, подчеркивают его неясность. Основная часть теорий сводится к выявлению либо пускового механизма, приводящего к внезапной смерти (вирусы, прививки, апноэ, желудочно-пищеводный рефлюкс, нарушения сердечного ритма и др.), либо к выяснению особенностей организма (врожденные, генетические, фоновые состояния), предрасполагающих к появлению СВСМ. Однако чаще всего истинная причина смерти остается невыясненной. Поэтому крайне важными являются дальнейшие поиски точных морфометрических признаков для верификации диагноза СВСМ, поскольку решение этих вопросов будет иметь не только теоретическое, но и важное практическое значение, что позволит повысить эффективность ранней диагностики жизнеугрожающих состояний и дальнейшей профилактики СВСМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас здоровья в Европе / Под ред. А. Г. Волкова. — М., 2004.
2. Асадов Д. А., Яркулов А. Б., Ахмедова Д. И. // *Педиатрия*. — 1999. — № 1. — С. 10—15.
3. Бочкарева А. К. // *Педиатрия. Журн. им. Сперанского*. — 1998. — № 3. — С. 69—73.
4. Воронцов И. М., Кельмансон И. А., Цинзерлинг А. В. *Синдром внезапной смерти грудных детей*. — СПб., 1997.
5. Гиясов З. А. *Судебно-медицинская характеристика причин детской смертности в Узбекистане: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.* — Ташкент, 1995.
6. Григорьев К. Н. // *Мед. помощь*. — 2001. — № 5. — С. 33—37.
7. Демьянова Т. Г., Румянцев А. Г., Авдеева Т. Г. и др. // *Рос. педиатрич. журн.* — 2005. — № 2. — С. 22—26.

8. Кельмансон И. А. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. — 1996. — № 1. — С. 50—54.

9. Непомнящая В. А. *Эпидемиология и профилактика синдрома внезапной смерти у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Донецк, 2005.

10. Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Яцык Г. В. и др. // *Пульмонология*. — 2002. — № 5. — С. 6—9.

11. Нурмухаметова Е. // *Рус. мед. журн.* — 1997. — Т. 5, № 3. — С. 162—163.

12. Таточенко В. К., Стерлигов Л. А., Гольберг Н. Д. // *Вопр. охраны материнства и детства*. — 1988. — № 1. — С. 19—21.

13. Цибель Б. Н., Бочкарева А. К. // *Арх. патологии*. — 1998. — Т. 60, № 2. — С. 23—27.

14. Школьникова М. А. *Диагностика и лечение жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма в детском возрасте*. — М., 2001.

15. Школьникова М. А. *Синдром удлинённого интервала Q—T*. — М., 2001. — С. 9—46.

16. Школьникова М. А., Кравцова Л. А. *Синдром внезапной смерти детей грудного возраста*. — М., 2004.

17. Beckwith J. B. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2003. — Vol. 157. — P. 286—290.

18. Dwyer T., Ponsonby A., Newman N. N., Gibbons L. E. // *Lancet*. — 1995. — Vol. 337, № 5. — P. 1244—1247.

19. Glasgow J. F., Thompson A. J., Ingram P. J. // *Ulster Med. J.* — 2006. — Vol. 75, № 1. — P. 65—71.

20. Goldwater P. N. // *Arch. Dis. Child.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1095—1100.

21. Guillemainault C., Ariagno A., Korobkin R., et al. // *Pediatrics*. — 1989. — Vol. 64, № 6. — P. 882—891.

22. Guillemainault C. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1988. — Vol. 533. — P. 359—367.

23. Valdes-Dapena M., McFeeley P. A., Hoffman H. J., et al. *Histopathology Atlas for the Sudden Infant Death Syndrome*. — Washington, 1993.

24. Ho S. Y., Anderson R. H. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1988. — Vol. 533. — P. 176—190.

25. James T. // *Am. J. Cardiol.* — 1968. — Vol. 22, № 4. — P. 479—506.

26. Krous H. F., Byard R. W. // *Illinois Child Welfare*. — 2004. — Vol. 1. — P. 51—66.

27. Matturri L., Ottaviani G., Ramos S. G., Rossi L. // *Cardiovasc. Pathol.* — 2000. — Vol. 9, № 3. — P. 137—145.

28. Morley C. J., Thornton A. J., Cole T. J., et al. // *Arch. Dis. Child.* — 1991. — Vol. 66, № 3. — P. 100—106.

29. Oehmichen M., Wullen B., Zilles K., Saternus K. S. // *Acta Neuropathol.* — 1989. — Vol. 78, № 4. — P. 404—410.

30. Pelletier-Leroy B., Nombalais M. F., Verriole V., Mouzard A. // *Arch. Pediatr.* — 1995. — Vol. 2, № 10. — P. 965—972.

31. Schwarts P. J., Priori S. G., Dumaine R., et al. // *HFJM*. — 2000. — Vol. 343. — P. 262—267.

32. Valdes-Dapena M., Gilbert-Barnes E. // *Pediatr. Pathol. Molec. Med.* — 2002. — № 21. — P. 195—211.

33. Willinger M. // *Pediatr. Ann.* — 1995. — Vol. 24, № 7. — P. 358—364.

Поступила 03.10.11.

## SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME

L. A. Karatayeva

**Key words:** sudden infant death syndrome, life threatening diseases, morphometric signs.

### Адрес для корреспонденции:

Каратаева Лола Абдуллаевна.  
Ташкентский медицинский педиатрический институт.  
100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишомоль, 223;  
сл. тел. (99871) 262-33-14.



А. Н. ОСМОЛОВСКИЙ, Л. В. БАБЕНКОВА

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Витебский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить вклад полной атриовентрикулярной блокады в развитие гемодинамических нарушений при инфаркте миокарда нижней локализации.

**Материал и методы.** Обследован 81 пациент с инфарктом миокарда нижней локализации с зубцом Q, осложненным полной атриовентрикулярной блокадой. Оценивали длительность существования и частоту замещающего ритма во время блокады. Всем пациентам в 1-е сутки заболевания выполняли ультразвуковое исследование сердца.

**Результаты.** Продолжительность полной атриовентрикулярной блокады в группах варьировала в широких пределах. Не выявлено прямой связи появления атриовентрикулярной блокады с развитием острой сердечной недостаточности. У пациентов с нарушениями гемодинамики и без явлений острой сердечной недостаточности частота желудочковых сокращений в период полной атриовентрикулярной блокады в среднем не отличалась. Во время проведения электрокардиостимуляции у лиц с острой правожелудочковой недостаточностью по мере увеличения частоты сердечных сокращений на фоне искусственного управления ритмом сердца наблюдалось увеличение сердечного индекса. У пациентов с признаками острой левожелудочковой недостаточности временное управление ритмом сердца не привело к существенной динамике показателей сердечного индекса.

**Заключение.** Полная атриовентрикулярная блокада у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации не является причиной гемодинамических расстройств. Перфузия органов и тканей нарушается за счет невозможности естественного компенсаторного учащения ритма сердца.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, полная атриовентрикулярная блокада.

Частота возникновения полной атриовентрикулярной блокады при остром инфаркте миокарда составляет 8—12% [1, 2]. Полная поперечная блокада сердца у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации в большинстве случаев является преходящей, продолжительностью от нескольких минут до 3—7 сут и лишь в единичных случаях приобретает постоянный характер, требующий имплантации искусственного водителя ритма [1, 2].

При инфаркте миокарда нижней локализации полная атриовентрикулярная блокада практически всегда происходит на уровне атриовентрикулярного узла (проксимальный тип) и благодаря достаточно высокой частоте замещающего ритма из атриовентрикулярного соединения не приводит к серьезным нарушениям гемодинамики [1]. Вместе с тем в ряде случаев развитие полной атриовентрикулярной блокады в острый период инфаркта миокарда сопровождается выраженными нарушениями перфузии органов

и тканей: снижением артериального давления (АД), уменьшением сердечного индекса, появлением застоя в малом круге кровообращения.

Цель настоящей работы — оценить вклад полной атриовентрикулярной блокады в развитие гемодинамических нарушений при инфаркте миокарда нижней локализации.

### Материал и методы

Обследован 81 пациент с инфарктом миокарда нижней локализации с зубцом Q, осложненным полной атриовентрикулярной блокадой. Все больные поступали в стационар в 1-е сутки развития инфаркта миокарда, атриовентрикулярная блокада наблюдалась у каждого из них не менее 30 мин. В зависимости от состояния гемодинамики пациентов разделили на 2 группы. Первую группу составили 64 человека (43 мужчины и 21 женщина в возрасте от 54 до 78 лет, средний возраст —  $62,8 \pm 2,6$  года) с явлениями гипоперфузии (гипотензия с систолическим АД (САД), не превышающим 100 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ)  $\leq 2,2$  л/мин·м<sup>2</sup>) и/или с застойными явлениями в легких по рентгенограмме, сопровождающимися клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности 2-го класса и выше по Killip. Во 2-ю группу вошли 17 пациентов (12 мужчин и 5 женщин в возрасте от 56 до 75 лет, средний возраст —  $65,2 \pm 1,8$  года) без признаков острой сердечной недостаточности с САД не менее 105 мм рт. ст. и отсутствием застоя в легких при рентгенографии грудной клетки.

У всех больных оценивали частоту замещающего ритма во время блокады, длительность существования атриовентрикулярной блокады. Всем пациентам в 1-е сутки заболевания выполняли УЗИ сердца. Измеряли переднезадний размер левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (ЛЖд), поперечный размер правого желудочка (ДПЖ), толщину миокарда задней стенки (ТЗС) ЛЖ и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ определяли в двухмерном режиме методом Симпсона. Локальную сократимость оценивали с помощью индекса локальной сократимости (ИЛС) и площади поражения миокарда (ППМ) ЛЖ в процентном отношении (количество сегментов миокарда с нарушенной кинетикой, деленное на общее число сегментов ЛЖ).

У всех обследованных 1-й группы в связи с полной атриовентрикулярной блокадой и нарушениями гемодинамики по жизненным показаниям проводили временную трансвенозную эндокардиальную стимуляцию сердца.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакета программ Excel. Результаты исследования представлены в виде среднего значения (М)  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения (m). Сравнительный анализ частоты появления при-

знаков проводили методом  $\chi^2$ . Средние величины сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При сравнении частоты замещающего ритма в обеих группах существенных различий не выявлено. Во всех случаях регистрировали замещающий ритм атриовентрикулярного соединения со средней частотой желудочкового ритма  $40,4 \pm 2,2$  уд./мин и  $42,6 \pm 3,4$  уд./мин у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ( $P > 0,05$ ).

Продолжительность существования полной атриовентрикулярной блокады в обследованных группах составила от 30 мин до 10 сут. Наиболее длительные атриовентрикулярные блокады регистрировали в 1-й группе: у 49 (76,6%) больных с нарушениями гемодинамики продолжительность полной атриовентрикулярной блокады превысила 1 сут. Во 2-й группе длительные блокады выявлены у 6 (35,3%) человек ( $P < 0,01$ ).

Анализ данных УЗИ показал, что у пациентов 1-й группы зона нарушений локальной сократимости миокарда была достоверно больше, чем во 2-й группе (табл. 1).

У больных 1-й группы ППМ ЛЖ в среднем составила  $41,4 \pm 1,9\%$ , во 2-й —  $28,4 \pm 2,2\%$  ( $P < 0,005$ ). Соответственно ИЛС миокарда ЛЖ был больше у пациентов с нарушениями гемодинамики, составив в среднем  $1,71 \pm 0,07$ , у лиц без симптомов острой сердечной недостаточности —  $1,59 \pm 0,06$  ( $P < 0,01$ ).

Более обширная ППМ в 1-й группе приводила к более низким значениям ФВ ЛЖ по сравнению со 2-й группой ( $39,8 \pm 1,9\%$  и  $51,6 \pm 2,1\%$  соответственно,  $P < 0,005$ ). Размер полости и толщина миокарда ЛЖ в сравниваемых группах были примерно одинаковы и достоверных отличий не имели. При измерении правых камер сердца выявлено, что у пациентов в 1-й группе ДПЖ был больше, чем во 2-й группе ( $28,4 \pm 0,6$  мм и  $25,2 \pm 0,8$  мм соответственно,  $P < 0,05$ ).

Данные литературы свидетельствуют о более частом развитии полных атриовентрикулярных блокад у лиц с инфарктом миокарда нижней локализации [2, 3].

Таблица 1

#### Эхокардиографические показатели у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации, осложненным полной атриовентрикулярной блокадой

Эхокардиографические показатели	1-я группа	2-я группа
ЛЖд, мм	$55,1 \pm 1,4$	$53,8 \pm 1,6$
ФВ, % (режим В)	$39,8 \pm 1,9$	$51,6 \pm 2,1^{***}$
ТЗСЛЖ, мм	$10,2 \pm 0,7$	$10,1 \pm 0,4$
ТМЖП	$10,8 \pm 0,1$	$10,7 \pm 0,3$
ДПЖ, мм	$28,4 \pm 0,6$	$25,2 \pm 0,8^*$
ДЛП, мм	$37,2 \pm 1,1$	$36,8 \pm 0,9$
ИЛС	$1,71 \pm 0,07$	$1,59 \pm 0,06^{**}$
ППМ, %	$41,4 \pm 1,9$	$28,4 \pm 2,2^{***}$

Примечание. ДЛП — поперечный размер левого предсердия. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,005$ .

Отмечено, что при этом течение заболевания сопровождается гемодинамическими нарушениями, а его прогноз существенно ухудшается [4]. Полная атриовентрикулярная блокада в острый период инфаркта миокарда ухудшает не только ближайший, но и отдаленный прогноз [1]. Регистрировали увеличение летальности через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с атриовентрикулярными блокадами II и III степени, возникшими в острый период заболевания.

Настоящее исследование не выявило прямой связи появления атриовентрикулярной блокады с развитием острой сердечной недостаточности. У пациентов с нарушениями гемодинамики и без явлений острой сердечной недостаточности частота желудочковых сокращений в период полной атриовентрикулярной блокады в среднем не отличалась. На основании этого можно думать, что нарушения гемодинамики при развитии полной атриовентрикулярной блокады при инфаркте миокарда нижней локализации обусловлены изменением функции правого и/или левого желудочков, а не брадикардией во время блокады. Об этом свидетельствуют данные УЗИ и гемодинамические показатели. У пациентов 1-й группы ППМ ЛЖ была достоверно больше, чем у лиц без острой сердечной недостаточности.

Распространенное повреждение ЛЖ у больных с нарушениями гемодинамики приводило к более существенному снижению ФВ ЛЖ, что создавало предпосылки для развития острой левожелудочковой недостаточности. Гипотензия у лиц с атриовентрикулярной блокадой, по данным настоящего исследования, являлась проявлением острой правожелудочковой недостаточности.

Следует отметить, что в 1-й группе пациентов с острой правожелудочковой недостаточностью было значительно больше, чем с левожелудочковой. Развитие острой сердечной недостаточности при нижнем инфаркте, осложненном атриовентрикулярной блокадой, может зависеть от уровня тромбоза правой коронарной артерии и от типа коронарного кровотока. Артерия, кровоснабжающая атриовентрикулярный узел, отходит от правой коронарной артерии ниже ветвей, кровоснабжающих правый желудочек [5, 6]. В связи с этим тромбозы, локализованные выше отхождения от правой коронарной артерии латеральной и краевой ветвей правого желудочка, могут привести и к инфаркту правого желудочка с развитием острой сердечной недостаточности и к атриовентрикулярной блокаде.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о зависимости появления гипотензии от уровня окклюзии правой коронарной артерии при атриовентрикулярной блокаде на фоне нижнего инфаркта миокарда. Отмечено, что гипотензии, сопровождающиеся брадиаритмиями, чаще развиваются при проксимальных окклюзиях правой коронарной артерии, в то время как окклюзии срединной трети правой коронарной артерии к падениям АД приводят довольно редко [7]. В случаях, если тромбоз правой коронарной артерии развивается ниже отхождения ветвей, крово-



снабжающих правый желудочек, но выше артерии атриовентрикулярного узла при правом доминантном типе кровотока, атриовентрикулярные блокады могут сопровождаться острой левожелудочковой недостаточностью.

Высокие окклюзии правой коронарной артерии могут привести и к более стойким блокадам, что наблюдалось в данном исследовании у пациентов с нарушениями гемодинамики. Острая левожелудочковая недостаточность в таких случаях может развиваться при окклюзии правой коронарной артерии выше отхождения артерии атриовентрикулярного узла при крайнем правом типе кровообращения и многососудистых поражениях ЛЖ. Такое возможно в случаях развитого коллатерального кровотока и критических стенозах в бассейне левой коронарной артерии, когда окклюзия правой коронарной артерии прекращает ток крови не только к задним сегментам ЛЖ, но и, обедняя коллатеральный кровоток, вызывает ишемию передних сегментов с развитием ишемической дисфункции последних.

В зависимости от нарушений гемодинамики пациентов 1-й группы распределили на подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 43 (67,2%) человека с инфарктом миокарда и признаками острой правожелудочковой недостаточности (отсутствие признаков застоя в легких, низкое САД, высокое центральное венозное давление (ЦВД)), во 2-ю — 21 (32,8%) пациент с выявленным застоем в легких и нормальным САД (табл. 2).

Таблица 2

**Гемодинамические показатели у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации, осложненным полной атриовентрикулярной блокадой**

Гемодинамический показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа
СИ, л/мин·м <sup>2</sup>	1,71±0,08	2,38±0,14
ЦВД, мм рт. ст.	17,2±0,9	10,0±1,1
САД, мм рт. ст.	95,6±4,1	126,8±2,9
ДАД, мм рт. ст.	52,4±5,2	84,3±3,6

Из данных табл. 2 следует, что в 1-й группе преобладали больные с признаками острой правожелудочковой недостаточности (1-я подгруппа;  $P < 0,01$ ). Отсутствие застоя в легких и артериальная гипотензия в этой группе сопровождались высоким ЦВД и гипоперфузией органов и тканей ( $СИ < 2,2$  л/мин·м<sup>2</sup>). Ультразвуковое исследование у пациентов 1-й подгруппы показало высокий поперечный размер правого желудочка (примерно 29,9±0,6 мм), что привело к увеличению данного показателя во всей 1-й группе, и наличие зон дискинезии миокарда правого желудочка. СИ в 1-й подгруппе был значительно ниже нормы, составив в среднем 1,71±0,08 л/мин·м<sup>2</sup>. Во 2-й подгруппе, напротив, его существенное снижение не наблюдалось.

Во время проведения временной трансвенозной эндокардиальной кардиостимуляции в 1-й подгруппе по мере увеличения частоты сердечных сокращений на фоне искусственного управления ритмом сердца наблюдалось увеличение СИ с исходных 1,71±0,08 л/мин·м<sup>2</sup> до 1,98±0,07 ( $P < 0,05$ ).

Во 2-й подгруппе временная трансвенозная эндокардиальная стимуляция сердца не привела к существенной динамике показателей СИ: его средние значения до и на фоне временного искусственного управления ритмом сердца достоверно не различались, составив 2,38±0,14 л/мин·м<sup>2</sup> и 2,47±0,64 л/мин·м<sup>2</sup> соответственно ( $P > 0,05$ ).

Таким образом, нельзя приуменьшать вклад полной атриовентрикулярной блокады у пациентов с нижним инфарктом миокарда в развитие острой сердечной недостаточности.

Развитие острой левожелудочковой или острой правожелудочковой недостаточности сопровождается включением различных компенсаторных механизмов, стремящихся поддержать минутный объем кровообращения и сохранить перфузию органов и тканей. Одним из таких механизмов является частота сердечных сокращений. Развившаяся атриовентрикулярная блокада не дает реализовать данный компенсаторный механизм и частично компенсировать дисфункцию правого или левого желудочков.

В 1-й группе после проведения временной электрокардиостимуляции проявления острой сердечной недостаточности уменьшались в обеих подгруппах. У пациентов с острой правожелудочковой недостаточностью на фоне повышения частоты сердечных сокращений происходило повышение перфузионного давления легочных капилляров и увеличивался СИ, а у лиц с застоем в легких наблюдалось некоторое снижение давления в легочной артерии.

Вероятнее всего, ухудшение прогноза у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации при развитии полной атриовентрикулярной блокады обусловлено невозможностью реализации компенсаторных механизмов за счет увеличения частоты сердечных сокращений.

## Выводы

1. Полная атриовентрикулярная блокада при инфаркте миокарда нижней локализации чаще сопутствует острой правожелудочковой недостаточности.
2. Полная атриовентрикулярная блокада у пациентов с нижним инфарктом миокарда не является причиной гемодинамических расстройств. Перфузия органов и тканей нарушается за счет невозможности естественного компенсаторного учащения ритма сердца.
3. Временная трансвенозная эндокардиальная стимуляция сердца при полной атриовентрикулярной блокаде у пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации позволяет увеличить частоту сердечных сокращений и уменьшить проявления острой сердечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Янушкевичус З. И., Бредикис Ю. Ю., Лукошявичюте А. И., Забела П. В. *Нарушения ритма и проводимости сердца.*— М., 1984.
2. Mavric Z., Zaputovic L., Matana A., et al. // *Am. Heart J.*— 1990.— Vol. 119, № 4.— P. 823—828.
3. Pirzada A. M., Zaman K. S., Mahmood K., et al. // *J. Coll. Physic. Surg. Pak.*— 2009.— Vol. 19, № 5.— P. 269—274.

4. Malla R. R., Sayami A. // *J. Nepal. Med. Assoc.*— 2007.— Vol. 46, № 167.— P. 99—102.
5. Abuin G., Nieponice A., Barcelc A., et al. // *Tex. Heart Inst. J.*— 2009.— Vol. 36, № 1.— P. 8—11.
6. Horan L. G., Flowers N. C. // *Am. Fam. Physic.*— 1999.— Vol. 60.— P. 1727—1734.
7. Goldstein J. A., Lee D. T., Pica M. C., et al. // *Coron. Artery Dis.*— 2005.— Vol. 16, № 5.— P. 265—274.

Поступила 28.10.11.

#### HEMODYNAMIC FEATURES UNDER COMPLETE ATRIOVENTRICULAR HEART BLOCK IN PATIENTS SUFFERING FROM ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A. N. Osmolovsky, L. V. Babenkova

**Objective.** Evaluation of the complete atrioventricular heart block impact on the hemodynamic disorders development under inferior myocardial infarction was the objective of the study.

**Materials and methods.** Eighty one patients suffering from inferior myocardial infarction with Q-wave complicated by complete atrioventricular heart block were examined. The substituting rhythm presence duration and frequency during the block were assessed. Every patient's heart was examined sonographically within the first day of the disease.

**Results.** The complete atrioventricular heart block duration varied in the groups within a wide range. No direct association was revealed between the atrioventricular heart block appearance and the acute heart failure development. The ventricle contractions rate during the period of complete atrioventricular heart block practically did not differ in the patients demonstrating hemodynamic disorders and in those having no manifestations of acute heart failure. While carrying out electrocardiostimulation in patients with acute right ventricle failure the heart index was observed to increase the heart rate increasing on the background of the heart rate artificial management. The heart rhythm management in patients with acute left ventricle failure did not lead to the heart index significant dynamics.

**Conclusion.** Complete atrioventricular heart block in patients with inferior myocardial infarction cannot be considered the cause of the hemodynamic disorders. The organs and tissues perfusion is violated due to the impossibility to increase the heart rhythm frequency naturally.

**Key words:** myocardial infarction, complete atrioventricular heart block.

#### Адрес для корреспонденции:

Осмоловский Александр Николаевич.

Витебский государственный медицинский университет.

210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сп. тел. (8-0212) 24-04-33.

Н. М. ЕРЕМИНА

## СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Изучить состояние сосудодвигательной функции эндотелия и показатели жесткости сосудистой стенки с помощью реовазографических методик у практически здоровых молодых людей и выделить среди них лица с повышенным риском развития артериальной гипертензии.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 120 практически здоровых молодых людей в возрасте от 22 до 32 лет и 45 пациентов с впервые установленной артериальной гипертензией I—II степени. Исследовали эндотелийзависимую реакцию плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией и скорость распространения пульсовой волны методом реовазографии.

**Результаты.** Установлено, что среди практически здоровых молодых людей значительна доля лиц с различными нарушениями вазомоторной функции сосудов (38,33%) и с увеличенной скоростью распространения пульсовой волны (20,84%). Среди них выявлена высокая распространенность факторов риска артериальной гипертензии и установлена достоверная связь между этими обстоятельствами. У 8,33% из обследованных обнаружены и нарушение вазомоторной функции сосудов, и увеличенная скорость распространения пульсовой волны, не отличающиеся от таковых у гипертензивных лиц той же возрастной группы, а также установлено наличие факторов риска развития артериальной гипертензии.

**Заключение.** Применение реографических методик исследования эндотелиальной функции сосудов и скорости распространения пульсовой волны, доступных для массового

использования в амбулаторных условиях, позволяет среди практически здоровых молодых людей выделить группу лиц с нарушением вазомоторной функции и повышенной ригидностью сосудов, которых можно рассматривать как группу повышенного риска развития артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, скорость распространения пульсовой волны, факторы риска, артериальная гипертензия.

Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций, включая образование вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов. Эндотелиальная дисфункция характеризуется, в первую очередь, нарушением вазодилатации, возникновением провоспалительного состояния и повышением протромботических свойств. Нарушение функции эндотелия является первым шагом в процессе атерогенеза, обычно предшествующим появлению изменений в сосудистой стенке [1, 2, 11, 14]. Эндотелиальный дисбаланс инициирует ремоделирование сосудов, приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и ухудшает ее демпфирующие свойства, что находит отражение в увеличении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Поэтому СРПВ служит показателем растяжимости сосудистой стенки. Последние десятилетия ознаменовались накоплением данных о значении артериальной ригидности и повышения СРПВ как сильных независимых предикторов сердечно-сосудистых событий [12, 13].

Для оценки СРПВ и эндотелиальной функции используют неинвазивные ультразвуковые и реографические методы, а также инвазивные коронарные тесты. Ультразвуковые методы основаны на измерении ширины и относительного прироста диаметра артерии на локальном участке, который составляет всего несколько процентов от исходного, что ограничивает

точность и воспроизводимость результатов. Кроме того, данная технология имеет высокую себестоимость [3, 7, 8]. Инвазивные коронарографические методики также дорогостоящи и сложны в проведении. Метод реографии (при условии использования компьютерных технологий и адекватных современных методик) позволяет сделать исследование СРПВ и эндотелиальной функции сосудов менее дорогим и зависимым от навыков персонала, а также, что очень важно, доступным для массового использования в амбулаторных условиях.

Несмотря на то что проведено немало исследований эндотелиальной функции и СРПВ у пациентов с различными формами артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета и другой сосудистой патологией, изучению данных процессов у практически здоровых лиц молодого возраста уделяется недостаточно внимания.

Целью исследования явилось изучение состояния сосудодвигательной функции эндотелия и показателей жесткости сосудистой стенки с помощью реовазографических методик у практически здоровых молодых людей и выделение среди них лиц с повышенным риском развития АГ.

### Материал и методы

В амбулаторных условиях обследовано 120 практически здоровых молодых людей (основная группа) в возрасте от 22 до 32 лет и 45 пациентов того же возраста с впервые установленной АГ I—II степени (контрольная группа). Реографические исследования проводили на отечественном преобразователе с программным обеспечением «Импекард-М».

Исследовали эндотелийзависимую реакцию плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией методом реовазографии. При проведении пробы с реактивной гиперемией на плечо выше реографических электродов на 5 мин накладывали компрессионную манжету, уровень давления в которой превышал систолическое артериальное давление на 50 мм рт. ст., реографические параметры измеряли в покое, через 1, 2 и 3 мин после снятия манжеты. Затем проводили повторное исследование для оценки резерва вазомоторной функции (ВФ).

Относительное изменение максимальной объемной скорости кровенаполнения  $\Delta dz/dt$  на 1-й мин пробы определяли по формуле:

$$\Delta dz/dt = [(dz/dt_1 - dz/dt_{исх.}) / dz/dt_{исх.}] \cdot 100\%,$$

где  $dz/dt_{исх.}$ ,  $dz/dt_1$  — максимальная объемная скорость кровенаполнения в состоянии покоя и через 1 мин после декомпрессии соответственно. Диагностические заключения строились следующим образом [5, 6, 9]:

- при  $\Delta(dz/dt)/dz/dt > 12\%$  — ВФ эндотелия не нарушена;
- при  $\Delta(dz/dt)/dz/dt = (-2/12)\%$  — умеренно выраженное нарушение ВФ эндотелия;
- при  $\Delta(dz/dt)/dz/dt < (-2/-15)\%$  — выраженное нарушение ВФ эндотелия;
- при  $\Delta(dz/dt)/dz/dt < -15\%$  — резко выраженное нарушение ВФ эндотелия.

Для исследования СРПВ использовали реоэнцефалографические электроды: сдвоенный электрод для регистрации реограммы сонной артерии, дистальные электроды — в зоне максимальной пульсации лучевой артерии на запястье. Для оценки СРПВ измеряли расстояние по поверхности тела от электродов в яремной ямке до электродов на запястье и сонной артерии. За длину пути распространения пульсовой волны принимается разность измеренных расстояний. СРПВ рассчитывается как отношение вычисленного расстояния ко времени запаздывания пульсовой волны. За нормальные принимали значения до 10,2 м/с [7, 8, 10].

Результаты исследований обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0. Оценку статистической значимости различий проводили по критериям Стьюдента и Манна—Уитни (с учетом распределения признака), для качественных показателей и оценки влияния признака использован критерий  $\chi^2$ . Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $P \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При пробе с реактивной гиперемией в основной группе 74 (61,67%) человека не имели нарушение ВФ эндотелия, умеренно выраженное нарушение ВФ выявлено у 12 (10,0%) обследованных, выраженное нарушение — у 26 (21,67%), резко выраженное нарушение — у 8 (6,66%). В контрольной группе не обнаружено нарушение ВФ эндотелия только у 7 (15,55%) пациентов, умеренно выраженное нарушение отмечено у 9 (20,0%) человек, выраженное — у 19 (42,22%), резко выраженное — у 10 (22,22%) обследованных (рис. 1).

При оценке резерва (после повторно проведенной пробы) наблюдали аналогичные тенденции соотношения долей лиц с различными состояниями ВФ эндотелия в основной и контрольной группах: 60,83% и 26,67%, 12,5% и 17,78%, 17,5% и 35,55%, 9,17% и 9,17% соответственно (см. рис. 1). Следует отметить, что в контрольной группе при повторной пробе увеличилось число лиц с нормальной ВФ сосудов и уменьшилась доля лиц с различными нарушениями ВФ сосудов, что указывает на наличие у них определенного функционального резерва. Это связано с молодым возрастом пациентов и с начальной стадией заболевания.

На каждой минуте исследования имелись достоверные отличия значений  $\Delta dz/dt$  в сравниваемых группах как в процессе первой, так и повторной пробы (табл. 1).

Средние показатели СРПВ в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной группе (8,77 [7,05; 9,6] м/с и 11,51 [7; 14,3] м/с соответственно,  $P < 0,05$ ). Однако у 25 (20,84%) человек из основной группы они превышали принятую норму. Кроме того, отмечен достаточно высокий процент практически здоровых лиц с различными нарушениями ВФ сосудов — 46 (38,33%) человек. По-видимому, это связано с высокой распространенностью известных факторов риска АГ (наследственность, курение, избыточная масса тела) среди представителей основной груп-



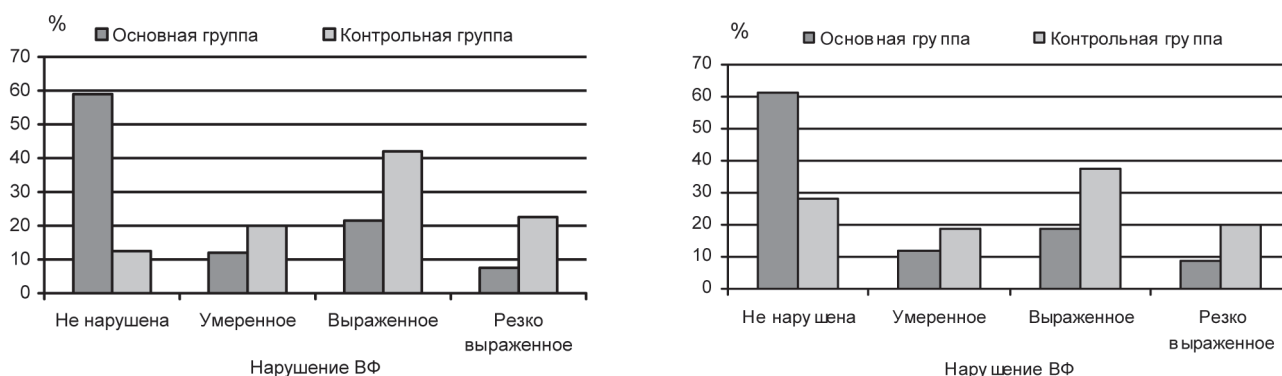


Рис 1. Доля лиц с различным состоянием ВФ эндотелия в группах наблюдения при первой (слева) и повторной (справа) пробах

пы наблюдения [1, 4]. Поэтому был проведен анализ взаимосвязи факторов риска с нарушениями ВФ и ригидности сосудистой стенки в основной группе: в 1-ю группу вошли лица без нарушений ВФ сосудов и СРПВ (59 человек); во 2-ю — лица с нарушением только ВФ сосудов (36 человек); в 3-ю — пациенты с нарушением только СРПВ (15 человек); в 4-ю — обследуемые с нарушением и ВФ сосудов, и СРПВ (10 человек).

В 1-й группе испытуемых доля лиц с отсутствием факторов риска была достоверно большей ( $P < 0,05$ ). По распространенности факторов риска 2-я и 3-я группы занимали промежуточное положение и существенно не различались между собой. Достоверно отличалась 4-я группа, где большая доля (50%) лиц с двумя факторами риска (рис. 2).

Во 2-й группе выделены 3 подгруппы в зависимости от выраженности нарушений ВФ сосудов. Так, у 9 человек с умеренно выраженным нарушением ВФ сосудов 3 пациента имели один фактор риска; из 19 человек с выраженным нарушением у 14 наблюдали факторы риска; все 8 пациентов с резко выраженным нарушением ВФ сосудов имели 1—2 фактора риска. Достоверно подтверждена связь наличия фактора риска с выраженными и резко выраженными нарушениями ВФ сосудов, а также с повышением СРПВ. Средние показатели  $\Delta dz/dt$  и СРПВ в группах наблюдения приведены в табл. 2.

### Выводы

1. Проведенное исследование выявило среди практически здоровых молодых людей значительную

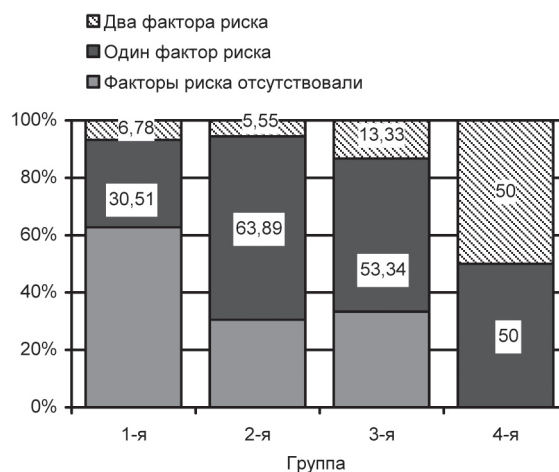


Рис. 2. Уровень отягощенности факторами риска в группах наблюдения (доля лиц)

долю лиц с различными нарушениями вазомоторной функции сосудов (38,33%) и с увеличенной скоростью распространения пульсовой волны (20,84%).

2. Среди практически здоровых молодых лиц, имеющих нарушения сосудодвигательной функции эндотелия и/или показателей жесткости сосудов, установлена высокая распространенность факторов риска артериальной гипертензии.

3. У 8,33% обследованных здоровых людей выявлены и нарушение вазомоторной функции сосудов, и увеличенная скорость распространения пульсовой волны, не отличающиеся от таковых у лиц того же

Таблица 1

Показатели  $\Delta dz/dt$  при проведении пробы с реактивной гиперемией в группах наблюдения Me [25-я; 75-я]

Группа	Проба первая, мин			Проба повторная, мин		
	1 $\Delta(dz/dt)$ , %	2 $\Delta(dz/dt)$ , %	3 $\Delta(dz/dt)$ , %	1 $\Delta(dz/dt)$ , %	2 $\Delta(dz/dt)$ , %	3 $\Delta(dz/dt)$ , %
Основная	15,39 [-3,8; 29,6]	19,53 [3,5; 34,5]	15,12 [-2,9; 32,1]	19,71 [-2,5; 34,9]	15,17 [-5; 30,6]	13,72 [-4,5; 24,6]
Контрольная	-1,39 [-12,6; 2,5]	3,7 [-9,9; 16,4]	5,52 [-9,8; 16,4]	0,76 [-10,9; 7,6]	3,43 [-8,2; 15,2]	2,62 [-13,2; 21]
P	0,000038	0,00028	0,0256	0,000171	0,026	0,036

Таблица 2

Показатели СРПВ и  $\Delta dz/dt$  в группах наблюдения

Группа наблюдения		СРПВ, м/с, Ме [25-я; 75-я]	$\Delta(dz/dt)$ , %, Ме [25-я; 75-я]
Основная	1-я (n=59)	7,52 [6,8; 9,3]*	31,02 [19,5; 36,4]*
	2-я (n=36)	7,50 [7,0; 9,0]*	-10,34 [-13,2; -2,4]
	3-я (n=15)	13,63 [11,4; 14,3]	29,17 [19,2; 37,0]*
	4-я (n=10)	13,46 [11,4; 14,3]	-4,91 [-9,3; -1,3]
Контрольная		11,51 [7; 14,3]	-1,39 [-12,6; 2,5]

\*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе,  $P < 0,001$ .

возраста с артериальной гипертензией, а также у всех этих людей установлено наличие факторов риска развития артериальной гипертензии.

4. Применение реографических методик исследования эндотелиальной функции сосудов и скорости распространения пульсовой волны, доступных для массового использования в амбулаторных условиях, позволяет среди практически здоровых молодых людей выделить группу лиц с нарушением вазомоторной функции и повышенной ригидностью сосудов, которых можно рассматривать как группу повышенного риска развития артериальной гипертензии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бувальцев В. И. // *Международ. мед. журн.*— 2001.— № 3.— С. 202—208.
2. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В. В. Зинчука.— Гродно, 2006.
3. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. // *Кардиология.*— 1998.— Т. 3, № 9.— С. 68—78.
4. Максимович Н. А. // *Здравоохранение.*— 2010.— № 12.— С. 4—7.
5. Полонецкий Л. З., Шанцило Э. Ч. и др. // *Мед. панорама.*— 2004.— № 9.— С. 39—40.
6. Полонецкий Л. З., Полонецкий О. Л. и др. // *Мед. панорама.*— 2005.— № 7.— С. 40—43.
7. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Воробьев А. П. и др. // *Функциональная диагностика.*— 2008.— № 1.— С. 60—64.
8. Сидоренко Г. И., Фролов А. В., Воробьев А. П. и др. // *Кардиология в Беларуси.*— 2009.— № 5.— С. 99—108.
9. Способ оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии реовазографическим методом. Инструкция по применению // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний.*— 2005.— Вып. № 6.— С. 51—55.
10. Способ оценки параметров распространения пульсовой волны реовазографическим методом. Инструкция по применению // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний.*— 2006.— Вып. № 7.— С. 3—26.

11. Brunner H., Cockcroft J., Deanfield J., et al. // *J. Hypertens.*— 2005.— Vol. 113.— P. 657—663.

12. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. // *Stroke.*— 2003.— Vol. 34.— P. 1203—1206.

13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 2588—2605.

14. Luscher T. E. et al. // *Internist.*— 1997.— Vol. 38.— P. 411—419.

Поступила 29.12.11.

#### ENDOTHELIUM VASOMOTION AND VASCULAR WALL RIGIDITY SIGNS IN PRACTICALLY HEALTHY YOUNG ADULTS

N. M. Yeremina

**Objective.** The objective involved studying of the endothelium vasomotion state and vascular wall rigidity signs in practically healthy young adults using rheovasographic methods and identifying persons at high risk for blood hypertension among those adults.

**Materials and methods.** One hundred and twenty practically healthy young adults aged 22 to 32 years and 45 patients with primary blood hypertension grade 1—2 participated in the study. The brachial artery endothelium dependent reaction to the reactive hyperemia test and the pulse wave spreading were studied by the rheovasographic method.

**Results.** The various vasomotion disorders were determined in 38.33% of practically healthy young adults and 20.84% of persons demonstrated an increased rate of the pulse wave spreading. The risk factors for blood hypertension occurred often among those subjects the association between those circumstances being reliable. Both the vasomotion disorders and an increased rate of the pulse wave spreading were found in the examined subjects not differing from hypertensive persons of the same age group. In addition risk factors of blood hypertension development were revealed.

**Conclusion.** Rheographic studying of the endothelium vasomotion and of the rate of the pulse wave spreading available for mass outpatient screening allows separate from the group of practically healthy young adults a group of subjects with the vasomotion disorders and an increased vessel rigidity that may be considered a group at risk for blood hypertension.

**Key words:** endothelium dysfunction.

#### Адрес для корреспонденции:

Еремина Наталья Михайловна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220007, г. Минск, ул. Воронянского, 13; сл. тел. (8-017) 224-21-43.



**А. В. ВОРОБЕЙ, А. М. МАХМУДОВ, О. И. СЕНКЕВИЧ,  
Ф. М. ВЫСОЦКИЙ, В. К. ТИХОН**

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республиканский центр реконструктивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и лазерной хирургии, Минская областная клиническая больница

**Цель исследования.** Определить основные рентгенологические критерии, характерные для болезни Гиршпрунга у взрослых.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных рентгенологических методов исследования у 70 пациентов. Основным рентгенологическим методом является ирригоскопия.

**Результаты.** Рентгенологические признаки болезни Гиршпрунга выявлены у 97% пациентов. Наиболее распространенными являются ректальная (67,1%) и наданальная (21,4%) формы. Мегаколон разной степени выраженности отмечен у всех обследованных. Ректосигмоидный индекс отражает типичную картину при ректальной форме болезни.

**Заключение.** Комплексная оценка данных ирригоскопии у взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга позволяет определить локализацию зоны поражения, степень декомпенсации функции толстой кишки и имеет решающее значение для выбора способа и этапности оперативного лечения.

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга у взрослых, ирригоскопия, аганглиоз, гипоганглиоз, мегаколон.

Болезнь Гиршпрунга (БГ) представляет собой врожденное заболевание, обусловленное отсутствием или дефицитом интрамуральных нервных ганглиев в кишечной стенке. Типичные клинические симптомы у 80—90% пациентов выявляются в период новорожденности, однако при латентном течении диагноз, как причина нарастающего рефрактерного запора, устанавливается в зрелом возрасте [1, 2].

Первый документированный случай БГ у взросло-го описал J. D. Rosin в 1950 г. у 54-летнего мужчины с коротким аганглионарным сегментом [3]. Термин «болезнь Гиршпрунга у взрослых» относят к случаям с подтвержденным диагнозом у пациентов старше 10 лет. Некоторые авторы используют этот термин только по отношению к больным старше 18—19 лет. Возраст может варьировать от 10 до 75 лет. Мужчин среди таких пациентов в 2—3 раза больше, чем женщин. Подавляющее большинство — лица моложе 30 лет. Основное клиническое проявление — длительные нарастающие рефрактерные запоры, которые начались, как правило, в детском возрасте. Почти у всех имеется длительный опыт лечения слабительными и клизмами. Частота дефекации может составлять от одного раза в неделю до одного раза в месяц. Кроме этого могут быть боли в животе в сочетании с пальпируемыми каловыми массами, метеоризм, отсутствие позывов на дефекацию.

Наиболее частой (до 80%) локализацией гипоганглиоза или аганглиоза является прямая кишка [3—5].

Диагностика БГ у взрослых является более трудной задачей, чем у детей. Из рентгенологических методов применяют обзорную рентгенографию брюшной полости, исследование толстой кишки с помощью рентгеноконтрастной клизмы (ирригоскопия), иногда исследование пассажа бариевой взвеси по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). При обзорном исследовании брюшной полости отмечается расширенная и содержащая газ толстая кишка, подчас занимающая всю брюшную полость. Это обуславливает высокое стояние куполов диафрагмы, горизонтальное расположение сердца, нередко с учащенной пульсацией. В сложных случаях, особенно при невозможности выполнения ирригоскопии, показано выполнение компьютерной томографии, которая позволяет оценить диаметр кишки на разных уровнях, определить наличие каловых камней в просвете кишки и внекишечных новообразований. Ирригоскопия применяется как один из основных методов установления диагноза, который позволяет дифференцировать БГ с другими видами хронического колостаза [6, 7].

Для оценки времени транзита контрастного вещества по ЖКТ, изучения моторно-эвакуаторной функции, определения положения и формы всех отделов толстой кишки, их калибра, смещаемости, особенностей гаустрации проводят пассаж бариевой взвеси. При контроле через 24—72 ч, а иногда и позже, как правило, наблюдается накопление контраста над зоной поражения и отсутствие самостоятельного стула, которое ассоциируется с наличием мегаколона и редко — мегаилеумом (при тотальном аганглиозе) [2].

Достоверными признаками БГ при рентгенконтрастном ирригографическом исследовании является суженная зона чаще в дистальных отделах толстой кишки с воронкообразным переходом в более расширенные проксимальные отделы. Конусообразная транзитная зона лучше визуализируется в латеральной проекции. Особенно сложна диагностика короткого ректального (наданальная форма) аганглиоза, а также гипоганглиоза толстой кишки, когда не выявляется классический суженный сегмент, а имеется только зона с обычным диаметром и значительно расширенными вышележащими отделами. В таких случаях внешне обычный диаметр кишки в дистальных отделах толстой кишки следует трактовать как зону относительного сужения в сравнении с вышележащим мегаколоном. Наданальные формы можно выявить с помощью прицельного полипозиционного рентгенологического исследования прямой кишки.

Для более достоверной оценки степени относительного сужения применяют ректосигмоидный индекс, предложенный R. Pochaczewsky в 1975 г. Он представляет собой отношение наибольшего диаметра прямой кишки к наибольшему диаметру сигмовидной кишки. Оба размера измеряют при максимальном наполнении взвесью бария сульфата. При этом



возможно использование различных проекций — переднезадней, боковой и косых. Большая степень достоверности достигается применением разных рентгенологических позиций. Значение менее 0,8 свидетельствует о БГ [9]. Из методики вычисления ректосигмоидного индекса понятно, что его использование корректно только при локализации зоны поражения ниже ректосигмоидного соединения. На рис. 1 показано соотношение диаметров прямой и сигмовидной кишок.

Выделение различных рентгеноморфологических форм БГ у взрослых основывается на анатомической классификации, согласно которой анатомические формы заболевания подразделяются следующим образом:

- наданальная форма, при которой зона поражения локализуется в нижеампулярном отделе прямой кишки;
- ректальная форма — аганглиоз или гипоганглиоз распространяется на всю прямую кишку;
- ректосигмоидная форма — недоразвитие интрамуральных нервных сплетений распространяется не только на всю прямую кишку, но и на часть сигмовидной;
- субтотальная форма — в зону поражения вовлечена часть или вся поперечная ободочная кишка;
- тотальная форма — недоразвитие кишечных сплетений охватывает всю толстую кишку [цит. по 2].

Некоторые авторы выделяют и сегментарную форму болезни, при которой между двумя патологическими сегментами кишки есть нормальный участок или когда дистальнее аганглионарного фрагмента кишки имеется нормально иннервируемая кишка [8].

Кроме определения зоны аганглиоза или гипоганглиоза, при ирригоскопии выделяют еще степень выраженности мегаколон и толщину стенки кишки. Клас-

сифицируют следующие виды хронического расширения кишки проксимальнее зоны поражения: мега-ректум, мегасигма, левосторонний мегаколон, субтотальный мегаколон, тотальный мегаколон, мегаилеум. При длительном течении болезни диаметр кишки может составлять 17—25 см.

### Материал и методы

С 1979 по 2011 г. в Республиканском центре реконструктивной хирургической гастроэнтерологии, колопроктологии и лазерной хирургии (РЦ РХГ, КП и ЛХ) проходили обследование и лечение 70 взрослых пациентов с БГ. Их возраст составил от 14 до 61 года. Для подтверждения диагноза применяли как лучевые методы диагностики, так и аноректальную манометрию, оценку активности ацетилхолинэстеразы в биоптатах слизистой оболочки прямой кишки. В тяжелых случаях использовали трансанальную биопсию прямой кишки. Ректоскопию или колоноскопию применяли при необходимости для оценки слизистой оболочки и биопсии.

Из данных рис. 2 следует, что 65,7% пациентов были моложе 30 лет и лишь 7,1% — старше 50 лет. Среди обследованных преобладали мужчины (56%). По данным различных авторов, доминирование мужского пола отмечено и среди пациентов детского возраста с БГ.

Обзорную рентгенографию брюшной полости, как часть лечебно-диагностического комплекса, проводили без предварительной подготовки больных с подозрением на острую кишечную непроходимость.

Ирригоскопию с двойным контрастированием выполняли всем пациентам с подозрением на БГ. Рентгенологическое исследование толстой кишки начинали с обзорной рентгеноскопии брюшной полости. Контрастную взвесь подавали в кишку небольшими порциями. Заполнять все петли кишок сразу не рекомендуется, поскольку накладываясь друг на друга, они затрудняют выявление аганглионарной зоны. Исследовать кишку нужно в разных проекциях. Зона поражения легче обнаруживается в боковой или полубоковой проекции. Заполнив прямую кишку и все отделы ободочной кишки, оценивали ее функциональное

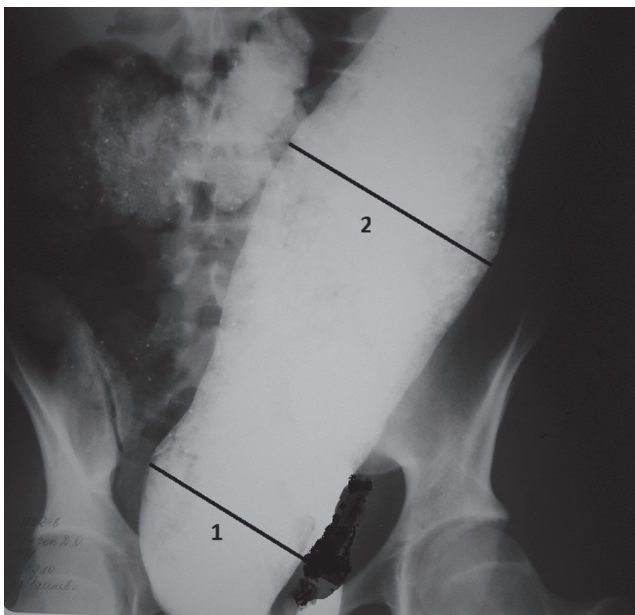


Рис. 1. Определение ректосигмоидного индекса по данным ирригоскопии: 1 — диаметр прямой кишки; 2 — диаметр сигмовидной кишки

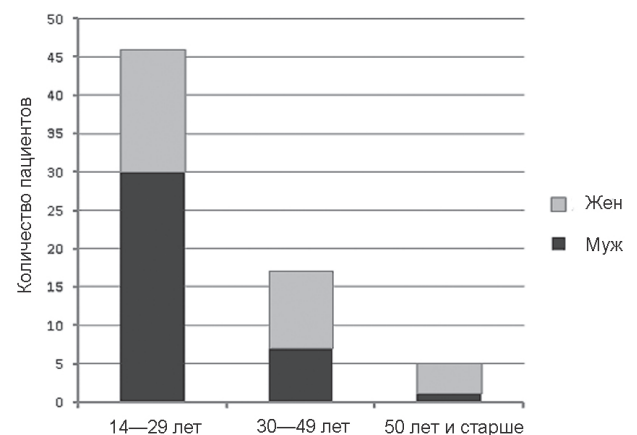


Рис. 2. Распределение взрослых пациентов с БГ

состояние, уровень и степень заполнения, наличие зоны сужения и ее протяженность, степень расширения и удлинения толстой кишки, локализацию непроходимых сегментов, сократительную способность кишки, наличие другой патологии (опухоль, стриктура и т. д.). Двойное контрастирование толстой кишки барием и воздухом позволяет более четко выявить признаки, характерные для БГ [3].

Предварительная подготовка толстой кишки к рентгеноконтрастному исследованию представляет сложную задачу. Она включает диету и очистительные клизмы на 1% растворе натрия хлорида для уменьшения абсорбции, иногда в сочетании с трансанальной фрагментацией и извлечением копролитов жестким ректороманоскопом. Для размягчения каловых камней рекомендуются клизмы с жидким вазелиновым маслом. У некоторых пациентов очистить кишку от каловых масс и копролитов не представляется возможным. Иногда состояние может ухудшаться после очистительных клизм, поскольку введенная в кишку жидкость депонируется и не выходит назад из-за наличия фекаломы в дистальных отделах, которая закрывает просвет кишки как клапан. В результате этого происходит всасывание токсинов и усиление интоксикации, а увеличение объема содержимого кишки приводит к дискомфорту и болевым ощущениям. Поэтому у некоторых пациентов плотные каловые массы и камни удаляли только на операции вместе с резецируемой кишкой.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

*П а ц и е н т к а Б., 17 лет, поступила 01.11.2011 в РЦ РХГ, КП и ЛХ с жалобами на длительные запоры с эпизодами острой непроходимости, периодические боли в животе, вздутие, увеличение живота в объеме. Считает себя больной с самого рождения (со слов матери). С раннего детства проводили лечение: ставили клизмы и давали слабительные. В 14 лет отметила ухудшение, поступила в районную больницу по месту жительства с признаками острой кишечной непроходимости, которая разрешилась консервативно после удаления плотного кала из прямой кишки. Постепенно отмечала усиление запоров, продолжительностью до 1 нед, увеличение живота в объеме, стул — только со слабительными и клизмами. Еще одна госпитализация с непроходимостью — в 16 лет, разрешена консервативно. За последний год были 2 госпитализации по месту жительства с интервалом в 3 мес с признаками кишечной непроходимости, после которых удалось выполнить только частичную трансанальную декомпрессию. После стабилизации направлена в РЦ РХГ, КП и ЛХ. Ирригоскопию выполнили через 3 нед с момента госпитализации после вышеописанной подготовки (рис. 3).*

При заполнении толстой кишки бариевой взвесью заполнились только дистальные отделы, которые значительно расширены.

На рис. 4 представлена прицельная рентгенограмма прямой кишки пациентки Б. в двух проекциях. Четко визуализируется зона сужения (1) с переходом в мегаректум с каловым камнем (2 и 3).



Рис. 3. Ирригограмма от 02.12.11. Пациентка Б., 17 лет: 1 — каловый камень; 2 — мегаколон

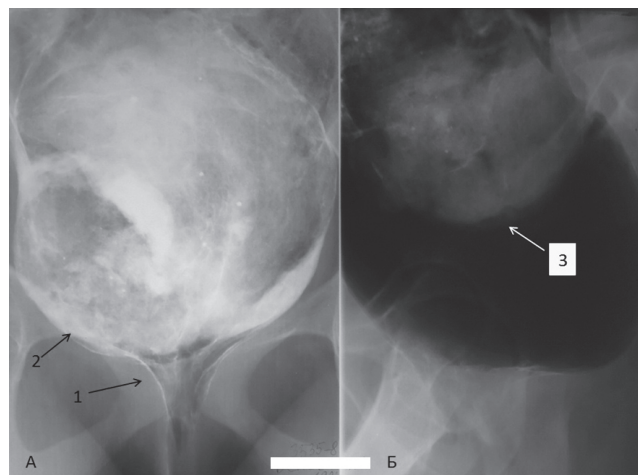


Рис. 4. Прицельные ирригограммы от 02.12.11. Пациентка Б., 17 лет, супраанальная форма БГ: а — прямая проекция (1 — зона аганглиоза, 2 — каловый камень); б — боковая проекция (3 — каловый камень на фоне двойного контрастирования)

Ультракороткие формы БГ (протяженность поражения в дистальном отделе прямой кишки не более 3—4 см) могут длительно протекать субклинически и проявляются, как в данном случае, только после декомпенсации функции толстой кишки.

В данном наблюдении была выполнена радикальная операция по методике, разработанной и запатентованной в Минской областной клинической больнице, — субтотальная колэктомия, мезоректумэктомия, аппендэктомия, цекорезервуарно-анальный аппаратный анастомоз, превентивная петлевая илеостомия. Интраоперационно имелась зона относительного сужения в нижней трети прямой кишки и мегаколон диаметром до 16 см и каловыми камнями в просвете (рис. 5 и 6).

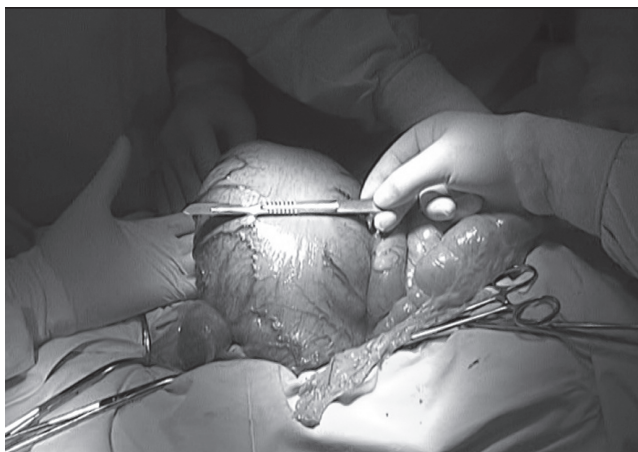


Рис. 5. Интраоперационное фото мегасигмы. Пациентка Б., 17 лет, супраанальная форма БГ



Рис. 6. Макропрепарат после субтотальной колэктомии и мезоректумэктомии: толстая кишка после опорожнения (длина линейки — 30 см). Пациентка Б., 17 лет

### Результаты и обсуждение

Почти у всех пациентов с БГ на обзорных рентгенограммах брюшной полости выявляется повышенная пневматизация ободочной кишки, мегаколон, иногда контуры фекалом, а наличие горизонтальных уровней жидкости свидетельствует о декомпенсации функции толстой кишки (рис. 7).

У некоторых больных наблюдаются признаки кишечной непроходимости. Например, пациент К., 24 года, поступил с диагнозом: БГ? Мегадолихоколон. В анамнезе у него была лапаротомия с разворотом и декомпрессией мегадолихоколона.

Наличие горизонтальных уровней жидкости (чаша Клойбера) при отсутствии признаков перитонита в таких случаях следует рассматривать как следствие длительного хронического процесса. Клиническое состояние при этом более компенсировано, чем при остро развившейся непроходимости. В большинстве таких случаев удается провести трансанальную де-

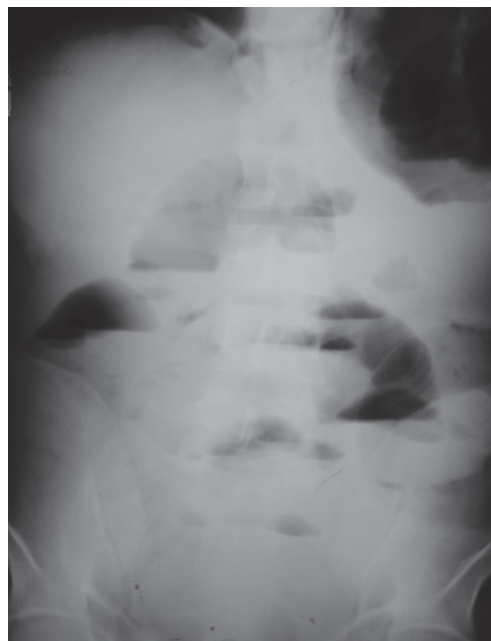


Рис. 7. Обзорная рентгенография брюшной полости. Пациент К., 24 года, БГ, ректальная форма, мегадолихоколон

компрессию после удаления каловых камней и плотных масс из прямой кишки. Для этого иногда приходится применять общую анестезию и колоноскопию.

С признаками острой кишечной непроходимости поступили 4 пациента. Всем успешно выполнена декомпрессия с использованием колоноскопа, что впоследствии позволило провести плановую радикальную операцию. Экстренных оперативных вмешательств в этой группе не было.

При сравнительной оценке рентгенометрических показателей для длинной (ректальная) формы подтвердились закономерности, присущие для БГ (табл. 1). Трактовка рентгенологических данных при ультракороткой (наданальная) форме является затруднительной.

Характерным рентгенологическим признаком БГ является симметричное сужение (абсолютное или относительное) просвета кишки в области аганглионарной зоны. Резкий воронкообразный переход от расширенных проксимальных отделов к нормальной или несколько суженной дистальной части соответствует протяженности пораженного интрамурального сплетения. Контуры суженного сегмента ровные, слегка волнистые, но четкие и прослеживаются на всем

Таблица 1  
Рентгенометрические показатели у пациентов с БГ

Количество наблюдений	Наибольший диаметр прямой кишки, см	Наибольший диаметр сигмовидной кишки, см	Ректосигмоидный индекс
Наданальная форма			
3	8,5±1,32	9,3±2,30	0,93±0,17
Ректальная форма			
11	8,35±3,26	12,20±1,95	0,67±0,21



протяжении. Эластичность от сохранной до ригидности изменяется в зависимости от степени аганглиоза. Форма аганглионарной зоны обычно цилиндрическая или воронкообразная с расширением проксимально. Она лучше выявляется после опорожнения кишки. Расширенные отделы толстой кишки имелись у 100% пациентов, у 68% наблюдалось выраженное ее удлинение. Расширенная зона лишена гаустр, атонична, плохо опорожнялась, с утолщенными складками слизистой оболочки и расширенными межскладочными промежутками. Постепенно в проксимальном направлении уменьшался диаметр кишки, появлялась характерная гаустрация и рельеф слизистой оболочки.

Рентгенологически установить БГ удалось у 68 пациентов.

Из данных табл. 2 следует, что наданальная форма, при которой зона сужения расположена в нижнеампулярном отделе прямой кишки, выявлена у 15 обследованных. Преобладала ректальная форма (зона аганглиоза — вся прямая кишка) — в 67,1% наблюдений, ректосигмоидная форма (пораженная зона включает и часть сигмовидной кишки) имела у 6 пациентов.

Таблица 2

#### Рентгенологические формы БГ у обследованных пациентов

Форма болезни	Количество пациентов, абс. (%)
Наданальная	15 (21,4)
Ректальная	47 (67,1)
Ректосигмоидная	6 (8,6)
Идиопатический мегаколон	2 (2,9)
Всего...	70 (100)

При оценке протяженности расширенных отделов толстой кишки мегасигма выявлена у всех больных, мегаректум — у 15 (21,4%), расширение левых отделов ободочной кишки — у 38 (54,3%), субтотальный мегаколон — у 3 (4,3%), мегаилеум — у 1 (1,4%) пациента. У всех обследованных наблюдалось снижение тонуса толстой кишки, причем и в проксимальных, внешне не расширенных отделах.

На рис. 8 представлена типичная ирригоскопическая картина при наиболее распространенной в этой группе ректальной форме БГ. Четко визуализируется суженная прямая кишка с переходом в транзитную зону и мегаколон.

Таким образом, ирригоскопия с двойным контрастированием является эффективным и доступным методом диагностики. Ее необходимо выполнять всем взрослым пациентам с подозрением на БГ. Комплексная оценка данных ирригоскопии позволяет определить локализацию зоны поражения, степень декомпенсации функции толстой кишки и имеет решающее значение для выбора способа и этапности оперативного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kremer L., Reitsma L., Beninga M. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2006.— Vol. 42.— P. 496—505.

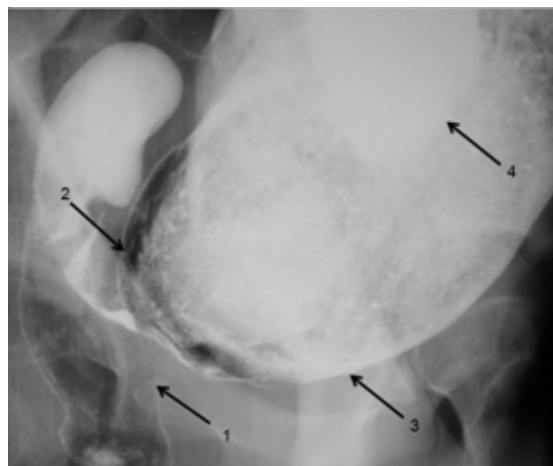


Рис. 8. Ирригограмма. Пациент В., 19 лет, БГ, ректальная форма: 1 — зона относительного сужения (зона гипоаганглиоза); 2 — переходная зона; 3 — мегадолихосигма; 4 — копролит

2. Воробьев Г. И. *Болезнь Гиршпрунга у взрослых: Практическое руководство.*— М., 2009.

3. Rosin J. D., Barger J. A., Waugh J. M. // *Mayo Clin. Proc.*— 1950.— Vol. 25.— P.710—715.

4. Михайлов А. Н. *Лекции по рентгенодиагностике заболеваний пищеварительного тракта (мультимедийное руководство).* В 5 т.— Т 4.— Минск, 2008.— С. 821—1124.

5. Miyamoto M., Egami K., Maeda S., et al. // *J. Nippon. Med. Sci.*— 2005.— Vol. 72, № 2.— P. 113—120.

6. Chen F., Winston J., Jain S., Frankel W. // *Ann. Diagn. Pathol.*— 2006.— Vol. 10.— P. 347—351.

7. Anuras S., Hade J. E., Soffer E. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1984.— Vol. 6.— P. 205—210.

8. Kim H., Kim A., Lee C., et al. // *Radiology.*— 2008.— Vol. 247, № 2.— P. 428—434.

9. Nunez R., Lopez-Alonso M. *Hirschsprung's Disease: Diagnosis and Treatment.*— New York, 2009.

10. Fu C. G., Muto T., Masaki T., Nagava H. // *Gut.*— 1996.— Vol. 39, № 5.— P. 765—767.

Поступила 07.02.12.

#### ADULT'S HIRSCHSPRUNG'S DISEASE ROENTGENOLOGICAL DIAGNOSIS

A. V. Vorobey, A. M. Makhmudov, O. I. Senkevich, F. M. Vysotsky, V. K. Tikhon

**Objective.** Determination of the basic roentgenological criteria characteristic for adult's Hirschsprung's disease was the objective of the study.

**Materials and methods.** Retrospective and prospective analyses of the findings obtained roentgenologically for 70 patients were performed. Irrigoscopy is the major roentgenological investigation technique.

**Results.** Roentgenological signs of Hirschsprung's disease were detected in 97% of patients. The rectal (67.1%) and nadanal (21.4%) forms occurred most often. Megacolons of various severities found in every patient. The recto-sigmoid index reflected the typical features under the disease rectal form.

**Conclusion.** The complex assessment of the irrigoscopic findings determined in adult patients suffering from Hirschsprung's disease allows identify the lesion localization, the colon function failure severity and is decisive for selecting the surgery technique and plan.

**Key words:** adult's Hirschsprung's disease, irrigoscopy, agangliosis, hypogangliosis, megacolon.

#### Адрес для корреспонденции:

Воробей Александр Владимирович  
Белорусская медицинская академия последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;  
сп. тел. (8-017) 292-25-83.



Л. П. ТИТОВ

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ РОСТУ МОЛОДЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии  
Минздрава Республики Беларусь

*Охарактеризованы основные тенденции развития медицинской науки в современном обществе, а также роль качеств и характерных черт личности молодых ученых, влияющих на успехи в науке. Отмечается важность формирования мотивации, стиля научной деятельности, планирования персонального развития, поиска новых решений и направлений. Рассмотрены социальная роль ученого, оценка научной результативности и научное сотрудничество.*

**Ключевые слова:** молодой ученый, личность, мотивация, новые решения, результативность, сотрудничество.

Произведение оптимизма на знание — величина постоянная. Главное делайте все с увлечением: это страшно украшает жизнь.

*Лев Ландау*

Новые концепции и технологии в медицине завтрашнего дня рождаются сегодня в исследовательских лабораториях университетов и научных центров преимущественно благодаря успехам молодежи [10, 22, 25, 27].

Достижения в разных областях науки XIX—XX веков весьма впечатляющи и грандиозны по размаху и глубине. Суммарный эффект результатов научной деятельности в медицине выражается в улучшении качества оказания медицинской помощи людям, увеличении продолжительности жизни (в 2,0—2,5 раза), снижении заболеваемости и смертности, что и обусловило резкий рост популяции человека [20, 28, 29].

Однако в конце XX — начале XXI века в медицине наблюдаются состояние некоторой неопределенности и признаки кризиса [27, 28, 30]. Количество новых лекарственных молекул уменьшается, а затраты на их разработку растут. На многие ранее созданные лекарственные средства завершились или истекают сроки действия патентов, что влечет за собой как снижение сверхдоходов крупных фармкорпораций, так и увеличение расходов на научные исследования [25, 30, 33]. Странам с лимитированным бюджетом в одиночку не по силам разработка и вывод на мировой рынок высокорейтинговых лекарств (затраты на препарат составляют от 500 тыс. до 20 млрд долларов США). Для наглядности можно привести пример разработки и использования в медицине антибактериальных средств. В 70-е годы XX века в обществе и здравоохранении был популярен посыл «наконец-то

с инфекционными заболеваниями покончено!!!», поскольку в арсенале имелось надежное оружие — эффективные антибиотики. Спустя совсем немного времени Всемирный день здоровья 7 апреля 2011 г. был посвящен борьбе с антибиотикорезистентностью микробов и проходил под девизом «Не принять меры сегодня, нечем будет лечить завтра».

В научной сфере медико-биологических и фармацевтических направлений также отмечаются заметные изменения: прогрессивно увеличивается количество рабочих мест (вернее исследователей), одновременно снижается число исследователей с медицинским образованием и увеличивается с биологическим, техническим, математическим, биотехнологическим и биоинженерным образованием, а научные исследования становятся все более прикладными [21, 25, 27, 29].

Предполагаемый дальнейший рост населения планеты в период до 2030—2050 гг. и изменение окружающей среды ассоциируются с новыми потребностями общества в качественной медицине, в фундаментальных и прикладных научных исследованиях, которые обеспечат человечеству новые возможности в борьбе с болезнями.

Жизнь человека в науке интересна и многообещающая, но сложна, трудна и часто непредсказуема. Поэтому чрезвычайно важны начальные этапы вхождения молодого специалиста в науку, формирование персональных качеств личности ученого: способности продуктивно работать, взаимодействовать с коллегами, достигать высоких результатов в научной сфере, получать признание общественности [2, 5, 10, 16].

Новая рубрика «Школа молодого ученого» решает не только узкую на первый взгляд задачу, но и является своеобразным форумом, способствующим формированию научного мировоззрения, пониманию высокого предназначения врача и ученого в современном обществе [1, 3].

**Особенности личности ученого.** Общеизвестным является факт, что прогресс в науке определяют выдающиеся ученые. Г. Селье, канадский физиолог, лауреат Нобелевской премии за теорию адаптационного синдрома, в своей книге «От идеи к открытию» выделил несколько типов среди ученых по отношению к науке: «делатели» или собиратели фактов, «усовершенствователи» (сфокусированы на обнаружении новых фактов или усовершенствовании методов исследования, оборудования); «думатели» (книжные черви). Среди них выделял классификаторов (на основе новых данных выдвигают новые гипотезы), аналитиков (проявляют интерес к тонким механизмам, концептуальным моделям) и синтезаторов (генерируют новые знания на основе полученных из других областей) [5]. Д. И. Менделеев считал, что гипотезы облегчают и делают правильной научную работу — поиск истины [15].

В реальности в одном ученом на разных этапах развития могут сочетаться самые разные комбинации характерных свойств личности. Вычленяется и ряд важных умственных качеств: энтузиазм и настойчивость; оригинальность мышления (независимость, воображение, интуиция); интеллект (логика, память); этика (честность, уважительность, воспитанность); взаимодействие с коллегами (взаимопонимание, совместимость). Следует обратить внимание и на качества, способные негативно отразиться на судьбе ученого: отсутствие предупредительности; проявление превосходства, выражающегося в преуменьшении вклада в работу других и преувеличении своего; «приоритетомания» — вошедшая в привычку потребность говорить или намекать, что он-де это уже говорил ранее или нарочитая демонстрация своей эрудиции и т. д. [5].

**Формирование мотивации.** Первоначальное решение посвятить себя определенной области медицинской науки у большинства современных ученых в нашей стране, ближнем и дальнем зарубежье сформировано на основе внутренних побуждений под влиянием системы студенческой научной работы университетов (выполнение исследований, выступления с докладами, подготовка работ на смотр-конкурс, первые публикации) либо личного примера сотрудников кафедр и руководителей учреждения. Важнейшим условием формирования профессионально ориентированной личности считается развитие мотивации. Воздействие на мотивационную сферу личности (совокупность стойких установок, потребностей и интересов, отражающих различные стороны деятельности) с целью достижения высоких результатов является первостепенным. Г. Селье считал, что отсутствие мотивации — величайшая трагедия, разрушающая все жизненные силы [5].

Для развития мотивации рекомендуется несколько подходов:

- создание «ситуации успеха на этапах достижения цели» путем подкрепления результатов исследователя положительными оценками (одобрение, поощрение, материальное стимулирование);

- ежегодная оценка «прироста знаний и умений» при обучении в магистратуре, аспирантуре и на первых этапах работы [16]. На этом этапе наиболее ценны собственные интеллектуальные вложения человека в формирование личности (целеустремленность и трудолюбие).

Прежде всего необходимо выбрать достойную цель в науке, которая должна быть новой, то есть ранее не достигнутой, значимой для медицины и общества. Целеустремленность является движущей силой успеха, так как позволяет достичь или приблизиться к намеченной цели. Среди множества аспектов жизни сердце и мысли должны диктовать, что работать в сфере медицинской науки не только важно, но престижно и перспективно. Д. И. Менделеев в ученом особо ценил трудолюбие, говорил: «...нет без явно усиленного трудолюбия ни талантов, ни гениев» [15];

- создание условий «перспективы роста молодых ученых», то есть возможностей для научного

роста и поддержания устойчивости развиваемых научных исследований в учреждении (компании). Хотя совсем не обязательно молодому ученому, завершившему обучение в аспирантуре и защитившему кандидатскую диссертацию, оставаться на данной кафедре или в лаборатории. Есть смысл попытаться найти работу в другом учреждении с большими перспективами. В странах Запада такой подход широко распространен. В последнее время в условиях конкуренции научных школ и направлений большое внимание уделяется формированию корпоративной культуры научных организаций. Кроме того, в науке растет ответственность и спрос с сотрудников за результаты и использование их на практике в стране, а также за вывод разработок на международный уровень [8].

**Выбор направления в науке** — критический этап становления молодого ученого. При кажущемся многообразии медицинских специальностей реальный выбор научных горизонтов достаточно ограничен. Чрезвычайно важно, чтобы направление медицинской науки, которое выбирает молодой специалист, позитивно мотивировало его на напряженный и продуктивный труд. И. И. Мечников считал, что научный работник не должен задаваться целью сделать открытие, его задача — глубокое и ответственное изучение научной проблемы; открытие является только «побочным продуктом» этого исследования [14]. Если предложенное направление кажется скучным и неперспективным, то следует посоветоваться с руководителем, возможно, отказаться или подготовить научный обзор на данную тему, чтобы лучше понять проблему. В настоящее время с помощью компьютерных технологий можно легко идентифицировать фронт передовых направлений научных исследований (рис. 1) в определенной области медицины.

Лидирует геномика, где прогрессивный рост публикаций наблюдается с 2000 г.; с небольшим отставанием, но также интенсивно ведутся исследования по разработке и применению микроаррэй в биологии и медицине. С 2006 г. отмечается активное применение количественной ПЦР. Следует отметить, что медицинская наука становится все более междисциплинарной.

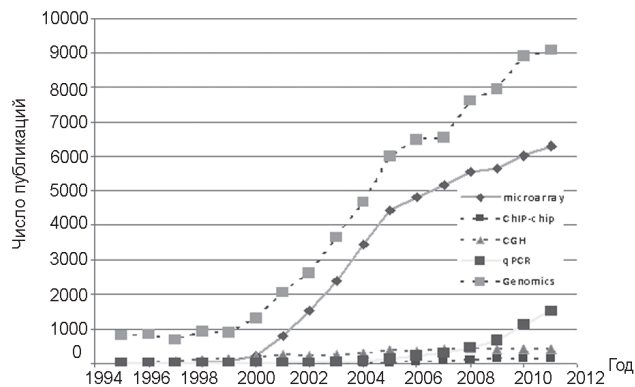


Рис. 1. Анализ научных публикаций по геномике и разработке микроаррэй и других молекулярно-генетических технологий: Chip-chip — хроматин-иммунопреципитация в сочетании с микроаррэй; CGH — сравнительная геномная гибридизация; qPCR — количественная ПЦР; Genomics — геномика



лиарной, так как в основе фенотипически различных форм заболеваний, протекающих с поражением органов и систем, часто лежат общие патофизиологические процессы, обусловленные молекулярными дефектами ключевых механизмов жизнеобеспечения клетки, межмолекулярных и межклеточных взаимодействий либо ответной реакции организма на неблагоприятные факторы внешней среды. Выбрав направление и определив уровень научного поиска, важно реально представлять, в какой лаборатории университета или научного учреждения можно реализовать свои идеи. Учреждения науки (лаборатории) варьируют в зависимости от целей, численного и качественного состава, наличия современного оборудования, обеспеченности материалами и реагентами. Не секрет, что выбор научного направления молодым ученым в большинстве случаев определяет научный руководитель. В отношении роли и примера учителей в судьбе молодых ученых Д. И. Менделеев говорил: «...только тот учитель и будет действовать плодотворно на учеников, который сам силен в науке, ею обладает и ее любит. Вся гордость учителя в учениках, в росте посеянных им семян» [15]. Такowymi, например, являются отечественные научные школы в области микробиологии/иммунологии профессора, заслуженного деятеля науки, лауреата Сталинской премии Б. Я. Эльберта, профессора, заслуженного деятеля высшей школы, профессора А. П. Красильникова (1918—1998), в области вирусологии — профессора, академика РАМН, академика НАН Беларуси, лауреата Государственной премии Республики Беларусь В. И. Вотякова. Передача знаний, научных подходов, навыков и идей происходит от учителя к ученику на протяжении всей истории человечества.

**Стиль научной работы.** Важно определить, выработать и реализовывать свой стиль научного поиска. Определиться, как более комфортно и/или успешно работать — в качестве члена единой команды, строго индивидуально, под мягким или жестким научным руководством. Следует помнить, что это есть часть обучения и становления ученого, а на протяжении жизни возможны практически все варианты.

На первых порах целесообразно поговорить со студентами и сотрудниками лаборатории, узнать, какой стиль руководства и организации работы принят в коллективе. Лучшие результаты достигаются, когда коллеги позволяют почувствовать исследователю удовлетворение от работы. Высокая работоспособность при выполнении намеченных планов — залог научной продуктивности. Как ни банально, но она выражается в ежедневной выработке в часах или единицах научной продукции (патенты, статьи) в год. Следует также обучиться хорошей технике формулирования и решения научных задач. Необходим систематический, продуманный поиск оптимальных решений. Обычно у целеустремленных и хорошо организованных исследователей рабочий день составляет не менее 10—12 ч, но при этом они успевают поддерживать свою физическую форму и ведут полноценную жизнь. Оптимально, если коллектив лаборатории способствует не только реализации научных

замыслов индивидуума, но и благоприятствует развитию его интересов (хобби). П. Л. Капица говорил, что наука должна быть веселой и простой, такими должны быть и ученые [11].

В лаборатории важно приобщиться к проектам, базирующимся на новейших методах и разрабатываемым передовые технологии. Оказывайте методическую и иную помощь своим коллегам, при этом оставаясь открытыми и честными. Правдивые отношения между членами коллектива очень важны для понимания существующих проблем, а совместное обсуждение собственных результатов или публикаций других авторов способствует повышению научной новизны результатов и уровня работы. Умение вести себя с людьми надлежащим образом является важнейшим фактором, позволяющим добиться успеха. Д. Карнеги писал, что успехи человека в делах только на 15% зависят от профессиональных знаний и на 85% — от умения общаться с людьми [12]. Привлекайте в свою жизнь развивающихся, успешных, креативных людей, что будет способствовать творческому росту.

**План персонального развития.** Приветствуется планирование персональных научных достижений и научной карьеры на 10 и более лет. Чем выше первоначальная планка (крупные проекты, новые концепции, инновационные разработки, патенты, монографии), тем более значимыми будут конечные результаты. Своевременное выполнение плана текущей работы на месяц и год приблизит вас к достижению желаемого результата. Необходимо наращивать свой потенциал, научную активность и ее темпы. Содержание проектов должно соответствовать научным запросам времени (быть современным) или опережать его [2].

Следует стремиться получать самостоятельное финансирование на реализацию научных проектов (существует много возможностей, особенно для молодых ученых: фонд фундаментальных исследований в нашей стране, зарубежные фонды научных обществ, университетов и др.). Положительный результат рассмотрения заявок в разных программах и фондах колеблется от 10 до 50%. Во многих фондах существует высокая конкуренция между научными группами, работающими в близких направлениях, а система оценок и заключения о проектах весьма жесткие, но по существу. Участие в таких конкурсах имеет большое значение, так как автор (соискатель) может рассчитывать на объективную оценку работы, а замечания и указания на слабые места в последующем позволят скорректировать исследования в нужном направлении, что поможет найти свою дорогу в науке.

**Поиск новых решений и научных направлений.** Последние два столетия развития человечества демонстрируют миру потрясающую эволюцию научных идей, теорий и направлений познания макро- и микромира. В динамике научного поиска особую роль выполняют этапы развития науки, связанные с кардинальной перестройкой исследовательских стратегий, так называемые научные революции, которые,

как правило, сопровождаются интенсификацией прироста новых знаний. Далеко не случайно, что переход к новой парадигме преимущественно совершается людьми, наименее органично связанными с общепринятой системой взглядов, то есть это чаще всего либо очень молодые люди, либо дилетанты, способные посмотреть на сложившуюся в науке ситуацию извне. Исследователи, работающие в соответствии с канонами нормальной науки, никогда не посягают на пересмотр оснований научного поиска или парадигмы, занимаясь исключительно решением головоломок в рамках установленных правил игры. Вместе с тем пересмотр парадигмальной модели происходит лишь при возникновении альтернативной теории, а ситуация выбора между конкурентными позициями является основной характеристикой научной революции.

Приведу несколько примеров в области микробиологии, иммунологии, общей патологии и генетики. Так, создание А. Левенгуком (1632—1723) (торговец сукна) микроскопа привело к открытию мира микробов, а затем к пониманию их роли в природе, созданию Р. Кохом (1843—1910) (формировался как ботаник) [24] и Л. Пастером (1822—1895) (химик) микробной концепции заразных (инфекционных) болезней, разработке новой бактериологической техники исследований, выявлению возбудителей инфекций, разработке вакцин. Открытие И. И. Мечниковым (1843—1916) (зоолог) фагоцитарных клеток и явления фагоцитоза обусловило зарождение новой клеточной теории иммунитета, стимулировало развитие гуморальной теории иммунитета. Обнаружение Д. И. Ивановским (1864—1920) (физиолог растений) фильтрующихся агентов, обладающих инфекционностью, привело к открытию вирусов, развитию вирусологии и пониманию роли вирусов в патологии человека. Л. Пастер в отношении творческого процесса и творческих людей говорил, что открытие приходит лишь к тем, кто подготовлен к их пониманию [23]. Развитие микробной теории заразных (инфекционных) болезней в XX веке обогатилось концепцией роли вирусов в генезе злокачественных новообразований (Л. Зильбер, 1945), открытием инфекционных белков (прионов) (С. Прузинер, 1997), созданием микробной концепции соматических заболеваний человека.

Весьма показательны в этом плане истоки и развитие основополагающей для биологии и медицины клеточной теории, предложенной в середине XIX века и представившей новую теоретическую базу понимания закономерностей живого мира (М. Шлейден и Т. Шванн, 1838, позднее Р. Вирхов, 1858). Процесс приведения клеточной теории в соответствие с современной клеточной биологией идет постоянно. Например, одним из важнейших для медицины новых ее положений является то, что клетки многоклеточных тотипотенты, то есть обладают генетическими потенциями всех клеток данного организма, равнозначны по генетической информации, но отличаются экспрессией (работой) различных генов, что определяет их морфологическое и функциональное разнообразие, необходимость дифференцировки. На основе этой

теории создаются новые клеточные лечебные и диагностические биотехнологии, разрабатываются лекарственные препараты.

Гениальная гипотеза Ф. Крика и Д. Уотсона (1953) — модель структуры молекул ДНК, объяснила, каким образом генетическая информация может быть заложена в ней, и в то же время, позволила предположить химические механизмы их самовоспроизведения. Ф. Крик (физик) во время Второй мировой войны занимался созданием мин в военном ведомстве. Толчком новому направлению дало прочтение книги Э. Шредингера «Что такое жизнь? Физические аспекты живой клетки» (1944). Д. Уотсон до начала работ по генетике и биохимии занимался бактериофагами. Построение новой гипотезы, получение новых фантастических на тот период результатов стимулировало многочисленные экспериментальные и теоретические работы, породившие ряд новых направлений — молекулярная биология, геномика, протеомика и биоинформатика, а также способствовало углублению исследований наследственности [6] и эволюции [7], родоначальниками которых явились Ч. Дарвин (1809—1882), Г. Мендель (1822—1884) и Т. Морган (1866—1945), разработке принципиально новых молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование белков и нуклеиновых кислот (Р. Сэджер) [19], ПЦР (К. Муллис, 1983) [32]. Крупные международные проекты по изучению генома человека, животных, микроорганизмов, растений (проект 1000 геномов) вывели эти направления на качественно новые рубежи. Секвенирование генома человека (К. Венгер, 2000) явилось наиболее значимым явлением на переломе тысячелетий [13]. Геномика — быстро развивающаяся область, и научные группы К. Венгера прокладывают новые пути от прочтения генетического кода — секвенирования генома бактерий, людей, растений и других организмов — к его написанию и созданию синтетических клеток для различных применений. Уже сейчас с нуля создаются синтетические бактериальные клетки (микоплазмы и др.), которые приспособливают для производства вакцин, лекарств и биотоплива [26]. Развиваемая новая область «синтетической биологии» объединяет химию, медицину, геномику и ряд других традиционных научных дисциплин.

Как показывает опыт, многие современные ученые продолжают исследования, начатые на заре своей научной деятельности. Вместе с тем необходимо чувствовать ритм и динамику исследований как в своей, так и в близкородственных областях [21]. Приобщение к новым горизонтам науки на ранних этапах предоставляет молодому ученому много интересных возможностей, приводит к успехам, которые делают его популярным и легко узнаваемым в широких научных кругах.

**Социальная роль ученого.** Личность научного работника нельзя рассматривать обособленно от реализации его профессиональной деятельности, то есть вне контекста социальных ролей: ученый-профессионал, служащий, член коллектива, ответственный за определенный участок работы в лаборатории (кафед-

ры), член комиссий или советов, ответственный исполнитель или научный руководитель проектов, которые ему приходится выполнять. Ученый работает в определенном структурном подразделении научной организации или возглавляет ее, то есть является членом коллектива и не может игнорировать сложившиеся этические нормы и требования.

Как ученый-профессионал он идентифицирует себя с научным сообществом в целом (страна, регион, мир). Основной задачей ученого как профессионала является научно обоснованное планирование и качественное выполнение научных исследований с целью получения новых фактов и знаний, создания инновационного продукта (методы, технологии, тест-системы, лекарственные препараты, приборы и др.). На этой основе выдвигаются новые концепции и теории, развиваются новые, часто пионерские направления в науке. Анализ показывает, что научные биографии ведущих ученых весьма схожи: на протяжении всей своей жизни они демонстрировали высокую работоспособность, самоотдачу, высокие темпы научной деятельности, ее результативность и значимость для практики. И. И. Мечников считал, что ученый должен быть мотивирован на длительный и эффективный труд. Он говорил, что лицо, желающее сохранить сколько возможно долее умственные силы и совершить полный цикл жизни, должно вести очень умеренный образ жизни и следовать правилам рациональной гигиены [14].

Работая в определенном учреждении (НИИ, университет), научный работник трудится на основе контракта, является наемным работником, принятым для выполнения проекта на определенный срок. Поэтому как работник по найму он обязан выполнять строго определенный круг обязанностей, подчиняться официальным требованиям руководителя, исполнять его распоряжения, качественно и в срок завершать запланированные работы, готовить отчеты и публикации.

Административная роль ученого реализуется на протяжении всего его карьерного роста в качестве научного сотрудника, ответственного исполнителя проекта, лидера научной группы, заведующего лабораторией (кафедрой), руководителя учреждения или крупных научных государственных программ. Для управления научными коллективами выдвигаются ученые, обладающие организаторскими способностями, авторитетом в коллективе, умеющие решать возникающие проблемы, способные определять приоритетность и перспективу развития научных направлений учреждения и отрасли в целом. Сложность подбора кадров отмечал и Г. Селье, он считал, что секрет удачного выбора сотрудника прост — надо находить людей, которые сами хотят делать то, что бы вам хотелось от них [5].

**Ингредиенты науки:** научная новизна, инновационность, логичное изложение и представление материала (таблицы, рисунки), хорошие данные, глубокий анализ результатов, включая статистическую доказуемость и серьезное обсуждение с привлечением литературы. Достижение высокого уровня в научной деятельности требует от молодого ученого мак-

симальной самоорганизации, самодисциплины и, особенно, приложения ума. Н. И. Пирогов, рассуждая о жизни и науке, говорил: «Все высокое и прекрасное в нашей жизни, науке и искусстве создано умом с помощью фантазии, и многое — фантазией при помощи ума» [1].

Научному работнику необходимо быть критически настроенным к содержанию статей. Чтение не менее двух статей в день в деталях (не только из близкой области знаний) и определение их качества может помочь в более объективной оценке своих работ. Научные журналы — сеть международных и национальных профессиональных изданий, обеспечивающих представление научному сообществу результатов исследований огромной армии авторов, их оценку и признание. Выбор журнала для опубликования научной работы — критический этап. Прежде всего после получения научных результатов сформулируйте основные идеи статьи и приступайте к ее написанию. Работайте над улучшением качества статьи до ее представления в журнал [3]. В идеале экспертиза статьи членами редакционных коллегий способствует улучшению ее качества. В большей мере это касается ясности изложения материала. Даже сложные идеи и обоснования должны излагаться логично и в доступной для понимания форме. Весьма ценная статья, но написанная неясно, плохим языком, скорее всего будет отклонена журналом либо направлена на доработку. Наиболее часто рецензенты предлагают авторам скорректировать название, уточнить детали методических или результатов исследований, внести дополнительные данные, подкрепляющие выводы и обосновывающие научную новизну. Корректный ответ автора на отклоненную редакцией работу — прислушаться к замечаниям рецензента и ответить на все вопросы объективно. Качество журнала первоначально, выбирайте для опубликования статей сильные профильные журналы с большим тиражом и высоким импакт-фактором, а не издания, обещающие самые быстрые сроки опубликования.

Проблема изучения и оценки науки актуализируется выдвинутыми в последние годы задачами более динамичного развития научного потенциала, что требует новых подходов к анализу нынешнего состояния и дальнейших перспектив белорусских и мировых научных исследований [9, 18]. Уровень, достижения и объемы в науке зависят от стадии развития страны — экономического и социального, места расположения, внимания, наличия лидеров международного уровня и интенсивности развития прорывных направлений, поэтому вклад стран и их доля в общемировой научный процесс существенно варьируют (рис. 2) [9]. Во многих государствах анализу приоритетности национальной науки и ее эффективности уделяется значительное внимание, поскольку высокая наука, равно как и спорт высших достижений, защищает интересы страны на мировой арене, придает государству статус наукоемкого, высокотехнологичного, развитого и обладающего высоким интеллектуальным потенциалом. Наиболее распространенными показателями эффективности являются данные



цитирования. Библиографические ссылки используются и в качестве инструмента поиска, и в качестве меры научной оценки уровня публикуемых работ, продуктивности исследователей и показателя значимости периодических изданий. Базы данных «Web of Science» (компания «Thomson Scientific») и «Scopus» (компания «Elsevier») являются международными поисковыми и оценочными организациями [4, 18]. Они используются для оценки вклада ученых в мировой прогресс и исследования научной коммуникации. В связи с этим в ряде стран (Китай, Польша, Россия, Япония) уже пришли к выводу о необходимости создания национальных баз данных по цитированию.

В России создана научная электронная библиотека ([www.elibrary.ru/projects/citation/cit\\_index.asp](http://www.elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp)), а также электронный ресурс «Кто есть кто в российской науке» ([www.scientific.ru/whoiswho/whoiswho.html](http://www.scientific.ru/whoiswho/whoiswho.html)). В 2008 г. введена новая методика оценки научных организаций по количеству опубликованных статей, индексу цитирования, импакт-фактору, количеству патентов, международных контрактов и др. Оцениваемая организация по результатам попадает в один из четырех списков: «хороший», «средний», «плохой», «еще хуже». В последнее время для оценки активности научного работника в мире применяется H-индекс (Х. Хирша, 2005). Этот индекс равен  $H$ , если автор или коллектив авторов имеет  $H$  научных публикаций, каждая из которых цитируется не менее, чем  $H$  раз. Благодаря своей простоте, он быстро завоевал популярность. Например, у лауреатов Нобелевской премии он равен более 30. Разработан также и G-индекс (L. Egghe, 2006), отражающий научную продуктивность ученого на основе учета публикаций и их цитирования. На рис. 2 представлены данные многих стран мира, включая Казахстан и Беларусь. H-индекс Казахстана равен 36, что соответствует 116 месту в общем рейтинге, хотя по затратам ожи-

даемое место — 61—62-е. При примерно равных затратах на науку в Казахстане и Беларуси учеными нашей республики опубликовано научных работ в 5,3 раза больше. Причем совместные публикации ученых Казахстана и Беларуси цитировались в 6,6 раза чаще, а с учеными из Болгарии — в 16,7 раза.

К сожалению, в Республике Беларусь отсутствуют собственные базы данных научных публикаций и системный анализ публикаций ученых. Центральной научной библиотекой НАН Беларуси проведен анализ цитируемости научных работ белорусских ученых. Распределение публикаций, отраженных в «Web of Science» выглядит следующим образом: физика и техника — 52%, химия — 16%, биология — 10%, медицина — 8%, математика 5%, гуманитарные, аграрные, геологические науки — по 1%, междисциплинарные науки — 6%, что существенно отличается от структуры ежегодно защищаемых в стране диссертационных работ. Отмечается увеличение ссылок на одну статью с 1,78 до 3,5 для ученых НАН Беларуси. Вместе с тем электронный доступ к международным базам данных открыт. Например, в поисковике «Microsoft Academic Search» (Bing) можно найти персональные показатели цитируемости — индексы G и H, введя имя и фамилию автора, например, Ivan Ivanovich Ivanov. В силу того что в стране отсутствуют полные электронные базы научных статей и монографий, а идти в библиотеку и просматривать отечественные журналы не привлекательно, то при подготовке публикаций исследователи предпочитают пользоваться Интернетом и чаще цитируют работы ученых дальнего зарубежья, что искусственно понижает показатели цитирования трудов отечественных авторов. В последнее время научные библиотеки в мире трансформируются в информационные центры, на основе компьютерных сетей обеспечивая исследователю ускоренный доступ к мировым журналам, книгам и базам данных, а также развивается сеть научных изданий свободного доступа [31].

Публикация результатов исследований в журналах с высоким импакт-фактором является приоритетным. Ежегодно научные издания подвергаются оценке, корректируется их импакт-фактор. Среди тысяч существующих журналов импакт-фактор значительно варьирует: New England Journal of Medicine — 53; Lancet — 33,6; European Journal of Clinical Microbiology — 2,63; Journal of Clinical Microbiology (USA) — 4,22; Allergy — 6,22; Pediatrics — 5,39; AIDS — 6,34.

**Научное сотрудничество.** Установление и развитие сотрудничества в науке играет особую роль. Налаживание научных контактов и сотрудничества усиливает страсть к науке, стимулирует исследователя к достижениям более высокого уровня.

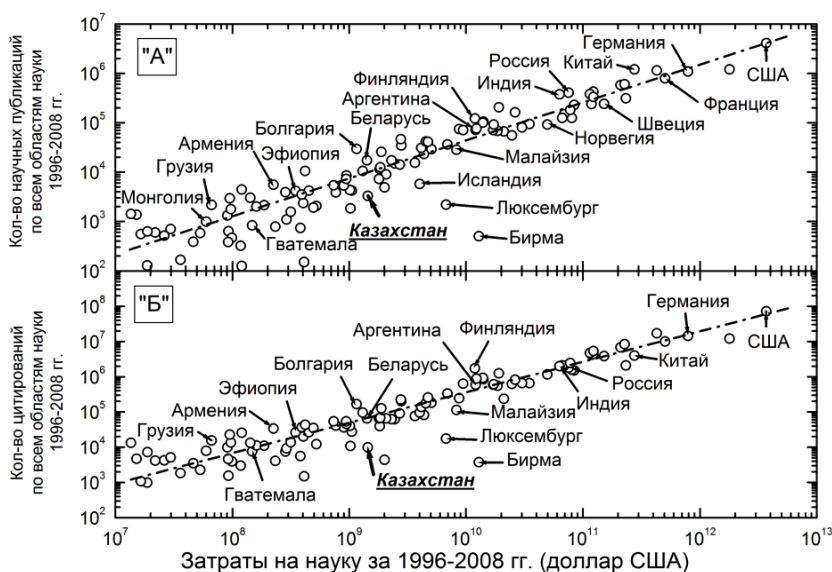


Рис. 2. Связь финансовых затрат на науку в странах мира с количеством публикаций и цитированием публикаций ученых в период с 1996 по 2008 г.

Основной тенденцией современной науки является глобализация, интернациональность (создание консорциумов), междисциплинарность, реализация проектов в короткие сроки (2—3 года). Публикации, выполненные исследователями из нескольких стран, считаются более достоверными, доказательными, публикуются в рейтинговых журналах, соответственно более часто цитируются. Научные исследования устроены так, что каждый раскрытый вопрос порождает множество новых, требующих искать ответы. Важно обсуждение разработок, партнеры будут признательны за новые инновационные подходы, что также исключит недопонимание или конфликты. В научных статьях можно выразить благодарность, цитировать публикации своих учителей, коллег и партнеров. Прямое общение — всегда лучший способ планирования контактов, оно способствует внутреннему обогащению, приближает к достижению поставленной цели.

В конце XX века в мире произошла трансформация положения науки в обществе, самого состояния науки и данные процессы будут усиливаться в наступившем столетии. Сейчас цивилизация отличается выраженностью технических компонентов, успешность которых обеспечивается развитием новых отраслей науки [17]. Одновременно в обществе повышаются требования к безопасности труда, охране здоровья и оказанию медицинской помощи населению. В результате наблюдается резкое усиление прагматического отношения к науке, в том числе и к медицинской, что может в определенной степени отрицательно сказаться на развитии фундаментальной науки. Необходимо определять приоритетные направления, строже оценивать результаты и усиливать финансовую поддержку лидирующих лабораторий и учреждений. В настоящее время ведутся интенсивные поиски новых подходов в организации науки. В современных условиях стране нужны не просто специалисты, владеющие определенными технологиями, необходима конкурентоспособная профессиональная элита, обладающая творческим мышлением, компетентностью и способная обеспечить прогресс национальной медицинской науки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю. К. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 7.— С. 60—64.
2. Альтшуллер Г. С., Верткин И. М. *Как стать гением: жизненная стратегия творческой личности*.— Минск, 1994.
3. Барковский Е. В. // *Здравоохранение*.— 2012.— № 1.— С. 70—73.
4. Березкина Н. Ю., Хренова Г. С. // *Информационные ресурсы России*.— 2008.— № 4.— С. 18—21.
5. Селье Ганс. *От мечты к открытию*.— М., 1987.
6. Голубовский М. Д. *Век генетики: эволюция идей и понятий*.— СПб., 2000.
7. Дарвин Ч. *Происхождение видов*.— Л., 1991.
8. Ермолович Л. П. // *Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы*.— Минск, 2012.— С. 278—280.
9. Жданов В. С., Тулеушев Ф. Ж. // *Вестн. НЯЦ РК*.— 2010.— № 4.— С. 5—16.

10. Званцова М. Е. // *Фундаментальные исследования*.— 2009.— № 5.— С. 98—101.
11. Капица П. Л. *Эксперимент, теория, практика*.— М., 1974.
12. Карнеги Д. *Как завоевывать друзей и оказывать влияние на друзей*.— М., 1990.
13. Мандалян Э., Вентер К. *Искусственная жизнь и синтетическая биология*.— Лос-Анджелес, 2010.
14. Мечников И. И. *Этюды оптимизма*.— М., 1986.
15. Менделеев Д. И. *Летопись жизни и деятельности*.— Л., 1984.
16. Олейникова И. И., Буржинская Т. Г., Габрук Н. Г. // *Фундаментальные исследования*.— 2009.— № 5.— С. 67—71.
17. Парахонский А. П. // *Фундаментальные исследования*.— 2009.— № 4.— С. 49—53.
18. Редькина Н. С. // *Библиосфера*.— 2005.— № 2.— С. 51—59.
19. Сэджер Р. *Цитоплазматические гены и органеллы*.— М., 1975.
20. Титов Л. П. *Инфекции и развитие медицинских биотехнологий в стране. Первый съезд ученых Республики Беларусь*.— Минск, 2007.— С. 163—167.
21. Титов Л. П., Вотяков В. И. *Весці Нацыянальнай акадэміі Беларусі (Серія мед. наук.— № 1)*.— 2011.— С. 109—124.
22. Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 10.— С. 56—59.
23. Энгельгардт М. А. *Луи Пастер. Его жизнь и научная деятельность*.— М., 2010.
24. Яновская М. *Роберт Кох*.— М., 1967.
25. Berwick D. M. // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289, № 15.— P. 1969—1975.
26. Gibson D. G., Glass J. I. et. al. // *Science*.— 2010.— Vol. 329.— P. 52—56.
27. Deo M. G. // *J. Postgrad. Med.*— 2008.— Vol. 54. (Iss. 3).— P. 176—179.
28. Gray M. L., Bonventre J. V. // *Nature Medicine*.— 2002.— Vol. 8.— P. 433—436.
29. Kuebnle K., Winkler D. T., Meier-Abt P. J. // *Swiss Med. WKLY*.— 2009.— Vol. 139, № 37—38.— P. 540—546.
30. Lander B., Hanley G. E., Atkinson-Grosjean J. *Clinician-Scientists in Canada: Barriers to Career Entry and Progress. Plos ONE*.— 2010.— Vol. 5, № 10.— P. 1371—1383.
31. Lindberg D. A. B., Humphreys B. L. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1067—1070.
32. Mullis K. *Dancing Naked in the Mind Field. Pantheon Books*.— NY, 1998.
33. Sung N. S., Crowley W. F., Genel M., et. al. // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289, № 10.— P. 1278—1287.

## CURRENT TRENDS IN MEDICAL SCIENCE AND FACTORS FAVORING YOUNG RESEARCHER'S PROFESSIONAL PROGRESS

L. P. Titov

The main trends of the medical science development in the contemporary society as well as the significance of the young researchers' individual features and personal characteristics influencing their scientific achievements and success are described. The importance of motivation, of the scientific activities style, of the personal development, of the novel decisions and directions is stressed. The researcher's social role, the scientific results assessment and scientific cooperation are considered.

**Key words:** young researcher, personality, motivation, novel decisions, effectiveness, cooperation.

### Адрес для корреспонденции:

Титов Леонид Петрович.  
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.  
220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23; сл. тел. (8-017) 237-69-98.



И. А. ЗЕЛЕНКЕВИЧ, О. Г. СУКОНКО, Л. В. МИРИЛЕНКО

## ОБОСНОВАНИЕ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ ПРИ I СТАДИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С РАЗМЕРАМИ ОПУХОЛИ БОЛЕЕ 4 см

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

**Цель исследования.** Проанализировать отдаленные результаты органосохранного (резекция) и органонуносящих (нефрэктомия, нефрадреналэктомия) методов лечения больных почечно-клеточным раком I стадии с размерами опухоли более 4 см.

**Материал и методы.** Изучали данные пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «Почечно-клеточный рак I стадии (pT1N0M0)», которым в отделении онкоурологической патологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 1998—2008 гг. провели лечение по радикальной программе.

**Результаты.** Медиана наблюдения за больными составила 53,5 мес. Общая 5-летняя выживаемость больных составила 94,3% (95% ДИ [92,1—95,9]), скорректированная 5-летняя выживаемость — 97,4% (95% ДИ [95,9—98,5]). У пациентов с СОЭ более 30 мм/ч скорректированная 5-летняя выживаемость составила 86,7±7,1%, общая — 82,6±7,9%, в то время как при значении СОЭ менее 30 мм/ч — 98,2±1,2% и 95,0±2,0% соответственно. Скорректированная и общая выживаемость после резекции выше, чем после нефрэктомии и на 5-м году составила 99,0±0,6% против 96,5±1,3% и 96,3±1,1% против 92,7±1,6% соответственно.

**Заключение.** Подтверждено, что СОЭ является прогностическим фактором, влияющим на скорректированную и общую выживаемость больных почечно-клеточным раком I стадии с размерами опухоли более 4 см ( $P=0,005$  и  $P=0,025$  соответственно). Установлено, что при новообразовании более 4 см отдаленные результаты органосохранного хирургического лечения сопоставимы с таковыми при применении органонуносящих методов.

**Ключевые слова:** рак почки, резекция почки, прогностические факторы, общая и скорректированная выживаемость, СОЭ.

Заболееваемость почечно-клеточным раком (ПКР) в Республике Беларусь неуклонно растет. Если в 2000 г. она составляла 12,6 случая на 100 тыс. населения, то в 2010 г. — 18,9. В последние годы в связи с развитием медицины, появлением новых методов диагностики, а также большей доступностью медицинского обслуживания увеличился процент больных, у которых заболеевание диагностировано на ранних стадиях. Так, в 2000 г. выявлено 196 новых случаев ПКР I стадии (15% от всех впервые выявленных опухолей почки), в 2010 г. — 862 из 1772, то есть более 48,6%.

До недавнего времени золотым стандартом в лечении операбельного ПКР являлась нефрэктомия [1]. В последние 15 лет вследствие улучшения методов визуализации новообразований и совершенствования хирургической техники возрос интерес к выполнению резекции почки [2—4]. Однако пока нет определенного

мнения о целесообразности проведения органосохраняющих операций при опухолях более 4 см [5—7].

В данном исследовании проанализированы отдаленные результаты органосохранного (резекция) и органонуносящих (нефрэктомия, нефрадреналэктомия) методов лечения больных ПКР I стадии с размерами опухоли более 4 см.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «Почечно-клеточный рак I стадии (pT1N0M0)», которым в отделении онкоурологической патологии РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 1998—2008 гг. проведено лечение по радикальной программе.

Из исследования исключены пациенты с единственной функционирующей почкой или при наличии значимой патологии контралатеральной почки, что обусловило выполнение органосохраняющей операции по абсолютным показаниям; с синхронными опухолями (рак желудка, поджелудочной железы, легкого и т. д.); выбывшие из-под наблюдения в течение 3 мес после проведенного лечения.

Для статистического анализа из медицинской документации взяты следующие показатели: демографические — пол, возраст; клинко-анатомические — сторона поражения, локализация в сегментах (полюсах); морфологические — гистологический тип опухоли, степень злокачественности; из данных лабораторных исследований — СОЭ, а также методы проведенного хирургического лечения — резекция почки, нефрэктомия (нефрадреналэктомия). Сведения о статусе пациентов и причинах смерти получены из канцер-регистра Республики Беларусь на 1 января 2010 г. Сравнение групп по качественным показателям выполняли по критериям  $\chi^2$  и Фишера в соответствии с условиями применимости, количественным — с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Общая и скорректированная выживаемость вычислялась методом Каплана—Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использовали критерий log rank, в трех и более —  $\chi^2$ .

В качестве порогового уровня значимости принята величина  $P=0,05$ . Все значения  $P$  были двусторонними. Для расчетов использовали пакет программ STATISTICA 7.0.

### Результаты и обсуждение

В исследование включены 626 пациентов с ПКР I стадии: 342 (54,6%) мужчины, 284 (45,4%) женщины. Средний возраст составил 55 лет (от 23 до 81 года), интерквартильный диапазон 48—63 года. Медиана наблюдения за больными составила 53,5 мес (от 6,7 до 131,8 мес), интерквартильный диапазон 29,5—81,8 мес. За период наблюдения от основного заболеевания умерли 18 (2,9%) пациентов, от других причин — 19 (3,0%). Общая 5-летняя выживаемость



для всей когорты больных составила 94,3% (95% ДИ [92,1—95,9]), скорректированная 5-летняя выживаемость — 97,4% (95% ДИ [95,9—98,5]).

Распределение количества пациентов по годам выполнения операции представлено в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что за последние 10 лет увеличилось количество выполненных операций при ПКР I стадии. Также увеличился процент пациентов с малыми размерами опухоли (до 4 см) с 58,0 до 82,1%, вследствие чего возросло и число резекций. Так, в период с 1999 по 2000 г. органосохранное лечение выполнено у 14,5% больных, с 2007 по 2008 г. — у 82,6% (табл. 2). Однако до настоящего времени почти 20% пациентов с ПКР I стадии получают органонуносящее лечение.

Из всех 626 пациентов, включенных в исследование, органосохранные операции выполнили 324 (51,8%), органонуносящие — 302 (48,2%). На рис. 1 показан график скорректированной выживаемости при разных методах лечения.

Как видно на рис. 1, скорректированная 5-летняя выживаемость после резекции на всем протяжении времени наблюдения выше, чем после нефрэктомии и составляет  $99,0 \pm 0,6\%$  и  $96,5 \pm 1,3\%$  соответственно ( $P=0,070$ ), общая —  $96,3 \pm 1,1\%$  и  $92,7 \pm 1,6\%$  соответственно ( $P=0,089$ ).

Согласно национальным стандартам методом хирургического лечения больных с опухолями менее 4 см, ограниченных почкой, является резекция. Та-

ким образом, группы пациентов, которым выполнена резекция и нефрэктомия, несопоставимы по размеру новообразования. Лучшая выживаемость при органосохранном методе лечения может быть обусловлена большим процентом в группе больных с малыми размерами опухоли, поэтому проведена стратификация по размерам новообразования: до 4 см и более 4 см. В табл. 3 представлены отдаленные результаты лечения разными методами для пациентов с опухолями до 4 см.

У пациентов с размерами опухоли до 4 см отмечена тенденция к лучшим показателям общей и скорректированной выживаемости после резекции почки в сравнении с таковыми при нефрэктомии, однако статистическая значимость не достигнута ( $P=0,390$  и  $P=0,122$ ). Для проверки сопоставимости групп с органосохранным и органонуносящим методами лечения по другим характеристикам, потенциально влияющим на результаты лечения, проведено их сравнение по основным показателям (табл. 4).

Как видно из табл. 4, группы статистически значительно различаются только по расположению опухоли. У 50% пациентов, которым выполнена нефрэктомия, опухоль располагалась в среднем сегменте, у 23,3% — в нижнем. В то время как в группе резекции у 37,6% пациентов опухоль размещалась в среднем сегменте, у 35,1% — в нижнем. То есть на выбор метода лечения влияют анатомо-топографические особенности новообразования, так как технически выполнить резекцию почки в среднем сегменте сложнее в связи с более частой инвазией опухоли в область ворот почки, чашечно-лоханочную систему, почечные сосуды.

Таблица 1

**Количество пациентов, пролеченных в 1999—2008 гг., в зависимости от размера опухоли**

Год	Размер опухоли				Всего...
	<4 см		>4 см		
	абс.	%	абс.	%	
1999—2000	40	58,0	29	42,0	69
2001—2002	54	55,1	44	44,9	98
2003—2004	78	67,2	38	32,8	116
2005—2006	102	64,2	57	35,8	159
2007—2008	151	82,1	33	17,9	184
Итого	425	67,9	201	32,1	626

Таблица 2

**Количество операций, проведенных в 1999—2008 гг.**

Год	Резекция		Нефрэктомия		Всего
	абс.	%	абс.	%	
1999—2000	10	14,5	59	85,5	69
2001—2002	16	16,3	82	83,7	98
2003—2004	50	43,1	66	56,9	116
2005—2006	96	60,4	63	39,6	159
2007—2008	152	82,6	32	17,4	184

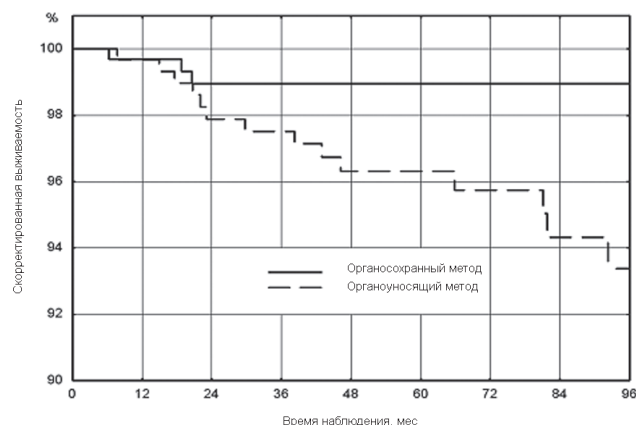


Рис. 1. Скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии в зависимости от метода лечения ( $P=0,070$ )

Таблица 3

**Выживаемость пациентов с опухолями менее 4 см при различных методах хирургического лечения**

Метод лечения	Количество пациентов		5-летняя выживаемость, %	
	абс.	%	скорректированная	общая
Резекция	279	65,6	98,8 [96,9—99,8]	96,0 [93,1—98,0]
Нефрэктомия	146	34,4	96,2 [91,3—98,5]	92,3 [86,9—96,2]
Всего...	425	100,0	97,7 [95,7—98,9]	94,5 [92,0—96,5]

Таблица 4

## Сопоставимость групп пациентов с резекцией и нефрэктомией при опухолях менее 4 см

Показатель	Резекция		Нефрэктомия		P
	абс.	%	абс.	%	
Пол					
женский	127	45,5	67	45,9	0,976
мужской	152	54,5	79	54,1	
Возраст, лет медиана (min—max)	55 (23—80)		56 (33—77)		0,216
Сторона поражения					
правая	156	55,9	80	54,8	0,906
левая	123	44,1	66	45,2	
Полюс					
верхний	76	27,2	39	26,7	0,020
средний	105	37,6	73	50,0	
нижний	98	35,1	34	23,3	
Степень дифференцировки					
G1+G2	275	98,6	142	97,3	0,455
G3	4	1,4	4	2,7	
Морфологический вариант					
светлоклеточный	264	94,6	131	89,7	0,124
папиллярный	9	3,2	11	7,5	
другие	6	2,2	4	2,7	
СОЭ, мм/ч					
менее 15	223	79,9	111	76,0	0,545
16—29	40	14,3	23	15,8	
30 и более	16	5,7	12	8,2	

До настоящего времени нет единого мнения о целесообразности выполнения органосохраняющего лечения при опухолях почки более 4 см. Из 201 пациента с размером новообразования более 4 см органосохранная терапия проведена у 45 (22,4%) человек, в то время как нефрэктомия — у 156 (77,6%) (табл. 5).

Установлено, что у пациентов с размером опухоли более 4 см отмечены лучшие результаты скорректированной и общей 5-летней выживаемости после резекции почки, однако различия показателей не являются статистически значимыми (рис. 2).

Проверяя сопоставимость исследуемых групп (табл. 6), показано, что показатели статистически значимо различаются только по доле больных со значением СОЭ 30 мм/ч и более ( $P=0,013$ ).

Проведенный ранее анализ показал, что СОЭ оказывает статистически значимое влияние на общую и скорректированную выживаемость пациентов ПКР I стадии [4]. При значениях СОЭ 30 мм/ч и более риск смерти от основного заболевания увеличивается в 8,4 раза (95% ДИ [3,04—23,11];  $P<0,001$ ). В настоящем исследовании среди 45 пациентов с опухолями более 4 см, которым выполнена резекция, ни у одного не наблюдали значение СОЭ выше 30 мм/ч, после нефрэктомии — у 23 из 156. При этом в подгруппе с СОЭ более 30 мм/ч скорректированная 5-летняя выживаемость составила 86,7±7,1%, об-

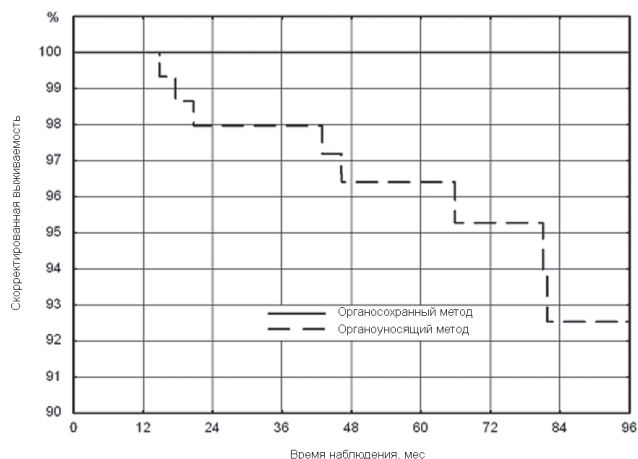


Рис. 2. Скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии в зависимости от метода лечения при опухолях размером более 4 см ( $P=0,426$ )

щая — 82,6±7,9%. В то время как в подгруппе с СОЭ менее 30 мм/ч (133 пациента) скорректированная 5-летняя выживаемость составила 98,2±1,2%, общая — 95,0±2,0% (рис. 3). Различия статистически значимы как для скорректированной выживаемости ( $P=0,005$ ), так и для общей ( $P=0,025$ ). Это еще раз подтверждает полученные ранее выводы о значи-

Таблица 5

## Выживаемость пациентов с опухолями более 4 см при разных методах хирургического лечения

Метод лечения	Количество пациентов		5-летняя выживаемость, %	
	абс.	%	скорректированная	общая
Резекция	45	22,4	100 [92,1—100,0]	100 [92,1—100,0]
Нефрэктомия	156	77,6	96,4 [91,8—98,6]	93,0 [87,7—96,4]
В с е г о...	201	100,0	97,0 [93,6—98,9]	94,2 [89,8—96,9]

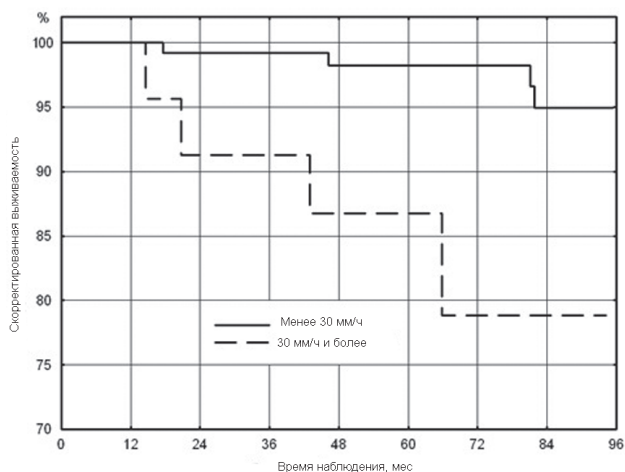


Рис. 3. Скорректированная выживаемость после нефрэктомии больных ПКР I стадии при опухолях размером более 4 см в зависимости от СОЭ ( $P=0,005$ )

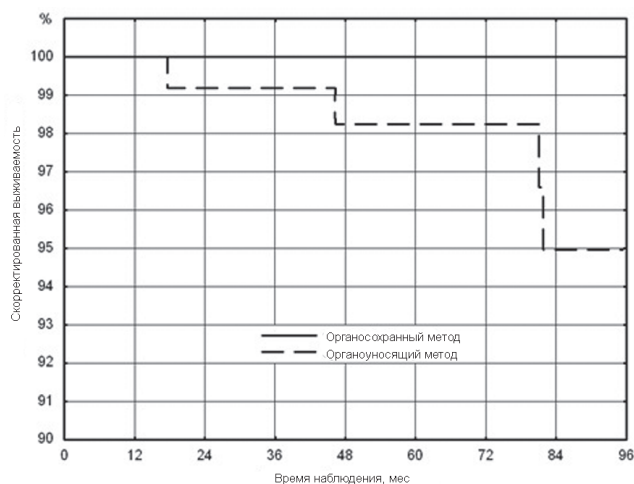


Рис. 4. Скорректированная выживаемость больных ПКР I стадии в зависимости от метода лечения при опухолях размером до 4 см и значении СОЭ менее 30 мм/ч ( $P=0,623$ )

мом влиянии СОЭ на выживаемость больных ПКР I стадии.

По указанным выше причинам для получения корректных результатов сравнения параметров выживаемости при разных методах лечения подгруппу пациентов с СОЭ более 30 мм/ч из рассмотрения исключали. В табл. 7 представлены отдаленные результаты лечения больных со значениями СОЭ менее 30 мм/ч.

Скорректированная 5-летняя выживаемость в группах составила 100% (95% ДИ [92,1—100,0]) и 98,2% (95% ДИ [94,7—99,8]) соответственно,  $P=0,623$  (рис. 4), общая 5-летняя выживаемость — 100% (95% ДИ [92,1—100,0]) и 95% (95% ДИ [89,5—97,9]) соответственно,  $P=0,330$ .

Количественное различие в выживаемости пациентов с опухолями более 4 см и значением СОЭ

Таблица 6

#### Сопоставимость групп больных ПКР с резекцией и нефрэктомией при опухолях более 4 см

Показатель	Резекция		Нефрэктомия		P
	абс.	%	абс.	%	
Пол					
женский	24	53,3	66	42,3	0,254
мужской	21	46,7	90	57,7	
Возраст, лет медиана (min—max)	53 (31—81)		55 (32—77)		0,067
Сторона поражения					
правая	23	51,1	81	51,9	0,942
левая	22	48,9	75	48,1	
Полюс					
верхний	11	24,4	43	27,6	0,892
средний	20	44,4	69	44,2	
нижний	14	31,1	44	28,2	
Степень дифференцировки					
G1+G2	43	95,6	152	97,4	0,618
G3	2	4,4	4	2,6	
Морфологический вариант					
светлоклеточный	41	91,1	135	86,5	0,150
папиллярный	1	2,2	16	10,3	
другие	3	6,7	5	3,2	
СОЭ, мм/ч					
менее 30	45	100,0	133	85,3	0,013
30 и более	0	0,0	23	14,7	

Таблица 7

#### Выживаемость пациентов с опухолями более 4 см и СОЭ менее 30 мм/ч

Метод лечения	Количество пациентов		5-летняя выживаемость, %	
	абс.	%	скорректированная	общая
Резекция	45	25,3	100 [92,1—100,0]	100 [92,1—100,0]
Нефрэктомия	133	74,7	98,2 [94,7—99,8]	95,0 [89,5—97,9]
Всего...	178	100,0	98,5 [95,2—99,7]	95,9 [92,1—98,4]



менее 30 мм/ч при разных методах хирургического лечения (органосохранное, органонуносящие) в сопоставимых группах составило для скорректированной 5-летней выживаемости 1,8% (95% ДИ разности (-2,1%) — (+5,7%)), для общей 5-летней выживаемости 5,0% (95% ДИ разности (-1,4%) — (+11,4%)) в пользу органосохранного лечения. Это означает, что в целом 5-летняя скорректированная выживаемость после резекции с вероятностью 95% будет не более чем на 5,7% лучше и не более чем на 2,1% хуже, чем после нефрэктомии, в отношении общей 5-летней выживаемости этот интервал составляет от -1,4% до +11,4% в пользу резекции.

### Выводы

1. Количество выполняемых органосохранных операций при почечно-клеточном раке I стадии за последние 10 лет увеличилось с 14,5% до 82,6%, что свидетельствует об улучшении ранней диагностики и изменении тактики лечения.

2. СОЭ является прогностическим фактором, влияющим на скорректированную и общую выживаемость пациентов с почечно-клеточным раком I стадии с размерами опухоли более 4 см ( $P=0,005$  и  $P=0,025$  соответственно).

3. Отдаленные результаты органосохранного хирургического лечения больных почечно-клеточным раком I стадии с размерами опухоли более 4 см сопоставимы с таковыми при применении органонуносящих методов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Uzzo R. G., Novic A. C. // *J. Urol.*— 2001.— Vol. 166.— P. 6—18.
2. Rosette J. J., Sternberg C. N., Van Poppel H. P. // *Renal Cell Cancer.*— 2008.— P. 9—13.
3. Novick A. C. // *Clin. Cancer Res.*— 2004.— Vol. 10.— P. 6322—6327.
4. Luciani L. G., Cestari R., Tallarigo C. // *Urology.*— 2001.— Vol. 57, № 1.— P. 206—207.

5. Joniau S., Vander Eeckh K., Srirangam S. J., Van Poppel H. // *BJU Int.*— 2009.— Vol. 103, № 10.— P. 1344—1348.

6. Patard J. J., Shvarts O., Lam J. S., et al. // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171.— P. 2181—2185

7. Leibovich B. C., Blute M. L., Chevillat J. C., et al. // *J. Urol.*— 2004.— Vol. 171, № 3.— P. 1066—1070.

8. Зеленкевич И. А. // *Онкоурология.*— 2011.— № 3.— С. 36—41.

Поступила 28.03.12.

### SUBSTANTIATION OF KIDNEY RESECTION FOR RENAL CELL CARCINOMA GRADE I WITH TUMOR SIZE MORE THAN 4 cm

I. A. Zelenkevich, O. G. Sukonko, L. V. Mirilenko

**Objective.** The purpose was an analysis of the remote outcomes of the organ saving (resection) and organ losing (nephrectomy, nephrenalectomy) methods of treating patients with renal cell carcinoma (RCC) grade I the tumor size being more than 4 cm.

**Materials and methods.** The data about the patients the RCC grade I (pT1N0M0) diagnose confirmed morphologically and treated according the radical program at the Department for Oncourlogical Pathology of the RSPC for Oncology and Medical Radiology named after N. B. Aleksandrov in 1998 — 2008 were analyzed.

**Results.** The observation period median was 53.5 months. The total 5-year survival was 94.3% (CI 92.1 — 95.9), the adjusted 5-year survival was 97.4% (CI 95.9 — 98.5). For patients with ESR exceeding 30 mm/h the adjusted 5-year survival was 86.7±7.1%, the total one - 82.6±7.9% whereas when the ERS values were lower 30 mm/h those indices were 98.2±1.2% and 95.0±2.0%, respectively. The adjusted total survival after resections was higher than after nephrectomies being 99.0±0.6% vs 96.5±1.3% and 96.3±1.1% vs 92.7±1.6%, respectively by the 5th year.

**Conclusion.** The ESR values have been confirmed to be a predictive factor influencing the adjusted and total survival rates of the RCC grade I patients their tumors size being more than 4 cm ( $p=0,005$  and  $p=0,025$ , respectively). It has been determined that the remote results of the organ saving surgeries for neoplasms exceeding 4 cm are comparable with those when the organ losing techniques have been used.

**Key words:** renal carcinoma, kidney resection, predictive factors, total and adjusted survival, ESR.

### Адрес для корреспонденции:

Зеленкевич Илья Анатольевич.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. 223040, Минская обл., Минский р-н, п. Лесной; сп. тел. (8-017) 287-95-61.

А. В. КОПЫТОВ, В. Г. ОБЪЕДКОВ, И. М. ГОЛОЕНКО

## ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ПЕРЕНОСЧИКА СЕРОТОНИНА 5-HTTLPR В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У МУЖЧИН В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

РНПЦ психического здоровья Минздрава Республики Беларусь, Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

*С целью установления возможной связи быстро прогрессирующей алкогольной зависимости с полиморфизмом гена переносчика серотонина в 2009—2011 гг. методом «случай—контроль» проведено молекулярно-генетическое исследование крови у 473 мужчин, из которых 351 пациент страдал синдромом алкогольной зависимости и 122 — не имели проблем с алкоголем. Для определения полиморфизмов аллелей гена переносчика серотонина 5-HTTLPR использовали стандартный метод полимеразной цепной реакции. Установлен генетический риск формирования синдрома алкогольной зависимости для молодых (до 23 лет) мужчин в Республике Беларусь, выявляемый по полиморфизму аллеля L гена 5-HTTLPR.*

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, ген переносчика серотонина 5-HTTLPR, подростки, молодые люди, белорусская популяция.

Синдром зависимости от алкоголя (СЗА) является социальной проблемой современного общества, далеко вышедшей за пределы собственно медицины. В соответствии с последней официально опубликованной в 2010 г. статистикой ВОЗ за 2008 г. Республика Беларусь отнесена к небольшой группе стран с экстремально высоким потреблением алкоголя на душу населения [23]. Ведущие расстройства при этом заболевании — патологическое влечение к алкоголю и абстинентный синдром при прекращении его приема. По данным главного нарколога Республики Беларусь, на 1 января 2012 г. в Республике Беларусь состоят на учете по поводу СЗА 179 871 человек. Из них 17 489 подростков до 18 лет — на диспансерном учете с диагнозом употребления алкоголя с вредными последствиями и 78 — с верифицированным диагнозом СЗА. За 2011 г. на диспансерный учет с диагнозом употребления алкоголя с вредными последствиями взято 12 839 детей и подростков. Количество потребляемого алкоголя на душу населения за 2011 г. составило 13,3 л без учета самоизготовленного и ввезенного в Республику Беларусь алкоголя. Распространенность СЗА имеет бимодальный характер: существует 2 возрастных пика, которые отмечаются у мужчин трудоспособного возраста (20—39 и 45—59 лет). Если следствием систематического потребления алкоголя для мужчин 45—59 лет являются соматические осложнения и значительное сокращение продолжительности жизни, то у подростков и молодых мужчин оно сопряжено с преступностью, бездуховностью и отсутствием перспективы. При этом уровень распространенности СЗА составляет 2—6% от об-

щего числа этих гендерно-возрастных популяционных групп [23].

Исследования причин СЗА выявили очевидность его множественной детерминации. Значение генетических факторов в СЗА доказано, однако вклад отдельных компонент генома в рассматриваемую проблему в полной мере не изучен. Роль наследственности изучали в ходе исследований семей, близнецов и приемных детей. Близкие родственники больных, не страдающие какими-либо психическими расстройствами, заболевают алкоголизмом в 4 раза чаще, чем население в целом. Конкордантность по алкоголизму у однояйцевых близнецов выше, чем у двуяйцевых. Риск возникновения алкоголизма у больных детей сохраняется даже в тех случаях, когда они с рождения воспитываются в других семьях и не знают о том, что их биологические родители страдают алкоголизмом. Данные о роли наследственности в формировании СЗА способствовали поиску биологических маркеров, позволяющих прогнозировать индивидуальный риск этого заболевания. Особые надежды на поиск адекватных моделей риска СЗА возлагались на молекулярно-генетические исследования. При СЗА в большей степени изучен полиморфизм генов алкогольдегидрогеназ ADH 1-го класса (ADH1B и ADH1C) [1] и гена дофамин-β-гидроксилазы DBH\*444g/a [1, 7]. В конце 90-х годов прошлого столетия был проведен ряд исследований, подтвердивших не только вклад генов рецепторов серотонина в предрасположенность к СЗА, но и их причастность к различным формам «питьевого» поведения: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2, 5-HT3. Роль полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина в формировании синдрома зависимости у мужчин изучена меньше.

Серотонин является одним из основных медиаторов центральной (ЦНС) и метасимпатической части вегетативной нервной системы, оказывает тормозящий эффект на определенные виды активации [14]. Он регулирует активность морфогенеза на ранних стадиях развития ЦНС, играя ключевую роль в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки клеток. Серотонинергические синаптические образования контролируют формирование двигательных актов, систем положительного подкрепления, играют заметную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, участвуют в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, определяют становление и поддержание суточных и циркадианных ритмов физиологических процессов, осуществляют температурную регуляцию организма. Повышение уровня серотонина в коре головного мозга создает ощущение подъема настроения; его недостаток вызывает снижение настроения и депрессию. Содержание серотонина в головном мозге в значительной мере зависит от активности переносчика серотонина, который регулирует скорость обратного захвата этого нейромедиатора [11, 14].

Ген переносчика серотонина имеет в своей структуре полиморфные участки, которые различаются числом повторяющихся последовательностей. В литературе встречаются следующие обозначения гена

обратного захвата серотонина: 5-hydroxytryptamine transporter; 5HT transporter; Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> dependent serotonin transporter; OTTHUMP00000163632; OTTHUMP00000163633; Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin); sodium-dependent serotonin transporter; solute carrier family 6 member. Альтернативные символы этого генетического маркера: 5-HTT; 5HTT; HD; HTT; IT15; OCD1; SERT; SLC6A4; hSERT. Международный код данного полиморфного локуса — rs4795541 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Особый интерес представляет участок в области, примыкающей к промотору гена 5-HTTLPR. Международный код данного полиморфного локуса — rs4795541 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Полиморфизм 5-HTTLPR — инсерционно-делеционный, включает повторяющиеся последовательности длиной 22 п.н. в районе промотора гена и представлен 2 аллельными вариантами: L (длинный) и S (короткий — с делецией). L-полиморфизм является функциональным: присутствие длинного аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем. Наличие короткого аллеля локуса 5-HTTLPR связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности [15, 17, 18, 22].

Есть публикации о роли полиморфизмов гена обратного захвата серотонина при СЗА. Отмечена возможная связь клинических подтипов СЗА и возраста начала болезни [16]. Проверялась гипотеза о том, что возраст начала потребления алкоголя представляет собой континуум болезни и большая тяжесть психопатологии связана с более ранним возрастом начала употребления алкоголя. В более поздней работе В. А. Johnson внимание обращено на то, что гомозиготы по длинному аллелю 5-HTTLPR чаще становятся хроническими алкоголиками, чем гетерозиготы или гомозиготы по короткому аллелю [14]. В последних работах автора показано, что гомозиготы с длинным аллелем L по сравнению с коротким аллелем S «имеют хороший терапевтический ответ при лечении препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина» [14, 15].

Связь между L-полиморфизмом 5-HTTLPR и тревожностью, с одной стороны, и импульсивностью с S-полиморфизмом 5-HTTLPR — с другой, отметил Т. Hallikainen [17]. При этом носители разных аллельных вариантов характеризовались разным стилем потребления алкоголя.

Целью настоящего исследования явилось уточнение роли полиморфизма гена переносчика серотонина 5-HTTLPR при раннем формировании СЗА у мужчин белорусской популяции.

### Материал и методы

Тип исследований: оценка ассоциаций «генотип—фенотип» и их значимости, дизайн исследований «случай—контроль». Отношения шансов (OR) вычисляли с помощью онлайн-программы «Calculator for confidence intervals of odds ratio» ([http://](http://www.freemathhelp.com/factoring-calculator.php)

[www.freemathhelp.com/factoring-calculator.php](http://www.freemathhelp.com/factoring-calculator.php)). Коэффициент несогласия OR (англ. — odds ratio) представляет собой отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой. Авторы данной работы принимали во внимание, что абсолютный риск может быть аппроксимирован отношением шансов и измерен в исследованиях «случай—контроль» с оговорками косвенно. Получена возможность вычисления генетического риска для носителей предрасполагающего генотипа данного полиморфного маркера по отношению к среднему риску возникновения заболевания в популяции.

В качестве категориальных независимых переменных использовали генотип/аллель и статус группы (больные и здоровые, больные, отличающиеся возрастом начала болезни). Введение в модель анализа генотипа в качестве переменной подразумевало сравнение 3 групп (генотипы L/L, L/S и S/S). Сравнивали следующие группы: носители генотипа L/L, генотипы L/S и S/S (аллель S является функционально доминантным).

Поскольку СЗА является полигенным заболеванием, а характер распределения аллелей и генотипов гена переносчика серотонина 5-HTTLPR неизвестен, в исследовании использовали разные базовые генетические модели [12]. Ниже представлено краткое описание популяционно-генетических исследований, так как в отечественной наркологии их ранее практически не проводили.

### Базовые генетические модели (m-аллель риска)

**Общая модель** предполагает, что влияние на пенетрантность проявляется отдельно для генотипов: S/S, S/L, L/L. Пенетрантность — показатель фенотипического проявления аллеля в популяции. Определяется как отношение числа особей, у которых наблюдаются фенотипические проявления наличия аллеля, к общему числу особей, у которых данный аллель присутствует в необходимом для фенотипического проявления количестве.

**Доминантная** — предполагает, что влияние на пенетрантность проявляется для гетерозигот и гомозигот в генотипах S/S+S/L и генотип L/L.

**Рецессивная** — предполагает, что влияние на пенетрантность проявляется только для гомозигот: генотипы S/S и S/L+L/L.

**Характеристика исследованных пациентов с СЗА.** Исследование проводили в 2009—2010 гг. В соответствии с дизайном и целями исследования общая выборка состояла из 2 групп. В основную группу (ОГ) вошел 351 человек. Критерии включения: мужской пол, возраст 14—45 лет, алкогольная зависимость, нахождение на учете и/или прохождение лечения у наркологов Городского клинического наркологического диспансера Минска, Бреста, Могилева, стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья и Лепельской областной психиатрической больнице. Контрольная группа (КГ) составила 122 мужчины без проблем с алкоголем (уровень употребления не соответствует клиническим критериям зависимос-



ти или употребления с вредными последствиями). КГ набрана случайным методом из представителей белорусской популяции. Родственники исследуемых двух последних поколений проживали на территории Республики Беларусь.

С учетом цели исследования, малой значимости большинства социально-демографических характеристик для последующего анализа и отсутствия существенного влияния на полученные результаты, в данном разделе они представлены в ограниченном варианте. Основные характеристики приведены в табл. 1.

Диагностику алкогольной зависимости проводили в соответствии с критериями МКБ-10 [2], скрининг-теста AUDIT для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя [3]. Основные сведения об алкогольной зависимости собраны посредством Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [6].

Из исследования исключали пациентов с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, депрессивной симптоматикой на момент исследования, выраженными когнитивными нарушениями, острыми и хроническими психическими заболеваниями.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0 [4]. С учетом нормального распределения выборки применяли параметрические методы статистики. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

**Молекулярно-генетическое исследование.** Использовали метод ПЦР по стандартной методике [13].

**Протокол генотипирования полиморфного локуса 5-HTTLPR гена переносчика серотонина 5HTT.** ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови. ПЦР проводили на амплификаторе «MyCycler™ Thermal cycler» (BioRad, США). Использовали следующие праймеры: [F]-5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATTGC-3', [R]-5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCC AC-3'.

Амплификацию проводили при следующих условиях: 95° — 5 мин; 33 цикла: 95° — 30 с, 61° — 45 с, 72° — 1 мин, 72° — 10 минут; 4° — ∞.

После амплификации продукты ПЦР величиной 484 п.н. (аллель S) и 528 п.н. (аллель L) наносили на 2% агарозный гель, содержащий этидиум бромид (0,0001%). Разделение фрагментов осуществляли в аппарате для горизонтального гель-электрофореза в буфере 1-TAE при напряжении 100 В. Полученную электрофореграмму фиксировали с помощью системы гель-документирования «Vilber Lourmat».

Обследование проводили с согласия исследуемых не ранее чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены, подтвержденных методами лабораторной диагностики.

### Результаты и обсуждение

Частота генотипов 5-HTTLPR у больных с САЗ и у здоровых доноров приведены в табл. 2. Полученные данные указывают на отсутствие различий по частоте генотипов 5-HTTLPR у обследуемых.

С помощью онлайн калькулятора для генетических исследований рассчитали распределение аллелей S и L и генотипов гена переносчика серотонина 5-HTTLPR в ОГ и КГ. Данные представлены в табл. 3.

Ввиду отсутствия статистически значимых различий исследуемых признаков между ОГ и КГ (см. табл. 2) приступили к пошаговому исследованию, используя в качестве группирующей переменной возраст начала систематического употребления алкоголя. Пациентов с СЗА разделили по значениям переменной «возраст начала систематического употребления алкоголя». Фактически это был возраст, который соответствовал возрасту формирования СЗА. Учитывая небольшой возрастной диапазон в ОГ, размерность группирующей переменной выбрали равной 1 году. Пошагово образуемые группы получали в исследовании статус групп сравнения (ГС). Таким образом, последовательно выделили 5 ГС (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют, что числовые значения OR во всех ГС оказались менее 1, что говорит о протективном значении аллеля S при формировании СЗА. Однако с учетом значений доверитель-

Таблица 1

Характеристика		ОГ	КГ	P
Образование, %	среднее	58,9	47,9	—
	среднее специальное	39,1	42,9	—
	высшее	2,0	19,2	<0,05
Возраст начала употребления алкоголя, лет		15,02±0,2	16,01±0,57	<0,05
Отягощенная наследственность по АЗ, %		67,0	33,5	<0,05
Место жительства, %				
город		66,1	70,9	—
село		33,9	29,1	
AUDIT, балл		24,27±0,7	4,54±0,54	<0,05

Таблица 2

### Общая модель наследования генотипов 5-HTTLPR у пациентов

Генотип	ОГ	КГ	$\chi^2$	P	OR	
					P	95% ДИ
S/S	0,117	0,139	1,19	0,55	0,82	[0,45—1,50]
S/L	0,427	0,459			0,88	[0,58—1,33]
L/L	0,456	0,402			1,25	[0,82—1,90]

Таблица 3

**Распределение аллелей и генотипов гена переносчика серотонина 5-HTTLPR у пациентов**

Аллель/генотип	ОГ	КГ	Всего
Аллель S	232	90	322
Аллель L	470	154	624
Генотип S/S	41	17	58
Генотип S/L	150	56	206
Генотип L/L	160	49	209

ных интервалов (95% ДИ) данная гипотеза оправдывает себя лишь для лиц младше 23 лет (ДИ, включающий 1, свидетельствует о статистической недостоверности результатов) [5].

Аналогичные результаты попарного сравнения для аллеля L, имеющего принципиально отличный от распределения аллеля S характер, представлены в табл. 5. Значения OR, превышающие 1, позволяют обоснованно предполагать негативную роль носительства функционально рецессивного аллеля L в формировании СЗА. ДИ в 4-й и 5-й ГС указывает на сомнительность участия исследуемого аллеля в формировании СЗА, как и в случае аллеля S.

Использованную технологию попарного сравнения применяли для всей выборки, в том числе и для лиц 26—45 лет. Табличный материал полученных результатов ввиду их громоздкости не приведен, тем более что не были получены достоверные статистические данные о влиянии аллелей S и L гена переносчика серотонина 5-HTTLPR на формирование быстропрогредиентного СЗА у лиц данного возраста. Следовательно, очевидное генетическое влияние

аллелей S и L на формирование быстропрогредиентного СЗА обнаружено только в молодом и подростковом возрасте.

Полученные статистические данные дают основание полагать, что полиморфизм аллелей гена переносчика серотонина 5-HTTLPR играет определенную роль при раннем формировании СЗА.

Общеизвестно, что бесконтрольное употребление алкоголя имеет множественную причинную обусловленность. К факторам риска относятся средовые, психологические и биологические детерминанты, удельный вес которых может широко варьировать. Следует отметить, что последовательность характера взаимодействия, их индивидуальный и совместный вклад в риск формирования СЗА, также как и вклад наследственных факторов, изучены недостаточно. Молекулярно-генетические исследования СЗА стали проводить сравнительно недавно. Их результаты подчас противоречивы и нуждаются в уточнениях. Кроме того, исследования алкогольной зависимости проводят почти исключительно в высокоразвитых странах. В русскоязычной литературе встречаются лишь единичные публикации результатов молекулярно-генетических исследований раннего алкоголизма [1, 3, 7]. Между тем, актуальность изучения СЗА на молекулярном уровне в популяции восточных славян давно назрела. Нельзя исключить, что уровень пьянства достиг предельных значений, а меры первичной профилактики остаются все еще не разработанными. Поэтому выяснение тонких биологических механизмов СЗА выходят за рамки клинической медицины, имеют государственное значение и прямо влияют на демографическую безопасность в стране.

Таблица 4

**Возрастные группы последовательного сравнения аллеля S для общей модели наследования генотипов 5-HTTLPR**

ГС		OR	95% ДИ	$\chi^2$	P	
1-я	Начало систематического потребления до 21 года	Начало систематического потребления после 21 года	0,72	[0,52—1,00]	3,93	0,05
2-я	Начало систематического потребления до 22 лет	Начало систематического потребления после 22 лет	0,68	[0,49—0,95]	5,17	0,02
3-я	Начало систематического потребления до 23 лет	Начало систематического потребления после 23 лет	0,71	[0,51—0,99]	4,05	0,04
4-я	Начало систематического потребления до 24 лет	Начало систематического потребления после 24 лет	0,73	[0,52—1,03]	3,16	0,08
5-я	Начало систематического потребления до 25 лет	Начало систематического потребления после 25 лет	0,76	[0,52—1,12]	1,89	0,17

Таблица 5

**Возрастные группы последовательного сравнения аллеля L для общей модели наследования генотипов 5-HTTLPR**

ГС		OR	95% ДИ	$\chi^2$	P	
1-я	Начало систематического потребления до 21 года	Начало систематического потребления после 21 года	1,39	[1,00—1,92]	3,93	0,05
2-я	Начало систематического потребления до 22 лет	Начало систематического потребления после 22 лет	1,46	[1,05—2,03]	5,17	0,02
3-я	Начало систематического потребления до 23 лет	Начало систематического потребления после 23 лет	1,41	[1,01—1,97]	4,05	0,04
4-я	Начало систематического потребления до 24 лет	Начало систематического потребления после 24 лет	1,37	[0,97—1,94]	3,16	0,08
5-я	Начало систематического потребления до 25 лет	Начало систематического потребления после 25 лет	1,31	[0,89—1,93]	1,89	0,17

В настоящей работе представлены результаты исследований аллельного полиморфизма гена переносчика серотонина 5-HTTLPR. Анализ полученных данных свидетельствует о существенной роли рецессивного аллеля L гена переносчика серотонина 5-HTTLPR в формировании быстропрогредиентного СЗА. Значения полученных статистических показателей не позволяют номинировать этот полиморфизм биологическим маркером, однако участие данного биологического предиктора рано формирующейся алкогольной зависимости в качестве фактора риска очевидно.

### Выводы

1. Аллели L и S промоторного участка гена переносчика серотонина 5-HTTLPR оказывают влияние на формирование алкогольной зависимости у мужчин Республики Беларусь в молодом возрасте.

2. Носители варианта аллеля L гена переносчика серотонина 5-HTTLPR в мужской популяции имеют высокий риск быстрого развития алкогольной зависимости в возрасте до 23 лет.

3. Наличие аллеля S гена переносчика серотонина 5-HTTLPR в мужской популяции можно рассматривать в качестве протективного фактора формирования синдрома зависимости от алкоголя в возрасте до 23 лет, однако такое заключение требует дополнительных исследований.

4. Полученные данные позволяют обоснованно рассчитывать на разработку в перспективе мер первичной профилактики синдрома зависимости от алкоголя у лиц мужского пола подросткового и молодого возраста носителей аллеля L гена переносчика серотонина 5-HTTLPR.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Марусин А. В. // *Генетика человека и патология: Сб. науч. тр.*— Томск, 2007.— Вып. 8.— С. 88—94.
2. *Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств.*— СПб., 1994.
3. *Наркология: национальное руководство* / Под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой.— М., 2008.
4. *Наследов А. Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках.*— СПб., 2007.
5. *Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных.*— М., 2002.
6. *Поздняк В. Б. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI). Белорусский наркологический проект* // [Электронный ресурс].— 2001.— Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.
7. *Соловьева И. Г. // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Тез. докл. II Всерос. конф. с междунар. участием.*— Томск, 2008.— С. 215—217.

8. *Anderson M., Deakin J. F. W. // Br. J. Psychiatr.*— 2001.— Vol. 178.— P. 352—359.
9. *Brodie M. S., Trifunovic R. D., Shefner S. A. // J. Pharmacol. Experim. Therapeutics.*— 1995.— Vol. 273, № 3.— P. 1139—1146.
10. *Campbell A. D., McBride W. J. // Pharmacol. Biochem. Behavior.*— 1995.— Vol. 51, № 4.— P. 835—842.
11. *Campbell A. D., Kohl R. R., McBride W. J. // Alcohol.*— 1996.— Vol. 13.— P. 569—574.
12. *Frazer K. A., Ballinger D. G., Cox D. R., et al. // Nature.*— 2007.— Vol. 449.— P. 851—861.
13. *Jeffreys A. J., Brookfield J. F. Y., Smeatonoff R. // Nature.*— 1985.— Vol. 317.— P. 818—819.
14. *Johnson B. A., Javors M. A., Roache J. D., et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*— 2008.— Vol. 32.— P. 209—216.
15. *Johnson B. A. // Am. J. Psychiatr.*— 2011.— Vol. 168.— P. 265—275.
16. *Johnson B. A. // Am. J. Addictions.*— 2000.— Vol. 9.— P. 17—27.
17. *Hallikainen T., Saito T., Lachman H. M., et al. // Mol. Psychiatr.*— 1999.— Vol. 4.— P. 385—388.
18. *Heils A., Teufel A., Petri S., et al. // J. Neurochem.*— 1996.— Vol. 66.— P. 2621—2624.
19. *Linnoila M., Virkkunen M. // J. Clin. Psychiatr.*— 1992.— Vol. 53.— P. 46—51.
20. *Lesch K. P., Mossner R. // Biol. Psychiatr.*— 1998.— Vol. 44.— P. 179—192.
21. *Mistlberger R. E., Antle M. C., Glass J. D., Millaer J. D. // Biol. Rhythm Res.*— 2000.— Vol. 31, № 3.— P. 240—283.
22. *Stotenberg S. F. // Am. J. Med. Genet.*— 2002.— Vol. 114.— P. 230—234.
23. *WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption: 2nd report / WHO Technical Report Series 944.*— Geneva, 2010.

Поступила 07.05.12.

### SIGNIFICANCE OF SEROTONIN CARRIER 5-HTTLPR GENE POLYMORPHISM FOR ALCOHOL DEPENDENCE FORMATION IN BELARUS MALE POPULATION

A. V. Kopytov, V. G. Obyedkov, I. M. Goloyenko

*Molecular and genetic investigations of blood samples taken from 473 men including 351 patients suffering from alcohol dependence syndrome and 122 subjects having no problems caused by alcohol were carried out in 2009—2011 for detecting a possible association between a quickly progredient alcohol dependence and the serotonin carrier gene polymorphism using the case – control method. The standard technique of polymerase chain reaction was used for detecting the serotonin carrier 5-HTTLPR gene allele polymorphisms. Young (up to 23 years of age) men were found to be at the genetic risk of alcohol dependence syndrome among Belarus men determined by the 5-HTTLPR gene L allele polymorphism.*

**Key words:** alcohol dependence, serotonin carrier 5-HTTLPR gene, adolescents, young people, Belarus population.

#### Адрес для корреспонденции:

Копытов Андрей Васильевич.  
Республиканский научно-практический центр психического здоровья.  
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152;  
сл. тел. (8-017) 289-80-48.





## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста в Беларуси в 2011 г. выросла на 3% (в постсоветских странах она превышает 50%). Чем вызван бурный рост данной патологии, что лежит в его основе и можно ли исправить ситуацию? Такие вопросы адресовал профессор А. Г. Мрочек участникам заседания круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение».

**Е. С. Атрощенко, зав. лабораторией ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук:**

— Атеросклероз известен очень давно, еще со времен Древнего Египта. В патологический процесс вначале вовлекается аорта, затем сосуды сердца и головного мозга, почек и нижних конечностей... Это заболевание — не «веяние эпохи», а одна из самых древних болезней. Ученые из египетского университета Аль-Азхар в Каире совместно с коллегами из США исследовали 52 мумии из Национального музея древностей, у 45% из них наблюдали пораженные атеросклерозом артерии. Как отметил профессор Г. Томас из Калифорнийского университета, в те далекие времена не было традиционных факторов риска возникновения заболеваний, в том числе и коронарной болезни сердца. Спустя тысячелетия, расшифровав геном человека, стало ясно, что программа развития атеросклероза заложена в генах. В настоящее время, по мнению многих исследователей, рост коронарной (ишемической) болезни сердца обусловлен стрессом социальным, бытовым или производственным.

Можно ли предупредить раннее старение организма и риск грозных осложнений атеросклероза? Реализация программ профилактики зависит от возможностей общества, мотивации человека. Образ жизни, который может существенно отличаться у жителей даже одной страны, определяет возможность возникновения факторов риска. Среди их множества необходимо выделить так называемые управляемые, которые реально позволяют снизить заболеваемость: отказ от курения, нормализация уровня холестерина (финны и голландцы на своем примере показали, что достижение целевых уровней холестерина способствует росту продолжительности жизни), артериальная гипертензия и сахарный диабет. Кардиологи нашей страны приводят следующие данные: если у больных уже есть коронарная болезнь сердца и они страдают артериальной гипертензией, то в течение ближайших 10 лет риск возникновения инфаркта миокарда у мужчин в возрасте 40—59 лет выше в 2,8 раза, чем у их здоровых сверстников, со смертельным исходом — в 4,3 раза. Это и объясняет целесообразность борьбы за нормализацию артериального давления, что сегодня вполне достижимо с помощью большого выбора эффективных лекарств, которых 2—3 десятилетия назад просто не было.

Нужно понимать, что ишемическая болезнь сердца носит социальный характер, и конечный результат зависит не только от возможностей и квалификации врачей, мотивации к лечению и профилактике самого пациента. Несколько слов о приверженности к рекомендуемой терапии. Известно, что в развитых странах целе-

вые уровни холестерина поддерживаются на должном уровне менее чем у трети больных с коронарной болезнью сердца, хотя это лечение в течение 1 года спасает от смерти или повторного инфаркта миокарда каждого четвертого пациента. По этому поводу один из ведущих кардиологов Европы немецкий профессор Анчер говорил: «Даже самое замечательное лекарство не может помочь, если пациент его не принимает».

**А. Г. Мрочек, директор РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук, профессор:**

— Необходимо отметить одну закономерность: в странах, где продолжительность жизни выше, наблюдается рост ишемической болезни сердца. Известный российский патологоанатом И. В. Давыдовский заверял, что атеросклероз и ишемическая болезнь сердца — признаки естественного старения человека.

**Н. Ф. Сорока, зав. кафедрой внутренних болезней БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:**

— Абсолютно верно. Сегодня существенно возросла средняя продолжительность жизни в развитых странах, то же наблюдается и в Беларуси: если в 50-е годы XX века белорусы в среднем жили 47 лет, то нынче мы уже перешли 70-летний рубеж.



Н. Ф. Сорока, Л. З. Полонецкий, А. Г. Мрочек

Если говорить о факторах риска, то нельзя забывать и о хроническом стрессе. Современный человек постоянно испытывает нервно-психическое напряжение, что негативно отражается на работе всего организма, в первую очередь, сосудов. В Италии провели исследование, в ходе которого в течение 30 лет наблюдали группы монахинь и современных городских женщин. Оказалось, что последние к концу исследования поголовно страдали артериальной гипертензией в отличие от монахинь, у которых артериальное давление осталось в пределах нормы — 130/80 мм рт. ст. Сосуды человека генетически не готовы к столь высокому темпу жизни, постоянным стрессовым ситуациям. Важнейший фактор риска для людей интеллектуального труда — это снижение физической активности, что приводит к избыточной массе тела и негативно сказывается на работе всей сердечно-сосудистой системы.

**Т. В. Мохорт, профессор 1-й кафедры внутренних болезней БГМУ:**

— Кардиоваскулярная смертность при сахарном диабете в 2,5—4 раза выше, чем в группах сравнения. Пациен-

ты с сахарным диабетом 2-го типа имеют избыточную массу тела как результат неадекватного питания, что приводит к развитию комплекса метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, инициирующая изменения липидного спектра крови, артериальную гипертензию и другие нарушения. Кроме прямого влияния диабета и метаболического синдрома вклад в повышение смертности вносит хронический стресс, который сопряжен с многократными процедурами забора крови, введения инсулина и др.

Инсулинотерапия — это запоздалое сожаление о том, что мы упустили возможность что-то сделать, предупредить развитие осложнений. Учитывая, что в Беларуси заболеваемость сахарным диабетом составляет 3%, в то время как в Европе данный показатель выше в 2 раза, то можно констатировать несвоевременную диагностику патологии. Зачастую в кардиологическую клинику поступают пациенты с так называемой стрессовой гипергликемией, которая, по сути, является недиагностированным сахарным диабетом. Думаю, необходимо активизировать действия по своевременной диагностике сахарного диабета и внедрение мероприятий по его профилактике.

Приведу результаты подобной программы в США. В исследовании приняли участие 5 тыс. добровольцев, которые составили 3 группы: представители 1-й группы получили рекомендации по здоровому образу жизни, во 2-й — принимали лекарственные препараты класса бигуанидов (метформин), в 3-й группе был представлен ментор, в течение 3 лет контролировавший четкое исполнение рекомендаций врача. Оказалось, что лучшие результаты (низкое количество людей с избыточной массой тела и с впервые выявленным сахарным диабетом) наблюдали в группе здорового образа жизни, причем этот результат сохранялся и в последующие 10 лет наблюдения.

Чтобы внедрить принципы здорового образа жизни, необходимо перестроить жизнь каждого человека, изменить его мышление, причем нужна государственная поддержка. Пройдут годы, прежде чем мы увидим результаты, но начинать нужно сегодня.

#### **А. Г. Мрочек:**

— Что важнее, на ваш взгляд, развитие технологичной медицины или программ профилактики?

**Л. З. Полонецкий, зав. лабораторией неотложной интервенционной кардиологии РНПЦ «Кардиология»:**

— Программы профилактики результативны, но требуют много времени, а высокие медицинские технологии уже сегодня позволяют исправить недочеты. Я за сопряжение этих двух направлений, дополняющих друг друга, а также за раннюю диагностику.

#### **Н. Ф. Сорока:**

— Известный в мире эпидемиолог Ю. Салем говорил: «Большинство причин заболеваний сердца нам известны, осталось применить то, что мы знаем, для предупреждения болезни». Выбирая между профилактикой и высокими технологиями, следует помнить, что есть страны, которые уже подвели итоги этой работы. Так, США и Финляндия с 1980 по 2000 г. сумели снизить смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 50%! В 2007 г. были опубликованы результаты анализа, в котором представлены составляющие успеха в процентном соотношении. Нормализация уровня холестерина — 24%, достижение целевого уровня артериального давления — 20%, отказ от курения — 12%, а вот современные методы лечения острого коронарного синдрома позволили снизить смертность от сердеч-

но-сосудистых заболеваний всего на 10%, реваскуляризация миокарда при стенокардии — всего на 5%, повышение физической активности — 5%. Таким образом, более существенного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний можно достичь за счет борьбы с управляемыми факторами риска, высокие же технологии дорогостоящие и к тому же дают менее значимый процент. Хотя, безусловно, если мы имеем материальные ресурсы, борьба с сердечно-сосудистой патологией должна идти по всем направлениям: и в первичном звене здравоохранения, и за счет внедрения современных технологий лечения.

#### **А. Г. Мрочек:**

— Закономерный вопрос, насколько сильно желание общества продлить жизнь, быть здоровым? Очень важна государственная поддержка, разработка национальных программ. Правда, на мой взгляд, абсолютно противоречивы призывы к оздоровлению нации на фоне роста продаж табака и спиртного.

**Т. Д. Тябут, профессор кафедры кардиологии и ревматологии БелМАПО, доктор медицинских наук:**

— Жаль, что сегодня в дискуссии не принимают участие педиатры, поскольку дети и их родители — именно та часть нашего населения, с которой мы должны работать сегодня, объясняя, что такое быть здоровым и как этого достичь. Первичная профилактика — наиболее важное направление деятельности врача. Уже сегодня мы должны адресовать наши знания новому поколению жителей Беларуси. Основам здорового образа жизни следует обучать малышей с 3—4-летнего возраста. Если мы «потеряем» это поколение, то наши преемники будут собираться за круглым столом и повторять наши слова, слова специалистов, которые за 30—40 лет практической и научной деятельности в кардиологии так и не смогли научить быть здоровыми нынешнее поколение белорусов. Нужно разорвать этот замкнутый круг, знаний у нас хватает, осталось набраться сил и терпения и получить адекватную финансовую поддержку государства. Борьба с курением, злоупотреблением алкоголя должны быть приоритетными направлениями в государстве, ответственном за социальное и моральное благополучие населения своей страны.

**Е. О. Зайцев, руководитель Странового офиса ВОЗ в Беларуси:**

— Если открыть Глобальный атлас кардиоваскулярных болезней, изданный ВОЗ в 2011 г., высокая смертность от ишемической болезни сердца является серьезной проблемой, характерной для бывших республик Советского Союза. Как показывает опыт соседних государств, где добились снижения заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца, важно уделять внимание и привлекать ресурсы не только к высоким медицинским технологиям, но и к так называемым «низким». Я говорю про технологии общественного здоровья. Важно, насколько они хорошо работают и эффективны с точки зрения финансовых затрат. Например, набор эффективных и незатратных мер по снижению потребления алкоголя и борьбе с табакокурением приносят свои плоды в странах Западной Европы и Северной Америки. В нашем же государстве более половины мужского населения курит. К сожалению, Беларусь — одна из немногих стран в Европе, где до сих пор можно курить в общественных местах и доступность сигарет шокирует (самые дешевые сигареты стоят 2000—3000 руб). Согласно последнему отчету ВОЗ по глобальному потреблению алкоголя наша республика входит в десятку

(среди 190 стран мира), где отмечается наиболее высокий уровень потребления алкоголя. Важными, но недооцененными факторами риска является «нездоровая» диета людей и физическая неактивность.

Существует много эффективных мер по контролю факторов риска. Одним из примеров в области борьбы со злоупотреблением алкоголем может быть методика «быстрого совета». Врач первичного звена предлагает набор простых вопросов, по ответам на которые можно оценить уровень потребления алкоголя пациентом. Если человек приближается к границе «опасного», то доктор дает ряд советов, следуя которым пациент минимизирует его потребление.

Другой пример — материальное стимулирование врачей первичного звена. Во многих странах Европы результативно работают программы «оплаты по результатам», согласно которым врачам платят за достигнутые результаты (разработан набор индикаторов, в том числе снижение уровня холестерина у пациентов, нормализация артериального давления и др.).

**Т. В. Мохорт:**

— Чтобы «быстрый совет» доктора был услышан, врач первичного звена должен быть уважаемым человеком, специалистом, а не выступать в роли обслуживающего персонала.

**Л. З. Полонецкий:**

— Пропаганда должна быть постоянной, непрерывной и в то же время ненавязчивой, умной. Нужно задействовать специалистов высокого класса, исключая «обязаловку».

**А. Г. Мрочек:**

— Сегодня успешно развивается кардиохирургия, внедряются высокотехнологичные методы интервенционной кардиологии... Возможно ли регулировать заболеваемость, смертность? Что может предложить современная фармакология?

**М. К. Кеера, профессор кафедры клинической фармакологии БГМУ:**

— К сожалению, фармакологи почти не участвуют в профилактике, имеют дело уже с последствиями ишемической болезни сердца. Нужно отметить, что из-за плохой санитарно-гигиенической пропаганды даже имеющиеся средства не используются адекватно: пациент зачастую не знает, что и в случае чего нужно принять до приезда бригады скорой медицинской помощи. Чего удивляться, редкий студент VI курса БГМУ объяснит, как правильно использовать нитроглицерин, почему нужно принимать сидя, а не лежа. Если кто из врачей и знает, то из-за перегрузок на приеме просто не имеет возможности рассказать о действии препарата.

С помощью лекарств выраженный атеросклероз коронарных сосудов излечить практически невозможно. Есть 2 варианта лекарственного воздействия на течение ишемической болезни сердца: с помощью фармакологических препаратов расширить коронарные сосуды или уменьшить потребность в кислороде. Но исключение факторов риска позволит избежать тяжелых осложнений.

**Т. В. Мохорт:**

— Люди, страдающие ожирением и не способные справиться со своими привычками, могут принимать единственный лекарственный препарат для снижения массы



Е. С. Атрощенко

тела (ингибитор всасывания жира в кишечнике), правда, он обеспечивает лишь 5% от той потери массы тела, которая наблюдается при использовании плацебо в течение года (то есть реально 500—600 г). Таким образом, остается уповать на бариатрическую хирургию. Большинство специалистов сходятся во мнении, что индекс массы тела более 45 — показание для рестриктивных и мальабсорбтивных бариатрических операций.

Отрадно, что сегодня появились новые фармацевтические технологии, которые помогают снизить массу тела (препараты класса инкретинов, которые являются агонистами рецепторов глюкагон-подобного пептида 1, снижают аппетит, массу тела, не вызывая при этом гипогликемических эпизодов и дают прекрасные результаты).

Есть уже лекарственные средства, которые уже используются в лечении сахарного диабета и не дают прибавки массы тела (метформин, гликозид), которые могут быть использованы в качестве альтернативы, не давая наращивания массы тела в противовес стандартному подходу с инсулинотерапией и других сахароснижающих препаратов.

**А. Г. Мрочек:**

— Профессор К. С. Шадурский в предисловии своего учебника по фармакологии писал: «Хирургия — это дань нашему незнанию». Могут ли статины быть альтернативой оперативного вмешательства?

**Е. С. Атрощенко:**

— Сегодня жизнь человека продлевает статинотерапия (каждый четвертый больной выживает) и реваскуляризация в период острого коронарного синдрома.

Авторы исследования COURAGE пришли к выводу, что если придерживаться целевых уровней давления, холестерина, особенно холестерина липопротеидов низкой плотности, а также следовать рекомендациям лечащего врача, то у 7 из 9 человек, которым была показана операция на сердце, отпала необходимость выполнять оперативное вмешательство.

**Т. Д. Тябут:**

— Применение современных фармакологических препаратов в последние десятилетия существенно улучшили качество, а в некоторых случаях и продолжительность жизни человека. Кардиохирургические вмешательства не устранили необходимость применения лекарственных средств, но приверженность пациентов к лечению или ее отсутствие значительно изменяет ситуацию. Мы видим положительную динамику, стабилизацию состояния, нормализацию давления, снижение частоты приступов стенокардии у человека, регулярно принимающего назначенные препараты. Выполнение рекомендаций врача по профилактике и устранению факторов риска в сочетании с медикаментозной терапией позволяет на определенный период избежать хирургического вмешательства или выполнить его в плановом порядке. Рациональное использование нефармакологических методов лечения, лекарственных препаратов в сочетании с высокотехнологичными методами хирургического лечения — основа качественной жизни пациентов.

**А. Г. Мрочек:**

— Сегодня группа специалистов высокого класса во главе с Л. З. Полонецким посещают областные и район-





Т. Д. Тябут, Т. В. Мохорт, М. К. Кевра

ные больницы республики, где знакомят врачей, в том числе первичного звена с такими современными методиками как первичная ангиопластика, стентирование при остром коронарном синдроме... В то же время Л. З. Полонецкий является разработчиком стратегически важных при ишемической болезни сердца препаратов. Насколько совместимы фармакология и интервенционная медицина?

### **Л. З. Полонецкий:**

— Разговор с врачами начинаем не с высокотехнологичных методик, а с особенностей применения нитроглицерина, как назначать при приступе стенокардии, и что это за состояние вообще. Только вспомнив «азы», переходим к относительно высоким технологиям.

В 85% случаев инфаркт миокарда вызван тромбом, перекрывшим коронарный сосуд. Тромб можно разрушить, используя тромболитические препараты, которые применяют на протяжении 50 лет (отечественный препарат «Стрептокиназа» сегодня переживает новую жизнь, идет работа по повышению его эффективности). Новые лекарственные средства (вводят болюсом за 10 с в домашних условиях) ускоряют процесс лечения на 1—2 ч. Правда, их стоимость очень высока, да и поступающие 100 шприцев вряд ли могут решить проблему нуждающихся 16 тысяч пациентов.

Интервенционная кардиология — эффективная, но дорогая (кабинет обходится порядка 1000 долларов, не считая стоимости расходных материалов). Сегодня такие кабинеты действуют во всех крупных городах Беларуси, но пока обеспечивают лишь 15—20% потребностей (еще 4 года назад этот процент не превышал 2). С моей точки зрения, перспективно развивать не какой-то отдельный вид, а делать упор на фармакоинвазивное направление.

### **А. Г. Мрочек:**

— Профилактика, лечение и последующая реабилитация после перенесенных ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома — прерогатива врачей первичного звена. Насколько образовательный уровень специалистов соответствует современным требованиям?

### **Н. Ф. Сорока:**

— Ответу несколько в ином ключе. Сегодня активно развиваются высокие технологии, затронувшие все области медицины, только в работе участкового терапевта в поликлинике ничего не изменилось. Нет, справедли-

вости ради, скажу, перемены есть — возросла нагрузка. Именно перегрузки и неадекватные требования к врачам являются причиной ухода специалистов из поликлиники. Нет мотивации и у студентов — будущих участковых врачей. Когда они на VI курсе во время эпидемии гриппа в течение месяца самостоятельно работают на терапевтическом участке, воочию сталкиваются с потребительским, неуважительным отношением пациентов к медицинским работникам. В последующем никто из них не хочет возвращаться в поликлинику.

### **Т. Д. Тябут:**

— Если говорить о переподготовке врачей, то кардиология является одной из востребованных специальностей. Интерес врачей различных специальностей к этой проблеме есть. На циклах, которые проходят на кафедре кардиологии и ревматологии БелМАПО, мы стараемся этот интерес удовлетворить и закрепить. Но сегодня остро стоит проблема профессионального выгорания врача как представителя профессий, имеющих значимую социальную направленность. Отсутствие должных материальных стимулов, социального пакета, неуважительное отношение населения отбивают желание молодых врачей идти дальше в профессию, совершенствовать свои знания. Специалисты со стажем не удовлетворены моральными аспектами своей работы, так как нет возможности применять свои знания из-за дефицита времени. Нагрузки врача первичного звена, работа на 1,5—2 ставки, многочисленные дежурства врачей скорой помощи и стационара приводят к снижению стрессоустойчивости, развитию депрессивных расстройств. Нужно возвращаться к накопленному опыту и на государственном уровне создавать условия для повышения престижа врача, рационального использования его знаний и опыта.

### **Е. О. Зайцев:**

— Низкий уровень уважения врача отметили и специалисты ВОЗ, которые провели оценку уровня первичной медико-санитарной помощи Беларуси. Было предложено внедрить финансовые и нематериальные стимулы, чтобы заинтересовать врача первичного звена, приглашать участвовать в семинарах, повышать профессиональную подготовку. Основная критика прозвучала по поводу отсутствия четкой концепции будущего, развития системы в целом. На Западе врач общей практики — серьезная специальность, а в Беларуси нет ни одного профессора в области первичной медико-санитарной помощи.

### **А. Г. Мрочек:**

— В республике до сих пор действует система, когда выпускники вуза попадают на этап оказания первичной медико-санитарной помощи, хотя наши зарубежные коллеги, прежде чем отпустить в самостоятельное плавание врача, долго готовят после окончания университета. Возможно, образ «зеленого» студента, который приходит на терапевтический участок, и обуславливает отношение к врачам в целом. Нужно подумать над этим.

Подведу итог. Сегодня мы обсудили этиологию, факторы риска развития ишемической болезни сердца, методы современного лечения, вопросы образования. Надеюсь, полученная информация будет полезна читателям журнала «Здравоохранение», врачам первичного звена, которые определяют уровень оказания медицинской помощи населению и вплотную занимаются вопросами оздоровления нации.

*Подготовила Т. Ясевич.*

## **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА** (Выборочный список литературы за 2011—2012 гг.)

1. **Галстян А. Ш.** Профилактическое обучение пациентов в «школе профилактики ишемической болезни сердца» / А. Ш. Галстян // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины.— 2011.— № 1.— С. 43—44.— Библиогр.: 10 назв.
2. **Додонов А. Г.** Особые формы ишемической болезни сердца: клиника, диагностика, прогноз / А. Г. Додонов, Ю. С. Варламов // Зам. главного врача: лечеб. работа и мед. экспертиза.— 2011.— № 8.— С. 98—107.
3. **Егоров И. В.** Современные подходы к лечению ИБС в гериатрической практике / И. В. Егоров // Поликлиника.— 2011.— № 2(1).— С. 40—42.
4. **Ерохина Г. А.** Физические факторы в лечении ишемической болезни сердца / Г. А. Ерохина // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация.— 2011.— № 1.— С. 44—47.— Библиогр.: 7 назв.
5. Использование стволовых клеток в лечении ишемической болезни сердца / О. Ф. Кардаш [и др.] // Кардиология в Беларуси.— 2011.— № 1.— С. 98—109.— Библиогр.: 45 назв.
6. **Кадочкина Н. Г.** Прогнозирование вероятности ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Н. Г. Кадочкина, Е. С. Атрошенко, Ж. А. Чубуков // Кардиология в Беларуси.— 2012.— № 1.— С. 35—44.— Библиогр.: 21 назв.
7. **Лошакова О.** ИБС у женщин: некоторые клинико-морфологические особенности, факторы риска и прогноз / О. Лошакова // Врач.— 2011.— № 14.— С. 64—67.
8. **Лупанов В. П.** Кардиоселективный бета-блокатор Бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца / В. П. Лупанов // Рос. кардиол. журн.— 2011.— № 3.— С. 96—100.— Библиогр.: с. 99—100.
9. **Маколкин В. И.** Значение статинов в практике лечения ишемической болезни сердца / В. И. Маколкин // Рус. мед. журн.— 2012.— № 3.— С. 92—95.— Библиогр.: 8 назв.
10. **Мальшева А. М.** Применение никорандила — препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами — у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. М. Мальшева, С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург // Терапевт. арх.— 2011.— Т. 83, № 9.— С. 14—19.
11. **Мамедов М. Н.** Приоритеты вторичной профилактики ишемической болезни сердца: Северо-Кавказский проект / М. Н. Мамедов.— М.: Новелла, 2011.— 127 с.— Библиогр.: с. 109. (Шифр 583721).
12. **Мацкевич С. А.** Депрессивные расстройства при ишемической болезни сердца / С. А. Мацкевич // Лечeb. дело.— 2012.— № 1.— С. 62—68.— Библиогр.: 46 назв.
13. Новые технологии прогнозирования риска развития ИБС / С. Горохова [и др.] // Врач.— 2011.— № 14.— С. 22—25
14. О механизмах развития безболевого ишемии миокарда у больных сахарным диабетом / Ю. И. Скворцов [и др.] // Поликлиника.— 2011.— № 1.— С. 29—32.
15. Оптимизация реабилитации при ишемической болезни сердца на поликлиническом этапе / Н. П. Корженков [и др.] // Терапевт. арх.— 2012.— Т. 84, № 1.— С. 18—22.
16. **Осипенко А. Н.** Актуальность исследования уровня жирных альдегидов крови при ишемической болезни сердца и атеросклерозе / А. Н. Осипенко // Рос. кардиол. журн.— 2012.— № 2.— С. 34—37.— Библиогр.: 13 назв.
17. Прием ацетаминофена приводит к повышению артериального давления у больных ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного перекрестного исследования // Доказательная кардиология.— 2011.— № 1.— С. 21—25.— Библиогр.: с. 25.
18. **Пристром М. С.** Гипоксическая терапия в коррекции дислипидемии при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / М. С. Пристром, А. В. Байда, И. И. Семененков // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.— 2012.— № 1.— С. 54—60.— Библиогр.: 12 назв.
19. **Пучинская М. В.** Тромбоцитарные индексы у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. В. Пучинская, А. Ю. Почтавец // Здравоохранение.— 2012.— № 4.— С. 14—18.— Библиогр.: 12 назв.
20. Редокс-свойства крови пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца / И. В. Буко [и др.] // Здравоохранение.— 2012.— № 3.— С. 4—7.— Библиогр.: 20 назв.
21. **Силуянов В. В.** Исследование эффективности, безопасности и переносимости аторвастатина отечественного производства («Липромак-ЛФ») у пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях / В. В. Силуянов // Мед. новости.— 2011.— № 2.— С. 87—90.— Библиогр.: 16 назв.
22. Современный взгляд на хирургическое лечение ишемической митральной недостаточности / А. В. Молочков [и др.] // Анналы хирургии.— 2011.— № 3.— С. 66—70.
23. Ультразвуковая диагностика ишемической болезни сердца : учеб.-метод. пособие / Е. А. Вертинский [и др.]; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования.— Минск: БелМАПО, 2011.— 31 с.— Библиогр.: с. 30. (Шифр 582143).
24. **Хурса Р. В.** Клиническая эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова // Здравоохранение.— 2011.— № 1.— С. 65—71.— Библиогр.: 12 назв.
25. **Шальнова С. А.** Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевт. арх.— 2011.— Т. 83, № 1.— С. 7—12.— Библиогр.: 25 назв.

*Подготовила Н. Д. Гололоб, библиографический отдел РНМБ*



## ПАМЯТИ ЛЮДМИЛЫ КОНСТАНТИНОВНЫ ЯХНИЦКОЙ

Медицинская общественность Беларуси и многочисленные благодарные пациенты с чувствами скорби и невосполнимой утраты восприняли сообщение о безвременной кончине выдающегося белорусского офтальмолога Людмилы Константиновны Яхницкой, ушедшей из жизни 10 февраля 2012 г.

Л. К. Яхницкая родилась 17 февраля 1949 г. в Гомеле. В 1967 г. она с золотой медалью закончила минскую среднюю школу № 10 и поступила на лечебный факультет Минского государственного медицинского института (с отличием окончила в 1972 г.). Уже в студенческие годы Людмила Константиновна отличалась исключительной целеустремленностью, умением и желанием работать.

В 1972—1973 гг. Л. К. Яхницкая проходила интернатуру по глазным болезням на базе офтальмологического отделения Минской железнодорожной больницы. С 1973 по 1976 г. работала врачом-офтальмологом в офтальмологическом отделении этой же больницы, где получила широкие врачебные навыки по избранной специальности, обрела серьезный офтальмохирургический опыт.

В 1976 г. Л. К. Яхницкая поступила в клиническую ординатуру при кафедре офтальмологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ, позже БелМАПО). С тех пор вся ее трудовая и творческая жизнь была связана с этим учебным заведением. Являясь талантливым педагогом, приобщившим к науке не одно поколение врачей, Людмила Константиновна всегда чтит своих учителей — М. М. Золотареву, К. И. Чвялеву и многих других.

Под руководством заведующей кафедрой профессора М. М. Золотаревой Людмила Константиновна стала виртуозным офтальмохирургом, начала заниматься научными изысканиями. По окончании клинической ординатуры Л. К. Яхницкая с 1978 по 1981 г. работала врачом-офтальмологом, старшим лаборантом, а с 1981 по 1992 г. — ассистентом кафедры офтальмологии БелГИУВ.

В 1992 г. Людмила Константиновна в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Российская Федерация) защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические особенности травматических

увечий в остром периоде прободных ранений глаз», выполненную под руководством профессора К. И. Чвялевой.

С 1992 по 1993 г. Л. К. Яхницкая — доцент кафедры офтальмологии БелГИУВ, с 1993 по 2007 г. — зав. кафедрой офтальмологии БелМАПО.

Возглавив кафедру офтальмологии, Л. К. Яхницкая совместно с сотрудниками и учениками организовала и провела большую работу по созданию стройной системы преподавания офтальмологии как начинающим, так и опытным врачам, использовала большое количество наглядных пособий и оргтехники. Людмила Константиновна старалась сохранить традиции и развить направления кафедры, заложенные профессорами М. М. Золотаревой, К. И. Чвялевой.

Сферу научных интересов доцента Л. К. Яхницкой представляли офтальмотравматология, проблемы аномалий рефракции, хирургия катаракт. Она стояла у истоков рефракционной эксимерлазерной хирургии в нашей стране.

Гармоничное сочетание незаурядных организаторских способностей, широчайшей профессиональной эрудиции, стремления к внедрению в повседневную врачебную работу результатов научного поиска позволили Л. К. Яхницкой, много лет занимавшей должность главного офтальмолога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, успешно координировать деятельность кафедры с надежно функционирующими лечебными учреждениями практической офтальмологии. В течение многих лет она была консультантом Республиканской больницы при Президенте Республики Беларусь.

Благодаря инициативе и энергии Людмилы Константиновны создан Республиканский центр острой травмы глаза на базе 10-й городской клинической больницы Минска. Под ее руководством организован Гомельский центр микрохирургии глаза, который на протяжении многих лет остается одним из ведущих офтальмологических центров страны (возглавляла ее ученица — кандидат медицинских наук, доцент Л. В. Дравица). Стремление постоянно внедрять в повседневную клиническую практику результаты уникальных научных исследований и новые высокоэффективные методы лечения офтальмологических больных побудило ее заняться реорганизацией и совершен-

ствованием офтальмоонкологической службы, деятельность которой постепенно приобрела широкую известность за пределами республики.

Людмила Константиновна Яхницкая была прекрасным педагогом и блестящим лектором. Благодаря глубине мысли, точности и изысканности формулировок, неиссякаемому словарному запасу, ее лекции, клинические разборы, выступления на съездах и конференциях оставляли неизгладимое впечатление в умах слушателей.

Научная деятельность Л. К. Яхницкой нашла воплощение в более 100 научных работах, 7 изобретениях, 2 монографиях «Травмы головы и шеи», «Экстренные состояния в офтальмологии» (опубликованные в соавторстве). Под ее руководством было защищено 6 кандидатских диссертаций на актуальные темы современной офтальмологии.

Людмиле Константиновне были присущи порядочность, доброта и человечность в отношении пациентов, сотрудников и учеников, высочайший профессионализм и мастерство, умение найти достойное решение в самых сложных ситуациях. Она щедро делилась знаниями и опытом с молодыми специалистами и коллегам.

Людмила Константиновна Яхницкая была подлинно интеллигентной, умной, наблюдательной, обаятельной, отзывчивой личностью, обладающей тонким юмором. О ней всегда с теплотой и уважением отзывались сотрудники, коллеги, ученики, пациенты. Она создавала в коллективе доброжелательную и творческую атмосферу, воспитывала чувство гордости за общие успехи. До последнего дня Людмила Константиновна оказывала консультативную помощь всем, кто к ней обращался за помощью и советом. Ее жизнь, преданность избранной профессии, увлеченность научной и преподавательской деятельностью — пример для подражания, маяк, указывающий, каким надлежит быть истинному педагогу, ученому, настоящему человеку.

Добрая, светлая память о Людмиле Константиновне Яхницкой — замечательном враче, талантливом ученом, высококомпетентном руководителе, искреннем человеке и надежном друге навсегда останется в памяти всех тех, кто имел счастье жить и работать рядом с ней.

*Коллеги, ученики, друзья*





• **В каком размере выплачивается пособие в случае, когда отпуск по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет прерван в связи с выходом на работу на условиях неполного рабочего времени (не более половины месячной нормы)?**

*Отвечает главный правовой инспектор труда Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения А. П. Липовка:*

— В соответствии с ч. 2 ст. 13 закона Республики Беларусь № 1898-XII от 30.10.1992 «О государственных пособиях семьям, воспитывающим детей» (с изменениями и дополнениями) лицам, осуществляющим уход за ребенком в возрасте до 3 лет и работающим на условиях неполного рабочего времени (не более половины месячной нормы) или на дому, пособие назначается в размере 100% наибольшей величины бюджета прожиточного минимума.

• **Может ли бабушка, работающая пенсионерка, оформить отпуск по уходу за ребенком до достижения им возраста 3 лет в случае, если его мать после отпуска по беременности и родам вышла на работу на полный рабочий день?**

— Согласно ст. 185 и 271 Трудового кодекса Республики Беларусь право на оформление отпуска по уходу за ребенком вместо матери может быть передано любому работающему родственнику, в том числе работающему пенсионеру. В соответствии с п. 27 Положения о порядке назначения и выплаты государственных пособий семьям, воспитывающим детей, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 490 от 31.03.2008, пособие по уходу за ребенком в возрасте до 3 лет назначается работающим членам семьи или другим родственникам ребенка в случаях выхода матери на работу (службу), учебу (дневная форма получения профессионально-технического, среднего специального и высшего образования).

Для оформления такого пособия по месту работы бабушки необходимо предоставить справку с места работы матери о размере пособия и периоде, в течение которого оно выплачивалось.

• **Имеет ли право наниматель привлекать работника к работе в выходные дни при установленной Правилами внутреннего трудового распорядка пятидневной рабочей неделе?**

— В ч. 2 ст. 124 Трудового кодекса Республики Беларусь предусмотрено, что если сумма часов 5 рабочих дней за календарную неделю меньше недельной нормы, то неотработанная возмещается по мере ее образования за счет 1 или 2 выходных дней, которые в графике работы планируются как рабочие дни (воскресенье является общим выходным днем, поэтому отработку можно назначать на субботу).

Сумма часов работы по графику сменности при 5- и 6-дневной рабочей неделе должна соответствовать расчетной норме рабочего времени каждого ка-

лендарного года, установленной Правительством Республики Беларусь или уполномоченным им органом.

• **Правомерно ли во время обеденных перерывов проводить занятия, совещания без согласия работника?**

— В соответствии со ст. 134 Трудового кодекса Республики Беларусь в течение рабочего дня предоставляется перерыв для отдыха и питания не менее 20 мин и не более 2 ч (продолжительность перерыва устанавливается Правилами внутреннего трудового распорядка или графиком сменности). Перерыв для отдыха и питания в рабочее время не включается, используется работником по своему усмотрению и не может быть использован для проведения совещаний и занятий.

На тех работах, где время и продолжительность перерыва по условиям производства не могут быть установлены, время, необходимое для приема пищи, предоставляется в течение рабочего дня (не отражается в графике работы и включается в рабочее время). Перечень таких работ, порядок и место приема пищи устанавливаются нанимателем в соответствии с коллективным договором, соглашением либо правилами внутреннего трудового распорядка.

• **Может ли внешний совместитель работать у нанимателя по контракту, если это обоих устраивает?**

— В соответствии с трудовым законодательством Республики Беларусь контракт является разновидностью срочного трудового договора. Так, согласно Декрету Президента Республики Беларусь № 29 от 26.07.1999 «О дополнительных мерах по совершенствованию трудовых отношений, укреплению трудовой и исполнительской дисциплины» контрактами признаются трудовые договоры, заключаемые в письменной форме на определенный срок и содержащие особенности по сравнению с общими нормами законодательства о труде.

Принимая во внимание, что контракт и есть срочный трудовой договор, его можно заключать и для выполнения работы по совместительству.

• **Можно ли заключать контракт с лицом, исполняющим обязанности?**

— Трудовой кодекс Республики Беларусь и другое законодательство Беларуси не регулируют вопросы исполнения обязанностей по вакантной должности.

Как правило, на вакантную должность принимают или назначают нового работника или уже состоящего в трудовых отношениях с нанимателем по другой должности.

Исполнение обязанностей по вакантной должности другим работником без освобождения от выполнения своей основной работы, обусловленной трудовым договором (контрактом), должно осуществляться с его согласия либо путем установления доплат за совмещение должностей (ст. 67 Трудового кодекса), либо путем назначения на вакантную должность с заключением нового трудового договора согласно ст. 30 Трудового кодекса.

## Мудрые мысли знаменитых врачей



### Жюльен Офре де Ламетри (1709—1751)

- ♦ Без воспитания даже наилучшим образом организованный ум лишается всей своей ценности.
- ♦ Будем видеть только то, что есть в действительности, и не будем прибегать к вымыслам.
- ♦ Влияние климата настолько велико, что человек, переменяющий его, невольно чувствует эту перемену.
- ♦ Все различия между дурными и хорошими людьми состоят в том, что у первых частный интерес преобладает над общим, тогда как вторые жертвуют своим собственным благом ради друга или ради общества.
- ♦ Все, чего я хочу — это чтобы держащие кормило правления были немного философами.
- ♦ В умственных занятиях, как и в любви, бывают состояния экстаза... Таково наслаждение, испытываемое в поисках и при нахождении истины.
- ♦ Для женщины неважно, что она некрасива, лишь бы ее считали хорошенькой; для мужчин несущественно, что он глуп, лишь бы его считали умным.
- ♦ Если организация человека является первым его преимуществом и источником всех остальных, то образование представляет собой второе его преимущество. Без образования наилучшим образом организованный ум лишается всей своей ценности, так же как отлично созданный природой человек в светском обществе ничем не отличался бы от грубого мужика.
- ♦ Из всех привлекательных даров природы для меня, по крайней мере, самым привлекательным является философия. Какая слава может быть выше, чем шествие в ее храм под руководством разума и мудрости? Какая победа более достойна, чем власть над всеми умами.
- ♦ Как суждение является комбинацией представлений, так рассуждение есть сравнение отдельных суждений.

- ♦ Когда мы уже более не в состоянии вкушать наслаждения, мы начинаем их порочить.
- ♦ Люди — просвещенные машины; человек — искусный часовой механизм; человеческое тело — это самостоятельно заводящаяся машина, живое олицетворение непрерывного движения.
- ♦ Люди — это перпендикулярно ползающие машины.
- ♦ Мы также подчинены природе, как часы — часовому мастеру. Она вылепила нас так, как сумела. И мы не более виновны, повинувшись управляющим нами стихийным побуждениям, чем Нил в своих наводнениях.
- ♦ Не будем бояться ненависти людей, будем только остерегаться заслужить ее.
- ♦ Не будем считать ограниченными средства природы. С помощью человеческого искусства они могут стать безграничными.
- ♦ Нет ничего прекраснее твердости духа, дающей силы человеку переносить физические страдания ради блага людей. Тому, кто способен на это, даже больше чести, чем тому, кто может возвыситься над смертью силой своего презрения к ней.
- ♦ Ничто лучше не доказывает существование счастья, вытекающего из темперамента, чем то, что все мы знаем счастливых дураков, тогда как столько умных людей несчастны.
- ♦ Организация является главным преимуществом человека.
- ♦ Поступать всегда так, как нравится, удовлетворять все свои желания, то есть все капризы воображения, если это не счастье, — пусть мне тогда скажут, в чем же счастье.
- ♦ Плохо воспитанный ум подобен актеру, которого испортила провинция.
- ♦ По мере приближения к истине, находишь ее все более прекрасной. Здесь наслаждение не только не увеличивает желания, но уже само стремление к наслаждению вызывает наслаждение.
- ♦ При помощи разума редко удастся сделать что-нибудь разумное. Разум — это пружина, которая портится так же легко, как и всякая другая, и даже легче.
- ♦ Разум сделал из человека безумца.
- ♦ Религия необходима только для тех, кто не способен испытывать чувства гуманности. Она бесполезна в отношениях честных людей.
- ♦ Совесть делается заскорузлой только благодаря преступности и низости.
- ♦ Сумма добра и сумма зла равны.

♦ *Счастье увеличивается от того, что им делишься с другими.*

♦ *Телесные формы мимолетны, как водевильные песенки. Все течет, все исчезает и ничто не погибает.*

♦ *Теплота — это второе сердце природы.*

♦ *То, что связано с законом, дает право. Но само по себе это право не является ни правом разума, ни правом справедливости; это право силы.*

♦ *Только философ сохраняет мужество там, где большинство храбрецов его теряют.*

♦ *Удел лучших умов — переходить из колыбели невежества, в которой мы все рождаемся, в колыбель пирронизма, в которой большинство умирает.*

♦ *Умник выдвигает проблемы, дурак и невежда решает их, но все трудности остаются для философа.*

♦ *Человек в самом себе носит самого страшного из своих врагов.*

♦ *Чем рискуем мы, умирая? И сколько риска, напротив, представляет собою жизнь!*

♦ *Человек — это машина, которой властно управляет безусловный фатализм.*

♦ *Чрезмерные чувственные наслаждения лишают своей яркости и перестают быть наслаждением.*

♦ *Человек настолько сложная машина, что совершенно невозможно составить себе о ней ясную идею, а следовательно, дать точное определение.*

♦ *Человеческое тело — это заводящая сама себя машина, живое олицетворение непрерывного движения.*

#### **Ф. П. Гааз (1780—1853)**

♦ *В зависимости от способа применения минеральная вода может стать либо пищей, либо ядом, либо лекарством.*

♦ *Врач среди ученых — то же, что человек среди творений природы.*

♦ *Врач должен помнить, что доверенность, с каковой больные передаются на его произвол, требует, чтобы он относился к ним чистосердечно, с полным самоотвержением, с дружескою заботою о их нуждах.*

♦ *Для своих исследований и заключений медицина не может иметь иной методики, кроме той, что едина для всех наук, для всех видов деятельности человеческого разума.*

♦ *Если тебе нужна медицинская помощь, тогда будет тебе помощью три средства: веселое расположение духа, отдых и умеренная диета.*

♦ *Знания врача требуют уважения, а его положение — почтительности. Медицина не может иметь хулителей, и врач должен чувствовать себя выше легкомысленной критики, ничтожества и мелочности.*

♦ *Медицина — самая трудная из наук. Она такова не только из-за бесконечного числа болезней и не потому, что нуждается во многих дополнительных знаниях; но потому, что составные части любой из ее задач никогда не будут точно вычислены хотя всегда должны быть, хотя бы примерно, учтены гением врача, его практическим чувством меры — одним из самых ценных качеств, свойственных человеку.*

♦ *Медицина — царица наук. Она является таковой не потому, что жизнь, о которой она заботится, столь прекрасна и дорога для людей; она такова потому, что человек, о чьем здоровье она печется, является условием, без коего не свершается в мире ничего великого и прекрасного; потому что жизнь есть суть медицины, рядом с которой все науки есть лишь атрибуты...*

♦ *Поначалу поражаясь всему, в споре обнаруживаешь, что изумления и восхищения достойно лишь одно — жизнь.*

♦ *...ревность должна быть руководима благоразумием.*

♦ *... самый верный путь к счастью не в желании быть счастливым, а в том, чтобы делать других счастливыми.*

♦ *Тому, кто стремится стать ученым, надлежит помнить о необходимости во всем и всегда придерживаться здравого смысла.*

**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

**Редакция**

Кривашей Н. А. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Ясевич Т. В., Здоровикова И. А., Чугай Е. В. (редакторы)

Подписано в печать с оригинал-макета 26.06.2012.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 12,2

Тираж 2244 экз. Зак. 1760

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: 226-21-66, 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

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.