



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№8/2013

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

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

Журнал включен в систему Российского научного цитирования



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

**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.  
ЧУЧАЛИНА 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.  
КРАПИВИНА С. В.  
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!**

Долгая и здоровая жизнь — мечта каждого человека и всего общества. По мнению геронтологов и генетиков, биологический ресурс организма человека составляет не менее 120 лет. Но многие ли достигнут возраста хотя бы 100 лет? Понимание того, что большинство из нас не доживает 40—50 лет до своего естественного предела пессимистично характеризует современную медицину. В здравоохранении существуют две основные системы: медицина научная (традиционная, ортодоксальная, доказательная, западная) и медицина нетрадиционная (народная, альтернативная, комплементарная, восточная). Каждая из них имеет свою историю, своих корифеев, свои постулаты и методы врачевания. В научной медицине лечение разделяют на этиологическое, патогенетическое и симптоматическое. Поскольку причины многих болезней пока еще не известны, чаще проводят патогенетическое лечение, применяя синтезированные лекарства «протезирующего» характера, подменяющие «ослабевшие» в результате болезни функции организма.

Классическая медицина всегда отдавала приоритет умению лечить, а не предотвращать болезнь, являясь преимущественно медициной «ремонта», таблетки и скальпеля. В настоящее время чрезвычайно расширился перечень химически синтезированных лекарств, но это мало отразилось на здоровье населения. Увеличивающийся ассортимент медикаментов говорит не столько об успехах, сколько о слабости современной медицины. «Стратегия таблетки» практически исчерпала себя. Стоимость разработки одного инновационного лекарственного препарата (а это 10—15 лет) составляет более 1 млрд долларов США. Причем многие из них являются «жесткими» антителами с большой нагрузкой на иммунную систему организма и обладают нежелательными эффектами.

Современная медицина все силы направила на угнетение механизмов развития болезни — патогенеза. Между тем он неразрывно связан с саногенезом — комплексом приспособительных механизмов организма, возникающих при действии чрезвычайного раздражителя. Однако если патогенез глубоко изучают в медицинском вузе, то саногенезу «не повезло» — этот термин редко встречается в учебниках и не известен многим врачам. Между тем, действуя на протяжении всего периода заболевания, саногенез в значительной степени определяет характер течения и исход патологического процесса. Выздоровление — это не пассивный результат подавления механизмов болезни, а активная победа сил саногенеза. К сожалению, мы мало знаем о состоянии здоровья «клинически здорового» человека, его возможностях и пределах. И пока организм, как к костылям, приучается к фармакологическим «протезам», механизмы саногенеза слабеют, теряется его способность к защите, что является одной из причин увеличения частоты хронических заболеваний. Р. Лериш писал: «Болезнь — это драма в двух действиях, причем первое, длинное, происходит при погашенных свечах в тишине наших органов и тканей и лишь во втором, коротком, появляется боль и другие зримые явления». Именно в «первом действии» болезни особенно эффективны механизмы саногенеза, которые могут предотвратить дальнейшее развитие заболевания.

В XX веке человек создал атомную станцию, космический корабль, Интернет и мобильный телефон. В XXI веке пришло понимание того, что изменения коснулись только его окружения. И хотя продолжительность жизни увеличилась, здоровье населения улучшилось мало, о чем свидетельствует увеличение частоты хронических заболеваний. Доля медицины постоянно растет в затратной части «мирового бюджета», подтверждая основной парадокс медицины: чем больше средств вкладывается в здравоохранение, тем дольше проживут люди (большинство с хроническими болезнями) и тем большие ресурсы потребуются в последующем (П. Апинис).

Понимание ущербности сложившегося положения вынуждает задуматься над альтернативными путями развития здравоохранения. Организм человека — совершенная и самодостаточная система, способная во многих случаях исцелить себя, однако ему надо помочь мобилизовать свои адаптационные возможности. Необходимы исследования, направленные на разработку нефармакологических подходов к стимулированию естественных механизмов саногенеза с корректным сочетанием методов научной и альтернативной медицины.

С уважением

Ю. К. Абаев

**Клиническая медицина**

**Скугаревская М. М., Голоенко И. М., Скугаревский О. А.** Когнитивное функционирование у лиц с клинически высоким риском развития психоза в зависимости от полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы ..... 4

**Гальцова О. А., Романенко В. В.** Влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства на показатели кардиогемодинамики у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ..... 10

**Оригинальные исследования**

**Пивченко Т. П.** Морфогенез поджелудочной железы крысы в пренатальном периоде онтогенеза ..... 18

**Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология**

**Копытов А. В.** Нейropsychологические аспекты склонности к риску у лиц с алкогольной зависимостью ..... 24

**Вэлком М. О., Разводовский Ю. Е., Мельничук В. И., Переверзева Е. В., Переверзев В. А.** Гликемический аллостазис у молодых людей с различным отношением к употреблению алкогольных напитков ..... 32

**Лекции и обзоры**

**Антонова И. В.** Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом ..... 42

**Чучалин А. Г.** Современная модель врача-пульмонолога ..... 54

**Обмен опытом**

**Кудра Н. В.** Разработка отечественных реагентов тромбопластина и применение их в лабораторной практике ..... 64

**В помощь практическому врачу**

**Лысенко О. В.** Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов эндометрия ..... 70

**Информация**

Актуальная информация об эффективности и безопасности препаратов, содержащих толперизон ..... 75

**В свободный час**

Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 79

**Clinical Medicine**

**Skuhareuskaya M. M., Goloyenko I. M., Skugarevsky O. O.** Cognitive function in persons at clinically high risk of psychosis development dependent on the catechol-O-methyl transferase gene polymorphism

**Galtsova O. A., Romanenko V. V.** Influence of primary percutaneous coronary intervention on cardiohaemodynamics indicators in patients having survived ST-elevation acute myocardial infarction

**Original Investigations**

**Pivchenko T. P.** Rat's pancreas morphogenesis in prenatal ontogenesis

**Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology**

**Kopytov A. V.** Neuropsychological aspects of inclination to risk and alcohol dependence

**Welcome M. O., Razvodovsky Y. E., Melnichuk V. I., Pereverzeva E. V., Pereverzev V. A.** Glycemic allostasis in young adults with different approaches to alcoholic beverages consumption

**Lectures and Reviews**

**Antonova I. V.** Ischemic stroke in diabetic patients

**Chuchalin A. G.** Current model of pulmonologist specialty

**Sharing Experience**

**Kudra N. V.** Development of domestic thromboplastin reagents and their application in laboratory practice

**Help to Practitioner**

**Lysenko O. V.** Ultrasound examination for endometrium hyperplastic processes diagnosis

**Information**

Actual information of tolperisone preparations efficacy and safety

**At Leisure Time**

Celebrated doctors' profound expressions



М. М. СКУГАРЕВСКАЯ, И. М. ГОЛОЕНКО,  
О. А. СКУГАРЕВСКИЙ

## КОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ У ЛИЦ С КЛИНИЧЕСКИ ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПСИХОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ

Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ психического здоровья Минздрава Республики Беларусь, Институт цитологии и генетики НАН Беларуси

**Цель исследования.** Оценка когнитивного функционирования у лиц с клинически высоким риском развития психоза в зависимости от полиморфизма Val158Met (rs4680) гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

**Материал и методы.** В группе лиц мужского пола с клинически высоким риском развития психоза ( $n=124$ , средний возраст  $20,4 \pm 0,2$  года) проведено молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации гена COMT Val158Met, а также оценено когнитивное функционирование с помощью батареи компьютеризированных методик и теста Векслера.

**Результаты.** Носители генотипа Val/Val гена COMT в изучаемой группе показали худшие показатели вербального интеллекта, исполнительских функций, большую импульсивность в принятии решений. Существенного влияния полиморфизма rs4680 на общие показатели тестов распознавания эмоций и памяти на лица, зрительной памяти и внимания не обнаружено.

**Заключение.** Носительство генотипа Val/Val гена COMT Val158Met можно рассматривать как вероятный фактор риска развития психоза в белорусской популяции, поскольку он связан с когнитивными нарушениями, являющимися эндотипом психозов шизофренической структуры.

**Ключевые слова:** риск развития психоза, когнитивные функции, катехол-О-метилтрансфераза.

Проблема преморбидных особенностей личности и продрома шизофрении давно находилась в поле зрения психиатров. Однако в последнее десятилетие в связи с достижениями в нейропсихологии, генетике, психофармакологии существенно увеличилось количество публикаций по этой теме, преимущественно в зарубежных изданиях. Возможность идентификации людей, находящихся в группе риска развития психоза (шизофрения), желательна с целью раннего вмешательства (психотерапевтическое, фармакологическое)

и предотвращения развития психоза, облегчения его течения. Существуют 2 основных подхода к выделению групп риска развития шизофрении: генетический и клинический. В первом случае к группе риска относятся ближайшие родственники больных шизофренией. Однако частота развития явного психоза в этой группе мала (примерно 8%) [1], несмотря на высокую роль наследственных факторов в развитии данного заболевания. Роль различных генов-кандидатов шизофрении при оценке вклада однонуклеотидного полиморфизма не достигает критических величин, то есть они не являются единственными достоверными факторами риска, что согласуется с теорией малого эффекта генетических полиморфизмов при многофакторных полигенных болезнях человека, в том числе шизофрении [2].

Другой подход к выделению групп риска основывается на выявлении лиц с определенными симптомами, которые характерны для продромального этапа шизофрении (клинический подход), и он в настоящее время является наиболее перспективным. Единых стандартов оценки состояний пока нет, чаще используют критерии крайне высокого риска развития психоза (Ultra High Risk criteria — UHR), отражающие высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1—2 года), а также критерии, основанные на базисных симптомах (критерии COPER и COGDIS), характерные для более ранней продромальной фазы заболевания [3]. В зависимости от используемых подходов к оценке и срока наблюдения психоз развивался примерно у 20—70% лиц, имеющих клинически высокий риск развития психоза. Предлагаемые различными авторами критерии необходимо в дальнейшем усовершенствовать, перспективными маркерами риска являются нейрокогнитивные функции.

**Нейропсихологические особенности.** Когниции — это психические процессы, участвующие в познании окружающего мира. К ним относятся внимание, память, восприятие, продукция и понимание речи, обучаемость, мышление, исполнительские функции и др. Нейрокогнициями называют любые формы когниций, функционирование которых связано с определенной областью мозга. Со времени первого описания шизофрении указывалось на прогрессирующее снижение когнитивных функций при этом заболева-



нии, что нашло отражение в термине, предложенном Э. Крепелиным, — *demencia praesox* — раннее юношеское слабоумие. Исследования последнего десятилетия показали также предшествующую началу заболевания когнитивную дисфункцию по показателям интеллекта и по отдельным когнитивным параметрам (память, внимание, исполнительские функции) [2]. Нарушение когнитивного функционирования часто рассматривается как эндофенотип шизофрении. Эндофенотип представляет собой наследуемый признак, в большей степени определяемый лабораторными методами, чем при клиническом наблюдении, тесно связанный с развитием заболевания, присутствующий стабильно еще до начала болезни, а также чаще встречающийся среди здоровых родственников пациента, чем в общей популяции [4]. К когнитивным изменениям, характерным для шизофрении, которые могут рассматриваться как эндофенотип, относятся изменения в 7 областях: внимание, скорость обработки информации (процессинг), оперативная память, вербальное научение, зрительное научение, мышление/решение проблем и социальных когниций [4]. Социальные когниции в этом ряду стоят особняком и подразумевают психические операции, лежащие в основе социальных взаимодействий, то есть обеспечивающие способность формировать представление об отношениях с другими людьми, гибко использовать эти представления для управления социальным поведением [5]. К операциям социальных когниций относят восприятие, интерпретацию и формирование реакции на эмоции, намерения и поведение других людей [6].

Базовой идеей в нейропсихологическом подходе к оценке психических феноменов является детерминация психических процессов и поведения особенностями структурно-функциональной организации различных отделов головного мозга. К таким анатомическим и функциональным особенностям при шизофрении относят снижение объема височной извилины, гиппокампа, серого вещества префронтальной коры, изменение функциональной активности префронтальной коры и другие [4]. Префронтальные отделы мозга играют особую роль при шизофрении: гиподофаминергическое состояние в префронтальных отделах коры связано с гипердофаминергическим состоянием в мезолимбических отделах головного мозга [7], что в настоящее время рассматривают как основную («дофаминергическая») гипоте-

зу патогенеза шизофрении. Именно с функционированием префронтальных отделов коры связано планирование сложного когнитивного поведения, способность согласовывать мысли и поступки в соответствии с внутренними целями [8], модерация социального поведения [9].

В префронтальной коре основным ферментом, метаболизирующим дофамин, является катехол-О-метилтрансфераза (COMT). Поэтому ген COMT, кодирующий ее синтез, является вероятным геном-кандидатом, предрасполагающим к развитию шизофрении. Наиболее изученным полиморфным локусом гена COMT является полиморфизм *rs4680*, при котором происходит замена валина на метионин в кодонах 108 и 158 соответственно для цитоплазматической формы S-COMT и мембранно-связанной формы MB-COMT. Последняя форма обладает в 10 раз большим аффинитетом к дофамину и норадреналину и, соответственно, в большей степени задействована в метаболизме катехоламинов, чем S-COMT [10]. Замена аминокислоты обуславливает изменение ферментативной активности COMT. Валин обеспечивает большую активность фермента, а метионин — меньшую, что предопределяет более низкий уровень дофамина в первом случае и более высокий — во втором [11]. Исследования полиморфизма гена COMT *Val158Met* у пациентов с шизофренией проводились достаточно широко и давали противоречивые результаты. По данным мета-анализов, носительство аллеля *Val* увеличивает риск развития шизофрении, по крайней мере для европейской и азиатской популяций [12]. Также прослеживается связь полиморфизма COMT с аффективными расстройствами, тревогой, развитием психозов на фоне употребления каннабиноидов, при болезни Альцгеймера и в других случаях [13—16].

Дофамин играет важную роль в когнитивном функционировании, связанном с префронтальной корой [17]. Взаимосвязь полиморфизма COMT *Val158Met* с показателями функции префронтальных отделов коры неоднократно подтверждалась в исследованиях, первоначально с использованием Висконсинского теста сортировки карточек (оценка исполнительских функций) и функциональной магнитно-резонансной томографии [18], а в последующем — с применением других тестов [19]. Некоторые исследования выявили влияние полиморфизма *Val158Met* на исполнительские функции и показатели интеллекта у детей [20, 21] и взрослых [22] и связь оперативной памяти

и полиморфизма COMT с худшими показателями у носителей валина [23]. Другие исследования не подтвердили влияние полиморфизма COMT *Val158Met* на выполнение когнитивных заданий, осуществляемых лобными долями [24]. Нарушения функции префронтальной коры часто обнаруживают при шизофрении, они описываются как маркер заболевания [18, 25]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о связи полиморфизма COMT с функцией префронтальной коры. Однако нюансы данного влияния недостаточно изучены.

Учитывая значимую роль гена COMT при различных психических расстройствах, в частности психотического регистра, а также связь с функцией префронтальных отделов коры головного мозга, цель настоящей работы состояла в оценке влияния полиморфизма гена COMT *Val158Met* на когнитивное функционирование у лиц с клинически высоким риском развития психоза. По имеющейся информации, подобное исследование проводится впервые.

### Материал и методы

Проведено клиническое наблюдение с использованием метода направленного формирования группы обследуемых. Все лица были мужского пола, из числа проходящих обследование в РНПЦ психического здоровья Минздрава Республики Беларусь перед призывом на срочную военную службу. В группу риска развития психоза ( $n=124$ , средний возраст  $20,4 \pm 0,2$  года) вошли лица с наличием либо ослабленных психотических симптомов (согласно критериям UHR), либо — базисных симптомов (согласно критериям COPER и COGDIS), которые оценивали с использованием инструмента, определяющего предрасположенность к шизофрении (SPI-A) [3, 26].

При проведении молекулярно-генетического исследования материалом для выделения ДНК и выявления мутации гена COMT (*rs4680*) являлись высушенные пятна цельной венозной крови на фильтровальных носителях. Генотипирование по полиморфным аллелям исследованных локусов проводили с применением ПЦР-анализа.

Нейрокогнитивные параметры оценивали с помощью Кембриджской нейропсихологической батареи (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery — CANTAB) и компьютеризированной нейрокогнитивной батареи Пенсильванского университета (Penn Computerized

Neuropsychological Battery — PennCNB), Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test — WCST). Основные характеристики использованных нейропсихологических тестов представлены в табл. 1.

Показатель интеллекта (IQ) квалифицированный психолог оценивал с помощью теста Векслера.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0, калькулятора для генетических исследований (Calculator for confidence intervals of odds ratio on-line). Использовали методы непараметрической статистики.

### Результаты и обсуждение

По полиморфизму *rs4680* гена COMT носителями генотипа *Val/Val* были 32 (25,8%) человека, генотипа *Val/Met* — 62 (50%), генотипа *Met/Met* — 30 (24,2%) человек. Распределение частот генотипов в исследуемой группе соответствовало равновесию Харди—Вейнберга ( $\chi^2=0,00$ ,  $P=1$ ). Ранее авторы настоящей статьи показали отсутствие различий в распределении частот генотипов и аллелей по гену COMT (*rs4680*) между пациентами с шизофренией, психически здоровыми субъектами и лицами с высоким клиническим риском развития психоза в белорусской популяции.

В табл. 2 представлены данные оценки когнитивных функций в зависимости от генотипа полиморфизма *Val158Met* гена COMT, а также достоверность различий между генотипами (на основании критерия Краскела—Уоллиса —  $P_1$ ), между носителями генотипа *Val/Val* и носителями аллеля *Met* (на основании критерия Манна—Уитни —  $P_2$ ).

Статистически достоверные различия отмечены по уровню вербального интеллекта с более низкими показателями у гомозигот по валину по сравнению с носителями метионинового аллеля ( $P=0,012$ ). Эти данные согласуются с результатами многих исследований, которые показали влияние полиморфизма COMT *Val158Met* на уровень IQ, в первую очередь вербального компонента [21].

Оценку исполнительских функций, отражающих прежде всего работу префронтальных отделов коры, проводили на основании 4 тестов: WCST, IED, OTS и SWM, при выполнении последнего также значима роль оперативной памяти. Исполнительские функции — это общий

Таблица 1

## Нейропсихологические тесты и их краткая характеристика

Нейрокогнитивная область	Используемый тест	Краткая характеристика теста
Исполнительские функции, оперативная память и планирование	Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test — WCST)	Оценка гибкости принятия решения в зависимости от изменившихся условий задания. Классический тест для оценки функции префронтальных отделов коры
	Переключение фигура/фон (Intra-Extra Dimensional Set Shift — IED)	Оценка способности обращать внимание на отдельные признаки сложных стимулов, а также переключать внимание, когда требуется. Аналог WCST в батарее CANTAB. Преимущественная функция фронто-стриальных областей
	Пространственная оперативная память (Spatial Working Memory — SWM)	Оценка способности удерживать в памяти пространственную информацию, а также способность управлять отдельными ее частями в оперативной памяти. Функция лобных долей
	Кембриджские чулки с одним прикосновением (One Touch Stocking of Cambridge — OTS)	Являются вариантом теста на пространственное планирование, в основе лежат такие тесты, как «Лондонский Тауэр» и «Кембриджские чулки», но в отличие от них требует большей задействованности оперативной памяти, поскольку необходимо мысленно визуализировать свое решение. Функция лобных долей
Зрительная память	Заучивание парных ассоциаций (Paired Associates Learning — PAL)	Тест на отсроченную реакцию. Оценка способности к формированию зрительно-пространственных ассоциаций
Внимание	Время реагирования (Reaction Time — RTI)	Оценка скорости реакции, а также ее правильности
	Быстрая обработка визуальной информации (Rapid Visual Information Processing — RVP)	Оценка непрерывного визуального внимания с элементами проверки оперативной памяти. Аналог Continuous Performance Task. Отражает общее функционирование теменных и лобных долей
Принятие решений и контроль реакции	Тест на оценку сбора информации (Information Sampling Task — IST)	Оценка импульсивности и качества обработки информации (процесс ее сбора и оценивания), предшествующей принятию решения
Социальные когниции	Тест памяти на лица (Penn Facial Memory Test — CPF)	Оценка памяти на лица
	Тест распознавания эмоций (Penn Emotion Recognition — ER40)	Оценка способности распознавать эмоциональные выражения лиц

термин, обозначающий когнитивные процессы высшего порядка, которые регулируют, контролируют и организуют другие когнитивные функции, такие как планирование, рабочая память, внимание, гибкость, переключаемость и др. Ключевым, но не единственным мозговым субстратом в исполнительском функционировании являются префронтальные отделы коры.

По показателям исполнительских функций, нарушение которых является характерным для больных шизофренией, при сопоставлении 3 вариантов генотипа не получено статистически достоверных различий, хотя отмечены худшие показатели у гомозигот по валину по сравнению с носителями метионина. При сопоставлении группы гомозигот по валину с носителями метионового аллеля отмечены худшие показатели по тесту IED («количество ошибок»,  $P=0,079$ ;

«количество попыток выполнения задания»,  $P=0,049$ ). Количество персеверативных ошибок (по тестам WCST и IED) является значимым показателем нарушения функции префронтальной коры при шизофрении, который, по результатам многих исследований, связан с полиморфизмом гена COMT [4]. В настоящем исследовании эта связь прослеживается лишь на уровне тенденции (по показателю WCST (персеверативные ошибки),  $P=0,065$ ). В целом отмечена протективная роль метионового аллеля на показатели исполнительских функций.

Тест на визуальную память PAL не выявил достоверные различия по показателям зрительной памяти. Среди тестов на внимание не отмечены различия по тесту времени реагирования (RTI) и тесту быстрой обработки визуальной информации RVP.

Таблица 2

**Нейрокогнитивный профиль в зависимости от генотипа полиморфизма Val158Met гена фермента COMT**

Показатель	Генотип Val/Val	Генотип Val/Met	Генотип Met/Met	$\chi^2$	P <sub>1</sub>	Носительство аллеля Met	P <sub>2</sub>
Общий IQ	93,9±12,5	98,9±15,1	93,0±14,1	3,228	0,199	97,0±14,9	0,305
Верб. IQ	94,4±11,7	104,9±15,8	100,9±13,0	6,957	0,031	103,7±15,0	0,012
WCST (всего карточек)	118,6±16,6	112,8±20,3	115,0±17,8	2,188	0,335	113,6±19,4	0,159
WCST (пройдено категорий)	3,6±2,0	4,2±2,2	4,3±2,0	2,154	0,340	4,2±2,1	0,131
WCST (персевер. ошибки)	25,9±18,9	17,6±12,6	19,7±13,5	3,744	0,154	18,3±12,8	0,065
WCST (неперсевер. ошибки)	24,4±22,1	24,1±24,6	20,8±20,0	0,732	0,693	22,9±23,0	0,392
IED (ошибки)	23,7 ± 11,0	18,2±10,7	22,1±10,7	4,740	0,093	19,3±10,7	0,079
IED (персевер. ошибки)	15,6±11,1	11,3±10,9	13,8±11,3	2,689	0,261	12,0±10,9	0,449
IED (попытки)	91,6±17,9	80,9±15,0	85,7±16,3	4,592	0,101	82,3±15,4	0,049
OTS (верно)	1,42±0,43	1,29±0,25	1,31±0,22	0,243	0,885	1,30±0,24	0,655
SWM (ошибки всего)	23,4±29,9	19±14,3	11,0±9,4	4,298	0,117	16,7±13,5	0,063
PAL (всего попыток)	11,1±2,9	10,6±3,2	10,1±1,5	0,747	0,688	10,4±2,8	0,497
IST (время открытия)	843,8±324,7	786,9±288,5	827±371,9	0,220	0,896	798,0±310,7	0,669
IST (время решения)	10 052,2±3091,6	13 306,3±5176,8	11 586,3±5128,6	8,271	0,016	12 828,5±5173,7	0,009
IST (количество откр. квадратов)	10,7±5,0	14,4±5,5	12,2±6,2	6,033	0,049	13,8±5,7	0,046
IST (вероятность)	0,73±0,09	0,81±0,11	0,77±0,13	6,151	0,046	0,79±0,12	0,037
RVP (верно)	14,3±5,9	14,7±5,8	15,8±5,9	0,445	0,801	15,0±5,76	0,594
RVP (ошибки)	2,21±2,72	1,05±1,6	1,08±1,12	2,426	0,297	1,06±1,49	0,141
RTI (время)	338,7±55,0	359,9±95,1	333,9±49,9	0,758	0,685	352,4±84,9	0,663
CPF (верно)	15,8±3,3	15,6±2,9	16,4±2,6	0,900	0,637	15,9±2,9	0,809
ER40 (верно)	31,7±2,9	31,5±2,9	31,5±2,74	0,250	0,882	31,5±2,8	0,692

Для выявления особенностей принятия решений и контроля ответной реакции (импульсивность) использовали тест оценки сбора информации (IST). Он разработан для оценки обработки информации (процесс ее сбора и оценивания), предшествующей принятию решения. Недостаточная обработка информации означает, что решения принимаются без веских на то оснований, а следовательно, правильность окончательного вывода будет не обоснована. По результатам теста IST показано, что носители генотипа Val/Val тратили меньше времени на принятие решения (P=0,009), реагировали при меньшей вероятности правильного ответа (P=0,037), для принятия решения использовали меньший объем информации (показатель теста IST «количество открытых квадратов», P=0,046), чем носители метионинового аллеля (генотипы Val/Met и Met/Met). То есть гомозиготы по валину действовали более импульсивно, менее продуманно при принятии решения, чем носители других генотипов. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано,

что носители генотипа Met/Met склонны откладывать вознаграждение при вероятности получить его позднее в большем объеме, чем носители аллеля валина [27], а также обладают большей импульсивностью выбора [28].

Нарушение социальных когний и распознавания эмоций является одним из ключевых нарушений при шизофрении [6]. Ранее было обнаружено нарушение памяти на лица и распознавания эмоциональных выражений у пациентов группы риска развития психоза по сравнению со здоровыми [29]. Также существуют данные о влиянии полиморфизма COMT на распознавание эмоций при биполярном расстройстве [30]. При оценке влияния полиморфизма COMT Val158Met на социальные когнии по основным показателям памяти на лица, распознавания эмоциональных выражений лиц не выявлено достоверных различий между носителями разных генотипов.

### Выводы

1. Полиморфизм катехол-О-метилтрансферазы Val158Met оказывает модулирующее влия-



ние на когнитивные функции у лиц с клинически высоким риском развития психоза.

2. Носительство генотипа *Val/Val rs4680* гена COMT в изучаемой группе ассоциировано с худшими показателями вербального интеллекта, исполнительских функций и большей импульсивностью в принятии решений.

3. Полиморфизм гена COMT *Val158Met* не оказывает существенное влияние на общие показатели тестов распознавания эмоций и памяти на лица, зрительной памяти и внимания.

4. Носительство генотипа *Val/Val* гена COMT *Val158Met* можно рассматривать как вероятный фактор риска развития психоза в белорусской популяции, поскольку он связан с когнитивными нарушениями, являющимися эндофенотипом психозов шизофренической структуры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cornblatt B., Obuchowski M. // *Int. Rev. Psychiatr.*— 1997.— № 9.— P. 437—447.
2. Джонс П. Б., Бакли П. Ф. Шизофрения: Клинич. руководство / Под общ. ред. С. Н. Мосолова.— М., 2008.
3. Скугаревская М. М., Копытов А. В., Скугаревский О. А. // *Психическое здоровье.*— 2012.— № 5.— С. 64—70.
4. Flint J., Munafò M. // *Psychol. Med.*— 2007.— Vol. 37.— P. 163—180.
5. Elwood R. // *Neuropsychol. Rev.*— 2001.— Vol. 11.— P. 89—100.
6. *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients: Basic Concepts and Treatment* / Ed. V. Roder, A. Medalia.— Karger, 2010.
7. Davis K. L., Kahn R. S., Ko G., Davidson M. // *Am. J. Psychiatr.*— 1991.— Vol. 148.— P. 1474—1486.
8. Miller E. K., Cohen J. D. // *Annu. Rev. Neurosci.*— 2001.— Vol. 24.— P. 167—202.
9. Yang Y., Raine A. // *Psychiatr. Res.*— 2009.— Vol. 174.— P. 81—88.
10. Roth J. A. // *Rev. Psychol. Biochem. Pharmacol.*— 1992.— Vol. 120.— P. 1—29.
11. Williams H., Owem M., O'Donovan M. // *Schizophrenia Bull.*— 2007.— Vol. 33, № 3.— P. 635—641.
12. Sagud M., Muck-Seler D., Mihaljevic-Peles A., et al. // *Psychiatria Danubina.*— 2010.— Vol. 22.— P. 270—274.
13. Borroni B., Grassi M., Costanzi C., et al. // *Neurobiol. Aging.*— 2007.— Vol. 28.— P. 1231—1238.
14. Craddock N., Owe M. J., O'Donovan M. C. // *Mol. Psychiatr.*— 2006.— Vol. 11.— P. 446—458.
15. Zammit S., Owen M. J., Evans J., et al. // *Br. J. Psychiatr.*— 2011.— Vol. 199.— P. 380—385.
16. Zhang Z., Lindpaintner K., Che R., et al. // *J. Neural. Transm.*— 2009.— Vol. 116.— P. 1193—1200.
17. Sawaguchi T., Goldman-Rapic P. S. // *Science.*— 1991.— Vol. 251.— P. 947—950.
18. Egan M. F., Goldberg T. E., Kolachana B. S., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2001.— Vol. 98.— P. 6917—6922.
19. Kontis D., Theochari E., Fryssira H., et al. // *Neurosci. Lett.*— 2013.— Vol. 537.— P. 17—22.
20. Barnett J. H., Heron J., Goldman D., Jones P. B. // *Am. J. Psychiatr.*— 2009.— Vol. 166.— P. 909—916.
21. Barnett J. H., Heron J., Ring S. M., et al. // *Am. J. Psychiatr.*— 2007.— Vol. 164.— P. 142—149.
22. Starr J. M., Fox H., Harris S. E., et al. // *Neurosci. Lett.*— 2007.— Vol. 421.— P. 57—61.
23. Tan H. Y., Callicott J. H., Weinberger D. R. // *Cerebral Cortex.*— 2007.— Vol. 17.— P. 171—181.
24. Barnett J. H., Scoriels L., Munafò M. R. // *Biol. Psychiatr.*— 2008.— Vol. 64.— P. 137—144.
25. Cannon T. D., Huttenen M. O., Lonnqvist J., et al. // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 67.— P. 369—382.
26. Шульце-Люттер Ф., Аддингтон Д., Рурман С., Клостеркеттер Й. Инструмент по оценке предрасположенности к шизофрении. Взрослая версия (SPI-A) // *Giovanni Fioriti Editore s.r.l.* 2012.
27. Paloyelis Y., Asherson Ph., Mehta M. A., et al. // *Neuropsychopharmacology.*— 2010.— Vol. 35.— P. 2414—2426.
28. Boettiger C. A., Mitchell J. M., Tavares V. C., et al. // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27.— P. 14383—14391.
29. Skuhareuskaya M., Khamenka N., Skugarevsky O. // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*— 2011.— Vol. 261 (Suppl. 1).— P. 95—96.
30. Soeiro-Souza M. G., Bio D. S., David D. P., et al. // *J. Affect. Disord.*— 2012.— Vol. 136.— P. 370—376.

Поступила 13.03.13.

### COGNITIVE FUNCTION IN PERSONS AT CLINICALLY HIGH RISK OF PSYCHOSIS DEVELOPMENT DEPENDENT ON THE CATECHOL-O-METHYL TRANSFERASE GENE POLYMORPHISM

M. M. Skuhareuskaya, I. M. Goloyenko,  
O. O. Skugarevsky

**Objective.** Assessment of the cognitive function in persons at clinically high risk of psychosis development dependent on the catechol-O-methyl transferase (COMT) gene polymorphism *Val158Met* (*rs4680*) was the objective of the study.

**Materials and methods.** A molecular and genetic examination was performed in a group of men ( $n=124$ , mean age  $20.4 \pm 0.2$  years) at clinically high risk of psychosis development for detecting the COMT *Val158Met* mutations and their cognitive functions were assessed using the battery of computerized methods and WAIS test.

**Results.** The COMT gene *Val/Val* carriers showed the worst values of the verbal intellect, executive functions, the greatest impulsivity of decision making. The *rs4680* polymorphism did not influence evidently on the total values of the tests for evaluating the emotions and faces recognition, visual memory, and attention.

**Conclusion.** The gene COMT *Val158Met* carriage may be considered as a potential factor of psychosis risk in Belarus population as it is associated with cognitive disorders that present an endophenotype of psychosis having schizophrenic structure.

**Key words:** risk of psychosis development, cognitive functions, catechol-O-methyl transferase (COMT).

#### Адрес для корреспонденции:

Скугаревская Марина Михайловна.  
Республиканский научно-практический центр психического здоровья.  
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152; сл. тел. (8-017) 289-81-22.

О. А. ГАЛЬЦОВА, В. В. РОМАНЕНКО

## ВЛИЯНИЕ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Приведены результаты исследования влияния первичного чрескожного коронарного вмешательства на показатели кардиогемодинамики у пациентов мужского пола, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).*

*Установлено, что наличие исходного выраженного снижения сократительной функции левого желудочка, проявляющегося в виде нарастающего значительного увеличения таких показателей эхокардиограммы, как индекс конечнодиастолического объема, индекс конечнодиастолического объема, конечнодиастолический объем, конечнодиастолический размер, переднезадний размер левого предсердия, нарастающее существенное уменьшение фракции выброса левого желудочка и индекс относительной толщины левого желудочка, является значимым маркером возникновения и прогрессирования патологического ремоделирования миокарда и хронической сердечной недостаточности в отдаленный период заболевания. Показана значительная роль в возникновении ОИМпST, развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, а также время от появления симптомов заболевания до проведения чрескожного коронарного вмешательства и ведения пациентов в отдаленный период в соответствии со стандартами ABCD.*

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, эхокардиография, ремоделирование левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — величайшая в истории человечества неинфекционная пандемия, на долю которой приходится до 50% случаев от всех летальных исходов болезней системы кровообращения. В России среди мужчин летальность от ИБС составляет 56% от общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1—9]. Острый коронарный синдром (ОКС) все еще характеризуется высокой распространенностью и смертностью,

несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении. По данным Всемирного регистра GRASE, через 6 мес погибают 13% пациентов, госпитализированных по поводу ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), и 8% пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [10, 11].

ИБС наносит большой социально-экономический ущерб. Так, материальные потери экономики России, обусловленные ОКС, в 2009 г. составили 74 млрд рублей, или 0,2% от внутреннего валового продукта. При этом общие убытки от ОКС с 2006 г. увеличились почти в 1,5 раза [12].

Ранняя коронарная реперфузия с использованием первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и тромболитической терапии (ТЛТ) снижает смертность от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

В течение последнего десятилетия метод коронарного стентирования стал наиболее распространенным неинвазивным способом лечения ОИМпST, который значительно потеснил метод баллонной коронарной ангиопластики [8, 13—16]. Это связано с высокой частотой окклюзии (5—10%), госпитальных кардиальных осложнений, а также рестенозов в отдаленный период после баллонной ангиопластики, которые составляют, по данным различных исследователей, от 30 до 60% [7, 9, 17—20]. Внедрение и совершенствование технологий стентирования при ОИМпST способствует значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов баллонной коронарной ангиопластики [21—23]. Тем не менее коронарное стентирование не защищает от возможного возникновения повторных сужений (рестенозы), что значительно усложняет и удорожает лечение подобных осложнений, поскольку пока не разработаны эффективные способы их профилактики и лечения [15, 24—32].

В настоящее время многие вопросы клинического применения первичного ЧКВ при ОИМпST и его эффективности в ближайший и отдаленный период, не нашли своего оптимального решения. Одними из актуальных являются вопросы влияния коронарного стентирования при ОИМпST на кардиогемодинамику, физическую работоспособность, трудоспособность и качество жизни больных в сравнении с другими методами реваскуляризации миокарда.

Цель исследования — оценить влияние первичного ЧКВ на кардиогемодинамику у пациентов, перенесших ОИМпST.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинического состояния и показателей кардиогемодинамики у 52 пациентов мужского пола, которым было выполнено первичное ЧКВ (ангиопластика и стентирование) по поводу ОИМпST. Среднее время от начала симптомов до проведения ЧКВ составило  $4,6 \pm 0,25$  ч. Средний возраст пациентов на момент ОИМпST —  $53,4 \pm 1,3$  года, при обследовании в отдаленный период —  $55,1 \pm 1,2$ . Средний срок обследования в отдаленный период составил  $18,0 \pm 1,4$  мес. ОИМпST «передней» и «нижней» локализации наблюдался в 50% случаев.

Всем больным назначали аспирин 150—325 мг с последующим уменьшением дозы до 75 мг 1 раз в сутки, клопидогрель 300 мг перед проведением ЧКВ с последующим длительным его приемом в дозе 75 мг в сутки. В острый период заболевания проводили адекватную антиагрегантную терапию. Назначали низкомолекулярные или нефракционированные гепарины.

В острый период заболевания по показаниям назначали антиаритмические препараты (амиодарон), нитраты внутривенно и *per os*, при отсутствии противопоказаний — бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

В отдаленный период после перенесенного ОИМпST пациентам рекомендовали рациональные стандарты лечения и профилактики повторного инфаркта миокарда — ABCD.

Исследование линейных и объемных показателей сердца проводили на 5—7-е сутки после ЧКВ и в отдаленный период при госпитализации.

Критериями включения в исследование являлись симптомы, заставляющие предположить ОИМпST (ангинозная боль, одышка и т. д.); изменения на ЭКГ (подъем сегмента ST более 1 мм по крайней мере в 2 смежных отведениях или островозникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса).

Критериями исключения являлись: возникшие около 1 мес назад ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака; тяжелые заболевания внутренних органов (тяжелая дыхательная, почечная и печеночная недостаточность), онкологические заболевания.

Эхокардиографическое исследование (эхоКГ) выполняли на ультразвуковой установке «VIVID-7 PRO» (фирма «General Electric»). Исследовали динамику важнейших показателей, связанных с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ): конечнодиастолический объем (КДО, мл), конечносистолический объем (КСО, мл), индекс конечносистолического объема (ИКСО, мл/м<sup>2</sup>), индекс конечнодиастолического объема (ИКДО, мл/м<sup>2</sup>), фракция выброса ЛЖ (ФВ, %), конечнодиастолический размер (КДР, мм), конечносистолический размер (КСР, мм), переднезадний размер левого предсердия (ЛП, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ, мм), индекс относительной толщины левого желудочка (ИОТ, мм) —  $(ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$ , ударный объем ( $УО = КДО - КСО$ , мл), минутный объем ( $МО = УО \times ЧСС$ , л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>). Исходные показатели рассчитывали в М-режиме с использованием доплер-эхоКГ.

Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0. Значения непрерывных переменных представлены как среднее и стандартная ошибка среднего. Для анализа нормальности распределения в группах использовали тест Колмогорова—Смирнова. При нормальном распределении для сравнения применяли t-критерий для независимых и зависимых групп, при распределении, отличном от нормального, — тест Манна—Уитни. Для анализа качественных признаков использовали  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Динамика линейных и объемных показателей эхоКГ у пациентов после перенесенного ОИМпST и ЧКВ в ближайший и отдаленный период представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в отдаленный период после проведения ЧКВ по поводу ОИМпST отмечалось статистически достоверное увеличение показателей левого желудочка: ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КСР, КДР, размера ЛП. Выявлены значительное уменьшение ТЗСЛЖ и тенденция к снижению ТМЖП. Несмотря на то, что в отдаленный период после ЧКВ наблюдалось некоторое уменьшение ФВ ( $54,1 \pm 1,3\%$ ), различия в сравнении с исходны-



Таблица 1

**Динамика морфофункциональных показателей эхоКГ у пациентов после ЧКВ по поводу ОИМпST**

Показатель	Исходно	Отдаленный период	P
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	32,0±1,4	37,8±2,4	0,008
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	70,5±1,6	79,4±2,7	0,001
КСО, мл	64,5±3,0	75,8±4,6	0,008
КДО, мл	141,7±3,2	159,5±5,3	0,001
КСР, мм	37,5±0,7	40,5±1,0	0,001
КДР, мм	53,7±0,5	56,5±0,8	0,001
ФВ, %	56,1±0,9	54,1±1,3	0,13
УО, мл	79,8±2,0	84,9±2,0	0,02
МО, л/мин	5,4±0,1	5,5±0,1	0,6
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,7±0,01	2,7±0,06	0,77
ЛП, мм	41,7±0,5	43,0±0,5	0,02
ТМЖП, мм	12,5±0,3	11,9±0,2	0,06
ТЗСЛЖ, мм	12,1±0,3	10,9±0,2	0,001
ИОТ, мм	0,44±0,01	0,43±0,01	0,34

ми показателями (56,1±0,9%) оказались недостоверными.

Для более углубленного изучения влияния гемодинамики в ближайший период после ЧКВ на показатели в отдаленный период пациентов, перенесших ОИМпST, разделили на 2 группы: с ФВ более 55% (32 пациента) и менее 55% (табл. 2).

Установлено, что у пациентов с ФВ менее 55% в отдаленный период в сравнении с исходными данными отмечалось статистически достоверное увеличение ИКДО, КДО, КДР, УО. У пациентов с ФВ более 55% в отдаленный период по сравнению с исходными показателями выявлялось существенное увеличение

ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КДР, КСР и значительное снижение ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИОТ.

Отмечалось статистически достоверное увеличение исходных показателей ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КСР и значительное уменьшение ФВ, СИ, ИОТ у пациентов с исходной ФВ менее 55% в сравнении с пациентами с ФВ более 55%.

При сравнении данных в отдаленный период у пациентов с исходной ФВ менее 55% и ФВ более 55% наблюдалось существенное снижение ФВ, недостоверное увеличение СИ, размера ЛП.

Для изучения динамики объемных и линейных показателей эхоКГ провели анализ соответствующих данных у пациентов, перенесших ОИМпST и ЧКВ, с ФВ более 45% и менее 45% в отдаленный период (табл. 3)

При сравнении исходных и показателей в отдаленный период у пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период наблюдалось существенное увеличение ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КСР, КДР и достоверное уменьшение ФВ, ИОТ. В то же время при сравнении исходных и показателей в отдаленный период у пациентов с ФВ более 45% выявлялось только существенное увеличение ИКДО, КДО, УО при отсутствии выраженных изменений ФВ и ИОТ.

Анализ исходных показателей у пациентов, перенесших ОИМпST и ЧКВ, с ФВ менее 45% и ФВ более 45% в отдаленный период показал выраженное увеличение ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КСР, КДР, УО, СИ и существенное уменьшение

Таблица 2

**Динамика морфофункциональных показателей эхоКГ у пациентов после ЧКВ по поводу ОИМпST с исходной ФВ более 55% и менее 55%**

Показатель	ФВ>55% (n=32)		ФВ<55% (n=20)		P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,4</sub>
	исходно (1)	отдаленный период (2)	исходно (3)	отдаленный период (4)		
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	27,09±1,2	34,4±3,1*	39,9±2,1	43,3±3,5	0,001	0,07
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	67,2±1,8	75,9±3,3**	75,8±2,6	85,3±4,6**	0,009	0,09
КСО, мл	54,9±2,5	69,3±5,7*	79,8±5,3	86,32±7,3	0,001	0,07
КДО, мл	136,5±3,8	153,9±6,2**	150,0±5,4	168,9±9,6*	0,04	0,17
КСР, мм	35,5±0,5	39,6±1,3**	40,7±1,3	42,1±1,7	0,001	0,25
КДР, мм	53,0±0,6	55,6±1,0**	54,9±0,9	58,1±1,4**	0,1	0,16
ФВ,%	60,0±0,7	55,5±1,7*	47,2±1,4	51,0±1,8	0,03	0,001
УО, мл	82,9±2,5	84,7±2,7	75,9±3,1	84,5±3,1*	0,1	0,9
МО, л/мин	5,5±0,2	5,5±0,2	5,2±0,2	5,5±0,2	0,3	0,9
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,60±0,08	2,55±0,07	2,9±0,1	2,9±0,1	0,01	0,001
ЛП, мм	41,4±0,5	42,2±0,5	42,8±0,8	44,6±1,04	0,11	0,03
ТМЖП, мм	12,7±0,3	11,9±0,3*	12,1±0,5	12,5±0,5	0,32	0,32
ТЗСЛЖ, мм	12,2±0,3	11,3±0,3*	11,2±0,4	10,6±0,4	0,05	0,22
ИОТ, мм	0,46±0,01	0,42±0,01**	0,42±0,01	0,39±0,01	0,04	0,25

\*P<0,05, \*\*P<0,01 — достоверность различий показателей исходно и в отдаленный период у пациентов с ФВ>55% и ФВ<55%.



Таблица 3

**Динамика морфофункциональных показателей эхоКГ у пациентов после ЧКВ по поводу ОИМпСТ с ФВ более 45% и менее 45% в отдаленный период**

Показатель	ФВ>45% (n=41)		ФВ<45% (n=11)		P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,4</sub>
	исходно (1)	отдаленный период (2)	исходно (3)	отдаленный период (4)		
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	29,2±1,2	30,0±1,1	42,3±3,7	67,20±3,01**	0,001	0,001
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	66,7±1,3	71,0±1,6*	84,5±3,4	110,7±3,6**	0,001	0,001
КСО, мл	59,7±2,4	61,0±2,4	84,0±9,2	130,9±5,9**	0,001	0,001
КДО, мл	135,5±3,1	144,3±3,7*	164,8±6,5	216,1±8,2**	0,001	0,001
КСР, мм	36,2±0,6	37,5±0,8	42,0±1,7	52,0±1,0**	0,001	0,001
КДР, мм	52,8±0,5	54,3±0,6	57,30±1,07	64,90±1,04**	0,001	0,001
ФВ, %	56,87±1,05	58,0±0,9	53,4±1,8	39,5±1,3***	0,1	0,001
УО, мл	77,3±2,3	84,6±2,3*	89,1±3,2	86,0±4,1	0,01	0,77
МО, л/мин	5,3±0,1	5,4±0,1	6,05±0,36	5,9±0,2	0,09	0,24
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,63±0,07	2,64±0,07	3,1±0,1	2,96±0,10	0,04	0,04
ЛП, мм	41,7±0,5	42,3±0,5	42,5±0,8	46,0±1,5	0,5	0,004
ТМЖП, мм, д	12,7±0,37	12,3±0,2	12,0±0,76	10,3±0,8	0,07	0,004
ТЗСЛЖ, мм, д	12,1±0,3	11,4±0,3	10,8±0,5	9,7±0,5	0,05	0,01
ИОТ, мм	0,47±0,01	0,46±0,01	0,40±0,02	0,32±0,01*	0,01	0,001

\*P<0,05, \*\*P<0,01, \*\*\*P<0,001 — достоверность различий показателей исходно и в отдаленный период у пациентов с ФВ>45% и ФВ<45%.

шение ИОТ при отсутствии достоверных изменений ФВ.

При сравнении показателей в отдаленный период у пациентов с ФВ менее 45% и ФВ более 45% в отдаленный период наблюдалось значительное увеличение ИКСО, ИКДО, КСО, КДО, КСР, КДР, СИ, ЛП и существенное уменьшение ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИОТ.

В результате анализа клинического материала и данных эхоКГ установлено, что развитие и прогрессирование патологического ремоделирования и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, происходит вследствие нарастающего статистически достоверного увеличения таких объемных и линейных показателей, как ИКСО, ИКДО, КДО, КСО, КСР, КДР, ЛП и значительно уменьшения ФВ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИОТ.

Проведен анализ различных факторов, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ХСН у пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, с ФВ менее 45% в отдаленный период, что свидетельствует о наличии декомпенсации, и с ФВ более 45% в отдаленный период (табл. 4).

Из общего числа пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, в 90,4% случаев отмечалась артериальная гипертензия (АГ), которая практически с одинаковой частотой встречалась при ФВ более 45% (90,4%) и ФВ менее 45% (90,9%) в отдаленный период. Только 17% пациентов с АГ получали адекватную антигипертензивную

терапию с поддержанием АД на целевом уровне. В 83% случаев пациентам с АГ антигипертензивные препараты либо не назначали, либо они их принимали не систематически, при этом сохранялись высокие показатели АД. Это свидетельствует о том, что АГ является существенным фактором риска развития ОИМпСТ, возникновения и прогрессирования ХСН.

Сахарный диабет (СД) у обследованных пациентов наблюдался только в 15,4% случаев и играл важную роль в развитии у них ОИМпСТ. Однако среди пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период после первичного ЧКВ СД наблюдался в 54,5% случаев и с ФВ более 45% — в 4,9% случаев (P<0,05). Это указывает на то, что в развитии и прогрессировании патологического ремоделирования миокарда и ХСН у пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, существенную роль играет СД.

Из общего числа обследованных в течение более 10 лет до заболевания курили 53,8% пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, среди которых с ФВ более 45% в отдаленный период было 43,9%, с ФВ менее 45% — 90,9% (P<0,01). Продолжали курить после перенесенного ОИМпСТ и на момент обследования в отдаленный период 17,3% больных, среди которых с ФВ более 45% было 9,7% и с ФВ менее 45% — 45,4% (P<0,01). Из этого следует, что курение не только является существенным фактором развития ОИМпСТ, но и играет значительную роль в прогрессировании ХСН в отдаленный период.

**Анализ факторов риска развития ОИМпСТ и факторов, способствующих развитию и прогрессированию ХСН после первичного ЧКВ по поводу ОИМпСТ**

Показатель	ФВ>45% (n=41)	ФВ<45% (n=11)	Всего...	$\chi^2$	P
Артериальная гипертензия	37 (90,3%)	10 (90,9%)	47 (90,4%)	1,18	>0,05
Курили до ОИМпСТ	18 (43,9%)	10 (90,9%)	28 (53,8%)	5,94	0,01
Курят после ОИМпСТ	4 (9,7%)	5 (45,5%)	9 (17,3%)	7,72	0,001
Сахарный диабет	2 (4,9%)	6 (54,5%)	8 (15,5%)	12,84	0,003
Отягощенный семейный анамнез	24 (58,3%)	9 (81,8%)	33 (63,5%)	1,15	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (9,3%)	3 (27,3%)	7 (13,5%)	1,03	>0,05
Количество пораженных коронарных артерий	78 (1,9±0,15)	23 (2,1±0,32)	101 (1,95±0,12)	—	>0,05
Количество стентов	67 (1,6±0,15)	22 (2,0±0,27)	89 (1,7±0,13)	—	>0,05
Среднее время от начала симптомов до проведения ЧКВ, ч	4,1±0,22	6,8±0,48	4,6±0,25	—	<0,001
Кровоток по TIMI III	37 (90,2%)	4 (36,4%)	41 (84,6%)	12,04	0,0005
Кровоток по TIMI I—II	4 (9,8%)	7 (63,6%)	11 (15,4%)		
I—II стадия по Killip	39 (95,1%)	6 (54,5%)	45 (86,5%)	9,02	0,02
III—IV стадия по Killip	2 (4,9%)	5 (45,5%)	7 (13,5%)		
Ближайший после первичной ЧКВ прогноз по TIMI	4,5±0,3	7,7±0,6	5,2±0,3	—	0,0001
Тромбозы стентов	0 (0%)	3 (27,2%)	3 (5,8%)	5,6	0,01
Рестенозы стентов	2 (4,7%)	0 (0%)	2 (3,8%)	1,05	>0,05
Стенокардия напряжения в отдаленный период после ОИМпСТ:					
не отмечалась	24 (58,5%)	1 (9,0%)	25 (48,1%)	6,63	0,01
I—II ФК	17 (41,5%)	5 (45,5%)	22 (42,3%)	1,03	>0,05
III—IV ФК	0 (0%)	5 (45,5%)	5 (9,6%)	15,72	0,0001
Использовали нитроглицерин в отдаленный период	17 (41,6%)	6 (54,5%)	23 (44,2%)		
Не использовали	24 (58,4%)	5 (45,5%)	29 (55,8%)	0,19	0,66
ХСН в отдаленный период после ОИМпСТ:					
не выявлялась	22 (53,7%)	0 (0%)	22 (42,3%)		
I—II ФК	19 (46,3%)	4 (36,4%)	23 (44,2%)		
III ФК	0 (0%)	7 (63,6%)	7 (13,5%)	8,15	0,0004

Отягощенный семейный анамнез отмечался в 63,5% случаев, при этом чаще у пациентов с ФВ менее 45% (81,8%) в отдаленный период, чем с ФВ более 45% (58,3%).

Инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался в 13,5% случаев, при этом чаще у пациентов с ФВ менее 45% (27,3%), чем с ФВ более 45% (9,3%).

Среди обследованных пациентов количество коронарных артерий с критическим сужением составило в среднем 1,95±0,12. Хотя количество пораженных коронарных артерий у пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период было несколько большим (2,1±0,32), чем у пациентов с ФВ более 45% (1,9±0,15), различия между этими показателями были недостоверными (P>0,05).

У каждого пациента, перенесшего ОИМпСТ, было установлено в среднем 1,7±0,13 стента.

Хотя количество установленных стентов у лиц с ФВ менее 45% в отдаленный период было большим (2,0±0,27), чем с ФВ более 45% (1,6±0,15), различия между этими показателями оказались недостоверными (P>0,05).

Таким образом, не было выявлено значимой зависимости между развитием и прогрессированием патологического ремоделирования миокарда, ХСН, количеством пораженных коронарных артерий и установленных стентов.

Среднее время от начала симптомов до проведения ЧКВ по поводу ОИМпСТ составило 4,6±0,25 ч, при этом у пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период (6,8±0,48 ч) оно было значительно большим, чем у пациентов с ФВ более 45% (4,1±0,22 ч; P<0,01).

Таким образом, подтвержден установленный в многочисленных исследованиях вывод, что чем меньше времени проходит от начала

ОИМпСТ до проведения различных методов реваскуляризации миокарда с открытием инфарктсвязанной коронарной артерии, тем выше эффективность проводимого лечения и тем меньше создается условий для возникновения и прогрессирования патологического ремоделирования миокарда и ХСН. Следовательно, повысить эффективность ведения и лечения ОИМпСТ можно за счет уменьшения времени от начала заболевания до проведения первичного ЧКВ.

При поступлении тяжесть состояния оценивали по классификации Killip: I—II стадии — 86,5% случаев, III—IV — 13,5%, при этом у пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период тяжелые осложнения (III—IV стадия) составили 45,5%, что оказалось значительно больше, чем среди аналогичных показателей у пациентов с ФВ более 45% — 4,9% ( $P < 0,02$ ). Таким образом, более тяжелые осложнения в острый период крупноочагового инфаркта миокарда существенно влияют на развитие и прогрессирование ремоделирования миокарда и ХСН в отдаленный период.

Восстановление кровотока по TIMI III отмечалось среди пациентов с ОИМпСТ после ЧКВ в 84,6% случаев, из них значительно чаще при ФВ более 45% в отдаленный период (90,2%), чем при ФВ менее 45% — 36,4% ( $P < 0,001$ ).

Ближайший прогноз после первичного ЧКВ по поводу ОИМпСТ по TIMI составил в среднем  $5,2 \pm 0,3$  балла, в том числе при ФВ менее 45% в отдаленный период ( $7,7 \pm 0,6$ ) значительно больше, чем при ФВ более 45% ( $4,5 \pm 0,3$ ;  $P < 0,001$ ). Таким образом, степень восстановления коронарного кровотока, а также ближайший прогноз после первичного ЧКВ в значительной мере определяли динамику ремоделирования, развития и прогрессирования ХСН.

Тромбозы стентов отмечены у 5,8% пациентов, при этом они встречались только у перенесших ОИМпСТ и ЧКВ с ФВ менее 45% в отдаленный период (27,2%) и значительно ухудшили показатели кардиогемодинамики.

В 3,8% случаев выявлены рестенозы стентов.

Приступы стенокардии напряжения в отдаленный период после ОИМпСТ не отмечены в 48,1%, стенокардия напряжения I—II ФК наблюдалась в 42,3% случаев и III—IV ФК — в 9,6%, которая имела место только у 58,5% пациентов с ФВ более 45% в отдаленный период.

После перенесенного ОИМпСТ и ЧКВ 55,8% пациентов не применяли нитроглицерин, в том числе с ФВ менее 45% в отдаленный период — 45,5% пациентов, с ФВ более 45% — 58,4% ( $P > 0,05$ ).

В целом ХСН в отдаленный период после ОИМпСТ и ЧКВ не выявлялась у 42,3% пациентов, ХСН I—II ФК определялась у 44,2%, ХСН III ФК — у 13,5%. ХСН не выявлялась только у 53,7% пациентов с ФВ более 45% в отдаленный период, ХСН III ФК отмечалась у 63,6% пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период.

После ОИМпСТ и ЧКВ 11,5% пациентов не принимали аспирин, в том числе с ФВ более 45% в отдаленный период — 9,8%, с ФВ более 45% — 18,2% пациентов. Не принимали ББ 30,8% пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, из них с ФВ менее 45% в отдаленный период — 36,4%, с ФВ более 45% — 29,3% пациентов (табл. 5).

Таблица 5

**Ведение пациентов после перенесенного ОИМпСТ и первичного ЧКВ в соответствии со стандартами ABCD**

Стандарты ABCD	ФВ>45%		ФВ<45%		Всего...	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аспирин						
Принимали	37	90,2	9	81,8	46	88,5
Не принимали	4	9,8	2	18,2	6	11,5
ББ						
Принимали	29	70,7	7	63,6	36	69,2
Не принимали	12	29,3	4	36,4	16	30,8
ИАПФ						
Принимали	32	78,1	8	72,7	40	76,9
Не принимали	9	21,9	3	27,3	12	23,1
Статины						
Принимали	34	82,3	8	72,7	42	80,8
Не принимали	7	17,1	3	27,3	10	19,2

ИАПФ не принимали 23,1% пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, в том числе с ФВ более 45% в отдаленный период — 21,9% и с ФВ менее 45% — 27,3% пациентов.

Статины не принимали 19,2% пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, в том числе с ФВ менее 45% — 27,3% и с ФВ более 45% — 17,1% пациентов.

### В ы в о д ы

1. Наличие исходного (сразу после проведенного первичного ЧКВ по поводу ОИМпСТ) выраженного снижения сократительной функции ЛЖ, о чем свидетельствуют значительное уве-

личение объемных и линейных показателей эхоКГ (ИКСО, ИҚДО, КСО, ҚДО, КСР, ҚДР, размер левого предсердия) и существенное уменьшение ФВ и ИОТ, является значимым фактором риска развития и прогрессирования патологического ремоделирования миокарда и ХСН в отдаленный период заболевания.

2. В сравнении с исходными данными при ФВ менее 45% в отдаленный период наблюдалось существенное увеличение ИКСО, ИҚДО, КСО, ҚДО, КСР, ҚДР и значительное уменьшение ФВ и ИОТ, в то время как при ФВ более 45% выявлялось только выраженное увеличение ИҚДО, ҚДО, УО. При сравнении исходных данных, а также данных в отдаленный период у пациентов с ФВ менее 45% и с ФВ более 45% наблюдалось статистически достоверное увеличение ИКСО, ИҚДО, КСО, ҚДО, КСР, ҚДР, СИ, ТЗСЛЖ и существенное уменьшение ИОТ и ФВ у пациентов с ФВ менее 45%.

3. Тяжелые осложнения ОИМпСТ (класс тяжести по Killip III—IV), высокие баллы (7,7±0,6), согласно критериям TIMI, кровотоков по TIMI I—II степени являются значимыми маркерами возникновения и прогрессирования ХСН.

4. Важнейшим фактором риска развития ОИМпСТ, возникновения и прогрессирования ХСН является артериальная гипертензия, которая наблюдалась в 90,4% случаев с одинаковой частотой у пациентов с ФВ более 45% и ФВ менее 45%. При этом только 17% пациентов была назначена адекватная антигипертензивная терапия с поддержанием АД на целевом уровне.

5. Значительными факторами риска развития ОИМпСТ, а также развития и прогрессирования патологического ремоделирования и ХСН являются сахарный диабет и курение.

6. Существенным недостатком в ведении пациентов, перенесших ОИМпСТ и ЧКВ, явилось то, что 30,8% из них не получали бета-адреноблокаторы, 23,1% — ингибиторы АПФ, 19,2% — статины. В большей степени это касалось пациентов с ФВ менее 45% в отдаленный период, которым не назначали бета-адреноблокаторы в 36,4% случаев, ингибиторы АПФ — в 27,3%, статины — в 27,3%.

7. В развитии и прогрессировании патологического ремоделирования и ХСН существенное значение имеет время от начала заболевания до проведения первичного ЧКВ, а также ведение пациентов, перенесших ОИМпСТ, не соответствующее стандартам ABCD.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sgarbossa E. B., Pinski S. L., Topoletal E. J., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31.— P. 105—110.
2. Archbold R. A., Sayer J. W., Ray S., et al. // *Eur. Heart J.*— 1998.— Vol. 19.— P. 893—898.
3. Baev V. M., Yuzhakova K. V., Zepelev V. V., et al. // *Perm. Med. J.*— 2010.— Vol. 27.— P. 98—102.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group // *Lancet.*— 1994.— Vol. 343.— P. 313—322.
5. Furman N. V., Dovgalevsky Ya. P., Shchetinkina I. N. // *Cardiol.*— 2009.— Vol. 49.— P. 9—92.
6. Баев В. М., Симонов П. В., Соседков А. Б. // *Кардиология.*— 2012.— № 6.— С. 10—13.
7. Cowley M. G., Dorros G., Kelseyetal S. F., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 1984.— Vol. 53.— P. 12C.
8. Marco J. // *Endovascular Therapy Course Coronary and Peripheral* / Ed. J. Marco, J. Fajadet, M.-C. Morice, et al.— Paris, 1997.— P. 64.
9. De Feyter P. J., Van Den Brand M., Laarman G., et al. // *Circulation.*— 1991.— Vol. 83.— P. 927—936.
10. Simoons M. L. // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 8—12.
11. Avezum A., Makdisse M., Spenser F., et al. // *Am. Heart J.*— 2005.— Vol. 149.— P. 67—73.
12. Концевая А. В., Калинина А. М., Колтунов И. Е., Оганов Р. Г. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2011.— № 7.— С. 158—166.
13. Almagor Y., Borriome M., Maielloetal L. // *Circulation.*— 1993.— Vol. 88 (Suppl).— P. 1—504.
14. Lablance J.-M., McFadden E. P., Bonnett J.-L., et al. // *Eur. Heart J.*— 1996.— Vol. 17.— P. 1373—1380.
15. Lincoff M. A., Furst J. G., Ellis S. G., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 808—810.
16. Terstein J., Schatz R. A., Russo R., et al. // *Circulation.*— 1995.— Vol. 92.— P. 1—281.
17. Hermans W. R., Rensing B. J., Kelder I., et al. // *Am. J. Cardiol.*— 1992.— Vol. 66.— P. 194—200.
18. Hillegass W. B., Ohman E. M., Califfed R. M. *Textbook of the interventional cardiology* / Ed. E. Topol.— 1994.— Vol. 1.— P. 415—435.
19. Meie B. *Coronary Angioplasty.*— USA, 1989.
20. Safian R. D. *The new manual of interventional cardiology* / Ed. M. Freed, R. Safian, C. Griners.— Birmingham, 1994.
21. Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 7—22.
22. Macaya C., Serruys P. W., Ruygrok P., et al. // *8-th Complex Coronary Angioplasty Course.*— Paris, 1997.— P. 783—791.
23. Maiello L., Luigi L., Hall P., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— Vol. 25.— P. 156A.
24. Antonucci D., Valenti R., Santoro G. M., et al. // *Am. Heart. J.*— 1998.— Vol. 135.— P. 510—518.
25. Catala I. // *Endovascular Therapy Daily.*— Paris, 1997.— P. 2.
26. Hoffman R., Mintz G. S., Dussaillant G. R., et al. // *Circulation.*— 1996.— Vol. 94.— P. 1247—1254.
27. Reimers B., Akiyama T., Moussa I., et al. // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96 (Suppl.).— P. 1—710.
28. Rogers C., Tseng D. Y., Gingras P. H., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31.— P. 413A.
29. Savage M., Fischmann D., Schatz R., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1994.— Vol. 24.— P. 1207—1212.
30. De Scheerder I. K., Wang K., Keelan M. H., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31.— P. 143A.



31. Serruys P. W., de Jaegere P. P., Kiemeneij F., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1994.— Vol. 331.— P. 489—495.

32. Бабунашвили А. М., Иванов В. А., Дундуа Д. П. и др. // *Архив внутренней медицины.*— 2011.— № 1.— С. 35—43.

Поступила 08.05.13.

**INFLUENCE OF PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON CARDIOHAEMODYNAMICS INDICATORS IN PATIENTS HAVING SURVIVED ST-ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

**O. A. Galtsova, V. V. Romanenko**

*The article presents results of studying effects of primary percutaneous coronary interventions on cardiohaemodynamics indicators of male patients having survived ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) The comparative assessment echocardiography indicators at patients after transferred STEMI is given. Dependence between existence of accompanying diseases, risk factors, treatment and development of pathological remodeling of the left ventricle (LV) is revealed. It has been found that the left ventricle contractility initial evident reduction shown by a permanent evident growth of such echocardiogram variables as end-systolic*

*volume index, end-diastolic volume index, end-systolic index, end-diastolic index, end-diastolic dimension, left auricle anteroposterior dimension, and by a growing evident reduction of the left ventricle ejection fraction as well as the left ventricle relative thickness index are significant markers of the myocardium pathological remodeling and of chronic heart failure development and progress in the disease remote period.*

*Such risk factors as arterial hypertension, tobacco smoking, diabetes mellitus as well as the time elapsed from the time when the disease symptoms had appeared to the time when the percutaneous coronary intervention was carried out were shown to play a marked role in the STEMI development and in the chronic heart failure development progress the patients management in accordance with the ABCD standards being of significance, too.*

**Key words:** *ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI), percutaneous coronary intervention, echocardiography, left ventricle remodeling, chronic heart failure.*

**Адрес для корреспонденции:**

Гальцова Ольга Анатольевна.

Минская областная клиническая больница.

223040, Минский р-н, п. Лесной-1; сл. тел. (8-017) 265-20-27.



Т. П. ПИВЧЕНКО

## МОРФОГЕНЕЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫСЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Белорусский государственный медицинский университет, Городской клинический родильный дом № 2 Минска

**Цель исследования.** Проведение сравнительно-морфологического анализа источников развития, закономерностей органо- и гистогенеза поджелудочной железы у человека и белой крысы в пренатальном онтогенезе.

**Материал и методы.** Изучены особенности строения поджелудочной железы на 41 серии сагиттальных, горизонтальных и фронтальных срезов эмбрионов и новорожденных особей белой крысы (10-е—24-е сутки) с теменно-копчиковой длиной от 4 до 44 мм из коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета с использованием современных гистологических методов. Проведен сравнительный анализ данных литературы о закономерностях динамики морфогенеза поджелудочной железы у человека и белой крысы в пренатальном периоде онтогенеза.

**Результаты.** Установлено, что поджелудочная железа в эмбриогенезе белой крысы, как и у человека, развивается в виде выпячиваний энтодермы зародышевой (будущей двенадцатиперстной) кишки в вентральную и дорсальную брыжейки.

В последующем органо- и гистогенезе ткани поджелудочной железы белой крысы отмечаются одинаковые с человеком закономерности динамики развития органа в пренатальном периоде. Так, первоначально формируются эпителиальные тяжи, затем происходит их тубуляция (образование трубочек). В дальнейшем на стенках трубочек возникают выпячивания (ацинусы) с последующим формированием первичных и вторичных долек и их протоков; энтодермальный аппарат в виде островков аморфно расположенных клеток тесно связан со стенками трубочек.

Уже в пренатальном онтогенезе поджелудочная железа у белой крысы, как и у человека, по анатомическим признакам имеет дефинитивную форму. У новорожденной особи белой крысы развитие поджелудочной железы не завершается, о чем свидетельствуют трубочки, найденные в составе долек, и митоз эпителиоцитов.

**Заключение.** Поджелудочная железа человека и таковая белой крысы по источнику развития, динамике органо- и гистогенеза, структурной организации и топографии являются гомологичными органами, что позволяет экстраполировать на человека результаты экспериментальных исследований при моделировании патологии данного органа у белой крысы.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, эмбриогенез, человек, белая крыса.

Белая крыса часто используется в качестве экспериментального животного для изучения этиопатогенеза и отработки методов лечения патологии поджелудочной железы (разные формы панкреатитов, кисты, сахарный диабет 1-го типа, панкреонекроз, их осложнения и др.), а также для исследований органа при воздействии неблагоприятных вне- и внутрисредовых факторов на развивающийся эмбрион [1—8].

Для объективности интерпретации результатов эксперимента в отношении человека обязательным условием должно быть наличие доказательной базы гомологичности органов человека и экспериментального животного по источнику развития, закономерностям органо- и гистогенеза в пренатальном развитии, а также по строению и функции органа в постнатальном периоде онтогенеза.

Цель настоящего исследования — проведение сравнительно-морфологического анализа источников развития, закономерностей органо- и гистогенеза поджелудочной железы у человека и белой крысы в пренатальном периоде онтогенеза.

### Материал и методы

Изучены особенности строения поджелудочной железы на 41 серии сагиттальных, горизонтальных и фронтальных срезов эмбрионов и новорожденных особей белой крысы (10-е—24-е сутки) с теменно-копчиковой длиной (ТКД) от 4 до 44 мм из коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета с использованием современных гистологических методов. Проведен сравнительный анализ данных литературы о закономерностях динамики морфогенеза поджелудочной железы у человека и белой крысы в пренатальном периоде онтогенеза.

### Результаты и обсуждение

В фундаментальных руководствах и специальных исследованиях показано, что поджелудочная железа в эмбриогенезе человека развивается из эпителия стенки первичной (будущей двенадцатиперстной) кишки на ранних стадиях эмбриогенеза (конец 1-го — начало 2-го месяца) в виде двух выпячиваний: вентрального и дорсального [8—13]. Эпителий этих за-

чатков вырастает в мезенхиму вентральной и дорсальной брыжеек в виде тяжей, которые многократно ветвятся [14—19].

Начиная со 2-го месяца эмбриогенеза в связи с поворотами желудка вентральный и дорсальный зачатки сближаются и сливаются в единый орган [12, 13, 16, 18—22]. С 3-го и в течение 4-го месяца эмбриогенеза происходит канализация эпителиальных тяжей, формирование трубочек и первичных концевых отделов в виде боковых выпячиваний этих трубочек [11, 13, 16, 23—25].

Примерно в эти же сроки наблюдается формирование островков Лангерганса, которые находятся в тесном контакте со стенкой трубочек, что, по мнению большинства исследователей, свидетельствует об энтодермальном происхождении инсулярного аппарата [26—29].

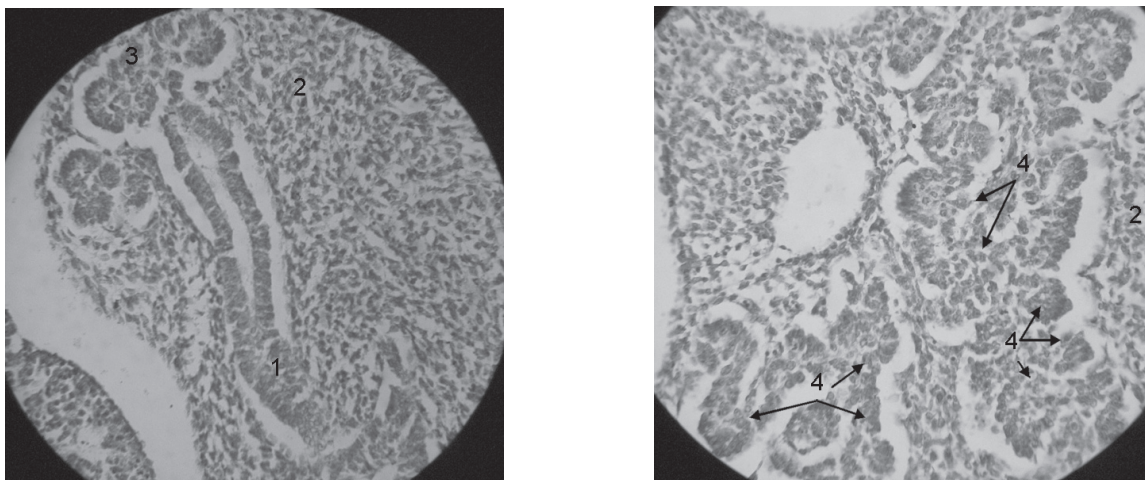
Во второй половине эмбрионального развития человека отмечаются активные процессы структурно-функциональной перестройки поджелудочной железы: развитие стромы, нарастание массы концевых отделов, формирование долек, выводных протоков и островков. В целом примерно на 4-м месяце эмбриогенеза поджелудочная железа приобретает признаки дефинитивного строения. Однако гистогенез и дифференцировка экзо- и эндокринного аппарата поджелудочной железы у человека к рождению не завершается [8, 11, 13, 30, 31].

В результате исследования особенностей формирования поджелудочной железы у белой крысы с ТКД от 4 до 40 мм, что соответствует

срокам внутриутробного развития от 10 до 22 сут, установлены закономерности органо- и гистогенеза, подобные таковым у человека. Так, закладка поджелудочной железы обнаруживается у зародышей белой крысы на ранних стадиях развития: 10—11-е сутки (ТКД 4—7 мм). Как и у человека, она представлена двумя зачатками: вентральным и дорсальным, которые являются выростами эпителия будущей двенадцатиперстной кишки в мезенхиму вентральной и дорсальной брыжеек [12, 16, 18].

У зародышей белой крысы на 12—13-е сутки развития (ТКД 8—9 мм) из зачатков поджелудочной железы в мезенхиму дорсальной и вентральной брыжеек, как и у эмбрионов человека, прорастают тяжи эпителиоцитов [8, 9, 16, 19] (рис. 1, а, б). Тяжи имеют неправильную форму, окружены выраженными прослойками мезенхимы, которая, по данным отдельных авторов, индуцирует пролиферацию эпителиоцитов и разрастание паренхимы, гистогенез экзо- и эндокринного аппарата поджелудочной железы [32—35]. Тяжи просветов не имеют, клетки в их составе не дифференцированы, границы между ними трудно различимы, ядра чаще округлой формы, равномерно заполнены хроматином, ядрышки не выявляются, в эпителиоцитах наблюдаются многочисленные митозы.

У зародышей белой крысы на 14-е сутки (ТКД 10—11 мм), как и у эмбрионов человека, происходит слияние вентрального и дорсального зачатков, вследствие чего поджелудочная железа



а

б

Рис. 1. Закладка поджелудочной железы. Эмбрион белой крысы (13-е сутки): 1 — двенадцатиперстная кишка; 2 — мезенхима дорсальной брыжейки; 3 — поджелудочная железа; 4 — эпителиальные тяжи и их ветвления. Окраска по Нисслию; а — об. 10, ок. 10; б — об. 20, ок. 10



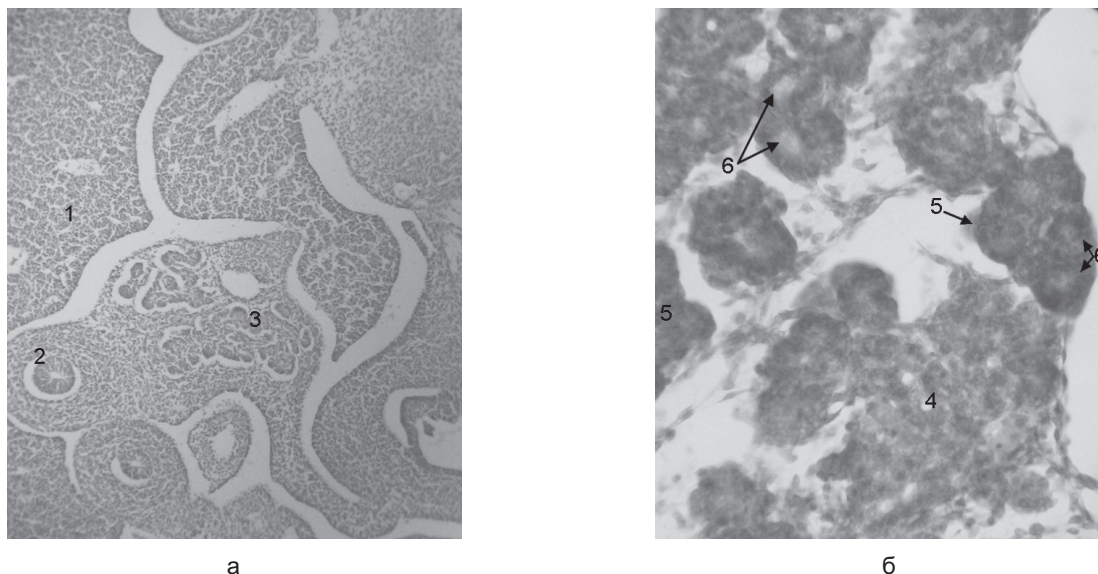


Рис. 2. Закладка поджелудочной железы у эмбрионов белой крысы: а — 14-е сутки; б — 15-е сутки развития; 1 — печень; 2 — двенадцатиперстная кишка; 3 — поджелудочная железа; 4 — островок; 5 — эпителиальные тяжи; 6 — эпителиальные трубочки. Окраска гематоксилином и эозинном; а — об. 10, ок. 8; б — об. 40, ок. 8

представлена единым образованием в толще мезенхимы дорсальной брыжейки (рис. 2, а).

В этом сроке в отдельных тяжах появляется просвет, что придает им форму трубочек, на конце и боковых стенках которых обнаруживаются булавовидные утолщения и выпячивания — зачатки ацинусов. В поджелудочной железе отмечается значительное количество митозов, что свидетельствует о высокой активности процессов пролиферации.

У эмбрионов белой крысы на 15—16-е сутки (ТКД 12—15 мм) наблюдается выраженное увеличение размеров поджелудочной железы за счет нарастания тяжей эпителиоцитов и трубочек, стенка которых выстлана одним слоем призматического (цилиндрического) эпителия. В этом сроке рядом с трубочками обнаруживаются закладки островковой ткани, тесно связанные с их стенкой, которые представлены скоплениями аморфно расположенных клеток, имеющих округлую форму, меньшие размеры и интенсивность окраски по сравнению с эпителиоцитами трубочек (рис. 2, б).

Такая тесная связь закладок островков и элементов экзокринного аппарата (трубочки) имеет место и у человека, что свидетельствует об их общем источнике происхождения: из эпителия зародышевой (будущей двенадцатиперстной) кишки. При этом инсулярный аппарат поджелудочной железы формируется как отпочкования в виде скоплений клеток из стенки эпителиальных трубочек [8, 13, 14, 16, 27].

У эмбрионов белой крысы на 17—18-е сутки развития (ТКД 16—24 мм) размеры органа заметно увеличиваются за счет нарастания массы эпителиальных тяжей и трубочек, имеющих выпячивания — ацинусы (концевые отделы), и формирования долек (рис. 3, а). В паренхиме поджелудочной железы и соединительнотканых прослойках образуются трубочки, стенка которых выстлана кубическим эпителием и окружена тонким слоем соединительной ткани. Эти трубочки следует рассматривать как зачатки внутри- и междольковых выводных протоков (рис. 3, б). В толще органа выделяются скопления клеток, которые тесно связаны с эпителиальной стенкой трубочек или находятся вблизи них, в отдельных случаях они окружают трубочки со всех сторон.

В этом сроке поджелудочная железа располагается интраперитонеально между листками дорсальной брыжейки (каудальный листок большого сальника) в форме утолщенной вытянутой ленты. Орган, как и у человека, топографически занимает поперечное положение справа от двенадцатиперстной кишки до селезенки (слева) (рис. 4, а, б).

Внешне поджелудочная железа в этом сроке соответствует дефинитивной форме. По синтопии, как и у взрослого животного, в органе можно условно выделить 3 части: дуоденальную, желудочно-печеночную, селезеночную.

Дуоденальная часть охватывает полуокружность двенадцатиперстной кишки с вентроме-



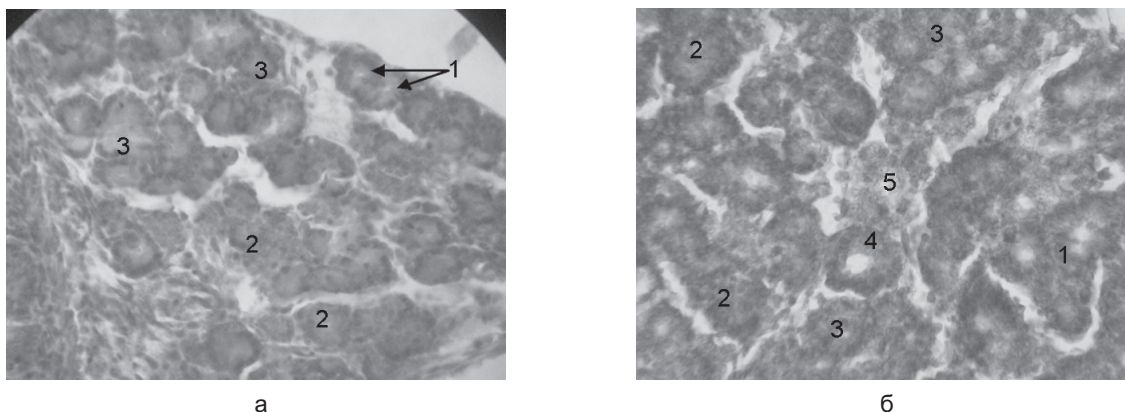


Рис. 3. Поджелудочная железа у эмбрионов белой крысы: а — 17-е сутки; б — 18-е сутки; 1 — эпителиальные трубочки; 2 — эпителиальные тяжи; 3 — скопление концевых отделов (ацинусы); 4 — выводной проток; 5 — островок. Окраска гематоксилином и эозином; а — об. 20, ок. 10; б — об. 40, ок. 10

диальной поверхности, соответствует головке поджелудочной железы у человека.

Слева дуоденальная часть переходит в желудочно-печеночную, которая сагиттально уплощена, а фронтально — значительно расширена. Эта часть органа соответствует телу поджелудочной железы у человека.

Селезеночная часть поджелудочной железы белой крысы соответствует хвосту органа у человека. Она расширена, имеет округлую, овальную или неправильную многоугольную форму.

Со стенкой двенадцатиперстной кишки орган тесно спаян посредством панкреатического протока, ткани которого переходят в ткани стенки кишки.

В целом 17—18-е сутки эмбриогенеза белой крысы следует рассматривать в морфогенезе

как стадию дефинитивной формы органа, формирования концевых отделов, внутри- и междольковых протоков.

У зародышей белой крысы на 19—20-е сутки развития (ТКД 25—36 мм) и новорожденных особей размеры поджелудочной железы увеличиваются за счет нарастания массы концевых отделов. В этот период отчетливо выражены все признаки строения органа у взрослого животного по макро- и микроскопическим признакам. Поджелудочная железа находится между двенадцатиперстной кишкой (справа) и селезенкой (слева), к ее вентральной поверхности прилежит желудок, каудально располагаются петли кишки, дорсально — центральная доля печени. Анатомически в поджелудочной железе можно выделить дуоденаль-

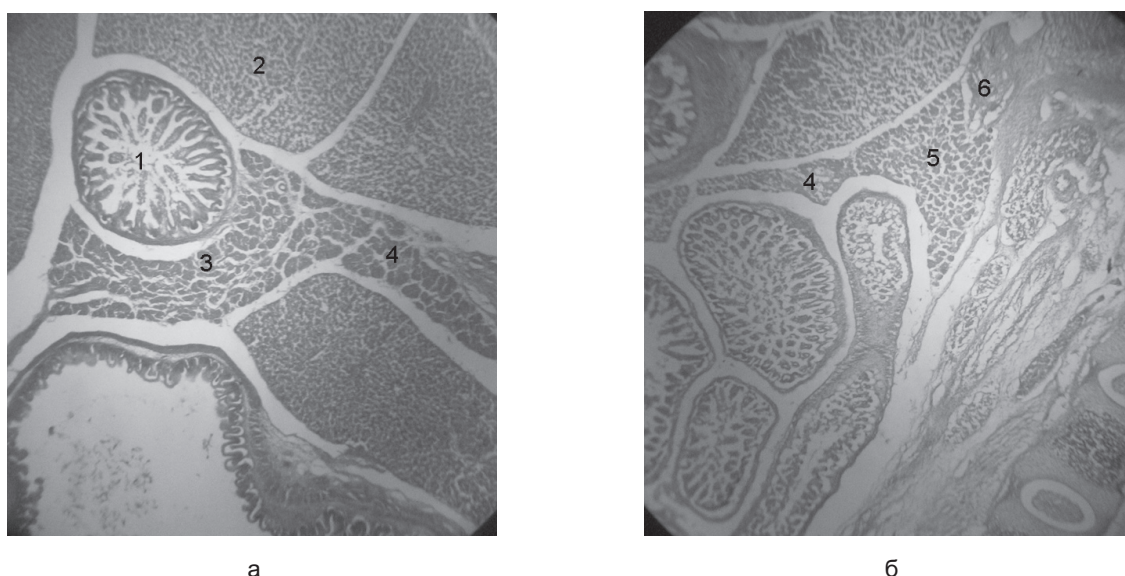


Рис. 4. Поджелудочная железа. Эмбрион белой крысы (18-е сутки): 1 — двенадцатиперстная кишка; 2 — печень, 3 — двенадцатиперстная часть железы; 4 — желудочно-печеночная часть; 5 — селезеночная часть; 6 — селезенка. Окраска гематоксилином и эозином; а, б — об. 4, ок. 10

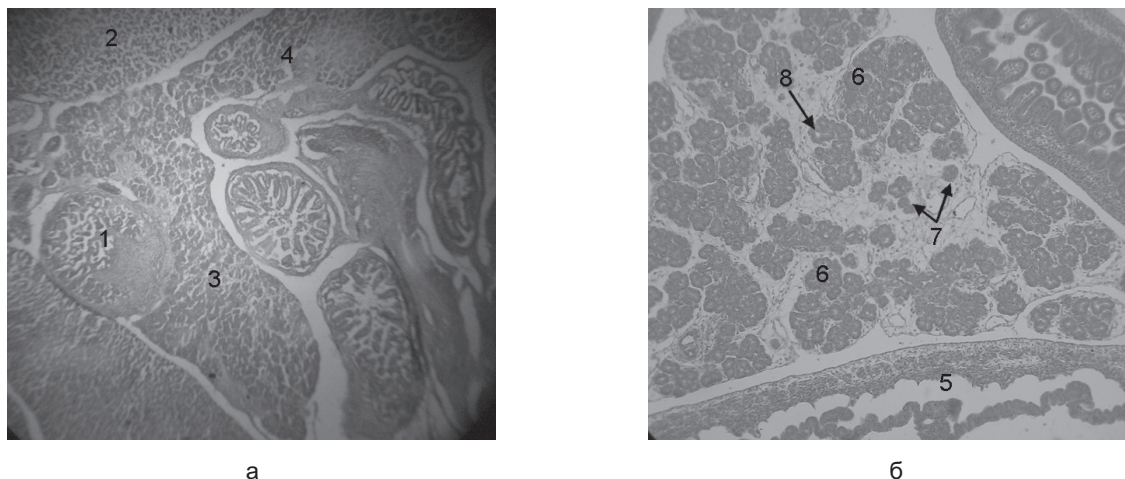


Рис. 5. Поджелудочная железа. Эмбрион белой крысы (20-е сутки): 1 — двенадцатиперстная кишка; 2 — печень; 3 — двенадцатиперстная часть железы; 4 — желудочно-печеночная часть; 5 — желудок; 6 — дольки; 7 — эпителиальные тяжи; 8 — выводной проток. Окраска гематоксилином и эозином; а — об. 4, ок. 10; б — об. 20, ок. 10

ную, печеночно-желудочную и селезеночную части (рис. 5, а). Поджелудочная железа имеет выраженное дольчатое строение (рис. 5, б). Дольки представлены скоплениями концевых отделов, окружены хорошо различимыми прослойками рыхлой соединительной ткани, где располагаются протоки и сосуды. В толще долек, а также в соединительнотканых прослойках между ними в виде трубочек различного калибра располагаются соответственно внутри- и междольковые протоки, выстланные кубическим эпителием; снаружи их стенка представлена тонким слоем соединительной ткани.

В составе долек, а также в прослойках между ними обнаруживается значительное количество островков, которые отличаются богатством капиллярного русла.

В этом сроке эмбриогенеза и у новорожденных особей белой крысы в дольках (чаще на периферии органа) образуются трубочки с боковыми выпячиваниями. В их составе нередко обнаруживаются эпителиоциты в состоянии митоза, что свидетельствует о незавершенности процессов тканевой дифференцировки (гистогенез) поджелудочной железы к концу эмбрионального развития белой крысы. Подобная картина морфогенеза экзо- и эндокринного аппарата поджелудочной железы наблюдается в перинатальном периоде онтогенеза у человека [8, 13].

Таким образом, выполненное исследование позволяет заключить, что по источнику развития, закономерностям органогенеза, структурной организации поджелудочная же-

леза человека и таковая белой крысы гомологичны, что является обоснованием объективности экстраполяции на человека результатов экспериментальных исследований при моделировании патологии данного органа у белой крысы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрамов Э. Х., Васильева О. И., Габитов В. Х. // *Морфология*.— 2008.— № 4.— С. 20—23.
2. Баранов Е. В. // *Материалы науч.-практич. конф. Минского диагностического центра*.— Минск, 1999.— С. 17—18.
3. Иванов Г. Ф. // *Морфология*.— 2006.— Т. 129, № 1.— С. 67—71.
4. Кузнецова Т. Е. // *Мед. журнал*.— 2009.— № 4.— С. 45—48.
5. Пащенко П. С. // *Морфология*.— 2006.— Т. 129, № 1.— С. 62—67.
6. Федорук А. М. // *Мед. журнал*.— 2006.— № 1.— С. 51—56.
7. Meo S. A. // *Eur. J. Anat.*— 2010.— Vol. 4, № 3.— P. 105—109.
8. Волкова О. В. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*.— М., 1976.
9. Донскова М. Д. // *Труды 3-го Московского мед. института. Серия Эмбриология и гистология*.— М., 1974.— Т. 15, № 3.— С. 12—25.
10. Молдавская А. А. *Эмбриогенез органов пищеварительной системы человека*.— М., 2008.
11. Молдавская А. А. // *Фундаментальные исследования*.— 2011.— № 5.— С. 211—217.
12. Пэттен Б. М. *Эмбриология человека*.— М., 1959.
13. Фалин Л. И. *Эмбриология человека: Атлас*.— М., 1976.— С. 544.
14. Madsen O. D. // *Eur. J. Biochem.*— 1996.— Vol. 242, № 3.— P. 435—445.
15. Sadler T. W. *Langman's Medical Embryology*.— Baltimore, 1995.
16. Герке П. Я. *Частная эмбриология человека*.— Рига, 1957.

17. Иванов Г. Ф. Основы нормальной анатомии человека.— Т. 1.— М., 1949.
18. Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез.— Л., 1971.
19. Bertolini B. Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen.— Leipzig, 1965.
20. Rubin E. Pathology.— Philadelphia, 1994.— P. 788—803.
21. Ставрова Н. П. // Материалы научн. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В. Н. Тонкова.— Л., 1971.— С. 130.
22. Braus H. // Anatomie des Menschen.— Berlin, 1924.
23. Токин Б. Н. Общая эмбриология.— М., 1977.
24. Uchida T. // J. Hepato-Bil.-Pancr. Surg.— 1999.— Vol. 6, № 2.— P. 176—180.
25. Герловин Е. Ш. Гистогенез и дифференцировка пищеварительных желез.— М., 1978.
26. Шевчук И. А. // Труды 2-го Московского мед. института. Серия Гистология.— М., 1981.— Т. 164, № 2.— С. 157—159.
27. Елецкий Ю. К. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных.— М., 1978.
28. Переушин В. Ю. // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1975.— Т. 68, № 1.— С. 108—110.
29. Соловьев Е. Н. // Докл. АН СССР.— 1954.— Т. 96, № 6.— С. 1281—1284.
30. Шматова Т. И. // Труды Крымского мед. института.— Симферополь, 1983.— Т. 101.— С. 222—223.
31. Laitio M. // J. Anat.— 1974.— Vol. 117.— P. 619—634.
32. Бобрик И. И. // Вестн. научн. исследований.— 1992.— № 4.— С. 46—49.
33. Ahlgren U. // J. Develop.— 1996.— Vol. 122, № 5.— P. 28—33.
34. Gittes G. K. // J. Develop.— 1996.— Vol. 122, № 2.— P. 73—77.
35. Scharfmann R. // J. Diabetol.— 2000.— Vol. 43, № 9.— P. 1083—1092.

Поступила 21.01.13.

## RAT'S PANCREAS MORPHOGENESIS IN PRENATAL ONTOGENESIS

T. P. Pivchenko

**Objective.** A comparative morphological analysis of the development sources, of the human and white rat's pancreas organo- and histogenesis in the prenatal period was the purpose of the study.

**Materials and methods.** The pancreas structure specific features were studied on 41 series of sagittal, horizontal, and frontal sections of the white rat's embryos and newborns (day 10 to 24) with the parietococcygeal length 4 to 44 mm from the collection of Chair of Normal Anatomy of Belarus State Medical University using the contemporary histological methods. The literature data on the human and white rat's pancreas morphogenesis dynamics regularities was compared.

**Results.** The human and the white rat's pancreas have been determined to develop as the embryo endoderm (future duodenal) intestine protrusion into the ventral and dorsal mesenterium during the embryogenesis. In future similar regularities in the human and white rat's pancreas and tissue histogenesis development during the prenatal ontogenesis were observed. Thus, epithelial bundles were formed first followed by tubules formation. After that the tubules walls become outpouched forming acinuses followed by primary and secondary lobes and ducts formation; the endodermal apparatus presented by islands of cells distributed shapelessly was connected with the tubule walls tightly. Beginning from the prenatal ontogenesis both the white rat's and the human pancreas was characterized anatomically as having a definite form. The newborn white rat's pancreas development is not completed. It is confirmed by presence of tubules in the lobes and of the epithelial cells mitosis signs.

**Conclusion.** As concerns the human and the white rat's pancreas development sources, organo- and histogenesis, structural organization and topography they are homologous organs allowing extrapolate the experimental findings obtained on modeling the organ pathologies in white rats to human beings.

**Key words:** pancreas, embryogenesis, human being, white rat.

### Адрес для корреспонденции:

Пивченко Татьяна Петровна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 277-12-55.





А. В. КОПЫТОВ

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СКЛОННОСТИ К РИСКУ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

РНПЦ психического здоровья  
Минздрава Республики Беларусь

*Проведено нейропсихологическое исследование склонности к риску с помощью гемблинг-теста (CGT) из Кембриджской нейропсихологической батареи (CANTAB) на выборке лиц, страдающих алкогольной зависимостью (АЗ), в возрасте 14—25 лет (основная группа — 102 человека) и взрослых старше 30 лет (группа сравнения — 28 человек). В качестве контроля подобрана группа из 112 человек 14—25 лет без алкогольных проблем. Установлено, что склонность к риску проявляется различными клинико-психологическими вариантами. Формирование АЗ преимущественно происходит у лиц со склонностью к неоправданному риску (избегание ожидания) и азарту. Рефлексивная импульсивность свойственна лицам с формированием АЗ в подростковом и молодом возрасте. Полученные данные необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий.*

**Ключевые слова:** алкогольная зависимость, подростки, склонность к риску, нейропсихологическое исследование, Кембриджская автоматизированная нейропсихологическая батарея тестов (CANTAB).

Склонность к риску определяется как преднамеренная или неумышленная подверженность возможным повреждениям или потерям. Она является главной детерминантой здоровья, играющей центральную роль при многих болезнях, и связана с несколькими факторами риска, перечисленными в сообщении Всемирного банка [25], и представлена в результатах некоторых исследований (ДТП, самоповреждения, небезопасный секс, курение, употребление алкоголя и наркотиков, синдром дефицита внимания и гиперактивности — СДВГ) [8]. У некоторых людей отмечаются более высокие уровни рискованного поведения, особенно это касается подростков и молодых взрослых мужчин [41, 51].

Склонность к риску может быть необходимой и уместной в некоторых ситуациях, но также может быть и опасной. Существуют различные категории рисков, например, финансовый, социальный, правовой, физический и психоло-

гический. Результаты рискованного поведения являются субъективными, зависят от конкретных обстоятельств и связаны с балансом между риском и вознаграждением. Во многих случаях рискованное поведение является целенаправленным (получение вознаграждения) и связано с удовлетворением потребностей [43]. Многие виды рискованного поведения реализуются автоматически и/или менее осознанны и не связаны с целенаправленным риском. Склонность к риску может быть обусловлена импульсивностью, поиском новизны и ощущений, азартом и должна рассматриваться как различные проявления рискованного поведения [7, 13, 23, 51]. Несмотря на тесную связь этих личностных черт, они не в полной мере отражают понятие «склонность к риску» [34].

Навыки принятия решений могут быть особенно важны в подростковом и юношеском возрасте, поскольку он является периодом перемен, формирования самоидентичности, получения образования и личностного роста. Кроме того, молодой возраст часто является периодом тяжелого употребления алкоголя [14]. Исследования показывают, что мозг в подростковом возрасте может быть особенно уязвим к вредному воздействию алкоголя как у человека, так и у животных [6, 9]. У людей на протяжении всего подросткового и молодого возраста продолжается формирование префронтальных зон [10]. Таким образом, навыки принятия решений, которые зависят от функционирования префронтальных зон, могут быть особенно зависимы от воздействия тяжелого употребления алкоголя в этом возрасте.

У лиц с зависимостью от ПАВ отмечается склонность к принятию непродуктивных решений [17], снижение исполнительских функций, необходимых для осуществления целенаправленного поведения [24], умеренные дефициты внимания, памяти и зрительно-пространственных способностей по сравнению с субъектами без зависимости [39].

Результаты исследований свидетельствуют о значительных различиях в характере потребления алкоголя при изменении нейрокогнитивного функционирования [12, 16, 45].

Большинство нейропсихологических исследований посвящены изучению влияния упот-



ребления алкоголя на когнитивные функции [30, 33, 37, 47, 49, 50]. Довольно интересной темой для исследований является влияние нейрокognитивных дисфункций на склонность к алкогольному аддиктивному поведению. Имеются единичные исследования, результаты которых не всегда идентичны. Заслуживают внимания данные лонгитюдного исследования, проведенного с участием студентов колледжа. Оно проводилось в несколько этапов с регистрацией исходного уровня когнитивных функций у учащихся с различным исходным уровнем устойчивости к употреблению алкоголя (низкоустойчивые, устойчивые и высокоустойчивые субъекты [11, 48]) и типом его употребления. Анализировали взаимосвязь когнитивных функций (функции принятия решений), устойчивости к употреблению алкоголя и паттернов выпивок. Принятие решений изучали с помощью теста на азартные игры (IGT) [21]. В результате было установлено, что снижение функции принятия решений оказывало влияние на более раннее тяжелое употребление алкоголя, чем на употребление в более позднем возрасте. Наличие алкогольной зависимости (АЗ) существенно не влияло на функции принятия решений [27]. Эти данные противоречат результатам исследований, которые указывают, что алкоголизм вызывает снижение нейрокognитивных функций [46, 47]. В вышеупомянутом лонгитюдном исследовании не установлено связи между импульсивностью и функциями принятия решений, хотя выявлено, что высокоимпульсивные и низкоимпульсивные студенты различались по результатам гемблинг-теста [15].

Неблагоприятные результаты гемблинг-теста отмечены у лиц с вентромедиальным повреждением префронтальной зоны [17, 20, 21] и в группе с различными видами расторможенного поведения [27—29]. В частности, результативность принятия решений отрицательно влияет на СДВГ [18, 36, 40] и АЗ [33, 37].

Склонность к риску снижается с возрастом, что установлено при проведении исследований с помощью компьютеризированного теста на азартные игры. Старение также связано с более длительным временем принятия решений, снижением качества принятых решений, однако существенные изменения в показателях избегания ожидания не наблюдались. Пациенты с более высоким IQ быстрее принимали решения и показывали большую модуляцию склон-

ности к риску. Результаты гемблинг-теста позволяют различать аспекты импульсивности: один связан с толерантностью к риску, второй — с избеганием ожидания [42].

С помощью Висконсинского теста сортировки карточек и Кембриджской автоматизированной нейропсихологической батареи у лиц с асоциальным поведением в виде правонарушений исследовали когнитивные функции. Обнаружили проблемы с рабочей памятью и планированием, более выраженную склонность к риску, дефицит интеллекта, исполнительского функционирования и связанных с ним процессов принятия решений по сравнению со сверстниками из группы контроля. Выявленные нарушения когнитивных функций связаны в основном с особенностями функционирования дорсолатеральных и вентромедиальных отделов префронтальной коры головного мозга [22].

Учитывая противоречивость результатов вышепредставленных исследований, малую изученность влияния когнитивных функций в виде склонности к риску, качества принятия решений, различных видов импульсивности, провели исследование по изучению взаимосвязи склонности к риску и формированию АЗ у лиц подросткового и молодого возраста. Выявленные разновидности импульсивности, изучаемые с помощью включенного в исследование современного нейропсихологического инструмента, позволят оптимизировать подходы к профилактическим и лечебным мероприятиям.

Удобство современных применяемых в работе нейропсихологических методов заключается в количественной измеримости нейропсихологических функций и отсутствии вербальных тестов. Тесты не требуют языковой адаптации и валидации в зависимости от культуральных особенностей. Современные компьютерные технологии и созданные на их основе исследовательские инструменты предназначены для тонкой диагностики деятельности различных отделов головного мозга.

Объектами настоящего исследования явились склонность к риску и качество принятия решений у зависимых от алкоголя подростков и молодых людей. Научный интерес к данной проблеме обоснован отсутствием грубых органических повреждений головного мозга у активных потребителей алкоголя при очевидной нелогичности такого поведения, вероятно, основанного на вышеуказанных функциях.

Цель данной статьи — установить взаимосвязь различных видов склонности к риску и качества принятия решений у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ, для разработки дифференцированных подходов к профилактике зависимости. Изучить и проанализировать показатели склонности к риску у данных лиц, обосновать рекомендации к проведению профилактических мероприятий.

### Материал и методы

Исследование проводили в 2011—2012 гг. Основную группу (ОГ) составили 102 человека: лица мужского пола 14—25 лет, страдающие АЗ, проходившие лечение в РНПЦ психического здоровья Минздрава Республики Беларусь. Контрольная группа (КГ) состояла из 113 лиц мужского пола без проблем с алкоголем (уровень употребления не соответствовал клиническим критериям зависимости или употребления с вредными последствиями). КГ набрали случайным методом из представителей белорусской популяции. В группу сравнения (ГС) вошли 28 лиц с АЗ, возраст которых и стаж АЗ были достоверно больше, чем у обследованных ОГ, и соответствовали среднестатистическим популяционным показателям для лиц, страдающих АЗ [1]. Основные характеристики выборки представлены в табл. 1.

Исследование когнитивных функций у пациентов ОГ проводили через 2 нед после поступления в стационар, чтобы исключить влияние алкогольной интоксикации на результаты нейропсихологического тестирования. Лица ОГ и КГ отвечали на вопросы скрининг-теста AUDIT для выявления нарушений, связанных с употреблением алкоголя [3]. Диагностику АЗ осуществляли квалифицированные врачи в области психиатрии-наркологии в соответствии

с критериями МКБ-10 [2]. Кроме того, для постановки диагноза использовали всю доступную сопутствующую информацию. Основные сведения об АЗ собраны посредством Белорусского индекса тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [5].

У лиц, включенных в исследование, не было эпизодического или систематического употребления других ПАВ, психотических нарушений, амнестических расстройств, неврологических и/или серьезных соматических заболеваний. Пациенты ОГ проходили стационарное лечение и имели 2-недельное воздержание от алкоголя, что подтверждалось результатами ежедневного мониторинга персоналом и лабораторными тестами.

Все обследованные дали письменное согласие на участие в исследовании после получения полной информации о его целях и ожидаемых результатах.

Для диагностики склонности к риску и качества принятия решений использовали Кембриджский тест на азарт (Cambridge Gambling Task — CGT) из Кембриджской нейропсихологической батареи (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery — CANTAB). Данный инструмент является в настоящее время ведущим для исследования нейрокогнитивных функций и в Республике Беларусь используется впервые для проведения подобного рода исследований. Использование CGT для установления АЗ рекомендовано разработчиками CANTAB и научными сотрудниками нейропсихологической лаборатории по изучению когнитивных функций Кембриджского университета.

**Процедура тестирования.** Испытуемому предлагают ряд из 10 квадратов, расположен-

Таблица 1

### Общая характеристика выборки

Показатель		ОГ (1)	КГ (2)	ГС (3)	P
Возраст, лет		21,4±0,9	21,4±0,3	38,8±2,8	P <sub>1,2-3</sub> <0,05
Образование	Среднее, %	61,6	58,4	43,8	P <sub>1,2-3</sub> <0,05
	Среднее специальное, %	32,6	16,8	43,8	P <sub>1-2,3</sub> <0,05
	Высшее, %	5,8	24,8	12,5	P <sub>1-2,3</sub> <0,05
Период формирования АЗ, лет		2,7±0,14	—	9,87±2,1	P <sub>1-3</sub> <0,05
Возраст начала употребления алкоголя, лет		14,1±0,2	15,3±0,6	17,25±1,7	P <sub>1,2-3</sub> <0,05
Стаж АЗ, лет		4,24±0,6	—	13,5±2,5	P <sub>1-3</sub> <0,05
Отягощенная наследственность по АЗ, %		77,9	35,7	50,1	P <sub>1,3-2</sub> <0,05
Место жительства (город/село), %		39,5/60,5	61,9/38,9	37,5/62,5	P <sub>1,3-2</sub> >0,05
AUDIT, балл		19,94±1,9	4,66±0,7	24,69±3,9	P <sub>1-3</sub> <0,05

ных вверху экрана: несколько красных и несколько синих. Внизу экрана находятся 2 прямоугольника с надписью «красный» и «синий». Испытуемому необходимо предположить, в красном или синем квадрате находится желтая фишка. На I стадии он выбирает цвет. На стадии азартной игры испытуемый имеет несколько очков, отображаемых на экране, и может выбирать, сколько очков (5%, 25%, 50%, 75% или 95%), обозначаемых в порядке возрастания или убывания справа в квадрате, стоят того, чтобы рисковать в случае текущего предположения. Также на экране находится квадрат с обозначением величины ставок. Наглядно тест представлен на рисунке.

CGT имеет следующие результирующие переменные.

- *Quality of decision-making* (качество принятых решений) — отношение правильных логичных выборов к общему числу попыток. Этот показатель представляет собой пропорцию предъявлений, когда субъект выбрал игру по более логичному результату.

- *Deliberation time* (время обдумывания) — время от начала задания до выбора цвета квадрата, где предположительно находится фишка. По этому параметру можно судить о быстром принятии решений как компоненте рефлексивной импульсивности [42].

- *Risk-taking* (склонность к риску): *risk-taking (ascending mode)* — склонность к риску (восходящие ставки) — среднее соотношение выбранной ставки к имеющейся сумме при задании с восходящими ставками и наиболее логичном выборе; *risk-taking (descending mode)* — склонность к риску (нисходящие ставки) — среднее соотношение выбранной ставки к имеющейся сумме при задании с нисходящими ставками и наиболее логичном выборе.

- *Risk adjustment* (поправки на риск) выявляет тенденцию делать большие ставки при значительном преобладании цвета, а не при незначительном. Отражает целенаправленное рискованное поведение.

- *Delay aversion* (избегание ожидания) — когда испытуемый не ждет поднятия или падения ставок. Вычисляется путем вычитания склонности к риску при восходящих ставках из склонности к риску при нисходящих ставках. Показатель характеризует склонность к риску.

- *Overall proportion bet* (общая пропорция всех ставок) — среднее соотношение между выбранной ставкой и имеющейся суммой как при наиболее, так и при наименее логичном выборе. Отражает склонность к азарту.

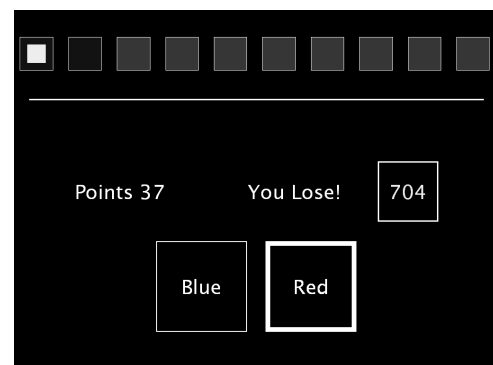
В соответствии с целью исследования наиболее значимыми из представленных показателей являются качество принятых решений, время обдумывания, избегание ожидания.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием процедуры ANOVA с помощью программы SPSS 17.0 [4]. Статистически значимыми различия считались при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты статистической обработки данных с помощью ANOVA представлены в табл. 2. Статистическую значимость определяли по числовым значениям коэффициента Фишера. Критерий однородности дисперсии Левина, равный 0,21, указывает, что дисперсии в группах статистически достоверно не различаются, поэтому результаты ANOVA можно считать корректными.

Показатель «Качество принятых решений» достоверно ниже у лиц ГС и не отличается от уровня у лиц более молодого возраста (ОГ и КГ).



Наглядное представление теста CGT

Таблица 2

## Переменные Кембриджского теста на азарт в исследуемых группах

Переменная CGT	КГ (1)	ОГ (2)	ГС (3)	F	P
Качество принятых решений, балл	0,88±0,016	0,81±0,017	0,76±0,054	5,29	P <sub>1,2-3</sub> <0,05
Время обдумывания, мс	2460,66± 174,4	2892,01± 255,29	4120,96± 662,76	5,45	P <sub>1-2-3</sub> <0,05
Склонность к риску (восходящие ставки), балл	0,47±0,03	0,42±0,03	0,48±0,06	1,19	—
Склонность к риску (нисходящие ставки), балл	0,76±0,02	0,82±0,02	0,75±0,04	2,15	—
Поправка на риск, балл	1,49±0,17	1,11±0,13	0,49±0,2	5,13	P <sub>1,2-3</sub> <0,05
Избегание ожидания, балл	0,29±0,03	0,4±0,03	0,27±0,06	2,33	P <sub>1,3-2</sub> <0,05
Общая пропорция всех ставок, балл	0,44±0,026	0,38±0,03	0,48±0,05	3,78	P <sub>1,3-2</sub> >0,05

Более низкие показатели отражают недостаточную компетентность в решении проблем у лиц ГС.

В ОГ отмечены достоверно более низкие значения показателя «Время обдумывания» (см. табл. 2) по сравнению с таковыми в других группах, что свидетельствует о более быстрой скорости принятия решений. Как представлено в описании теста, этот показатель свидетельствует о рефлексивной импульсивности и способности к оценке информации перед принятием решения. Более высокие значения данного показателя выявлены в ГС, в которой обследуемые лица имели большой стаж АЗ.

Результаты теста CGT свидетельствуют, что лица, страдающие АЗ (ОГ и ГС), отличаются от лиц КГ более низкими значениями показателя «Избегание ожидания», что свидетельствует о более выраженной склонности к неоправданному риску.

О склонности к риску можно также судить по показателю «Общая пропорция всех ставок». Его уровни не отличались у лиц ОГ и ГС и были выше по сравнению с таковыми у обследованных КГ (см. табл. 2). Отсутствие различий в показателях у лиц ОГ и ГС может указывать на специфичность этой характеристики для страдающих АЗ и свидетельствуют об их склонности к азарту.

У лиц ОГ и КГ значения показателя «Поправка на риск» достоверно не отличались, но были выше (P<0,05) по сравнению с таковыми у обследованных ГС (см. табл. 2). Данная переменная отражает склонность к оправданному риску.

Показатели параметра «Качество принятых решений» были достоверно ниже у обследованных ГС и не отличались от таковых у лиц ОГ и КГ. Само название переменной свидетельствует о ее смысловом значении и отражает уровень когнитивного потенциала.

Социальные и повседневные проблемы являются открытыми и многозначными и требуют

усилий, чтобы разобраться в их возникновении. Однако лица с АЗ склонны к неконгруэнтным, импульсивным выводам, поверхностному восприятию информации и суждениям. В ходе решения какой-либо проблемы возникают представления о различных возможностях ее решения, проводится анализ их вероятных последствий и принимается наиболее подходящее решение. В конечном счете необходимо реализовать выбранное решение, причем гибко, с учетом цели и обратной связи. Люди с когнитивными нарушениями иногда испытывают затруднения, поскольку часто не способны принять адекватное решение, либо не могут его выполнить из-за отсутствия необходимых навыков.

Склонность к риску чаще ассоциируется с импульсивностью или асоциальным поведением. В большинстве работ изучают уровень импульсивности и при интерпретации показателей делают заключение о рискованном, гиперактивном поведении, неспособности контролировать свои действия и поведение. Однако не всегда видимые клинические феномены можно представить под одним общим знаменателем в виде склонности к риску. Используемый в настоящей работе тест CGT, предназначенный для изучения склонности к риску, позволяет дифференцированно подойти к смысловому содержанию данной поведенческой категории. С помощью CGT риск можно разделить на рефлексивную импульсивность, азарт, целенаправленный (толерантный) и неоправданный риск (склонность к рискованному поведению). Каждое из этих понятий имеет эквивалент в виде переменной, включенной в CGT. Кроме того, исследования показывают, что за этими функциями стоит определенный морфологический субстрат мозга и особенно нейромедиаторного обмена, что может влиять на подходы к лечению [31, 44].



Современные нейроповеденческие теории аддикции выдвигают на первый план отношения между зависимостью от ПАВ и дисфункцией ЦНС, особенно в вентромедиальных отделах префронтальной коры, стриатуме и базальных ганглиях [26]. Эти области мозга играют важную роль в обеспечении нейрокогнитивных функций, связанных с качеством и оценкой позитивных и негативных последствий, а также функций, которые играют определенную роль в принятии решений и склонности к риску [32].

В ОГ показатель «Время обдумывания» также имеет более низкие значения по сравнению с его уровнем у лиц КГ и ГС (см. табл. 2). Этот показатель свидетельствует о рефлексивной импульсивности и способности к оценке информации перед принятием решения. Низкие показатели у лиц ОГ свидетельствуют о способностях быстро давать ответ при поверхностной оценке вводной информации и последствий перед принятием решения. Это является основным компонентом рискованного поведения. Высокие показатели у лиц ГС, имеющих большой стаж АЗ, свидетельствуют о низкой импульсивности. Однако у данного контингента имеется инертность психических процессов и снижение когнитивных функций вследствие длительного токсического действия алкоголя. Поэтому кажущееся снижение импульсивности можно объяснить торпидностью когнитивных процессов.

Термин «Избегание ожидания» используется для описания поведенческих тенденций предпочтения малых непосредственных вознаграждений перед большими отсроченными (альтернатива импульсивности) и относится к вторичным конструктам в теории избегания ожидания [38]. Избегание ожидания было предложено как единый отличительный психологический феномен, который может лежать в основе поведенческих симптомов и когнитивных дефицитов при СДВГ. Данная характеристика предназначена для описания неоправданного рискованного поведения. Склонность к неоправданному риску является специфической характеристикой лиц, страдающих АЗ, независимо от стажа и способствует ее формированию.

При анализе переменной «Общая пропорция всех ставок», кроме выбора цвета испытуемый выбирает величину ставки. Последний показатель у некоторых лиц доминирует над логично-

стью принимаемых решений и характеризует риск и при логичных, и при нелогичных выборах, поэтому отражает азартность или склонность к азарту, что несколько отличается от категорий склонности к оправданному и неоправданному риску. Значения этого показателя достоверно выше у лиц, страдающих АЗ (см. табл. 2). Чем выше показатель, тем больше должна быть цифра в знаменателе (выбираемая ставка) и ниже в числителе, другими словами чем больше итоговый показатель, тем выше азарт у данного субъекта независимо от логичности выбора цвета. Показатель «Общая пропорция всех ставок» не отличается у обследованных ОГ и ГС, что может указывать на специфичность этой характеристики для страдающих АЗ и свидетельствует о склонности к азарту у данного контингента независимо от стажа зависимости. Это совпадает с данными исследований об отсутствии влияния АЗ на функции принятия решений [27].

У лиц ОГ и КГ показатель «Поправка на риск» достоверно не различается, но является более высоким ( $P < 0,05$ ) по сравнению с обследованными ГС (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, что у подростков и молодых людей склонность к оправданному риску существенно не связана с АЗ. Оправданность риска базируется на логичности при принятии решений. Такой риск можно назвать толерантным. Для его наличия должны быть достаточными и сохранены интеллектуальные когнитивные ресурсы. У лиц ГС показатели более низкие (см. табл. 2), что может свидетельствовать о снижении когнитивных ресурсов при сохраняющейся склонности к риску. Вероятно, стаж АЗ приводит к подобным изменениям, поскольку показатели склонности к риску у обследованных ОГ и ГС не отличаются (избегание ожидания).

О некотором снижении когнитивных функций свидетельствуют показатели переменной «Качество принятых решений», они достоверно ниже у лиц ГС и не отличаются от таковых у обследованных ОГ и КГ. Это еще раз подтверждает более выраженное снижение когнитивных ресурсов у лиц старшего возраста и с большим стажем АЗ. Данный показатель отражает недостаточную компетентность в решении проблем.

## Выводы

1. Исследование склонности к риску с помощью Кембриджского теста на азарт выявило

определенные клинико-психологические варианты этого параметра в виде рефлексивной импульсивности, склонности к азарту, толерантному и неоправданному рискам, и его особенности у лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

2. Формирование алкогольной зависимости отмечается преимущественно у лиц со склонностью к неоправданному риску (избегание ожидания) и азарту, которые представляют собой специфические и устойчивые, не зависящие от стажа заболевания, личностные и поведенческие паттерны, связанные с особенностями нейрокогнитивного функционирования.

3. Качество принимаемых решений и склонность к толерантному (оправданный) риску не являются специфическими нейрокогнитивными базовыми паттернами для формирования алкогольной зависимости. Длительное употребление алкоголя приводит к ухудшению их показателей.

4. Рефлексивная импульсивность, которая является разновидностью склонности к риску, свойственна лицам с возникновением алкогольной зависимости в подростковом и молодом возрасте, наряду со склонностью к неоправданному риску (избегание ожидания) и азарту.

5. Кембриджский тест на азарт позволяет дифференцировать разновидности переменной, представленной в виде клинико-нейропсихологического феномена склонности к риску, и их наличие у лиц с определенными типами АЗ.

6. На основании данных о переменной «Склонность к риску» и ее вариантов необходимо назначать методы коррекции с учетом нейрокогнитивных функций и морфофункциональных субстратов, обуславливающих их.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Копытов А. В. Алкогольная зависимость у подростков и молодых людей мужского пола (социально-психологические аспекты).— Минск, 2012.
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. Позняк В. Б. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) // [Электронный ресурс].— 2001.— Режим доступа: <http://www.beldrug.org>
6. Monti P. M., Miranda R., Nixon K., et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2005.— Vol. 29.— P. 207—220.
7. Eysenck S. G. B., Zuckerman M., Brand C. R., et al. // *Pers. Individ. Differ.*— 1985.— Vol. 6, № 5.— P. 613—619.
8. Benizovic P., Malatestinic D. // *Croat. Med. J.*— 2009.— Vol. 50, № 2.— P. 157—164.
9. Crews F. T., Braun C. J., Hoplight B., et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 2000.— Vol. 24.— P. 1712—1723.
10. Casey B. J., Giedd J. N., Thomas K. M. // *Biol. Psychol.*— 2000.— Vol. 54.— P. 241—257.
11. Chassin L., Pitts S. C., Probst J. // *J. Consult. Clin. Psychol.*— 2002.— Vol. 70.— P. 67—78.
12. Cho Y. I., Johnson T. P., Fendrich M. // *J. Stud. Alcohol.*— 2001.— Vol. 62.— P. 268—272.
13. Cloninger C. R., Svracik D. M., Przybeck T. R. // *Arch. Gen. Psychiatr.*— 1993.— Vol. 50, № 12.— P. 977—991.
14. Wechsler H., Lee J. E., Kuo M., et al. // *J. Am. Coll. Health.*— 2000.— Vol. 48.— P. 199—210.
15. Crone E. A., Vendel I., van der Molen M. W. // *Pers. Individ. Differ.*— 2003.— Vol. 35.— P. 1625—1641.
16. Mundt J. C., Searles J. S., Perrine M. W., et al. // *J. Stud. Alcohol.*— 1995.— Vol. 56.— P. 491—499.
17. Bechara A., Dolan S., Denburg N., et al. // *Neuropsychol.*— 2001.— Vol. 39.— P. 376—389.
18. Ernst M., Grant S. J., London E. D., et al. // *Am. J. Psychiatr.*— 2003.— Vol. 160.— P. 33—40.
19. Goudriaan A. E., Oosterlaan J., De Beurs E., et al. // *Brain Res. Cogn. Brain. Res.*— 2005.— Vol. 23.— P. 137—151.
20. Manes F., Sahakian B., Clark L., et al. // *Brain.*— 2002.— Vol. 125.— P. 624—639.
21. Bechara A., Damasio H., Damasio A. R., et al. // *J. Neurosci. Hol.*— 1999.— Vol. 19.— P. 5473—5481.
22. Syngelaki E. M., Moore S. C., Savage J., et al. // *Crim. Justice Behav.*— 2009.— Vol. 36, № 11.— P. 1213—1227.
23. Zuckerman M., Kuhlman D., Thornquist M., et al. // *Pers. Individ. Differ.*— 1991.— Vol. 12, № 9.— P. 929—941.
24. Giancola P. R., Moss H. B. // *Recent Dev. Alcohol. Res.*— 1998.— Vol. 14.— P. 227—251.
25. *Global Burden of Disease and Risk Factors / Eds. A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati, et al.*— Washington, 2006.
26. Goldstein R. Z., Volkow N. D. // *Am. J. Psychiatr.*— 2002.— Vol. 159.— P. 1642—1652.
27. Goudriaan E., Grekin E. R., Sher K. J. // *Alcohol. Clin. Experim. Res.*— 2007.— Vol. 31, № 6.— P. 928—938.
28. Grant S., Contoreggi C., London E. D. // *Neuropsychol.*— 2000.— Vol. 38.— P. 1180—1187.
29. Rotherham-Fuller E., Shoptaw S., Berman S. M., et al. // *Drug Alcohol Depend.*— 2004.— Vol. 73.— P. 79—86.
30. Bechara A., Damasio A. R., Damasio H., et al. // *Cortex Cogn.*— 1994.— Vol. 50.— P. 7—15.
31. James B., Katsuyuki S., Torben E. L. // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27, № 48.— P. 13303—13310.
32. Krawczyk D. C. // *Neurosci. Biobehav. Rev.*— 2002.— Vol. 26.— P. 631—664.
33. Kessler R. C., Berglund P., Demler O., et al. // *Arch. Gen. Psychiatr.*— 1997.— Vol. 54.— P. 313—321.
34. Llewellyn D. J. // *Am. J. Psychol.*— 2008.— Vol. 121, № 3.— P. 363—376.
35. McNamara J., Vervaeke S. L., Willoughby T. // *J. Learn. Disabil.*— 2008.— Vol. 41, № 6.— P. 561—574.
36. Murphy K. R., Barkley R. A., Bush T. // *Neuropsychol.*— 2001.— Vol. 15.— P. 211—220.
37. Farrell M., Howes S., Bebbington P., et al. // *Br. J. Psychiatr.*— 2001.— Vol. 179.— P. 432—437.
38. Paloyelis Y., Asherson P., Kuntsi J. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr.*— 2009.— Vol. 48, № 8.— P. 837—846.

39. Parsons O. A., Nixon S. J. // *J. Stud. Alcohol.*— 1998.— Vol. 59.— P. 180—190.
40. Raghunathan R., Pham M. T. // *Organ. Behav. Hum. Dec. Proc.*— 1999.— Vol. 79.— P. 56—77.
41. Galvan A., Hare T., Voss H., et al. // *Dev. Sci.*— 2007.— Vol. 10, № 2.— P. 8—14.
42. Deakin J., Aitken M., Robbins T., et al. // *J. Int. Neuropsychol. Soc.*— 2004.— Vol. 10.— P. 590—598.
43. Shapiro R., Siegel A. W., Scovill L. C., et al. // *J. Adolesc.*— 1998.— Vol. 21, № 2.— P. 143—159.
44. Sharp D. J., Scott S. K., Wise R. J. S. // *Cereb. Cortex.*— 2004.— Vol. 14, № 1.— P. 1—10.
45. Searles J. S., Helzer J. E., Walter D. E. // *Psychol. Addict. Behav.*— 2000.— Vol. 14.— P. 277—286.
46. Svanum S., Schladenhauffen J. // *J. Nerv. Ment. Dis.*— 1986.— Vol. 174.— P. 214—220.
47. Horner M. D., Waid L. R., Johnson D. E., et al. // *Addict. Behav.*— 1999.— Vol. 24.— P. 449—453.
50. Tucker J. S., Orlando M., Ellickson P. L. // *Health Psychol.*— 2003.— Vol. 22.— P. 79—87.
51. Waldeck T. L., Miller L. S. // *J. Subst. Abuse.*— 1997.— Vol. 9.— P. 269—275.
52. White A. M., Kraus C. L., Swartzwelder H. S. // *Alcohol Clin. Exp. Res.*— 2006.— Vol. 30.— P. 1006—1010.
53. Zuckerman M., Kuhlman D. M. // *J. Persy.*— 2000.— Vol. 68, № 6.— P. 999—1029.

Поступила 13.03.13.

#### NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF INCLINATION TO RISK AND ALCOHOL DEPENDENCE

A. V. Kopytov

We conducted a neuropsychological study of the inclination to risk using the Cambridge Gambling Task (CGT) from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) in the sample of subjects suffering from alcohol dependence aged 14—25 (main group — 102 subjects) and of adults aged older 30 (group of comparison — 28 subjects). One hundred and twelve subjects aged 14—25 without alcohol-related problems were examined and formed the control group. The inclination to risk was determined to manifest by different clinic-psychological variants. The alcohol dependence develops mostly in people predisposed to unreasonable risk (delay aversion) and gambling. Reflexive impulsivity is characteristic for people who develop alcohol dependence in adolescent and young age. The data obtained is desirable to be taken into account when taking medical and preventive measures.

**Key words:** alcohol dependence, adolescents, inclination to risk, neuropsychological study, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB).

#### 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.

М. О. ВЭЛКОМ, Ю. Е. РАЗВODOВСКИЙ,  
В. И. МЕЛЬНИЧУК, Е. В. ПЕРЕВЕРЗЕВА,  
В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

## ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ АЛЛОСТАЗИС У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ОТНОШЕНИЕМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

Белорусский государственный медицинский университет, Гродненский государственный медицинский университет

**Цель исследования.** Сравнительный анализ гликемии исходно (натощак), во время умственной работы (УР) и отдыха после нее у трезвых употребляющих алкоголь студентов.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 27 студентов 20—29 лет (мужчины) III—VI курсов БГМУ. Они выполняли однотипную УР натощак в одно и то же время в течение 6,5 ч, затем 2 ч отдыхали и еще раз выполняли кратковременную УР в течение 30 мин.

**Результаты.** Установлено, что состояние гликемического аллостаза (ГА) у работающего (натощак) человека определяется длительностью УР, его отношением к алкоголю, продолжительностью периода трезвого состояния у лиц, употребляющих алкогольные напитки. У работающего трезвенника наблюдается постоянное нарастание содержания глюкозы в крови по сравнению с ее исходным уровнем. У трезвых молодых людей (ТМЛ) гликемия и ее динамика на всех этапах УР достоверно ниже аналогичных показателей у трезвенников.

**Заключение.** Впервые выявлен факт длительного (в течение 1—4 нед после приема алкоголя) расстройства ГА в виде нарушения поддержания необходимого уровня глюкозы в крови у ТМЛ во время УР и развития у них функциональной относительной гипогликемии (вместо рабочей функциональной гипергликемии у трезвенников). Динамика гликемии во время УР натощак может быть использована для разработки нового диагностического метода констатации факта употребления алкоголя (за 1—4 нед до исследования) у молодого здорового человека, а также раннего выявления эпизодически (редко) выпивающих респондентов и обнаружения у них объективных проблем (нарушение гомеостаза глюкозы), обусловленных употреблением алкоголя.

**Ключевые слова:** гликемический аллостазис, глюкоза, этанол, умственная работа, трезвенник, трезвый человек.

Гликемический аллостазис (ГА) — процесс, при котором стабилизация содержания глюкозы в крови (уровень гликемии) происходит посредством достижения баланса между ее по-

треблением тканями и поступлением в кровь (из депо — печени, из кишечника после всасывания, из органов, ее синтезирующих при глюконеогенезе, — печень, почки), в том числе с участием самой глюкозы — периферический сигнал для секреции соответствующих гормонов: инсулина —  $\beta$ -клетками или глюкагона —  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы [39]. Сведения о поддержании ГА во время умственной работы (УР) противоречивы: имеются указания как на увеличение уровня глюкозы в крови во время трудовой деятельности [21, 22, 29], так и на его уменьшение [25], а также есть данные о том, что изменения в содержании глюкозы в крови работающих не происходят. Это объясняется особенностями методологии разных экспериментов, типом умственной нагрузки, ее интенсивностью и длительностью [39], индивидуальными особенностями испытуемых [18, 29]. Важным фактором, приводящим к возникновению указанных противоречий, является отношение испытуемых к употреблению алкоголя и длительность периода трезвого состояния у выпивающих респондентов (с учетом объема и частоты потребления ими этанола).

По мнению I. J. Deary, селективный ответ гликемии на различные типы УР нуждается в уточнении и более глубоком изучении [27]. Это утверждение особенно важно для здорового человека с учетом его отношения к алкоголю. Снять имеющиеся противоречия о состоянии ГА во время УР поможет стандартизация проведения исследований и учет индивидуальных особенностей испытуемых, прежде всего их отношения к алкоголю. Стандартизация условий требует проведения исследований натощак через 10—12 ч после еды (когда источником глюкозы является глюконеогенез, а нервная система (ее основной потребитель) еще активно потребляет глюкозу, поскольку не перешла на альтернативные источники энергии). Исследование должно быть достаточно длительным (не менее 4—6 ч постоянной умственной нагрузки) и интенсивным (для напряжения механизмов поддержания ГА).

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ гликемии (как основного показателя состояния ГА) исходно (натощак), во время УР и отдыха после нее у трезвых употребляющих алкоголь студентов (ТУАС) и трезвенников.



### Материал и методы

В исследовании приняли участие 27 студентов (молодые мужчины в возрасте 20—29 лет) III—VI курсов Белорусского государственного медицинского университета. Все испытуемые дважды дали информированное письменное добровольное согласие на участие в научных исследованиях (за 1—2 нед до проведения исследования и в день проведения экспериментов). Критерии включения студентов в эксперимент и исключения из него приведены в ранее опубликованной работе [4].

Все испытуемые выполняли однотипную стандартную УР натошак (через 10—12 ч после еды, когда основным источником глюкозы является глюконеогенез) в одно и то же время в течение 6,5 ч, затем 2 ч отдыхали и еще раз выполняли кратковременную УР в течение примерно 30 мин. Время, затраченное каждым испытуемым на участие в исследовании, составляло 9 ч. Общий дизайн временных затрат каждого испытуемого был следующим: 1-е взятие крови (с определением в ней содержания глюкозы) с 1-м (исходное) определением показателей высших интегративных функций мозга (ВИФМ) — 0,5 ч; затем в течение 1,5 ч следовал 1-й этап — заполнение анкет. После него было 2-е взятие крови с определением гликемии и 2-е тестирование ВИФМ (0,5 ч) со 2-м этапом (1,5 ч). После него следовало 3-е определение гликемии и 3-е тестирование ВИФМ (0,5 ч) с 3-м этапом (1,5 ч) и 4-м взятием крови и 4-м тестированием ВИФМ (0,5 ч). Четвертый этап включал отдых студентов и проведение глюкозотолерантного теста, а также 5-го, 6-го и 7-го определения гликемии. После 7-го взятия крови и определения в ней содержания глюкозы следовало 5-е тестирование ВИФМ в течение примерно 30 мин. Таким образом, УР была длительной и выполнялась примерно 6,5 ч натошак + 0,5 ч после 2 ч отдыха. Исследования начинали в 8.00—9.00 и завершали в 17.00—18.00. В каждом исследовании принимали участие от 2 до 5 испытуемых: 1—2 трезвенника и 1—4 трезвых в течение 7—28 сут студентов. У них 7 раз определяли содержание глюкозы в цельной капиллярной крови. Первое измерение проводили предварительно (исходно), до начала работы, натошак. В ходе УР осуществляли 3 измерения: через 2 ч (2-е измерение), 4 ч (3-е) и 6 ч (4-е измерение). Через 30 мин после 4-го измерения гликемии проводили глюкозо-

толерантный тест. Во время его проведения 3 раза определяли уровень гликемии: через 30 мин (5-е измерение), 60 мин (6-е) и 120 мин (7-е измерение) после перорального приема испытуемым водного (200 мл воды) раствора глюкозы (75 г). При проведении глюкозотолерантного теста исходным значением глюкозы в крови считали уровень, измеренный через 6 ч от начала эксперимента (4-е измерение). Для измерения использовали систему контроля уровня глюкозы в 1—3 мкл крови «Rightest GM100» («Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 ммоль/л.

Умственная нагрузка у всех студентов была идентичной и включала два вида работы — выполнение стандартных тестов (для определения показателей ВИФМ), а также УР, включающей заполнение анкет и проработку учебных медицинских текстов.

Стандартные тесты определения показателей ВИФМ [1, 3, 8] представлены 5 видами. Они включали определение объемов кратковременной зрительной памяти на двухзначные числа (1), кратковременной слуховой памяти на последовательность цифр (2), кратковременной слуховой памяти на последовательность гласных букв (3), оперантной памяти и процессов мышления (4), а также оценку функции внимания (5). Определение показателей ВИФМ стандартными тестами проводили 5 раз: сразу после каждого забора крови исходно (1-е тестирование) и по ходу выполнения УР через 2 ч (2-е), 4 ч (3-е) и 6 ч (4-е) измерение, а также через 2 ч отдыха, то есть через 8,5 ч от начала исследования (5-е измерение). Для оценки функционального состояния и психологического статуса каждого испытуемого во время выполнения УР они 5 раз заполняли анкеты «Самочувствие, активность, настроение» [7], «Нервно-психическая адаптация» [6] и «Шкалу реактивной тревоги и личностной тревожности» [10, 15] в те же сроки, что и выполнение тестов для определения показателей ВИФМ. Время, необходимое на забор крови и определение гликемии, а также на выполнение стандартных тестов для оценки ВИФМ и заполнение вышеуказанных анкет, составляло примерно 30 мин.

УР включала заполнение анкет и анализ медицинских текстов. На 1-м этапе в течение 1,5 ч испытуемые заполняли анкеты «Общая» и встроенную в нее «Искренность», «Академическая успеваемость» [4]; в том числе для определения проблем, обусловленных алко-

лем, выполняли тесты «AUDIT», «CAGE», «MAST» и «ПАС» [2, 21, 32]. Эти тесты широко используются в наркологической и общей медицинской практике в Республике Беларусь и в других странах [2, 13, 24, 28, 34]. Анкетирование проводили анонимно. Все анкеты, ответы при определении УР и результаты определения уровня глюкозы в крови шифровали. На 2-м этапе (также в течение 1,5 ч) студенты работали с научным текстом «Физиология и морфология костной ткани» с последующим выполнением контрольного тестового задания, включавшего 43 вопроса. На 3-м этапе каждому студенту предлагали проработать в течение 1,5 ч (от 4,5 до 6 ч) научный текст на тему «Физиология автономной нервной системы», а затем выполнить контрольное тестовое задание, включавшее 46 вопросов по прочитанному материалу. Четвертый этап включал отдых студентов от УР, проведение глюкозотолерантного теста. Подробное описание использованных тестов и анкет представлено в [4].

Статистическую обработку результатов скрининга осуществляли при помощи компьютерной программы «Statistical Package for the Social Science», версия 16, с использованием параметрических и непараметрических критериев Стьюдента, Вилкоксона, Манна—Уитни, Пирсона и Спирмена [9, 14].

### Результаты и обсуждение

Установлено увеличение уровня глюкозы в крови на 0,40 ммоль/л ( $P < 0,001$ ) по отношению к ее исходному уровню у всех испытуемых в течение первых двух часов выполнения ими заданной УР (табл. 1). Повышение гликемии является необходимым биохимическим фактором адекватного обеспечения энергетического запроса работающих нейронов. Нейрональная стимуляция, как следует из расчетов M. di Nuzzo, приводит к увеличению метаболизма глюкозы в мозге на 12—50% от его базаль-

ного уровня (причем на пике умственной деятельности повышение метаболизма может достигать 100%) [37]. Источниками поступления глюкозы в клетки мозга при его активации является нейроглия, содержащая достаточное количество гликогена, и кровь. По данным P. L. Madsen, активация мозга приводит к увеличению потребления глюкозы из крови на 12% от базальной величины и может длиться до 40 мин после ее завершения [36].

Увеличение содержания глюкозы в крови у респондентов через 2 ч УР (см. табл. 1) в условиях ее активного потребления мозгом и при отсутствии экзогенного поступления (натошак) возможно только за счет двух процессов — гликогенолиза в печени и/или глюконеогенеза в печени и почках с выходом глюкозы в общий кровоток. В условиях катаболизма (исследование проводилось натощак) из двух указанных процессов основным поставщиком глюкозы в кровь является глюконеогенез. В дальнейшем динамика гликемии у оставшихся 26 респондентов (1 студент отказался от проведения исследования из-за сильной усталости в середине 2-го этапа через 3 ч от начала работы) изменилась (см. табл. 1). Увеличение уровня глюкозы в крови через 4 ч УР составило  $+0,35 \pm 0,15$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ) по сравнению с ее исходным содержанием, и было на 0,05 ммоль меньше, чем через 2 ч УР. Через 6 ч УР средняя гликемия у 26 респондентов не отличалась от таковой при исходном тестировании. Это свидетельствует о преобладании процессов потребления глюкозы над ее образованием и поступлением в кровь (уже через 4 ч УР), то есть об исчерпании резервов стимуляции глюконеогенеза для поддержания необходимого уровня глюкозы в крови, обеспечивающего энергетические запросы в активно работающих клетках и органах.

Анализ динамики гликемии у студентов во время УР позволил разделить их на 2 группы (табл. 2).

Таблица 1

#### Содержание глюкозы в капиллярной крови (ммоль/л) у обследованных студентов в условиях длительной и интенсивной УР

Исходно (n=27)	Через 2 ч УР (n=27)	Через 4 ч УР (n=26)	Через 6 ч УР (n=26)
4,45±0,12	4,85±0,10	4,79±0,12	4,54±0,21
К исходному	$P < 0,02$ ; $t=2,548$ ; $df=26$	$P > 0,05$ ; $t=2,000$ ; $df=25$	$P > 0,05$ ; $t=0,372$ ; $df=25$
Динамика гликемии к ее исходному уровню, ммоль/л			
—	+0,40±0,08	+0,35±0,15	+0,10±0,25
К исходному	$P < 0,001$ ; $t=5,000$ ; $df=26$	$P < 0,05$ ; $t=2,333$ ; $df=25$	$P > 0,05$ ; $t=0,400$ ; $df=25$

Таблица 2

**Содержание глюкозы в капиллярной крови у студентов 1-й и 2-й групп в условиях длительной и интенсивной УР**

Группа	Исходно	Динамика гликемии во время УР, ммоль/л		
		через 2 ч УР	через 4 ч УР	через 6 ч УР
1-я, «AUDIT»=0	4,24±0,19 (n=8)	4,91±0,15* (n=8)	5,40±0,18* (n=8)	5,78±0,13* (n=8)
t-критерий Стьюдента, исх.	—	P<0,05; t=2,792; df=7	P<0,005; t=4,462; df=7	P<0,001; t=6,696; df=7
1-я, «AUDIT»=0	—	+0,67±0,08* (n=8)	+1,16±0,17* (n=8)	+1,54±0,16* (n=8)
t-критерий Стьюдента, исх.	—	P<0,001; t=8,375; df=7	P<0,001; t=6,824; df=7	P<0,001; t=9,625; df=7
2-я «AUDIT»=5,05	4,54±0,15 (n=19)	4,82±0,13 (n=19)	4,52±0,11** (n=18)	3,99±0,18*** (n=18)
t-критерий Стьюдента, исх.	—	P>0,05; t=1,914; df=18	P>0,05; t=0,091; df=17	P<0,05; t=2,347; df=17
t-критерий Стьюдента, исх.	P > 0,05	P > 0,05	P<0,005; t=4,190; df=7	P<0,001; t=8,063; df=7
2-я, «AUDIT»=5,05	—	+0,28±0,10*** (n=19)	-0,01±0,14** (n=18)	-0,55±0,24*** (n=18)
t-критерий Стьюдента, исх.	—	P<0,02; t=2,800; df=18	P>0,05; t=0,007; df=17	P<0,05; t=2,292; df=17
t-критерий Стьюдента, исх.	—	P<0,02; t=3,042; df=7	P<0,002; t=5,294; df=7	P<0,001; t=7,232; df=7

\*Различия достоверны по отношению к исходному уровню гликемии в своей группе до начала работы при 1-м взятии крови с учетом t-критерия Стьюдента.

\*\*Различия достоверны по отношению к уровню гликемии у студентов 1-й группы на том же этапе взятия крови с учетом t-критерия Стьюдента.

В 1-ю группу вошли 8 студентов, у которых содержание глюкозы в крови увеличилось на 1,1 ммоль/л и более на протяжении УР (см. табл. 2). Среднее содержание глюкозы в крови у них составило через 2 ч УР 4,91 ммоль/л (P<0,05), через 4 ч — 5,40 ммоль/л (P<0,005) и через 6 ч УР — 5,78 ммоль/л (P<0,001). Средний прирост уровня гликемии к его исходной величине составил 0,67 ммоль/л (P<0,05) через 2 ч, 1,16 ммоль/л (P<0,001) — через 4 ч и 1,54 ммоль/л (P<0,001) — через 6 ч УР (см. табл. 2). Таким образом, через каждые 2 ч УР у испытуемых 1-й группы отмечалось постоянное увеличение среднего содержания глюкозы в капиллярной крови: на 0,67 ммоль/л за первые 2 ч (см. табл. 2), 0,49±0,14 ммоль/л (P=0,01; t=3,500; df=7) — за следующие 2 ч и 0,38±0,21 ммоль/л — за последние 2 ч работы. Студенты 1-й группы были трезвенниками, они не употребляли алкогольные напитки и имели по шкалам тестов «AUDIT» (см. табл. 2), «CAGE» и «MAST» 0 баллов.

Положительная динамика гликемии (см. табл. 2) у трезвенников (натошак) при активном использовании глюкозы мозгом свидетельствует о хороших (высокие) резервах глюконеогенеза и выраженной стимуляции этого про-

цесса в условиях длительной умственной нагрузки. Если принять во внимание следующее: 1) в условиях катаболизма глюконеогенез определяет количество поступающей глюкозы в кровь [5, 11, 12, 26]; 2) ее потребление мозгом во время умственной деятельности увеличивается на 12% и более [36]; 3) гликемия через 6 ч нагрузки у трезвенников увеличивается на 36,3% (см. табл. 2), то можно утверждать, что стимуляция глюконеогенеза у трезвенников должна быть к концу 6-го часа УР как минимум в 1,53 раза выше по сравнению с исходной активностью этого процесса. Увеличение уровня глюкозы в крови во время длительной УР натошак у трезвенников можно рассматривать как рабочую функциональную гипергликемию (РФГ). Вероятно, ГА при РФГ обеспечивается за счет активации глюконеогенеза в печени и почках под влиянием контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины и др.) и симпатического отдела автономной нервной системы при ограничении функции вагоинсулярной системы. Выявленные изменения ГА (РФГ) у трезвенников обеспечивают адекватное энергоснабжение работающего мозга и минимизацию совершения ошибочных действий [40].

У студентов 2-й группы, эпизодически употребляющих алкогольные напитки (см. табл. 2), динамика гликемии через 4 ч и 6 ч УР существенно отличалась от таковой у трезвенников. Так, увеличение уровня глюкозы в крови у лиц 2-й группы наблюдалось только в первые 2 ч работы (на  $0,28$  ммоль/л,  $P < 0,02$ ). Через 4 ч УР содержание глюкозы в их крови возвращалось к исходной величине, а затем (еще через 2 ч нагрузки) отмечалось уменьшение уровня глюкозы с развитием функциональной относительной гипогликемии (ФОГ) (см. табл. 2). Через 6 ч работы содержание глюкозы в капиллярной крови у студентов 2-й группы уменьшалось на  $0,55 \pm 0,24$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ;  $t = 2,292$ ;  $df = 17$ ) к ее исходному уровню натощак, на  $0,83 \pm 0,25$  ммоль/л ( $P < 0,005$ ;  $t = 3,320$ ;  $df = 17$ ) — к уровню гликемии после 2 ч УР, на  $0,53 \pm 0,23$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ;  $t = 2,304$ ;  $df = 17$ ) — к уровню глюкозы в крови после 4 ч умственной нагрузки. У 3 студентов в конце тестирования отмечалась нейрогликопения (уровень глюкозы в крови составлял  $2,0$ — $3,0$  ммоль/л) [39]. Таким образом, длительная 4—6-часовая активизация умственной деятельности у трезвых студентов, эпизодически употребляющих алкогольные напитки, сопровождалась постепенным уменьшением уровня глюкозы в крови на  $17,2\%$  к уровню гликемии через 2 ч работы и на  $12,1\%$  — к исходному (см. табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что резерв глюконеогенеза у трезвых людей, употребляющих алкогольные напитки, существенно ниже по сравнению с таковым у трезвенников. Результатом недостаточности процессов глюконеогенеза при длительной УР явилось отсутствие адекватного энергетического обеспечения работающих нейронов у ТУАС и увеличение числа допускаемых ими ошибочных действий, снижение качества умственной деятельности вплоть до отказа в продолжении исследования или выполнения сложных заданий.

Таким образом, прекращение прироста среднего уровня глюкозы в крови через 4 ч УР у испытуемых общей группы (см. табл. 1) и его нормализация через 6 ч умственной нагрузки объясняется существенными различиями в динамике глюкозы в крови у трезвенников (1-я группа) и у ТУАС (2-я группа) (см. табл. 2).

Проведенный корреляционный анализ (линейный и ранговый) подтвердил наличие связи между потреблением этанола и содержанием глюкозы в крови у трезвого человека и выявил

дополнительные особенности этой зависимости. Оба вида корреляционного анализа подтвердили негативное средней силы или сильное отсроченное влияние этанола на уровень глюкозы в крови у студентов во время УР (табл. 3). Это отсроченное отрицательное влияние эпизодического употребления этанола на ГА у ТУАС увеличивалось во время УР, а его вклад в динамику гликемии (развитие ФОГ у работающих трезвых респондентов) составлял от  $18,1$  ( $r = -0,425$ ;  $P = 0,027$ ) до  $64,8\%$  ( $r = -0,805$ ;  $P < 0,000$ ). В то же время при исходном определении гликемии, несмотря на отсутствие достоверных различий в ее уровне в капиллярной крови у студентов с разным отношением к алкоголю, в  $100\%$  случаев выявлена достоверная прямая корреляционная связь средней силы между абсолютным содержанием глюкозы в крови и показателями употребления этанола (ПУЭ) (см. табл. 3). Тенденция к формированию положительной корреляционной связи между гликемией и ПУЭ отмечена у студентов и через 2 ч отдыха в условиях приема  $75$  г глюкозы. Это может быть обусловлено длительным нарушением поступления и утилизации глюкозы под влиянием этанола. Этанол может блокировать образование и активность переносчиков глюкозы даже после однократного применения [16, 17] или вызывать нарушения эндокринной регуляции гликемии в виде относительной недостаточности инсулина и/или избыточной секреции контринсулярных гормонов [20, 41]. Секреция гормонов при этом может находиться в пределах нижней (например, для инсулина) и/или верхней (для глюкагона, адреналина или кортизола) границ нормы [5, 12, 26]. Это необходимо для полноценного энергетического питания глюкозой инсулинонезависимых тканей не только во время умственной (операторская и др.) деятельности, но и при отдыхе после УР и во время ночного отдыха, особенно в парадоксальную фазу сна.

В результате анализа динамики гликемии у студентов 2-й группы в зависимости от времени последнего употребления ими алкогольных напитков до момента проведения исследования выделили 2 подгруппы — 2А и 2В. Студенты подгруппы 2А употребляли алкоголь за 1—2 нед до проведения исследования. Их коллеги из подгруппы 2В употребляли алкогольсодержащие напитки (в основном пиво) за 3—4 нед до участия в эксперименте. При этом



Таблица 3

**Взаимосвязь ПУЭ и уровня глюкозы в крови у студентов с различным отношением к алкоголю**

ПУЭ	Уровень гликемии					Динамика гликемии во время УР		
	исходно	через 2 ч УР	через 4 ч УР	через 6 ч УР	2 ч отдыха	через 2 ч	через 4 ч	через 6 ч
Коэффициенты линейной корреляции Пирсона между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость								
Мл/раз	0,398 P=0,040	-0,007 P=0,974	-0,614 P=0,001	-0,498 P=0,008	0,131 P=0,524	-0,581 P=0,002	-0,805 P=0,000	-0,597 P=0,001
Раз/мес	0,407 P=0,035	0,180 P=0,368	-0,319 P=0,105	-0,441 P=0,021	0,190 P=0,352	-0,378 P=0,052	-0,577 P=0,002	-0,554 P=0,003
Мл/мес	0,453 P=0,015	0,198 P=0,322	-0,334 P=0,089	-0,395 P=0,041	0,191 P=0,350	-0,425 P=0,027	-0,626 P=0,000	-0,539 P=0,004
Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между ПУЭ и уровнем гликемии и их значимость								
Мл/раз	0,411 P=0,033	-0,018 P=0,927	-0,579 P=0,002	-0,548 P=0,003	0,206 P=0,314	-0,695 P=0,000	-0,826 P=0,000	-0,699 P=0,000
Раз/мес	0,478 P=0,012	0,089 P=0,658	-0,481 P=0,011	-0,703 P=0,000	0,326 P=0,104	-0,620 P=0,001	-0,782 P=0,000	-0,884 P=0,000
Мл/мес	0,526 P=0,005	0,083 P=0,680	-0,505 P=0,007	-0,615 P=0,001	0,294 P=0,145	-0,705 P=0,000	-0,857 P=0,000	-0,803 P=0,000
ОЧ ДВС	6 из 6	0 из 6	4 из 6	6 из 6	0 из 6	5 из 6	6 из 6	6 из 6
ДДВС, %	100,0	0	66,7±19,3 t=3,456; P<0,02	100,0	0	83,3±15,3 t=5,444; P<0,01	100,0	100,0

Примечание. ДДВС — доля достоверных взаимосвязей; ОЧ — общее число; ОЧ ДВС — общее число достоверных взаимосвязей.

у респондентов подгруппы 2А отмечали увеличение содержания глюкозы в капиллярной крови исходно и в течение первых 2 ч работы (табл. 4), которое через 4 ч УР сменялось уменьшением уровня глюкозы на  $0,36 \pm 0,11$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ;  $t = 3,273$ ;  $df = 12$ ). Через 6 ч УР у студентов подгруппы 2А отмечали развитие ФОГ вследствие существенного уменьшения содержания глюкозы в капиллярной крови до  $3,66 \pm 0,18$  ммоль/л (см. табл. 4), что на  $1,04 \pm 0,19$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ;  $t = 5,474$ ;  $df = 12$ ) ниже исходного уровня, на  $1,23 \pm 0,24$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ;  $t = 5,125$ ;  $df = 12$ ) меньше ее уровня через 2 ч работы и на  $0,87 \pm 0,40$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ;  $t = 2,181$ ;  $df = 12$ ) меньше ее количества через 4 ч умственной нагрузки.

Таким образом, глюконеогенез у студентов подгруппы 2А натошак уже в состоянии функционального покоя находится на максимуме своей активности. Четырехчасовая умственная нагрузка натошак, сопровождающаяся повышенным потреблением глюкозы, выявляет ограниченность резерва глюконеогенеза у трезвых выпивающих студентов, что проявляется снижением гликемии (см. табл. 4). Шестичасовая нагрузка у этих респондентов из-за недостаточности глюконеогенеза и продолжающегося повышенного потребления глюкозы работающим мозгом вызывает развитие ФОГ, когда содержание глюкозы в крови становится

меньше пороговых значений для секреции таких гормонов, как глюкагон, адреналин и норадреналин. Согласно данным А. Avogaro и соавт., алкоголь вызывает ингибирование глюконеогенеза на 45% и дозозависимое выделение катехоламинов (адреналин и норадреналин) из надпочечников [20]. Повышенная секреция этих контринсулярных гормонов [20] может способствовать накоплению глюкозы в крови, увеличению уровня гликемии (в пределах физиологической нормы) у ТУАС в первые 2 нед после употребления алкоголя (см. табл. 2, 4) и образованию достоверной положительной связи между содержанием глюкозы и ПУЭ (см. табл. 3). Этому также способствует ингибирование этанолом секреции инсулина и повышение резистентности к нему [41]. Полученные факты свидетельствуют, что, вероятно, этанол даже при его употреблении в относительно небольших дозах можно рассматривать как фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа, что согласуется с данными других исследований [19, 33, 35, 41].

У ТУАС из подгруппы 2В изменения содержания глюкозы в капиллярной крови занимали промежуточное положение между аналогичными показателями у трезвенников и ТУАС из подгруппы 2А. Так, у ТУАС из подгруппы 2В не отмечали повышенную гликемию исходно, через 2 ч УР у них наблюдали достоверное увеличе-

**Содержание глюкозы в капиллярной крови у трезвенников (1-я группа) и у ТУАС (подгруппы 2А и 2В) при длительной и интенсивной УР**

Группа	Исходно	Динамика гликемии во время УР, ммоль/л		
		через 2 ч УР	через 4 ч УР	через 6 ч УР
1-я, «AUDIT»=0	4,24±0,19 (n=8)	4,91±0,15* (n=8)	5,40±0,18* (n=8)	5,78±0,13* (n=8)
	—	+0,67±0,08* (n=8)	+1,16±0,17* (n=8)	+1,54±0,16* (n=8)
Подгруппа 2А, «AUDIT»=5,05	4,69±0,18 (n=14)	4,89±0,13 (n=14)	4,53±0,14** (n=13)	3,66±0,18*** (n=13)
	—	+0,20±0,12** (n=14)	-0,16±0,15** (n=13)	-1,04±0,19*** (n=13)
Подгруппа 2В, «AUDIT»=5,05	4,12±0,15 (n=5)	4,62±0,26 (n=5)	4,50±0,18** (n=5)	4,86±0,14**** (n=5)
	—	+0,50±0,16* (n=5)	+0,38±0,27 (n=5)	+0,74±0,20***** (n=5)

\*Достоверность различий показателей по отношению к исходному уровню гликемии в своей группе или подгруппе до начала работы при 1-м взятии крови с учетом t-критерия Стьюдента ( $P<0,05$ ).

\*\*Достоверность различий показателей по отношению к уровню гликемии у студентов 1-й группы на том же этапе взятия крови с учетом t-критерия Стьюдента ( $P<0,05$ ).

\*\*\*Достоверность различий показателей по отношению к уровню гликемии у студентов подгруппы 2А на том же этапе взятия крови с учетом t-критерия Стьюдента ( $P<0,05$ ).

ние уровня гликемии на 0,50 ммоль/л к ее исходному содержанию (см. табл. 4). Через 6 ч УР гликемия у респондентов подгруппы 2В превышала исходное значение (см. табл. 4). Причем у этих студентов через 6 ч УР отсутствовала гипогликемия, а содержание глюкозы в крови было в среднем на 1,20 ммоль/л выше ( $P<0,01$ ;  $t_{2A}=5,217$ ;  $df=4$ ), чем у студентов подгруппы 2А, и на 0,92 ммоль/л ниже ( $P<0,01$ ;  $t_{Ne1}=4,847$ ;  $df=4$ ), чем у трезвенников (см. табл. 4). Динамика гликемии у студентов подгруппы 2В по отношению к исходному уровню была положительной на всем протяжении эксперимента и составила через 6 ч работы  $+0,74\pm 0,20$  ммоль/л ( $P<0,05$ ;  $t_{исх}=3,700$ ;  $df=4$ ), будучи на 0,80 ммоль/л меньше ( $P<0,05$ ;  $t_{Ne1}=3,077$ ;  $df=4$ ), чем у трезвенников, и превышала аналогичный показатель у студентов подгруппы 2А на 1,84 ммоль/л ( $P<0,005$ ;  $t_{2A}=6,357$ ;  $df=4$ ). Подобная динамика содержания глюкозы в капиллярной крови у студентов подгруппы 2В свидетельствует о частичном восстановлении резерва глюконеогенеза и повышении в 1,32 раза активности этого процесса после 6 ч умственной нагрузки по сравнению с ее величиной в состоянии функционального покоя (у трезвенников аналогичный расчетный показатель был повышен в 1,53 раза).

Таким образом, полученные результаты в определенной степени снимают противоречия о состоянии ГА у работающего человека с учетом продолжительности его работы (2 ч или 6 ч) и отношения к алкоголю (трезвенник или трезвый респондент), а также длительности трезвого состояния (неделя или месяц). Данные о динамике гликемии во время УР натошак могут быть использованы для разработки нового

диагностического метода (тест, подход) для констатации факта употребления алкоголя (за 1—4 нед до исследования) молодым здоровым человеком. Динамика гликемии во время УР также может быть использована и для раннего выявления эпизодически (редко) выпивающих респондентов и обнаружения у них объективных проблем (нарушение ГА), обусловленных алкоголем. Новый подход к раннему выявлению алкогольных проблем у ТУАС заключается в обнаружении у них ФОГ или нейрогликопении через 4 ч и 6 ч УР натошак (в первые 2 нед трезвого состояния) или в небольшом увеличении гликемии (менее 1 ммоль/л) через 3—4 нед после употребления алкоголя.

Анализ результатов изменения уровня глюкозы у студентов в период 2-часового отдыха после УР в условиях анаболизма после перорального приема каждым 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды, представлен в табл. 5. Максимальное повышение гликемии наблюдалось у всех обследованных студентов через 60 мин после приема глюкозы, через 2 ч после приема глюкозы гликемия нормализовалась. При этом достоверные различия между абсолютными значениями содержания глюкозы в капиллярной крови у студентов разных групп и подгрупп через 30 мин, 60 мин и 120 мин после приема глюкозы не установлены (см. табл. 5).

Однако отмечалась тенденция к увеличению гликемии в общей группе ТУАС и в подгруппе 2А через 1 ч и 2 ч после употребления углеводов (см. табл. 5). Учитывая факт более низкой гликемии у трезвых студентов перед приемом глюкозы (4-е взятие крови через 6 ч УР), можно говорить о достоверно более высокой поло-

Таблица 5

**Содержание глюкозы в капиллярной крови у респондентов при проведении глюкозотолерантного теста во время отдыха после 6,5 ч УР натошак**

Время взятия крови	Уровень гликемии, ммоль/л				
	все обследованные (n=26)	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=18)	подгруппа 2А (n=13)	подгруппа 2В (n=5)
За 0,5 ч до приема глюкозы	4,54±0,21	5,78±0,13	3,99±0,18	3,66±0,18	4,86±0,14
Через 0,5 ч после приема глюкозы	7,01±0,17*	7,44±0,27*	6,84±0,21*	6,67±0,27*	7,18±0,13*
Через 1 ч после приема глюкозы	8,99±0,29*	8,88±0,20*	9,04±0,41*	9,11±0,46*	8,84±0,97*
Через 2 ч после приема глюкозы	5,18±0,11*	5,08±0,26*	5,23±0,12*	5,32±0,11*	4,98±0,32

\*Достоверность различий показателей по отношению к уровню гликемии в своей группе или подгруппе перед приемом глюкозы с учетом t-критерия Стьюдента ( $P < 0,05$ ).

жительной динамике содержания глюкозы в капиллярной крови:  $2,85 \pm 0,26$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ;  $t = 10,962$ ;  $df = 17$ ) — через 30 мин и  $5,05 \pm 0,43$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ;  $t = 11,744$ ;  $df = 17$ ) — через 60 мин от ее поступления в организм. У студентов-трезвенников повышение гликемии составило всего  $1,66 \pm 0,23$  ммоль/л (через 30 мин) и  $3,10 \pm 0,15$  ммоль/л (через 60 мин), что было на  $1,19$  ммоль/л ( $P < 0,02$ ;  $t = 3,429$ ;  $df = 7$ ) и на  $1,95$  ммоль/л ( $P < 0,005$ ;  $t = 4,276$ ;  $df = 7$ ) соответственно меньше, чем у трезвых респондентов. Такую динамику резкого повышения гликемии у студентов 2-й группы можно объяснить следующими механизмами: более активной абсорбцией глюкозы из кишечника; меньшим поступлением ее в ткани (например, из-за недостаточной секреции инсулина вследствие предшествующей гипогликемии и повышенного выделения контринсулярных гормонов); сочетанием этих механизмов. Более высокий прирост содержания глюкозы в крови у ТУАС необходим для восстановления и более адекватного энергообеспечения у них глюкозозависимых клеток и тканей, например нейронов, эритроцитов и других клеток, продолжающих активно функционировать даже в покое. Проведенный корреляционный анализ между показателями гликемии (натошак и через 2 ч отдыха после УР в условиях углеводной нагрузки) и показателями потребления алкоголя подтверждают это предположение (см. табл. 3). Абсолютная величина подъема гликемии через 60 мин после приема 75 г глюкозы и ее содержание через 120 мин (см. табл. 5) у студентов подгруппы 2В были меньше аналогичных показателей у об-

следованных общей группы ТУАС и подгруппы 2А, а также у трезвенников. Эти результаты могут отражать частичное восстановление процессов поступления глюкозы в клетки у ТУАС через 3—4 нед после выпивки.

**Выводы**

1. Гликемический аллостазис у работающего человека зависит от его отношения к алкоголю, продолжительности умственной работы, длительности периода трезвого состояния у лиц, употребляющих алкогольные напитки.
2. У работающего трезвенника наблюдается постоянное увеличение содержания глюкозы в крови по сравнению с ее исходным уровнем.
3. На всех этапах умственной работы гликемия и ее динамика у трезвых употребляющих алкоголь студентов достоверно ниже аналогичных показателей у трезвенников. Так, у трезвых студентов повышение гликемии отмечалось только после первых 2 ч работы с возвратом к исходной величине через 4 ч умственной работы и развитием функциональной относительной гипогликемии через 6 ч умственной работы. В течение первых 2 нед после употребления алкоголя указанные изменения гликемии у трезвых употребляющих алкоголь студентов особенно выражены. Рассчитанная доля негативного влияния этанола на динамику гликемии у вышеуказанных студентов во время умственной работы составляет 18,1—64,8%. Таким образом, впервые выявлен факт длительного (1—4 нед после приема алкоголя) расстройства гликемического аллостаза в виде нарушения поддержания должного уровня гликемии у трез-

вых употребляющих алкоголь студентов во время умственной работы и развития у них функциональной относительной гипогликемии (вместо рабочей функциональной гипергликемии, как у трезвенников).

4. Динамика гликемии во время умственной работы натошак может быть использована для разработки нового подхода (диагностический метод) для констатации факта употребления алкоголя (за 1—4 нед до исследования) молодым здоровым человеком, а также раннего выявления эпизодически (редко) выпивающих респондентов и обнаружения у них объективных проблем (нарушение гомеостаза глюкозы), обусловленных употреблением алкоголя. Новый подход к раннему выявлению алкогольных проблем у трезвых выпивающих респондентов заключается в обнаружении у них функциональной относительной гипогликемии или нейрогликопении через 4 ч и 6 ч умственной работы натошак (в первые 2 нед трезвого состояния) или же в установлении малого прироста гликемии (менее 1 ммоль/л) через 3—4 нед после употребления алкоголя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов В. С., Капустин К. Г., Виноградова О. В. // Физиология трудовой деятельности.— СПб., 1993.— С. 62—82.
2. Александров А. А. // Медицина.— 2007.— № 1.— С. 12—15.
3. Аллахвердыев А. Р., Эфендиев Ш. Т., Кафарова Р. З. // Физиология человека.— 1989.— Т. 15, № 4.— С. 35—39.
4. Вэлком М. О., Разводоеский Д. Е., Мельничук В. И. и др. // Здравоохранение.— 2013.— № 7.— С. 26—34.
5. Гриффин Дж., Охеда С. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды.— М., 2008.— С. 454—489.
6. Гурвич И. Н. // Вестн. гипнологии и психотерапии.— СПб., 1992.— С. 46—53.
7. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников М. Н. и др. // Вопр. психологии.— 1973.— № 6.— С. 141—145.
8. Загрядский В. П., Сулимо-Самуйлло Э. К. Методы исследования в физиологии труда.— Л., 1991.
9. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие.— СПб., 2006.
10. Игумнов С. А. Управление стрессом: современные психологические и медицинские подходы.— СПб., 2007.— С. 99—101.
11. Кухта В. К. Биологическая химия: Учебник / Под ред. А. Д. Тагановича.— М.; Минск, 2008.— С. 155—192, 607—612, 661—676.
12. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии.— М., 2010.
13. Огурцов П. П., Нужный В. П. // Клинич. фармакология и терапия.— 2001.— Т. 10, № 1.— С. 34—41.
14. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / Под ред. В. П. Леонова.— М., 2010.
15. Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте // Вопр. психологии.— 1978.— № 6.— С. 94—106.
16. Abdul Muneer P. M., Alikunju S., Szlachetka A. M. // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.— 2011.— Vol. 3, № 1.— P. 48—56.
17. Abdul Muneer P. M., Alikunju S., Szlachetka A. M. // Psychopharmacology (Berl.).— 2011.— Vol. 214, № 3.— P. 707—718.
18. Ahmed A. A. // Ann. Saudi Med.— 2010.— Vol. 30, № 6.— P. 464—467.
19. Ajani U. A., Gaziano M., Lotufo P. A. // Circulation.— 2000.— Vol. 102.— P. 500—504.
20. Avogaro A., Tiego A. // Diabet. Metab. Rev.— 1993.— Vol. 9.— P. 129—146.
21. Babor T. F., de la Fuente M. F., Saunders J. B., Grant M. The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care.— Geneva, 2001.
22. Benton D., Owens D. // Psychopharmacology.— 1993.— Vol. 113, № 1.— P. 83—88.
23. Benton D., Owens D. S., Parker P. Y. // Neuropsychology.— 1994.— Vol. 32, № 5.— P. 595—607.
24. Burns E., Gray R., Smith L. A. // Addiction.— 2010.— Vol. 105, № 4.— P. 601—614.
25. Dagogo-Jack S., Fanelli C. G., Cryer P. E. // Diabet. Care.— 1999.— Vol. 22, № 5.— P. 866—867.
26. De Galan E., Schouwenberg B. J. J. W., Tack C. J., Smits P. // Neth. J. Med.— 2006.— Vol. 64, № 8.— P. 269—279.
27. Deary I. J. // Hypoglycaemia in Clinical Diabetes / Eds. I. J. Deary, B. M. Frier.— UK, 2007.— P. 29—54.
28. Geneste J., Pereira B., Arnaud B., et al. // Alcohol Alcohol.— 2012.— Vol. 47, № 3.— P. 273—281.
29. Gonder-Frederick L., Hall J. L., Vogt J., et al. // Physiol. Behav.— 1987.— Vol. 41.— P. 503—504.
30. Gschwend S., Ryan C., Atchison J., et al. // J. Pediatr.— 1995.— Vol. 126.— P. 178—184.
31. Flint R. W. Jr. // J. Undergrad. Neurosci. Educ.— 2004.— Vol. 3, № 1.— P. A16—A23.
32. Hays R. D., Merz J. F., Nicholas R. // Behav. Res. Meth. Instrum. Comp.— 1995.— Vol. 27.— P. 277—280.
33. Holbrook T. L., Barret-Connor E., Wingard D. L. // Am. J. Epidemiol.— 1990.— Vol. 132.— P. 902—909.
34. Jones L. A. // Emerg. Med. J.— 2011.— Vol. 28.— P. 182—191.
35. Kao W. H., Puddey I. B., Boland L. L. // Am. J. Epidemiol.— 2001.— Vol. 154.— P. 748—757.
36. Madsen P. L. // J. Cereb. Blood Flow Metabol.— 1995.— Vol. 15, № 3.— P. 485—491.
37. Di Nuzzo M. // Biophys. BioEngin. Lett.— 2009.— Vol. 2, № 2.— P. 1—26.
38. Sterling P. Allostasis, Homeostasis, and the Costs of Physiological Adaptation / Ed. J. Schulkin.— UK, 2004.
39. Warren R. E., Frier B. M. // Diabet. Obes. Metab.— 2005.— Vol. 7, № 5.— P. 493—503.
40. Welcome M. O., Pereverzev V. A. // Basal Ganglia — An Integrative View / Ed. A. Barrios, Cl. Bauer.— Croatia, 2013.— P. 65—86.
41. Zilker R. R., Burke V., Watts G. // Diabet. Care.— 2003.— Vol. 26.— P. 608—612.

Поступила 26.04.13.



**GLYCEMIC ALLOSTASIS IN YOUNG ADULTS WITH DIFFERENT APPROACHES TO ALCOHOLIC BEVERAGES CONSUMPTION**

**M. O. Welcome, Y. E. Razvodovsky, V. I. Melnichuk, E. V. Pereverzeva, V. A. Pereverzev**

**Objective.** To compare the values of the initial (on an empty stomach) glycemia, during mental activities (MA) and while relaxing after the same in students used to take alcohol when they were sober was the objective of the study.

**Materials and methods.** Twenty seven students (male) aged 20 to 29 years studying at courses 3 to 6 of the BSMU participated in the study. They had been occupied with similar MW for 6.5 h on an empty stomach always at the same time followed by a 2 h relax and a short-time (for 30 min) MA.

**Results.** The person's glycemic allostasis (GA) working on an empty stomach was found to be determined by the MA character, his approaches to alcohol, duration of the period when the person used to take alcohol beverages remained sober. Working non-users demonstrated the blood glucose stable elevation as compared with the initial levels. Sober young people (SYP) had

lower glycemia levels and their dynamics than the non-users' ones at every stage of MA.

**Conclusion.** The SYP's GA disorders during the MA shown by the blood glucose level deviations present for a long time (for 1 to 4 weeks after the alcohol consumption) and needing to be supported at the necessary level as well as development of functional relative hypoglycemia (instead of the working functional hyperglycemia observed in non-users) were revealed. The glycemia dynamics during MA on an empty stomach may be used as a new approach (diagnostic method) allowing fix the fact of alcohol consumption (1—4 weeks before the study) by a young healthy adult as well as revealing persons drinking alcohol beverages episodically (rarely) and specifying objective problems (glucose hemostatis disturbances) associated with alcohol consumption they encounter.

**Key words:** glycemic allostasis, glucose, ethanol, mental work, non-alcohol user, sober person.

**Адрес для корреспонденции:**

Вэлком Мэнизибэя Осайн.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 207-98-91.



И. В. АНТОНОВА

## ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Республиканский клинический медицинский центр  
Управления делами Президента  
Республики Беларусь

*Рассмотрены вопросы распространенности, патогенеза, особенности клинического течения ишемического инсульта при сахарном диабете 2-го типа. Приведены факторы риска развития острой цереброваскулярной патологии — мерцательная аритмия, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия, длительная гипергликемия. Описаны особенности клинического течения инфаркта мозга у пациентов с сахарным диабетом, изложены подходы к коррекции и достижению целевых значений гликемии в острый период церебральных катастроф.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, мозговой инсульт, энцефалопатия, ангиопатия, коррекция гликемии.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. В ближайшие десятилетия эксперты ВОЗ предполагают дальнейший рост данной патологии, что обусловлено постарением населения планеты и возрастающим распространением в популяции таких факторов риска развития сосудистых заболеваний головного мозга, как артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гиподинамия, курение, малоподвижный образ жизни и злоупотребление алкоголем. Особое место среди факторов риска занимает СД [3]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в европейских странах и США, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти 75% лиц, имеющих СД [8].

Об инфаркте мозга и СД известно давно. Еще в 460-х годах до н. э. о нем упоминал Гиппократ, описав потерю сознания у человека с заболеванием головного мозга. Для характеристики клинической картины заболевания Гален ввел термин «арореху» (апоплексия), то есть удар. Английский врач У. Гарвей в 1628 г. установил факт циркуляции крови, и его открытие легло в основу изучения патогенеза инфаркта мозга.

Сахарный диабет известен более 4500 лет. Ранние упоминания о нем обнаружены в трудах древнекитайских целителей, которые не только описали симптомы болезни, но и предложили самый простой метод диагностики — пробовать мочу на вкус. И до XIX века, пока не научились определять наличие сахара в моче и крови, врачи так и ставили диагноз — моча у больных диабетом имеет сладковатый привкус. В рукописях древнеиндийских врачей также имеются указания на болезнь с «сахарной» или «медовой» мочой. Несмотря на то что термин «диабет» был предложен греческим врачом А. Каппадокийским в I веке н. э., еще до него эту болезнь изучали и описывали известные врачи древности — Цельс, Авиценна, Гиппократ, Гален, Парацельс.

В настоящее время в многочисленных широкомасштабных исследованиях доказано, что СД является одной из основных причин и важнейшим фактором риска возникновения различных форм ЦВЗ [26]. Это связано со стремительным ростом заболеваемости СД в мире и превращением ее в глобальную эпидемию. Так, согласно данным ВОЗ, в 1985 г. во всем мире насчитывалось около 30 млн человек, страдающих СД, десять лет спустя — 135 млн, по данным IDF, в 2011 г. — 366 млн, в 2030 г. эта цифра может составить 552 млн. У 183 млн человек диабет диагностирован при наличии сосудистых и неврологических осложнений [8]. Более чем 471 млрд долларов в год затрачивается на лечение сердечно-сосудистых осложнений СД (IDF Diabetes Atlas Update, 2012).

В среднем от 1,2 до 13,3% населения планеты страдают СД. При этом около 90—95% от общего числа больных приходится на СД 2-го типа. Почти 2/3 всех диабетиков проживают в развитых странах. Ежегодно в мире около 4 млн смертей происходят по причине СД [47]. Таким образом, диабет быстро распространяется, поражая все большее количество людей, способствует развитию осложнений и увеличению финансовых затрат на лечение.

Согласно последним рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, СД приравнивается к такому доказанному фактору риска возникновения ИБС, как перенесен-

ный инфаркт миокарда [5]. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф у больных СД значительно повышается, если у этих пациентов имеются и другие факторы. Поскольку СД 2-го типа, как правило, развивается у лиц старше 40 лет, он часто протекает на фоне АГ, дислипидемии, которые обычно возникают в таком возрасте. Больные СД 2-го типа часто страдают ожирением, у них отмечается перераспределение жира с преимущественным накоплением в абдоминальной области. Сочетание СД с ожирением значительно повышает риск развития сосудистых катастроф и объясняет их более тяжелое течение и высокую смертность больных.

Таким образом, СД является существенным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и причиной высокой смертности [8].

Результаты 10-летнего исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) доказали, что частый самоконтроль и поддержание уровня глюкозы в крови в пределах, близких к нормальным, приводят к значительному снижению риска развития поздних осложнений, вызванных СД, и уменьшению степени их тяжести. Несмотря на то что в исследовании отмечен риск возникновения гипогликемии, связанный с интенсивным лечением, лишь нескольким пациентам потребовалась экстренная помощь при указанном состоянии. Авторы данного исследования считают, что преимущества снижения осложнений значительно превосходят риск развития гипогликемии при интенсивной терапии, а современные методы контроля гликемии с помощью портативных приборов дополнительно снижают этот риск. Исследование DCCT не включало пациентов с диабетом 2-го типа [26]. Однако не вызывает сомнений, что строгий контроль содержания глюкозы в крови может быть также полезен и для этих пациентов с целью снижения риска осложнений, которые возникают у них даже чаще, чем у пациентов с диабетом 1-го типа. При этом основными терапевтическими средствами могут быть таблетированные сахароснижающие препараты, соблюдение диеты и регулирование физических нагрузок с целью поддержания гликемии на уровне, максимально приближенном к норме, как и для инсулинозависимых пациентов.

Таким образом, для успешной терапии исключительно важным является точное и час-

тое измерение содержания глюкозы в крови, что определяет эффективность, безопасность лечения, а следовательно, оказывает влияние на долгосрочный прогноз.

Результаты исследования UKPDS продемонстрировали достоверные преимущества жесткого контроля гликемии: снижение уровня HbA1c на 1% уменьшает риск смерти у больных СД 2-го типа на 21%, развития острого инфаркта миокарда — на 14%, микрососудистых осложнений — на 37%, заболеваний периферических сосудов — на 43% [46]. Важно отметить, что при впервые диагностированном СД 2-го типа сосудистые осложнения наблюдаются практически у половины пациентов, а первостепенной задачей лечения является достижение его компенсации на протяжении длительного времени [41].

Чрезмерное повышение уровня глюкозы в крови после еды, с одной стороны, является ранним и наиболее адекватным диагностическим признаком СД 2-го типа, с другой — имеет неблагоприятное прогностическое значение с точки зрения сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждают результаты исследования DECODE (Diabetic Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) [44]. Максимальный показатель смертности отмечен в группе повышенной (более 11,1 ммоль/л) постпрандиальной гликемии. По результатам данного исследования, снижение постпрандиальной гликемии на 2 ммоль/л потенциально позволит уменьшить смертность при СД на 20—30%.

На конгрессе Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) в сентябре 2008 г. были представлены новые данные исследования ADVANCE [40]. Показано, что относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов при комбинированном интенсивном снижении АД и сахароснижающем лечении был достоверно меньше, чем при обычном. Наиболее важным результатом исследования ADVANCE явилось то, что достижение целевого уровня гликированного гемоглобина не сопровождалось увеличением ни сердечно-сосудистой, ни общей летальности в отличие от итогов исследования ACCORD, в котором в группе интенсивного контроля отмечено увеличение частоты гипогликемических эпизодов и риска развития тяжелых гипогликемий [29]. Исследование ACCORD было прекращено досрочно в связи с увеличением смертности среди пациентов

группы интенсивного контроля. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, указывающие на увеличение риска сердечно-сосудистой летальности при достижении уровня гликемии, максимально приближенного к норме [24]. Вид лечения (инсулинотерапия, комбинированная сахароснижающая терапия) не ассоциирован с увеличением частоты летальных исходов [40]. Не отмечена взаимосвязь сердечно-сосудистой летальности с частотой гипогликемических эпизодов. По мнению большинства экспертов, принимавших участие в дискуссии о возможном влиянии контроля гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность, его оптимизация имеет огромное значение для больных СД, поскольку позволит уменьшить частоту хронических осложнений при данном заболевании. При макрососудистых осложнениях следует учитывать многофакторный характер их развития и, соответственно, использовать преимущества антигипертензивной и гиполипидемической терапии в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Как показали результаты исследования VADT, в котором принимали участие преимущественно пациенты преклонного возраста, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно.

Таким образом, данные, полученные в исследованиях ADVANCE, ACCORD и VADT, доказали роль гликемического контроля в предотвращении макрососудистых осложнений СД [43].

С учетом прогнозируемого роста заболеваемости СД 2-го типа на 55% к 2025 г. данные, полученные в исследовании, будут способствовать значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости на практике. Недавние обзоры показали очень медленный прогресс в достижении целей лечения и использовании рекомендованных препаратов для профилактики сосудистых осложнений, поэтому интенсивное многофакторное управление СД 2-го типа приводит к сокращению количества случаев смертельных и сердечно-сосудистых нарушений, однако раннее начало и тщательное выполнение текущего лечения оспариваются [26].

Остается дискуссионным вопрос о том, насколько быстро и агрессивно необходимо действовать, сталкиваясь с декомпенсированным пациентом в клинической практике, а главное — у какой категории больных проводить активную

тактику в отношении гипергликемии, АГ и гиперлипидемии. Эти и многие другие вопросы явились причиной для пересмотра некоторых аспектов базового алгоритма ADA/EASD (Американская диабетологическая ассоциация/Европейская ассоциация по изучению диабета, 2009).

Классические сердечно-сосудистые факторы риска — гиперхолестеринемия, АГ, курение, ожирение и прочие — не могут в полной мере объяснить повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД. Большее значение у них имеет средний уровень глюкозы в крови, а именно гипергликемия, оказывающая негативное влияние на прогноз [30]. Стратификация риска развития осложнений активно внедряется во все области медицины и определяет тактику ведения больных.

За последние годы в Беларуси количество случаев мозговых инсультов увеличилось. Эксперты констатируют: заболевание все чаще встречается у молодых людей. В 2006 г. зарегистрировано 28 434 случая инсульта, в 2008 г. — 28 566, в 2009 г. мозговой инсульт диагностирован у 29 100 пациентов, из которых умерли 12 167.

Результаты многочисленных широкомасштабных исследований подтвердили значение СД в возникновении различных форм ЦВЗ [20, 27]. Наличие и выраженность диабетической ангиопатии в значительной степени определяют прогноз заболевания [4].

В последние годы значительно возрос интерес неврологов к проблеме СД, что связано с увеличением числа пациентов с поражениями центральной, автономной и периферической нервной системы, обусловленными СД. На 14-й Европейской конференции по инсульту (Болонья, Италия, 2005) ведущие ангионеврологи из многих стран мира на пленарных и секционных заседаниях широко обсуждали роль СД в патогенезе развития ЦВЗ [38]. Рассматривались вопросы профилактики и лечения сосудистых поражений мозга у больных СД [42]. Результаты проведенных широкомасштабных исследований свидетельствуют о том, что СД повышает риск развития ишемического мозгового инсульта в 1,8—6 раз [17, 29]. Пациенты с СД 2-го типа имеют более высокий риск развития инфаркта мозга, чем больные СД 1-го типа. Инфаркт мозга у больных СД, как правило, возникает в возрасте 50—70 лет и чаще у женщин [29].



**Мозговой инсульт.** Основными причинами возникновения мозгового инсульта у больных СД являются быстрое развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов и, как следствие, повышенный риск возникновения тромбозов сосудов головного мозга. Важную роль в развитии острых нарушений мозгового кровообращения у больных СД играют хроническая церебральная ишемия, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности, повышенная вязкость крови, нарушение синтеза простаглицина и др. [10]. Роль СД в развитии мозгового инсульта не ограничивается перечисленными механизмами, а является более сложной и многогранной. Наличие выраженных церебральных макро- и микроангиопатий, поражений симпатических вазомоторных нервов, характерных сдвигов в свертывающей и антисвертывающей системах крови позволяет объяснить причины увеличения частоты ишемических инсультов у диабетиков при относительной редкости кровоизлияний в мозг, которые возникают преимущественно при небольшой длительности заболевания и продолжительной гипогликемической коме у пациентов молодого возраста.

Клиническое течение мозговых инсультов у больных СД имеет свои особенности [17]. Так, у пациентов с СД значительно чаще развивается атеротромботический и лакунарный ишемический инсульт. Мозговой инсульт чаще возникает в дневные часы, во время бодрствования больного, на фоне повышенного АД. У некоторых пациентов он протекает по псевдотуморозному типу. Часто происходит трансформация ишемического очага в геморрагический, что связано с высоким уровнем гипергликемии. Смертность от ишемического инсульта значительно выше у пациентов с СД, чем у лиц без него, и составляет 40—59%. Наиболее распространенными причинами летальности у этих пациентов являются большие размеры очага, декомпенсация диабетических нарушений, развитие острого инфаркта миокарда, прогрессирование нефропатии, переходящее в острую почечную недостаточность [10].

Особого внимания заслуживают подходы к контролю уровня глюкозы у пациентов с мозговым инсультом. Мониторирование уровня глюкозы является важной составляющей общей

терапии инсульта мозга. Опыт, накопленный при проведении многоцентровых проспективных клинических исследований, свидетельствует о необходимости постоянного и строгого контроля содержания сахара в крови в острый период мозгового инсульта, особенно у пациентов, страдающих СД [18]. Известно, что как гипер-, так и гипогликемия оказывают негативное влияние на его исход [31].

Основными факторами, инициирующими метаболические нарушения при СД, являются хроническая гипергликемия и выраженные гипогликемические эпизоды [15]. Хроническая гипергликемия определяет активацию инсулин-независимых путей метаболизма глюкозы, в частности полиолового шунта с накоплением глутатиона и активацией протеинкиназы С. Одновременно отмечается повышение внутриклеточной осмолярности с нарушением работы  $K^+/Na^+$ -насоса; активируются реакции оксидативного стресса с накоплением свободнорадикальных продуктов и NO-зависимая вазодилатация сосудов; процессы энзиматического и неэнзиматического гликозилирования глюкозы; снижается продукция факторов роста (нейротрофины), повышается адгезия лейкоцитов, активируются макрофаги и процессы свертывания крови. В тканях, где происходит активация полиолового пути обмена глюкозы, наблюдается истощение внутриклеточного миоинозитола, который имеет структуру, схожую с молекулой глюкозы и в условиях гипергликемии уступает ей в конкурентном захвате клетками. Сорбитол также нарушает захват миоинозитола. Ингибиторы альдозоредуктазы, блокирующие накопление сорбитола, способствуют восстановлению нарушенного обмена миоинозитола. Недостаток внутриклеточного миоинозитола играет ведущую роль в развитии диабетической нейропатии, поскольку это соединение необходимо для обеспечения высокой проводимости по нервным волокнам [3]. Перечисленные нарушения приводят к активации генов, определяющих повреждения нервной ткани, и сопровождаются развитием глиоза, демиелинизацией и повышением накопления миоинозитола [23]. Активация полиолового шунта влияет и на состояние интраневрального кровотока, обуславливая его снижение, что способствует развитию хронической гипоксии, приводит к функциональным и структурным изменениям нерва. Возникающая хроническая ишемия нерва вызывает наруше-

ние скорости проведения возбуждения по нервным волокнам. Этот механизм является первым функциональным расстройством нервной системы. Гипергликемия, конкурентно ингибируя транспорт миоинозитола в клетку, снижает его внутриклеточную концентрацию, что, наряду с нарушением синтеза миелина, приводит к снижению активности Na/K-АТФ-азы. Это способствует демиелинизации нервных волокон, утрате сальтаторной передачи нервного импульса по волокну и замедлению скорости проведения нервного возбуждения. При диабетической нейропатии отмечаются также и микроциркуляторные нарушения. Периферическая и автономная нервная системы определяют состояние микроциркуляции и осуществляют ее регуляцию. У больных СД отмечается нарушение микроциркуляторной функции из-за структурных и функциональных изменений, в основе которых лежат метаболические сдвиги, а также поражения нейрорегуляторных механизмов периферической и автономной нервной системы. Следует отметить, что именно нейропатия приводит к начальным изменениям в системе микроциркуляции. Автономная нейропатия вызывает паралитическое расширение шунтов между артериолами и венами и усилению кровотока в них. Они проходят параллельно микроциркуляторной сети, но не участвуют в тканевом питании. При повышении кровотока в них происходит сброс артериализированной крови, богатой кислородом, в венозную систему, минуя капиллярную сеть, то есть обкрадывание кровотока в системе микроциркуляции.

**Диабетическая энцефалопатия.** СД играет важную роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения — диабетической энцефалопатии. Термин «диабетическая энцефалопатия» предложен R. De Jong в 1950 г. Под диабетической энцефалопатией понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющуюся неврологическими симптомами и синдромами, а также психопатологическими нарушениями. Патогенез диабетической энцефалопатии до конца не ясен. И все же ведущими звеньями его считают поражения мелких церебральных артерий, сосудов среднего калибра и магистральных (сонных и позвоночных) ар-

терий, которые приводят к развитию стойкой гипоксии мозга, особенно на фоне плохого контроля СД [10]. Обязательными признаками диабетической энцефалопатии являются когнитивные изменения, которые выявляются при нейропсихологических исследованиях [35]. У пациентов с СД часто возникают нарушения праксиса, гнозиса, речевых и пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, а также межполушарных взаимоотношений. Особенность когнитивного дефицита у больных СД 2-го типа состоит в том, что он может прогрессировать особенно заметно на фоне старения пациентов.

Расстройства макро- и микроциркуляции, изменения в ткани мозга вследствие метаболических нарушений приводят к возникновению деменции. Когнитивная дисфункция при СД связана с глиозом и демиелинизацией нервных волокон, повышением накопления миоинозитола с развитием атрофии в области гиппокампа и префронтальной зоны лобной доли, а также сосудистыми нарушениями в белом веществе [28].

Особым вопросом в проблеме СД является влияние инсулина на когнитивные функции. Несмотря на то что инсулин не проникает через гематоэнцефалический барьер и потому не должен оказывать влияние на мозг, в ряде исследований доказано существование инсулиновых рецепторов и самого инсулина в лимбических структурах головного мозга [6]. Более того, оказалось, что инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями мозга, как пищевое поведение, обучение и память [6]. Гиперинсулинемия сама по себе может свидетельствовать о когнитивных нарушениях, а изменение чувствительности к инсулину — негативно влиять на когнитивные функции, вплоть до развития болезни Альцгеймера [35].

Установлено, что у больных на фоне длительной передозировки инсулина особенно высок риск развития деменции, которая не просто отражает тяжесть диабета, но и может быть непосредственно связана с неадекватной инсулинотерапией. Кроме того, сопутствующая диабету АГ способствует прогрессированию когнитивных нарушений. Исходя из приведенных данных можно предположить, что инсулин участвует в развитии и прогрессировании энцефалопатии.

Итак, с одной стороны, инсулинотерапия полезна для мозга, так как ослабляет токсический эффект хронической гипергликемии, что подтверждается улучшением когнитивных функций у больных СД после нормализации гликемического профиля сахароснижающими препаратами. С другой стороны, передозировка инсулина может приводить к гипогликемии и вызывать прямое поражающее воздействие на головной мозг в связи с нарастающими изменениями в синаптических структурах и клеточных мембранах [6].

Считается, что когнитивные и нейрональные нарушения при СД могут быть обусловлены как прямым влиянием ятрогенных гипогликемий, так и другими метаболическими сдвигами (метаболический компонент деменции), изменениями перфузии ткани мозга (сосудистый компонент деменции), ассоциацией с депрессивными состояниями и другими факторами [1, 3, 16].

Доказано, что острые и повторные гипогликемии снижают уровень гликогена в церебеллуме, коре и гипоталамусе на 50% по сравнению с нормальными значениями [25]. При этом после острой гипогликемии уровень гликогена возвращается к нормальным значениям через 6 ч, а при повторных гипогликемиях — через 24 ч, что связывают с нарушением контррегуляторных механизмов компенсации гиперинсулинемических гипогликемий [1, 21]. Существует мнение, что гипогликемия инициирует программированную гибель или повреждение нейронов за счет биоэнергетической дисфункции мозга [22]. У части больных СД в результате повторных гипогликемических реакций развивается гипогликемическая энцефалопатия. Клинически она проявляется прогрессирующим нарастанием вялости, апатии, адинамии у пациентов после физической работы и натошак, расстройством сознания, чаще всего по типу делирия. Характерно наличие судорожного синдрома, возможны пирамидные гемипарезы.

Таким образом, пациенты с СД входят в группу риска развития деменции, а наличие АГ способствует усугублению когнитивного дефицита.

Среди кардиальных факторов развития мозгового инсульта ведущими являются мерцательная аритмия (МА) и постинфарктный кардиосклероз [13, 15, 33]. Во взрослой популяции частота МА составляет 0,4%, у лиц старше 60 лет она регистрируется в 2—4%, у людей старше 75 лет — в 11,6% случаев [7]. Риск

возникновения кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у пациентов с МА в 5—6 раз выше, чем у лиц с синусовым ритмом [34]. В Северной Америке ежегодно регистрируют свыше 75 тыс. случаев инсульта мозга вследствие МА [37]. Повторные КЭИ в течение 1-го года развиваются в 43% случаев. Наиболее опасный период возникновения инсульта мозга после развития МА — 9—10 лет. Сочетание МА с другими факторами вызывает мозговой инсульт в 86% случаев [31, 32]. Для КЭИ характерен высокий уровень летальности, достигающей в течение первых 30 сут 25—30%, а спустя год — 50% и более [2, 9].

**Диабетическая ангиопатия.** Ангиопатии при СД представляют собой распространенное поражение сосудов. Несмотря на значительные общие механизмы патогенеза макро- и микроангиопатий при СД, клинические патоморфологические характеристики этих поражений различны. При диабетической ангиопатии происходит прогрессирующее сужение сосудов, приводящее к нарушению перфузии органов-мишеней. В основе процесса изменения сосудистой стенки лежат такие взаимосвязанные процессы, как генерализованное утолщение базальной мембраны, повышение проницаемости базальных мембран сосудов для белков и других компонентов плазмы, дисфункция эндотелиальных, гладкомышечных клеток и интерстициальных клеток сосудов. Патология базальной мембраны сосудов является морфологической основой возникновения сосудистых осложнений СД. Кроме того, большое значение в развитии диабетической ангиопатии отводится изменениям в системе гемостаза и реологическим нарушениям.

Основным структурным изменением базальной мембраны крупных и мелких сосудов при СД является ее утолщение за счет накопления в их слоях фибрина и коллагена. Это универсальный процесс, затрагивающий практически все сосуды. В стенках крупных сосудов отмечается линейное отложение кальцификатов в срединном слое. Таким образом, утолщение базальной мембраны мелких и крупных сосудов является высокоспецифичным процессом для диабетических микро- и макроангиопатий, в основе которого в условиях гипергликемии, как предполагают, лежит либо повышенный синтез в мембране сосудов, либо катаболизм, а возможно и сочетание обоих процессов [12].

В экспериментах на животных было показано, что при СД резко повышается синтез коллагена 4-го типа, входящего в состав базальной мембраны сосудов, и чем выше уровень гликемии, тем выше синтез коллагена. В некоторых исследованиях было выявлено снижение катаболизма базальной мембраны сосудов при СД, что связано с уменьшением активности лизосомальных ферментов, участвующих в расщеплении белков базальной мембраны, и с неферментативным гликозилированием белков базальной мембраны. Структурная перестройка базальной мембраны сосудов при сахарном диабете приводит к нарушению ее барьерной функции.

Поражение крупных сосудов у больных СД бывает в виде распространенного атеросклероза, кальцифицирующего склероза Менкеберга, диффузного фиброза интимы. На основании результатов морфологических исследований показано, что диабетическая макроангиопатия является самостоятельным процессом, а не ранним и резко выраженным атеросклерозом. В частности, для диабетической макроангиопатии характерны недостаточное развитие коллатералей и дистальное поражение сосудов, распространенность поражения по типу системности.

Существенную роль в развитии цереброваскулярных нарушений играет патология магистральных артерий головы (сонных и позвоночных), которые при СД часто поражаются атеросклерозом. Важность изучения влияния глюкозы и инсулина на толщину мышечного слоя артерий (индекс толщины интимы—медиа (ТИМ)) подтверждена результатами исследований, которые проводились в рамках международной программы IRAS. Так, увеличение этого показателя по сравнению с таковым в контрольной группе, выявленное в ходе проспективных наблюдений с использованием ультразвуковой сонографии, не только свидетельствует о наличии атеросклероза, но и позволяет судить о влиянии различных факторов риска у больных СД. Причем обнаружена значимая корреляция как с низкой, так и с высокой концентрацией инсулина и влиянием таких факторов, как пол, индекс массы тела, уровень триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов А1 и В1, фибриногена, артериального давления (АД). Гипер- и гипоинсулинемия оцениваются как независимые факторы риска каро-

тидного атеросклероза. Чем ниже уровень инсулина, тем больше выражен атеросклероз внутренней сонной артерии (ВСА). Зависимость между факторами риска и каротидным атеросклерозом менее выражена у пациентов пожилого возраста. Максимальные стеноз и толщина стенок общей сонной артерии (ОСА) и ВСА с возрастом увеличиваются больше у мужчин, чем у женщин, и лучше коррелируют с данными о перенесенном инсульте и ишемической болезни сердца. Выявлена связь этих показателей с систолическим АД, гипертрофией левого желудочка сердца, концентрацией холестерина липопротеинов низкой плотности, ТГ, глюкозы и инсулина, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и величина диастолического АД имели обратную связь с максимальными показателями ТИМ ВСА и степенью стеноза артерий. У пациентов пожилого возраста с СД 2-го типа ТИМ в области бифуркации ОСА была больше таковой у обследованных контрольной группы и коррелировала с уровнем инсулина в плазме (спустя 1 ч после нагрузки глюкозой), концентрацией в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, ТГ и аполипопротеина В. Основным фактором, влияющим на ТИМ при СД, является уровень инсулина после нагрузки глюкозой вместе с нарушением профиля липопротеинов и синдромом резистентности к инсулину.

#### **Клинические особенности инфаркта мозга у больных СД**

При СД 2-го типа поражаются артерии как крупного, так и мелкого калибров. Поражение сосудистого русла мозга инициируется уже на этапе инсулинорезистентности при отсутствии нарушений углеводного обмена, что клинически проявляется ранними сосудистыми осложнениями СД 2-го типа. Характерным является стенозирующее поражение магистральных артерий головы, в первую очередь ВСА. В последующем возможно формирование гемодинамически значимых стенозов крупных артерий с повышенным риском пристеночного тромбообразования и развития полной окклюзии сосуда. В случае фрагментации тромба возникает угроза эмболизации дистального сосудистого русла. Риск развития ИМ возрастает при недостаточном функционировании анастомозов, в частности неполноценности сосудов виллизиева круга.



Распространенное поражение артериальной системы мозга сопровождается снижением сосудистой реактивности, что также неблагоприятно сказывается на состоянии мозгового кровообращения. Колебания системного АД в этих условиях могут оказаться решающим фактором возникновения как острой, так и хронической церебральной ишемии. Для лиц с СД 2-го типа характерным также является поражение артерий мелкого калибра и капилляров с развитием микроангиопатии. Риск возникновения расстройств мозгового кровообращения у таких пациентов при наличии микрососудистых осложнений возрастает, особенно при большой длительности заболевания. Вследствие поражения сосудов мелкого калибра у пациентов с СД 2-го типа повышен риск развития «немых» инсультов — инфарктов небольшого размера, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий. Помимо сосудистого процесса, поражение головного мозга у больных СД 2-го типа может быть обусловлено непосредственно нарушениями углеводного обмена. Избыток глюкозы оказывает токсическое действие на нейроны вследствие увеличения содержания продуктов гликолиза, активации перекисного окисления липидов и обмена углеводов по полиоловому пути, а также процессов апоптоза. Совокупность указанных факторов часто обуславливает не только возникновение и прогрессирование сосудистого поражения мозга, но и более раннее и тяжелое течение нейродегенеративных процессов. Гипергликемия вследствие накопления гликированных продуктов метаболизма может способствовать отложению амилоида в ткани мозга. С увеличением возраста в популяции уменьшается число пациентов с «чистыми» сосудистыми, дегенеративными вариантами деменции и увеличивается частота деменции смешанного типа. Развитие цереброваскулярной патологии у больных СД 2-го типа зависит от степени контроля уровня глюкозы в крови, АД и наличия сопутствующих заболеваний, воздействующих на состояние сосудов мозга [14].

Тяжесть повреждения мозга при СД определяется степенью и длительностью снижения мозгового кровотока и нарушениями метаболических реакций мозга [36]. При уменьшении кровотока сначала происходит торможение синтеза белка, затем отмечается активация анаэробного гликолиза, увеличение концентрации

лактата с развитием лактат-ацидоза и тканевого цитотоксического отека. Следующая стадия характеризуется снижением синтеза АТФ, дисфункцией каналов активного ионного транспорта, дестабилизацией клеточных мембран, выбросом возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, и при уменьшении кровотока до 20% от нормы развивается аноксическая деполяризация мембран, необратимое поражение клеток. В центре ишемического очага в течение нескольких минут наступает некроз, а вокруг «ядра» инфаркта располагается ишемическая полутень, где изменения могут быть обратимыми. Именно зона ишемии является основной точкой приложения метаболических средств при остром или хроническом ишемическом поражении мозга. Основными механизмами повреждения мозга при ишемии являются глутаматергическая эксайтотоксичность и оксидантный стресс [39].

Крайне неблагоприятным является сочетание СД 2-го типа и АГ, причем выраженность когнитивных расстройств увеличивается с возрастом. У таких пациентов достоверно возрастает вероятность развития «немых» инсультов, нередко наблюдаются множественные пост-ишемические очаги в различных отделах мозга. Наряду с очаговым поражением мозгового вещества у лиц с СД 2-го типа выявляется лейкоареоз — обширное поражение перивентрикулярного белого вещества, ассоциированное со снижением когнитивных функций. Одновременно можно обнаружить атрофическое поражение мозгового вещества (больше всего страдают гиппокамп и миндалины мозга). Тяжесть этих изменений соответствует выраженности инсулинорезистентности. В настоящее время не вызывает сомнений существование причинно-следственной связи между нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития расстройств мозгового кровообращения, в том числе дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. У больных СД по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием, имеется ряд особенностей в клинике острого нарушения мозгового кровообращения:

- чаще возникает днем, в период активности;
- нередко развивается на фоне повышенного АД;
- сопровождается более высоким уровнем летальности;
- может иметь псевдотуморозное течение.

У пациентов с СД наблюдается более тяжелое течение инсульта, более выражен отек головного мозга, выше уровень смертности. При кровоизлияниях в мозг отмечают очень высокий уровень смертности, выраженную декомпенсацию диабетических нарушений.

Энцефалопатии вследствие метаболических или токсических нарушений обычно вызывают подострое развитие изменения сознания с системными расстройствами или без них и минимальными очаговыми расстройствами. Чаще всего очаговая неврологическая симптоматика представлена генерализованной гиперрефлексией и симптомом Бабинского. Иногда метаболические нарушения проявляются очаговыми неврологическими симптомами, которые могут начинаться остро и имитировать инсульт. Это относится как к гипо-, так и гипергликемии. Гиперосмолярность при гипергликемии способна вызывать уменьшение мозгового кровотока, фокальный неврологический дефицит — симптомы, имитирующие инсульт. Обычно гипогликемия вызывает адренергическую активность (потливость, тахикардия), но иногда у пациентов отмечаются только очаговые неврологические проявления. В этом случае при постановке окончательного диагноза необходимо провести дифференциальную диагностику с инсультом. При СД пациенты практически всегда получают гипогликемические препараты, поэтому у них возможно развитие гипогликемии. Жалобы, как правило, стереотипны и возникают до еды (утром перед завтраком, ночью) или после физической нагрузки. Симптоматика уменьшается после приема глюкозы. Уровень сахара в крови снижается до 2—2,5 ммоль/л в начале приступа, однако может нормализоваться самопроизвольно или после приема глюкозы. Следует помнить, что при длительном течении СД гипогликемическое состояние может наступать у пациента даже при, казалось бы, нормальных значениях глюкозы крови. Если у больного СД подозревают инсульт, симптомы которого проявились рано утром, непременно нужно иметь в виду вероятность наличия у пациента гипогликемии, которая требует адекватной коррекции. Гипергликемию (уровень сахара в крови выше 8 ммоль/л при разовом исследовании или выше 6,7 ммоль/л — при мониторинге) наблюдают у 43% пациентов с острым инсультом. Из них у 25% лиц диагноз СД был поставлен ранее, а еще у 25% отмечали

повышенный уровень HbA1c, что свидетельствует о латентном течении диабета. Однако у 50% пациентов уровень HbA1c был в пределах нормы, что свидетельствует о связи повышения уровня глюкозы с развитием инсульта. Версия, согласно которой гипергликемия является следствием стрессового высвобождения кортикостероидов и катехоламинов, представляется спорной.

**Роль гипергликемии.** Результаты многочисленных эпидемиологических и клинических исследований, а также работ на моделях СД у животных дают основания считать гипергликемию одним из самых важных метаболических факторов, участвующих в развитии сосудистой патологии. Хроническая гипергликемия проявляется посредством многочисленных механизмов и играет иницирующую роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений СД [12]. В первые дни и месяцы от дебюта СД биохимические изменения в тканях и клетках, вызванные гипергликемией, носят обратимый характер. Но при увеличении длительности течения СД они становятся необратимыми. К обратимым метаболическим изменениям относят следующие: активация полиолового пути обмена глюкозы, истощение запасов миоинозитола в клетках, протеинкиназы С (повышенная активность этого фермента в условиях гипергликемии сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, обладающих цитотоксическими эффектами), повышенное образование ранних продуктов гликозилирования и связанных с ними свободных радикалов. Необратимыми метаболическими изменениями являются: образование конечных необратимых продуктов гликозилирования и их связывание с компонентами внеклеточного матрикса и нуклеиновыми кислотами ядер клеток, изменение третичной структуры белков базальной мембраны, нарушение связывающей способности белков матрикса, повышение частоты генетических мутаций. В условиях гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование белков. В зависимости от периода их полужизни выделяют два класса: обратимые (продукты Амадори) и необратимые (так называемые конечные продукты гликозилирования (КПГ)) [3]. Конечные продукты гликозилирования обладают наибольшим повреждающим действием. Они, изменяя структуру и метаболизм основных белков организма (коллаген, миелин,

кристаллин, ДНК), взаимодействуют с атерогенными фракциями липидов, тем самым снижая их клиренс из кровотока и повышая атерогенность сыворотки крови, активируют процессы перекисного окисления липидов. В последние годы установлено, что КПГ способствуют развитию и поддержанию высокого АД у больных СД, нарушая нормальную чувствительность стенок сосудов к действию сосудорасширяющих веществ (например, оксиду азота). При хронической гипергликемии увеличивается количество гликированного гемоглобина (чем выше его уровень в крови, тем выше риск наступления смерти от сердечно-сосудистых осложнений) и других КПГ, что является важным фактором в патогенезе сосудистых осложнений диабета [19]. КПГ снижают доступность или «гасят» активность оксида азота, являются еще одним дополнительным фактором нарушения функции эндотелия. R. Nogikyan и соавт. впервые идентифицировали ухудшение специфической эндотелийзависимой вазодилатации у больных СД 2-го типа [32].

Гипергликемия, инициирующая повреждение эндотелия сосудов, остается одной из основных причин повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений при СД [45]. В настоящее время уделяется большое внимание постпрандиальной гипергликемии, которая имеет неблагоприятное прогностическое значение с точки зрения сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждают результаты исследования DECODE. Точный механизм, посредством которого она приводит к сосудистым осложнениям, неизвестен, хотя предполагают, что высокий ее уровень может оказывать токсическое действие на клетки эндотелия, выстилающие внутреннюю поверхность сосудов. Наиболее важным звеном взаимосвязи постпрандиальной гипергликемии и сердечно-сосудистых заболеваний является активация оксидативного стресса, что способствует повышению уровня малонового диальдегида в плазме крови при одновременном снижении циркулирующих антиоксидантов. Постпрандиальная гипергликемия вызывает гиперпродукцию свободных радикалов и тромбина, увеличивая риск тромбообразования при СД. Гипергликемия также усиливает адгезию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что является первым этапом атерогенеза. Необратимость молекул КПГ объясняет прогрессирующее микро- и

макрососудистых осложнений даже при очень хорошей компенсации диабета [3].

**Система гемостаза.** При СД происходят изменения и в системе гемостаза. В норме необходимо сохранение интактными трех компонентов: тромбоциты, факторы коагуляции, целостность сосудистой стенки. При нарушении хотя бы одного компонента активируется процесс, приводящий к повышенному тромбообразованию. При СД, как было доказано в многочисленных исследованиях, изменяются все три составляющие, приводя к нарушению нормального свертывания крови [3]. У пациентов с СД тромбоциты обладают повышенной агрегацией [3]. Выраженность этих процессов регулируется простаглицлином и тромбоксаном. Повышается синтез тромбоксана, вызывающий спазм сосудов и стимулирующий агрегацию тромбоцитов, и снижается продукция простаглицлина, являющегося мощным вазодилататором и дезагрегантом. При тяжелых сосудистых осложнениях комбинация таких нарушений выражена максимально. Характерной особенностью является наличие гиперкоагуляции. Наблюдается повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов и снижение антиагрегационной активности стенки сосудов, что приводит к появлению в сосудистом русле тромбоцитных агрегатов и нарушению микроциркуляции. Кроме того, происходит дезактивация факторов фибринолиза. При СД повышается активность фибриногена, фактора Виллебранда, фактора VII, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 и снижается активность протеина С и антитромбина 3. Установлена ассоциация перечисленных факторов с развитием тромботических осложнений при СД. Также происходит нарушение целостности сосудистой стенки. В результате длительного воздействия гипергликемии, гемодинамических факторов, окислительного стресса повреждается эндотелиальная выстилка сосудов. Эндотелий начинает усиленно продуцировать вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов (эндотелин-1, тромбоксан A2, фактор Виллебранда), ингибиторы фибринолиза. Так, с развитием инсульта связывают повышение уровня фибриногена и фактора Виллебранда. Сочетанное повреждение всех трех компонентов системы гемостаза способствует высокому риску тромбообразования,

что приводит к прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений при СД [3].

**Коррекция гипергликемии.** Адекватная коррекция гипергликемии у пациентов с СД в острый период мозгового инсульта играет важную роль при лечении и дальнейшем его исходе. Достичь необходимый уровень сахара в крови можно, применяя сахароснижающие препараты в правильно подобранных дозах. Остается дискуссионным вопрос о целевых уровнях гликемии в острый период инфаркта мозга, поскольку гипергликемия способствует увеличению очага поражения, а при уровне гликемии, близком к физиологическому, высок риск развития гипогликемии, которая может существенно осложнить течение инсульта и стать причиной нарастания неврологического дефицита. Уровень сахара в крови необходимо регулярно контролировать у больных СД, так как нарушения обмена глюкозы в острой стадии инсульта могут существенно усугубиться. Гипергликемия ухудшает функциональный исход инсульта. Гипогликемия также ухудшает прогноз и может имитировать клинику инсульта. Введение инсулина не только устраняет неблагоприятные эффекты гипергликемии, но и способствует стабилизации клеточных мембран, активизации рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1, улучшению функции митохондрий и эндотелия, лучшей перфузии органов и регрессу отека вещества мозга. Абсолютным показанием для назначения инсулинов короткого действия является уровень глюкозы в крови 10 ммоль/л и выше. Однако содержание глюкозы в крови 6,1 ммоль/л и выше уже является неблагоприятным прогностическим фактором. «Коридор» гликемии 4,4—6,1 ммоль/л — зона риска развития гипогликемии, особенно на фоне постоянной инфузии инсулина. Существует ли клиническая разница при поддержании гликемии на уровне 6,0—8,0 ммоль/л, 4,4—6,1 ммоль/л и 10,0—11,1 ммоль/л? Ответа на данный вопрос пока нет. Дальнейшие исследования помогут однозначно решить сформулированный вопрос.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения.— М., 2011.
2. Верещагин Н. В., Борисенко В. В., Миловидов Ю. К., Гулевская Т. С. // Журн. неврологии и психиатрии.— 1993.— № 2.— С. 90—96.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. Руководство для врачей.— М., 2003.— С. 212—215.
4. Ефимов А., Зуева Н., Скоробонская Н. // Ліку України.— 2004.— № 11.— С. 36—38.
5. Коваленко В. М., Лутай М. І. Серцево-судинні захворювання. Методичні рекомендації з діагностики та лікування // Здоров'я України.— Київ, 2005.
6. Коркина М. В., Елфимова Е. В. // Журн. неврологии и психиатрии.— 2004.— № 3.— С. 80—83.
7. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий.— СПб., 1999.
8. Маньковский Б. Н. // Здоров'я України.— 2004.— № 10 (95)— С. 13.
9. Пономарева Е. Н., Сидорович Э. К. // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.— Минск, 2002.— Вып. 4.— С. 152—158.
10. Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии).— М., 1981.
11. Суслина З. А., Танатян М. М., Петрова Е. А. и др. // Клин. медицина.— 2001.— № 5.— С. 15—19.
12. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей / Под ред. Е. А. Холодовой.— М., 2011.
13. Варлоу Ч. П., Деннис М. С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.— СПб., 1998.— С. 298—317, 396—448.
14. Air E. L., Kissela B. M. // Diabet. Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 3131—3140.
15. Boyle P. J. // Diabetologia.— 1997.— Vol. 40 (Suppl. 2)— P. 69—74.
16. Biessels G. J., Staekenborg S., Brunner E., et al. // Lancet Neurol.— 2006.— Vol. 5.— P. 64—74.
17. Burchfiel C. M., Curb J. D., Rodriguez B. L., et al. // Stroke.— 1994.— Vol. 25.— P. 951—957.
18. Brainin M., Olsen T. S., Chamorro A., et al. // Cerebrovasc. Dis.— 2004.— Vol. 17 (Suppl. 2)— P. 1—14.
19. Ceriello A. // Diabet. Metab. Res. Rev.— 2000.— Vol. 16.— P. 125—132.
20. Christopher T. K., Elizabeth R. // Endocr. Rev.— 2008.— Vol. 29, № 4.— P. 494—511.
21. Cryer P. E. // J. Clin. Invest.— 2007.— Vol. 117, № 4.— P. 868—870.
22. Cryer P. E. // Diabetologia.— 2002.— Vol. 45.— P. 937—948.
23. Cox D. J., Kovatchev B. P., Gonder-Frederick L. A., et al. // Diabet. Care.— 2005.— Vol. 28.— P. 71—77.
24. Fuchtenbusch M., Hummel M. // MMW Fortschr. Med.— 2008.— Bd 150.— S. 42—44.
25. Gelling R. W., Morton G. J., Morrison C. D., et al. // Cell Metab.— 2006.— Vol. 3, № 1.— P. 67—73.
26. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., Pedersen O. // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 358.— P. 580—591.
27. Howard B. V., Rodrigues B. L., Bennett P. H., et al. // Circulation.— 2002.— Vol. 105.— P. 132—137.
28. Ho J. E., Paultre F., Mosca L. // Stroke.— 2003.— Vol. 34.— P. 2812—2816.
29. Kane W. C., Aronson S. M. // Am. J. Pathol.— 1968.— Vol. 52.— P. 71—75.
30. Klein R. // Diabet. Care.— 1995.— Vol. 18.— P. 258—268.
31. Laupacis A., Cuddy T. E. // Can. J. Cardiol.— 1999.— Vol. 12 (Suppl. A)— P. 14—16.
32. Leys D., Kwiecinski H., Bogousslavsky J., et al. // Cerebrovasc. Dis.— 2004.— Vol. 17 (Suppl. 2)— P. 15—29.



33. Lehto S., Ronnermaa T., Haffner S. M., et al. // *Diabetes*.— 1997.— Vol. 46.— P. 1354—1359.
34. Lekiéffre J., Lacroix D., Klug D., Kacet S. // *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*— 1994.— Vol. 31.— P. 17—23.
35. Li H. J., Wolf P. A., Kelly-Hayes M., et al. // *Stroke*.— 1996.— Vol. 10.— P. 1760—1764.
36. Luchsinger J. A., Tang M. X., Stern Y., et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 2001.— Vol. 154.— P. 635—641.
37. Miyamoto E. // *J. Pharmacol. Sci.*— 2006.— Vol. 100.— P. 433—442.
38. Nelson K. M., Talbert R. L. // *Am. J. Hosp. Pharm.*— 1994.— Vol. 9.— P. 1175—1183.
39. O'Brien R. E., Hildreth A. J., O'Connell J. E., Gray C. S. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2005.— Vol. 19 (Suppl. 2).— P. 66.
40. Parsons C. G., Danysz W., Quack G. // *Drug News Perspect.*— 1998.— Vol. 11.— P. 523—569.
41. Radermecker R. P., Philips J. C., Jandrain B., et al. // *Rev. Med. Liege.*— 2008.— Vol. 63.— P. 511—518.
42. Rohlfing C. L., Wiedmeyer H. S., Little R. R., et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 25.— P. 275—278.
43. Silvestrelli G., Lanari A., Paciaroni M., et al. // *Cerebrovasc. Dis.*— 2005.— Vol. 19 (Suppl. 2).— P. 67.
44. The ADVANCE Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 2560—2572.
45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
46. Turner R. C. // *Diabet. Care.*— 1998.— Vol. 21 (Suppl. 3).— P. 35—38.
47. Ubink-Veltman L. J., Bilo H. J., Groenier K. H., et al. // *Eur. J. Epidemiol.*— 2003.— Vol. 18.— P. 793—800.

Поступила 29.03.13.

### ISCHEMIC STROKE IN DIABETIC PATIENTS

I. V. Antonova

Aspects of the ischemic stroke occurrence, pathogenesis, and specific clinical course in patients with diabetes mellitus type 2 are considered. The risk factors of acute cerebrovascular pathologies — ciliary arrhythmia, myocardial infarction in the anamnesis, arterial hypertension, and long-time hyperglycemia are presented. The cerebral infarction clinical course specific features in patients suffering from diabetes mellitus are described, approaches to the glycemia correction and achieving the blood glucose target values during the cerebral catastrophe acute period are offered.

**Key words:** diabetes mellitus, cerebral stroke, encephalopathy, angiopathy, glycemia correction.

#### Адрес для корреспонденции:

Антонова Ирина Валерьевна.  
Республиканский клинический медицинский центр  
Управления делами Президента Республики Беларусь.  
220030, г. Минск, ул. Красноармейская, 10;  
сл. тел. (8-017) 227-08-39.

А. Г. ЧУЧАЛИН

## СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

НИИ пульмонологии, Москва

В лекции обозначены контуры специальности врача-пульмонолога. Главная цель лекции — изложить основные положения программы SYLLABUS по респираторной медицине, разработанной Европейским респираторным обществом в помощь молодым врачам-пульмонологам, исходя из современных требований к данной специальности. Знания врача-пульмонолога можно разделить на три большие области. Первая часть программы по респираторной медицине основана на изложении ее научных принципов; вторая включает основные диагностические методы; третий раздел — клиническая пульмонология, он является наиболее обширным.

**Ключевые слова:** врач-пульмонолог, респираторная медицина, болезни органов дыхания.

Современная пульмонология является областью динамического развития как научной, так и практической медицины. За последние годы произошли существенные изменения в наших представлениях о том, что должен знать и уметь современный врач-пульмонолог. Журнал «Терапевтический архив» касался этой темы более 20 лет назад. Сегодня назрела настоятельная необходимость вновь вернуться к этой проблематике. Ведущей причиной написания данной статьи является появление новых знаний в разных областях респираторной медицины (РМ). Во-первых, геномные и постгеномные исследования оказали существенное влияние на диагностический процесс в пульмонологии и внедрение принципиально новых методов лечения. Достаточно привести примеры, касающиеся лечения больных, страдающих бронхиальной астмой (БА), раком легкого (РЛ), первичной легочной гипертензией, лимфангиолейомиоматозом и рядом других заболеваний органов дыхания (ОД).

Во-вторых, это трансплантология легких. Эта область медицины потребовала от врача широкой эрудиции в разных ее областях, таких как фармакология, генетика, биохимия, имидж-диагностика, интенсивная терапия, современные методы респираторной поддержки, иммунология и др. Опыт, накопленный в области трансплантологии легких, оказывает значительное влияние и на все другие разделы респираторной

медицины, среди которых наиболее важными остаются инфекционные заболевания легочной ткани, иммунопатологические процессы, протекающие с участием легочной паренхимы, программы восстановительного лечения.

В-третьих, эволюция инфекционных заболеваний дыхательных путей. С одной стороны, описаны новые инфекционные заболевания (атипичная пневмония, сепация-синдром и др.), с другой — растущая тревога по поводу формирования резистентности ряда микроорганизмов к существующим антимикробным препаратам. Среди микроорганизмов, которые характеризуются высокой степенью устойчивости, следует выделить *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и ряд других.

Наконец, необходимо отметить большие достижения в области новых диагностических методов. Продолжают активно развиваться функциональные методы по оценке механики дыхания; широкое развитие и внедрение получили методы имидж-диагностики: компьютерная томография высоких разрешений и совмещенные методы — компьютерная и позитронно-эмиссионная томография. Среди эндоскопических методов следует указать на метод альвеолярной бронхоскопии. Активные исследования проводятся в области поиска высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров в диагностике БА, пневмонии, РЛ и др.

Еще одной причиной, побудившей написать данную статью, стала инициатива Европейского респираторного общества, которое несколько лет назад начало развивать программу по гармонизации образования в области РМ — HERMES. Первые заседания комитета проходили в больших дискуссиях, но шаг за шагом достигался консенсус в формировании программ SYLLABUS и CURRICULUM. Под термином SYLLABUS понимается перечень основных разделов РМ; под термином CURRICULUM — конкретные вопросы преподавания определенных разделов РМ. Последние два года во время годичных конгрессов Европейское респираторное общество проводит экзамены молодых врачей, основанные на программе HERMES. В феврале 2012 г. выездная экзаменационная сессия HERMES была проведена в России. Результаты этих экзаменов оказались неутешительными: из 39 врачей, представивших разные

регионы России, экзамен смогли сдать только трое. Анализ результатов экзамена выявил недостаточную подготовку врачей по таким разделам, как легочные васкулиты, туберкулез, РЛ, и особенно неутешительными были ответы на вопросы по медицинской этике.

Основная цель данной статьи состоит в том, чтобы изложить главные положения программы SYLLABUS и помочь молодым врачам-пульмонологам сформироваться по разделу РМ, исходя из современных требований к данной специальности.

Знания врача-пульмонолога принципиально можно разделить на три большие области. Первая часть программы курса РМ основана на изложении ее научных принципов; вторая включает основные диагностические методы; третий раздел — клиническая пульмонология; он является наиболее обширным.

Научные принципы РМ основаны на фундаментальных знаниях эмбриологии, анатомии дыхательных путей, легочной ткани и системы лимфо- и кровообращения. К этому разделу относят и современные данные о генетических механизмах ряда болезней ОД. Особое место занимают современные представления о физиологии дыхания и кровообращения. С этими разделами тесно связаны лекарственные средства, применяемые при заболеваниях ОД. Пристальное внимание уделено механизмам защиты респираторного тракта. Среди многообразных механизмов защиты особая роль отводится процессу образования муцина и эскалаторному механизму удаления поллютантов, микроорганизмов, вирусов, грибов, токсических субстанций. Наконец в этом разделе значительное место уделяется морфологии воспалительных процессов в дыхательных путях, легочной паренхиме, интерстициальной ткани и легочных сосудах. Некоторые из перечисленных положений нуждаются в комментарии.

В настоящее время повышен интерес к знаниям по анатомии и эмбриологии легких. Среди современных больных возрастает доля имеющих аномалии развития легочной ткани. Одна из причин заключена в рождаемости детей с низким весом и бронхопульмональной дисплазией. Определенный процент детей появляются на свет с проявлениями респираторного дистресс-синдрома (РДС). Таким образом, у современного больного ряд легочных заболеваний протекает на фоне аномалий развития ле-

гочной ткани и дыхательных путей, некоторые из них могут быть причиной хронических заболеваний легких. Требования к знаниям анатомии резко возрастают при диагностике РЛ, профессиональных легочных заболеваниях, трансплантации легких. Эмбриология позволяет врачу выделять особую группу больных, у которых болезнь возникла вследствие эмбриопатического воздействия лекарственных средств или же профессиональных факторов.

Особое место занимает подготовка врача-пульмонолога по вопросам генетики. Целый ряд заболеваний, которые находятся в компетенции данной специальности, моногенны: муковисцидоз, туберозный склероз, первичная цилиарная дискинезия, первичная семейная легочная гипертензия, альвеолярный протеиноз, лимфангиолейомиоматоз. При таких распространенных заболеваниях, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), РЛ, генетическое исследование позволяет выделять определенные фенотипы этих заболеваний, что не только имеет диагностическое значение, но и позволяет выбирать наиболее эффективные методы лечения.

Одно из центральных мест в SYLLABUS занимают вопросы физиологии дыхания, циркуляции, обмена жидкости и регуляция гомеостаза организма человека. Врач, ведя каждого больного, опирается на фундаментальные данные клинической физиологии дыхания, используя их для постановки функционального диагноза. Методы спирометрии и пульсоксиметрии используются в повседневной практике для выявления контингента больных с легочными заболеваниями или, например, при эпидемии гриппа для выявления больных, у которых возникли осложнения в течение болезни. В процессе лечения и реализации восстановительных программ функциональные методы лежат в основе оценки их эффективности. Так, например, больным с идиопатическим легочным фиброзом или саркоидозом, для которых характерен альвеолит, необходимо регулярно проводить исследование диффузионного теста, достаточно чувствительного к оценке диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны. Комплексное исследование по программе респираторной физиологии позволяет также оценивать гемодинамические параметры малого круга кровообращения и оценивать эффективность проводимых лечебных программ при пер-

вичной и вторичной легочной гипертензии, оценивать функциональное состояние легочного сердца.

Областью интенсивного исследования и по сегодняшний день являются иммунологические реакции ОД. Многие болезни ОД в основе патогенеза имеют иммунологическую природу. Отдельно выделяются больные с врожденным и вторичным приобретенным иммунодефицитом. В практической деятельности врач-пульмонолог должен оценить иммунологический статус своего пациента и наметить лечебные мероприятия, направленные на коррекцию измененного иммунитета.

Механизмы клиренса аэрозольных частиц относят к области, которая позволяет исследовать экологически зависимые заболевания ОД, с другой стороны, разрабатывать лекарственные средства, доставка которых в дистальный отдел респираторного тракта будет более эффективной. При многих заболеваниях ОД происходит нарушение механизма клиренса — это БА, ХОБЛ, пневмония, профессиональные заболевания и др.

Наконец следует остановиться на морфологических особенностях патологических реакций респираторной системы, которые характеризуются большим многообразием. Так, например, многие аллергические воспалительные реакции сопровождаются инфильтрацией эозинофилами различных легочных структур (эозинофильная пневмония или плеврит и т. д.). При некоторых инфекционных заболеваниях формируется воспалительная реакция гранулематозного типа (туберкулез, паразитарные заболевания). Морфологическая верификация особенно важна в диагностике таких заболеваний, как РЛ, саркоидоз, лимфома легких, гистиоцитоз Х, интерстициальный фиброз легких и ряд других пневмопатий.

Таким образом, научные принципы, содержащиеся в SYLLABUS, следует отнести к основополагающим при подготовке врача по курсу РМ. Анализ знаний молодых врачей выявляет определенные разделы, которые ими усвоены недостаточно. К ним традиционно относятся знания по вопросам медицинской генетики, механики дыхания, кислотно-щелочного равновесия и интегрального подхода к постановке функционального диагноза больного пульмонологического профиля. Особое внимание следует уделять оценке врожденного и при-

обретенного иммунитета у каждого больного. Многие заболевания респираторной системы требуют морфологической верификации диагноза. В настоящее время традиционные методы морфологического исследования дополнились молекулярно-генетическими и иммуноморфологическими данными. Они особенно важны при постановке диагноза РЛ и выборе современных методов его лечения.

Следующим разделом SYLLABUS являются диагностические методы, которые применяются в РМ и некоторых смежных с ней дисциплинах (кардиология, гастроэнтерология и др.). В центре всех существующих диагностических алгоритмов у пациентов с заболеваниями ОД стоит сбор анамнеза и физикальное обследование больного врачом. В сборе анамнеза деталей не бывает, и искусство врача состоит в том, чтобы изначально правильно выстроить диагностический алгоритм. Необходимо отметить, что диагностика в пульмонологии относится к числу одной из наиболее сложных в медицинской практике. Врачам рекомендуется владеть перкуссией и аускультацией, которым всегда предшествует внешний осмотр органов грудной клетки, и фиксировать внимание также на внелегочных проявлениях (болезни суставов, нейромышечные заболевания и др.). В современную медицинскую практику пришли электронные методы регистрации историй болезни, а также электронные методы фиксации легочных шумов. Этими приемами необходимо владеть, т. к. на международном уровне они приобретают все большую популярность. Получили распространение валидизированные на русском языке вопросники по таким разделам, как табакокурение, одышка, БА, ХОБЛ и др. Цель сбора анамнеза и физикального обследования состоит в том, чтобы сформировать актуальные проблемы легочного здоровья обследуемого пациента и наметить план диагностического поиска. Следует учитывать, что у большей части больных патология ОД протекает на фоне сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые болезни, патология со стороны печени, почек, кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, системы крови.

Среди многообразных диагностических методов в РМ заметное место отводится клинической микробиологии, вирусологии и микологии. В современной практике врачи сталкива-



ются с больными, у которых возбудители резистентны к значительной группе противомикробных средств, с другой стороны, микробиологическое исследование позволяет ставить этиологический диагноз. Однако у значительной части больных верифицировать возбудитель заболевания не удается, даже применив самые современные методы диагностики. Врачам рекомендуется быть предельно внимательными к больным, у которых инфекционное заболевание легких протекает атипично. Практически ежегодно описываются новые инфекционные заболевания, органом-мишенью которых чаще всего бывает респираторный тракт. Генеральный директор ВОЗ Маргарет Чен стала известной миру после того, как локализовала вспышку атипичной пневмонии (SARS) в Гонконге. Она предположила, что причиной эпидемии пневмонии стал необычный возбудитель, которым оказался новый коронавирус. Врачи США, Мексики и других стран очень быстро диагностировали нового возбудителя при пандемии свиного гриппа в 2009—2010 гг. Современные требования к врачам по вопросам микробиологии, вирусологии и микологии достаточно высоки. Эта область динамично развивается, достаточно привести примеры относительно резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к существующим химиотерапевтическим препаратам.

Для пациентов с заболеваниями органов грудной клетки к обязательным относятся радиологические методы обследования. Требования к знаниям клинической рентгенологии достаточно высоки. Врач-пульмонолог должен уметь диагностировать инфекционные, неопластические заболевания, оценивать рентгенологическую картину органов грудной клетки при таких неотложных состояниях, как пневмоторакс, отек легких, астматический статус, РДС. В последние годы значительно улучшился процесс выявляемости РЛ на ранних этапах его развития. Существенно трансформировалась диагностика идиопатического легочного фиброза. Особенно продуктивным оказалось объединение клинициста, морфолога и специалиста по имидж-диагностике. Этот творческий союз позволил существенно модифицировать клинические рекомендации по идиопатическому легочному фиброзу, альвеолярному протеинозу, РЛ, бронхоэктазии и другим легочным заболеваниям. Серьезным шагом вперед стало объе-

динение компьютерной и позитронно-эмиссионной компьютерной томографии. Это позволило улучшить качество диагностики РЛ и его стадийности, что сказалось на эффективности лечения и увеличило продолжительность жизни больных. В программы РМ обязательным разделом входит клиническая имидж-диагностика.

Ультрасонография — метод, активно применяемый в диагностике определенных легочных заболеваний. Он оказался высокочувствительным при исследовании плевральной полости, особенно в ситуациях, когда в ней депонируется жидкость. Ультразвук позволяет не только констатировать наличие жидкости в плевральной полости, но и устанавливать природу этого выпота (транссудат или экссудат), а также осуществлять направленную пункцию плевральной полости с целью его эвакуации. Ультразвуковой метод существенно расширил диагностические возможности в постановке диагноза легочной гипертензии и эффективного мониторинга давления в системе легочной артерии. В последние годы широкое применение получило ультразвуковое исследование, при котором датчик вводится в трахею и крупные бронхи. Метод оказался высокоинформативным в диагностике лимфопролиферативных заболеваний легких; его активно стали использовать при проведении биопсии лимфатических узлов средостения. К сожалению, в России этот метод пока не получил должного распространения.

Радионуклидные методы исследования продолжают сохранять свою актуальность. Они применяются в основном для диагностики эмболий в системе легочной артерии, установления нарушения вентиляции и перфузии легочной ткани. Однако следует подчеркнуть, что современные методы имидж-диагностики обладают существенными преимуществами.

Широкое диагностическое применение получила бронхоскопия. В программе Европейского респираторного общества предусматривается, что специалист по респираторным заболеваниям должен владеть диагностической и лечебной бронхоскопией. Западные специалисты широко прибегают к проведению диагностического лаважа, различных биопсий. Перспективно сочетание бронхоскопии и ультразвукового исследования средостения. К обязательным навыкам врача относится аутофлуоресценция, к которой прибегают при диагностике РЛ *in situ*.

Большие перспективы связывают с применением альвеолярной бронхоскопии. Возможно, в ближайшее время этот метод позволит выявлять фиброзирующие процессы на самых ранних этапах тяжелых форм легочной патологии. Лечебная бронхоскопия связана с внедрением лазерных и фотодинамических технологий.

Большим достижением современной пульмонологии является широкое внедрение плевроскопии. Она вошла в современные протоколы ведения больных с подозрением на злокачественную природу плеврита, поэтому плевроскопия применяется у пациентов с раком легкого, молочной железы, желудка, мезотелиомой и другими новообразованиями. Так, при плевроскопии можно осуществлять пудраж плевральной полости тальком или использовать другие средства, способные вызывать адгезивный процесс. В последние годы накапливается клинический опыт применения плевроскопии для хирургических вмешательств при лечении буллезной эмфиземы легких, метастазах в плевру и др.

При подготовке врача-пульмонолога обращается внимание на хорошие навыки проведения функциональных проб, с помощью которых оцениваются вентиляционная функция легких, диффузионная способность легочной ткани, газообменная функция и механика дыхания. Важное место в диагностических программах больных пульмонологического профиля занимает велоэргоспирометрия, к которой прибегают для оценки анаэробного порога. В ежедневной практике врач-пульмонолог должен применять спирометрию как скрининговый тест, а также с целью мониторинга функционального состояния ОД. Спирометрия также широко применяется при проведении фармакологических проб, что входит в диагностические алгоритмы обструктивных заболеваний ОД. Врач-пульмонолог обучает больного самоконтролю и мониторингу функциональных возможностей по данным пиковой скорости выдоха.

Исследованию анаэробного порога придается особое место в построении функционального диагноза. Обычно врачи специально обучаются проведению этой диагностической процедуры. Точка анаэробного порога используется врачом не только для того, чтобы определить, при каком уровне энергозатрат человек переходит с аэробного на анаэробный путь метаболизма, но и с целью дифференциальной диагностики сердечной и легочной недостаточности.

С помощью этих параметров устанавливаются толерантность к физической нагрузке и наконец определяют степень нетрудоспособности, что важно при экспертизе нетрудоспособности. Современные требования к врачу по разделу клинической респираторной физиологии достаточно высоки: должен владеть практическими навыками и осуществлять все диагностические процедуры самостоятельно. Европейский комитет по образованию врача, работающего с больными пульмонологического профиля, также рекомендовал освоение навыков проведения эхокардиографического исследования, т. к. в его практике значительный удельный вес приходится на больных легочной гипертензией и ему часто приходится проводить дифференциальный диагноз между сердечной и легочной недостаточностью. Среди современного контингента больных значительная часть страдает нарушением дыхания во время сна. Эти пациенты могут наблюдаться кардиологами, неврологами, эндокринологами и врачами других специальностей. Функцию врача-эксперта берет на себя специалист по РМ. SYLLABUS включает специальный раздел по медицине сна и нарушению дыхания в ночной период, методам респираторной поддержки больных с высоким индексом апноэ. Для успешного прохождения экзамена в структуре Европейского респираторного общества необходимо иметь хорошие знания по этому разделу, владеть навыками полисомнографического исследования и методом неинвазивной вентиляции легких.

Клинический раздел занимает центральное место в подготовке врача-пульмонолога. SYLLABUS построена таким образом, чтобы унифицировать определенные разделы пульмонологии.

Врач-пульмонолог должен в совершенстве владеть сбором анамнеза пациента. Анализ жалоб пульмонологических больных при поступлении на стационарное лечение показал, что ведущими являются три: боль, одышка, общая усталость. Симптом одышки встречается, конечно, не только при легочных заболеваниях, но целенаправленный диагностический поиск его природы чаще всего делает пульмонолог: он оценивает одышку по аналоговой шкале Борга, устанавливает степень ее выраженности и интерпретирует «язык одышки», намечает диагностический алгоритм. Легочных жа-

лоб немного, но поражает многообразие их проявлений. Достаточно привести разнообразную картину кашля, боли в грудной клетке.

Среди заболеваний дыхательных путей наиболее распространенными остаются острые вирусные инфекционные. Среди их наиболее частых возбудителей числятся адено-, коронавирусы, вирусы гриппа и др. Клиническая картина острого инфекционного вирусного заболевания во многом зависит от природы вируса. В качестве примеров можно привести мутацию коронавируса, эпидемические вспышки атипичной пневмонии (SARS), вспышку пневмонии, вызванную аденовирусом среди военнослужащих США в Ираке. Все это требует включения вопросов клинической вирусологии в подготовку врача-пульмонолога.

В клинической практике пульмонолога наиболее обширную группу представляют больные пневмонией. В России пневмонию ежегодно переносят около 1,5 млн человек, но диагноз своевременно ставят только 400 тыс. пациентов. Необходимо различать внебольничные и нозокомиальные пневмонии, стремиться к постановке этиологического диагноза. Наиболее частые возбудители пневмонии — это *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, а также *Legionella*. Низкий уровень диагностики пневмонии — одна из причин высокой смертности, особенно в группе тяжелого течения. Среди тяжелых больных пневмонией смертность превышает 10%, а при нозокомиальных пневмониях она еще выше — 20% и более. Особые трудности возникают при лечении больных пневмониями, возбудителями которых являются синегнойная палочка, сибирская язва и другие агрессивные патогены. Тактика ведения этой категории пациентов требует высокого уровня компетенции врача, способного назначать соответствующее лечение. Среди осложнений пневмонии необходимо как можно раньше диагностировать такие грозные осложнения, как эмпиема плевры, абсцесс легкого. В России было несколько эпидемических вспышек пневмонии, вызванных легионеллезной инфекцией; последняя была в Свердловской области (г. Верхняя Пышма, 2009). Работа врача-пульмонолога в условиях пандемий и эпидемий становится особенно ответственной, т. к. ранняя диагностика и выбор адекватных методов лечения оказывают существенное влияние на исход пандемии и эпидемии острых вирусных или бактериальных инфекций.

Экзаменационная сессия российских врачей по программе HERMES выявила недостаточность их знаний в области туберкулеза. Это касалось выбора терапии, особенно при лечении латентных форм и туберкулеза на фоне иммунодефицитных состояний. Международные рекомендации Европейского и Американского респираторных обществ, одобренные ВОЗ, существенно отличаются от Российских национальных рекомендаций. Большие сложности в российской аудитории вызывают вопросы немикобактериального туберкулеза; реально в стране отсутствуют специалисты по данной проблематике. В условиях продолжающейся эпидемии туберкулеза в России врачи должны стремиться к повышению знаний по этой теме, исходить из того, что ежегодно информация о ней обновляется на 20% и более. Так, в течение 2012 г. появились сообщения о возникновении колонизации *Mycobacterium malmoense* у больных ХОБЛ под влиянием ингаляционной терапии глюкокортикостероидами.

Микологическая пульмонология является другой трудной областью при подготовке врачей по специальности РМ. Грибы играют значительную большую роль в формировании хронических и острых инфекционных заболеваний дыхательных путей, чем мы это представляем. Трансплантация легких, которая стала успешно развиваться в России в последние годы, очень остро поставила вопрос о грибковой колонизации донорского легкого в условиях иммуносупрессивной терапии. В программе HERMES микологическая часть составляет около 10% вопросов. В условиях роста числа пациентов с дефицитом иммунного ответа растет и число больных с колонизацией, даже инвазией грибов в дыхательных путях. Паразитарные заболевания легких требуют специальной подготовки врачей, работающих в соответствующих эндемических зонах. На Дальнем Востоке России распространение получил парагонимус, который мигрирует через легочную ткань и является причиной развития эозинофильных легочных инфильтратов. Врачи должны быть более внимательными при диагностике большой группы паразитарных заболеваний: малярии, токсоплазмоза, аскаридоза, стронгилоидоза, трихиноза, эхинококкоза и др. При Институте тропической медицины в России проводится специальный курс. Полный курс по паразитарным

заболеваниям изложен в Интернете ([www.medicalstudent.org](http://www.medicalstudent.org)).

Большое внимание в подготовке врача-пульмонолога уделяется БА. При подготовке по этой теме врачам необходимо не ориентироваться на оригинальные авторские классификации, а оперировать данными, изложенными в международных документах.

ХОБЛ является одной из самых распространенных патологий бронхолегочной системы у взрослого человека. За последние годы достигнут значительный прогресс в трактовке ХОБЛ. Ежегодно появляется новая информация, касающаяся классификации и новых методов лечения ХОБЛ. В сегодняшней интерпретации большое значение придается сопутствующим ХОБЛ заболеваниям, а также обострению болезни. При развитии ХОБЛ большая роль отводится такому агрессивному фактору риска, как табакокурение. Современные требования к знаниям врача по табакокурению включают постановку диагноза, основанного на определении стажа и интенсивности курения, степени никотиновой и наркотической зависимости. На врача-пульмонолога возлагается организация борьбы с табакокурением.

Муковисцидоз является специфичной областью знаний в медицинской практике врача. На специалиста по РМ возлагаются основные задачи диагностики многообразных форм этого генетического заболевания. Генотипирование болезни, естественно, проводится в медико-генетических лабораториях, но ведение больного и установление сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, фиброз печени, остеопороз, БА, туберкулез и др., которые могут проявляться у больного муковисцидозом, осуществляется врачом-пульмонологом. В России достигнуты значительные положительные результаты в ведении больных муковисцидозом; достаточно указать на тот факт, что продолжительность жизни взрослых больных увеличилась на 20 лет и в среднем по Московскому региону достигает 40 лет и более. В России успешно осуществлена легочная трансплантация больным с муковисцидозом. Согласно официальным документам МЗ РФ, пациенты с муковисцидозом находятся в поле зрения врача-пульмонолога. Муковисцидоз включен в число редких заболеваний, больные которыми поддерживаются на государственном уровне. Все это обязывает врача-пульмонолога проходить специальную подготовку по муковисцидозу.

Среди современного контингента больных значительную часть составляют пациенты с бронхоэктазией. Такая высокая выявляемость бронхоэктазии в первую очередь связана с широким внедрением компьютерной томографии в повседневную клиническую практику. Современная классификация бронхоэктазии подразумевает выделение варикозно расширенных стенок бронхов, кистозную дегенерацию и начальные формы болезни. Впервые в истории изучения бронхоэктазии установлены критерии их диагностики, чему также способствовало внедрение методов имидж-диагностики. При дифференциальной диагностике необходимо исключить муковисцидоз, первичную цилиарную недостаточность, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, туберкулез и многие другие заболевания ОД.

В сферу компетенции врача-пульмонолога входят и заболевания верхнего отдела респираторного тракта. Необходимо ориентироваться на международные рекомендации по синуситам, тонзиллитам, хроническим ларинготрахеитам. Особую группу больных составляют пациенты с дискинезией трахеи. Она часто диагностируется у лиц, подверженных ингаляционной терапии кортикостероидами. Следует помнить и об опухолевых заболеваниях трахеи. Большие трудности представляет терапия пациентов с локальной инфекцией в гайморовых пазухах, которая трудно поддается консервативному лечению. Это создает фон для частых рецидивов инфекционного процесса в нижних отделах дыхательных путей. Очень часто в практике врача-пульмонолога встречаются больные с сочетанием аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке носа (ринит) и БА.

РЛ — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Существенные изменения претерпели наши представления о генетических факторах его развития. В последние годы возникла необходимость использовать информацию, получаемую при проведении иммуногенетического исследования раковой клетки. Диагноз РЛ должен базироваться на классификации TNM с указанием стадии процесса, морфологической картины и данных генотипирования опухоли. В деятельность врача-пульмонолога должны входить повышение качества диагностики РЛ, его более раннее выявление, подготовка больного к комбинированной тера-



пии (хирургическая операция, радиологическое лечение и химиотерапия).

С большими трудностями связана диагностика лимфомы легких, лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных опухолей легких, которые рассматриваются как редкие болезни. Среди них выделяют лимфому, связанную со слизистой оболочкой и лимфоассоциированной легочной тканью, лимфоидный гранулематоз, амилоидоз, неамилоидные моноклональные пневмопатии, а также разнообразные формы карциноида, пневмобластома, паренхиматозная саркома легких и некоторые др. Как правило, при постановке диагноза формируется команда специалистов, которая может состоять из хирурга, специалиста по имидж-диагностике, морфолога и эндоскописта. На последующих этапах ведения этой категории больных могут включаться радиологи, химиотерапевты, возможно и участие врачей других специальностей, но перед врачом-пульмонологом стоит задача организации всего диагностического и лечебного цикла. Следует подчеркнуть, что лимфопролиферативные заболевания ОД относятся к одной из наиболее сложных областей медицины.

Диагностические трудности возникают и при ведении больных с метастазами в легкие. Проведение дифференциального диагноза между опухолью легких и метастатическим поражением респираторной системы требует высокого уровня компетенции врача. Пульмонологу рекомендуется сформировать «гибридную» бригаду специалистов и вести совместно с ними диагностический поиск, чтобы установить исходную локализацию опухоли. Наиболее часто в легкие метастазирует рак желудка и рак молочной железы. В клиническую практику пришли новые методы молекулярной и иммуногистохимической диагностики, внедрены новые протоколы имидж-диагностики. Активно разрабатываются новые подходы к лечению больных с метастазами в легкие: абляция, мультимодальная терапия и др.

Врачи-пульмонологи должны уметь диагностировать и доброкачественные опухоли: папиллому, аденому, склерозирующую гемангиому, гамартому, внутривегеточную менингиому. Перечисленные доброкачественные опухоли обычно редко встречаются в клинической практике.

Тромбоэмболия в системе легочной артерии является клинической проблемой, которой за-

нимаются врачи разных специальностей: реаниматологи, сосудистые хирурги, кардиологи, пульмонологи. С развитием синдрома легочной гипертензии, особенно при таком осложнении, как легочное сердце, роль врача-пульмонолога возрастает. При подготовке врачей по данному разделу рекомендуется ориентироваться на международные рекомендации по тромбоэмболии и легочной гипертензии. Большие успехи достигнуты в лечении больных легочной гипертензией. Существующая классификация позволяет персонализировать лечебную программу пациентов. МЗ РФ приняло решение об обеспечении больных легочной гипертензией лекарственными средствами группы блокаторов эндотелиновых рецепторов.

Другой сложной областью внутренней медицины являются болезни, относящиеся к группе легочных васкулитов; их подразделяют на первичные и вторичные. О вторичных васкулитах говорится в тех случаях, когда они возникают на фоне системного заболевания: системной красной волчанки, ревматоидного полиартрита, антифосфолипидного синдрома. Особую группу представляют вторичные васкулиты, возникающие при лекарственном повреждении легочной ткани. В последние годы этому разделу РМ уделяется пристальное внимание. В клиническую практику пришли новые лекарственные средства: моноклональные антитела, разнообразные по химической структуре соединения, оказывающие антинеопластический эффект. Лекарственные повреждения легочной ткани становятся одной из ведущих причин в структуре причин смертности. Знания по этой проблеме обновляются очень быстро, поэтому принцип непрерывного образования особенно применим к этой области медицины. Первичные васкулиты — гранулематоз Вегенера, синдром Чардж—Страусс, микроскопический полиангиит — хорошо охарактеризованы, и от врача-пульмонолога требуется их ранняя диагностика. Поздняя диагностика приводит к развитию резистентных к терапии форм болезни, что и является причиной преждевременной смерти больных.

Врачи-пульмонологи вовлечены в ведение больных с отеком легких, РДС. Необходимо владеть навыками дифференциальной диагностики кардиогенного и некардиогенного отека легких, т. к. от правильного диагноза зависит эффективность проводимой терапии. В послед-

ние годы значительно расширились наши представления об РДС. В период последней пандемии гриппа мировое сообщество врачей широко обсуждало через Интернет вопросы раннего диагноза повреждения легких при начальных стадиях РДС. Был широко применен относительно новый метод респираторной поддержки — экстракорпоральная мембранозная оксигенация, оказавшаяся эффективным методом в борьбе с резистентной формой тканевой гипоксемии. Знаниям и навыкам в области интенсивной пульмонологии придается большое значение, и вопросы по этому разделу входят в структуру SYLLABUS.

Особый раздел РМ посвящен инфильтративным и интерстициальным заболеваниям легких. Врач-пульмонолог участвует в постановке таких диагнозов, как идиопатический интерстициальный фиброз легких, неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония, респираторный бронхолит с десквамативной интерстициальной пневмонией, криптогенная организующая пневмония и лимфоцитарная интерстициальная пневмония. Это сложная группа больных, часто имеющих инвалидизирующие формы заболевания, для которых характерна прогрессирующая дыхательная недостаточность. Обычно в диагностическом процессе участвуют рентгенолог, морфолог и пульмонолог. После постановки диагноза лечебная программа и наблюдение осуществляются врачом-пульмологом. Обсуждаемая патология легких относится к числу идиопатических заболеваний. В России накоплен положительный опыт по трансплантации легких больным с идиопатическим легочным фиброзом.

Относительно близка тема поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Следует отметить, что характер поражения легочной ткани и плевры существенно различается в зависимости от вида системного заболевания. Так, существуют понятия «ревматоидное легкое», «пневмонит при системной красной волчанке», «легочная гипертензия при склеродермии» и т. д. Сложным вопросом остается не только характер поражения легочной ткани при том или ином заболевании соединительной ткани, но и реакция на лекарственные средства, которые получает эта категория больных. В клинической практике часто можно наблюдать поражение легких при на-

значении метотрексата больным ревматоидным полиартритом.

Значительную группу составляют больные саркоидозом, которых в настоящее время в России ведут врачи-пульмонологи. Необходимо исходить из принципа, что саркоидоз является системным заболеванием, при котором локализация гранулем может быть не только в легочной ткани, но и в сердечной мышце, костной ткани, мозге и других органах. От врача-пульмонолога требуется широкая клиническая подготовка, чтобы назначать эффективное лечение больному саркоидозом, осуществлять динамическое наблюдение за его состоянием, обеспечивать профилактические мероприятия по нежелательным побочным реакциям на проводимую медикаментозную терапию.

Лимфангиолейомиоматоз и туберозный склероз являются болезнями, требующими участия врача-пульмонолога. Научные исследования последних лет позволили генотипировать лимфангиолейомиоматоз и на генетическом уровне проводить дифференциальный диагноз с туберозным склерозом.

В России накоплен первый опыт по лечению этой категории больных с помощью иммуносупрессоров, а также успешно проведена двусторонняя трансплантация легких. В РМ различают разные формы поражения легких при их инфильтрации эозинофилами. Перед врачом-пульмологом стоит задача провести дифференциальный диагноз между острой и хронической эозинофильной пневмонией. Следует исходить из того, что это разные по этиологии, клинической картине и методам лечения заболевания.

Областью интересов врача-пульмонолога являются и профессиональные болезни ОД. Среди этой многообразной по клиническим проявлениям группы заболеваний выделяют профессиональную БА, пневмокониозы, асбестоз и некоторые др. Врач-пульмонолог должен владеть диагностическим алгоритмом, т. к. выделение разных форм профессиональной БА имеет большое значение для решения вопроса о месте работы пациента и методах медикаментозного лечения. Пневмокониоз распространен среди шахтеров, строительных рабочих, рабочих агропромышленного комплекса. Необходимо отметить, что по производству асбеста Россия занимает лидирующее место в мире, и можно предположить, что профессиональные забо-

левания легких и плевры должны часто выявляться среди рабочих этих предприятий. Однако следует констатировать, что уровень диагностики заболевания достаточно низок. Современные требования к врачу-пульмонологу включают новую диагностическую программу по раннему выявлению профессиональных заболеваний ОД. Гиперчувствительные пневмониты встречаются среди лиц, занятых в агропромышленном комплексе, но могут быть и спорадические случаи. Основным клиническим проявлением является одышка и значительное снижение диффузионной способности легких, что отражает наличие альвеолита. К наиболее частым причинам гиперчувствительной реакции относятся *Klebsiella*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillum*, *Cladosporium*, *Alternaria*, а также нетуберкулезные микобактерии, белки животного происхождения. Описаны эпидемические вспышки среди работников ферм, зоопарков и ботанических садов. Перед врачом-пульмонологом стоит конкретная задача — осуществить диагностический поиск у пациента, ведущей жалобой которого является одышка. Сниженная диффузионная способность легких и характерные изменения на компьютерной томограмме органов грудной клетки дают основание заподозрить гиперчувствительную пневмонию.

Обширной областью РМ являются болезни плевры. Перед врачом-пульмонологом часто стоит задача дифференциальной диагностики между транссудатом и экссудатом. Необходимо пользоваться критериями Лайта, имеющими высокий уровень специфичности и чувствительности в решении вопроса о природе плевральной жидкости. Это позволяет принимать правильное решение о наличии эмпиемы плевры и выборе метода лечения. Неопластические процессы плевры относятся к области сложных диагностических задач, но в настоящее время они решаются при помощи видеоторакоскопической техники. Значительная группа как легочных, так и внелегочных болезней может приво-

дить к развитию пневмо-, хило-, гемо- и фиброторакса. В современные программы по подготовке врачей-пульмонологов включены разделы по биотерроризму. Врачам рекомендуется знать основные клинические проявления сибирской язвы, чумы, туляремии, ботулизма и ряда других особо опасных инфекционных заболеваний; они должны четко представлять организационные мероприятия по оказанию помощи пострадавшим вследствие биотерроризма.

Особое место занимает трансплантация легких. В настоящее время выработаны международные рекомендации по ее проведению в зависимости от основного легочного заболевания. Так, при первичной легочной гипертензии показана билатеральная трансплантация или трансплантация комплекса «сердце—легкие», в то время как при ХОБЛ возможно проведение односторонней трансплантации; при муковисцидозе показана только двусторонняя трансплантация легких и т. д. На врача-пульмонолога ложится диагностика, включение пациента в лист ожидания, непосредственная подготовка больного к трансплантации, последующие наблюдение и лечение.

В полном объеме с программами SYLLABUS и CURRICULUM по РМ читатель может ознакомиться на сайтах Российского ([pulmonology.ru](http://pulmonology.ru)) и Европейского ([ersnet.org](http://ersnet.org), HERMES) респираторных обществ.

#### **CURRENT MODEL OF PULMONOLOGIST SPECIALTY**

**A. G. Chuchalin**

*The lecture presents the outlines of the pulmonologist specialty. The main purpose of the lecture is representation of fundamental principles of SYLLABUS program for respiratory medicine developed by the European Respiratory Society for helping young pulmonologists basing on the modern requirements for this specialty. Knowledge of pulmonologist can be divided into three broad areas. The first part of the program for respiratory medicine is based on the scientific principles presentation, the second part includes the main diagnostic methods, and the third one — clinical pulmonology — is the most extensive section.*

**Key words:** pulmonologist, respiratory medicine, respiratory diseases.



Н. В. КУДРА

## РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ РЕАГЕНТОВ ТРОМБОПЛАСТИНА И ПРИМЕНЕНИЕ ИХ В ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Оценка результатов определения международного нормализованного отношения (МНО) и содержания фибриногена разработанными диагностическими реагентами тромбoplastина.

**Материал и методы.** Материалом служили образцы диагностических реагентов, полученные из различных источников биологического сырья (кадаверный мозг, мозг кролика, плацента человека); 40 образцов плазмы пациентов, получавших длительное время непрямые антикоагулянты в гипокоагуляционных дозах; 20 образцов плазмы кадровых доноров, не имеющих нарушений гемостаза; образцы плазмы пациентов с низким и высоким содержанием фибриногена и активностью факторов протромбинового комплекса в следующих диапазонах: 0—20%; 20—40%; 40—60%; 60% и более. Использовали коагулометрические методы исследования.

**Результаты.** Различия при определении значений МНО реагентами тромбoplastина незначительны и находятся в пределах допустимой погрешности измерений (менее 2%) при регистрации протромбинового времени. Данные различия характеризуются как незначительные. Сравнительные характеристики разработанных реагентов тромбoplastина с референтным образцом позволяют с высокой степенью достоверности использовать их для определения МНО у пациентов, находящихся на лечении варфарином, и у пациентов с низким и высоким содержанием фибриногена.

**Заключение.** Разработанные стандартизированные реагенты на основе тканевого тромбoplastина из плацентарной и мозговой ткани человека позволяют с высокой степенью достоверности использовать их для определения МНО в плазме пациентов, проходящих лечение непрямыми антикоагулянтами, и для определения содержания фибриногена; диагностические реагенты тромбoplastина из мозга кролика позволяют с высокой степенью достоверности применять их только для определения МНО при регистрации протромбинового времени на коагулометрах с оптическим и механическим способами детекции.

**Ключевые слова:** тромбoplastин, протромбиновое время, концентрация фибриногена, чувствительность, международное нормализованное отношение, антикоагулянты непрямого механизма действия, международный индекс чувствительности.

Для выявления нарушений свертывания крови и контроля за адекватностью антикоагулянтной терапии очень важны точность определения протромбинового времени (ПВ) и форма представления полученного результата. В качестве лучшего способа представления результата во многих европейских странах используют процент активности факторов протромбинового комплекса [1—3]. Предлагаемая система представления результатов измерения ПВ решила проблемы, связанные с использованием тромбoplastинов различной активности.

Однако этот метод не устранил влияние на результат измерения такого артефакта, как чувствительность реагента тромбoplastина из различных источников сырья к врожденному или приобретенному, в том числе связанному с применением лекарственных средств, дефициту факторов протромбинового комплекса. Кроме того, на конечный результат оказывают определенное влияние различная степень разведения фибриногена и уровень активности фактора V, которые являются нормальными у пациентов, длительно получающих антикоагулянты с непрямым механизмом действия. Использование различных растворов для разведения калибровочной плазмы, а также той или иной математической модели для вычисления результата [4, 5] также вносят определенный вклад в интерпретацию степени нарушений свертывания и влияют на терапевтическое решение. Применение коммерческих тромбoplastинов с различной чувствительностью и отсутствие единого методологического подхода к выполнению анализа и процедуре перерасчета конечного результата привели к нарушению системы, предполагавшей единую стандартизацию исследований и унификацию представления лабораторных данных [6, 7].

Решению данной проблемы способствовали исследования R. Biggs, K. W. E. Denson и L. Poller [8—10], которые рекомендовали хронометрический результат определения протромбинового времени выражать в виде международного нормализованного отношения (МНО). Авторы предложили рассчитывать МНО с помощью международного индекса чувствительности (МИЧ), учитывающего чувствительность и актив-



ность каждого нового вида коммерческого тромбопластина [11]. Величину этого коэффициента определяют математически (графический или аналитический способы вычисления). Для этого при стандартизации тромбопластина сравнивают активность предлагаемого реагента с активностью тромбопластина, признанного международным эталоном.

Наряду с ПВ Квика в число основных коагуляционных тестов, обязательных для выполнения практически всем пациентам, входит определение содержания фибриногена. Важность этого показателя определяют 2 фактора. Во-первых, увеличение содержания фибриногена — фактор риска венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда, по значимости сопоставимый с гиперхолестеринемией [12]. Во-вторых, фибриноген — белок острой фазы воспаления, поэтому в ряде случаев необходимо наблюдение за его динамикой. Чрезмерное содержание в крови коагулируемого тромбином фибриногена может привести к тромбозу, а дефицит — к кровотечениям [13, 14]. Низкий уровень фибриногена может указывать на системную активацию свертывания крови (диссеминированная внутрисосудистая коагуляция — ДВС-синдром), при которой скорость потребления факторов свертывания выше, чем скорость их синтеза [15]. Минимальный уровень коагулируемого тромбином фибриногена, необходимый для нормального формирования сгустка, составляет 0,5—0,6 г/л [16, 17].

По мнению многих исследователей [8, 9, 11], диагностические реагенты тромбопластина должны обладать активностью 11—14 с, а величина МИЧ должна быть 1,0—1,2. Такие оптимальные параметры определяют возможность использования реагента для оценки коагуляционного статуса у пациентов любого профиля и возраста независимо от проводимого лечения.

Цель настоящего исследования — оценить результаты определения МНО и содержания фибриногена диагностическими реагентами тромбопластина, разработанными в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

### Материал и методы

Объектом исследования служили образцы реагентов тромбопластина, полученные из различных источников биологического сырья:

— образец № 1 — лиофилизированная смесь тромбопластина с кальцием, приготовленная из плаценты человека;

— образец № 2 — лиофилизированная смесь тромбопластина с кальцием, приготовленная из кадаверного мозга человека;

— образец № 3 — лиофилизированная смесь тромбопластина с кальцием, приготовленная из мозга кролика.

В качестве референтного образца использовали реагент тромбопластина «Thromborel S» производства фирмы «Behring» с МИЧ 1,04—1,05.

Для расчета МИЧ путем регистрации ПВ Квика и вычисления протромбинового отношения (ПО) использовали образцы стабилизированной цитратной плазмы 40 пациентов, получавших длительное время непрямые антикоагулянты в гипокоагуляционных дозах (МНО 1,0—4,5), и 20 кадровых доноров, не имевших нарушений свертывания крови (МНО 0,85—1,15). Цитратную плазму каждого пациента и донора расфасовали на 3 аликвоты равного объема — по 750 мкл (обучающая выборка), заморозили и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 2—3 нед до дня выполнения исследований. На одних и тех же образцах плазмы параллельно определяли ПВ и ПО с использованием референтного и исследуемых образцов реагентов тромбопластина. Для принятия решения о возможности использования разработанных реагентов в практической работе клинико-диагностических лабораторий учреждений здравоохранения с целью определения МНО и концентрации фибриногена на фоне антикоагулянтной терапии перечисленные параметры определили на образцах плазмы 120 пациентов (экзаменационная выборка). Для исследования отбирали образцы плазмы пациентов с низким и высоким содержанием фибриногена и активностью факторов протромбинового комплекса в следующих диапазонах: 0—20%; 20—40%; 40—60%; 60% и более. В качестве контрольного материала в обоих стендовых опытах использовали контрольную нормальную плазму производства «International Laboratory» (США). Показатели ПВ, ПО и содержание фибриногена регистрировали с использованием разработанных реагентов тромбопластина на гемоккоагулометре «CGL 2110» («Solar», Республика Беларусь). Измерение ПВ и содержания фибриногена выполняли в режиме одновременной регистрации ПВ и уровня фибриногена на основе турбидиметрического метода детекции.

Для статистической обработки данных использовали программу STATISTICA 6.0, метод непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Различия между группами считали достоверными при  $P < 0,01$ , сходство между группами — при  $P > 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

МИЧ рассчитывали двумя способами: графическим и аналитическим. Графический способ представляет собой выражение значения величины МИЧ через показатель степенной функции. В качестве примера на рис. 1 представлен результат компьютеризированного определения величины МИЧ, выраженный через показатель степенной функции, полученный при регистрации ПВ с использованием образца № 1 реагента тромбопластина (плацента человека).

МИЧ образца № 1 реагента тромбопластина (см. рис. 1) определен как степенной показатель уравнения регрессии, равный 1,06. Аналогично определены МИЧ образцов реагентов тромбопластина № 2 и № 3.

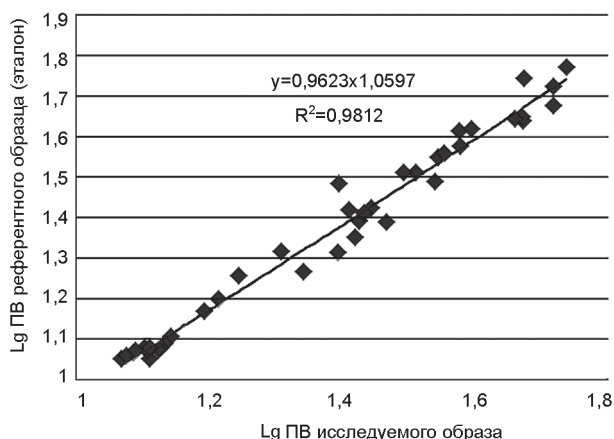


Рис. 1. Определение МИЧ для протромбинового времени образца № 1 реагента тромбопластина

Аналитический способ представляет собой расчет значения величины МИЧ по уравнению первого порядка:  $\lg y = b \lg x + a$  [17]. Преобразовав уравнение первого порядка, мы вывели формулу расчета величины МИЧ:

$$b = a \frac{\lg y}{\lg x},$$

где  $a$  — МИЧ референтного тромбопластина;  
 $y$  — значение ПО с использованием референтного тромбопластина;  
 $x$  — значение ПО с использованием исследуемого образца тромбопластина.

Аналитический способ вычисления представляет собой более упрощенный вариант расчета МИЧ, позволяющий не прибегать к построению графика.

При этом результаты, полученные с использованием обоих способов определения МИЧ, в обучающей выборке практически идентичны (табл. 1).

Результаты определения МНО, полученные в параллельных исследованиях с использованием МИЧ, вычисленного двумя способами, в экзаменационной выборке разработанными реагентами тромбопластина приведены в табл. 2.

Статистическая обработка полученных данных по критерию Вилкоксона показала достоверность различий значений МНО, вычисленного с использованием образцов реагентов тромбопластина с различными значениями МИЧ. Однако данные различия незначительны,

Таблица 1

#### Способы расчета величины МИЧ

Образец реагента	Значение МИЧ	
	аналитическая модель расчета	графическая модель расчета
№ 1 (плацента человека)	1,05	1,06
№ 2 (кадаверный мозг)	1,12	1,13
№ 3 (мозг кролика)	1,18	1,18

Таблица 2

#### Значения МНО, полученные с использованием различных образцов тромбопластина в зависимости от величины МИЧ

Значение МНО			
образец реагента № 1 (плацента человека)		образец реагента № 2 (кадаверный мозг)	
МИЧ 1,05	МИЧ 1,06	МИЧ 1,12	МИЧ 1,13
1,179	1,181	1,182	1,184
1,413	1,417	1,416	1,420
1,692	1,7	1,712	1,716
2,092	2,107	2,098	2,103
2,365	2,384	2,385	2,395
2,981	3,012	2,986	3,019
3,258	3,295	3,255	3,297
3,392	3,431	3,397	3,432
3,972	4,025	3,985	4,022
4,118	4,174	4,126	4,187
4,298	4,358	4,299	4,363
4,591	4,658	4,598	4,661
P=0,000465*		P=0,000546*	

\*Достоверность различий показателей по сравнению с исходным для попарно связанных вариантов,  $P < 0,001$ .

о чем свидетельствует предел допустимой погрешности измерений, значение которого не превышает предел допустимой погрешности прибора (менее 2%) при определении ПВ и вычислении МНО. Погрешность измерения рассчитывали по разности наибольшего и наименьшего значения МНО для каждого образца плазмы пациента. Сопоставимость значений МНО каждого образца плазмы пациента представлена на рис. 2 и 3.

Значения МИЧ, выраженные через показатель степенной функции и рассчитанные по уравнению первого порядка, имеют достоверные различия в пределах допустимой погрешности измерения (менее 2%), что характеризует данные различия как незначимые. Следовательно, для стандартизации диагностических реагентов на основе тканевого тромбoplastина могут быть использованы обе модели расчета.

МИЧ исследуемых образцов реагентов тромбoplastина (плацента человека, кадаверный мозг, мозг кролика) не превышает 1,05—1,20. Такие значения МИЧ свидетельствуют о высокой чувствительности диагностических реагентов тромбoplastина к дефициту факторов протромбинового комплекса. Следовательно, образцы реагентов на основе тромбoplastина соответствуют международным требованиям, предъявляемым к данной категории реагентов относительно МИЧ, и могут быть использованы для

определения ПВ у пациентов, получающих длительное время непрямыми антикоагулянтами в гипокоагуляционных дозах, а также для определения ПВ у пациентов с низким и высоким содержанием фибриногена.

Проведены исследования применения разработанных образцов реагентов тромбoplastина для диагностики дефицита факторов протромбинового комплекса у пациентов, получавших длительное время непрямыми антикоагулянтами (варфарин) в гипокоагуляционных дозах (табл. 3); а также у лиц с различной активностью факторов протромбинового комплекса с низким и высоким содержанием фибриногена (табл. 4) в сравнении с референтным образцом тромбoplastина «Thromborel S» с МИЧ 1,01, являющимся вторичным стандартом (референтный тромбoplastин, аттестованный в соответствии со стандартом ВОЗ).

Наличие нулевой гипотезы свидетельствует об отсутствии различий при определении значения МНО реагентами тромбoplastина с различным показателем МИЧ. Причем все значения МНО, определенные с использованием разработанных образцов, имеют сходство со значениями МНО референтного образца, о чем свидетельствуют значения уровней статистической значимости ( $P > 0,05$ ).

Для исследования содержания фибриногена отобрали образцы плазм пациентов с актив-

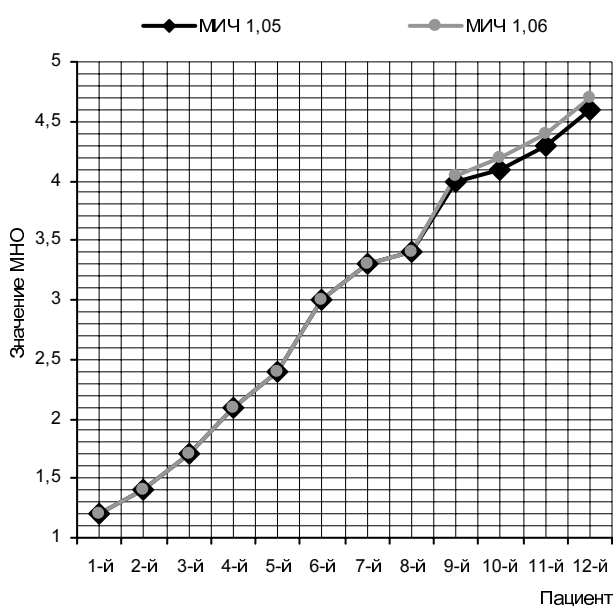


Рис. 2. Результаты определения МНО образца № 1 реагента тромбoplastина

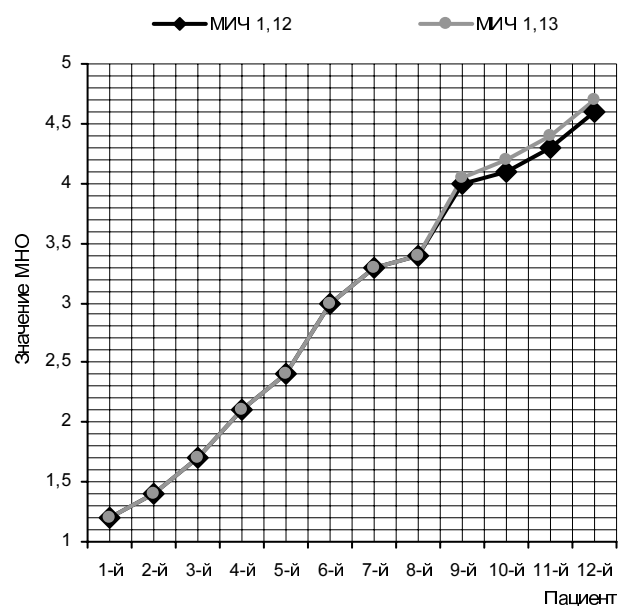


Рис. 3. Результаты расчета МНО образца № 2 реагента тромбoplastина

Таблица 3

## Значения МНО у пациентов, принимающих варфарин

Референтный образец «Thromborel S» (МИЧ 1,01)	Образец № 1 (МИЧ 1,06)	Образец № 2 (МИЧ 1,13)	Образец № 3 (МИЧ 1,18)
1,273	1,256	1,263	1,264
1,435	1,439	1,427	1,437
1,506	1,504	1,498	1,499
1,811	1,807	1,809	1,805
1,943	1,963	1,953	1,961
2,085	2,107	2,089	2,093
2,370	2,373	2,362	2,386
2,615	2,618	2,626	2,617
2,666	2,674	2,651	2,672
2,829	2,832	2,828	2,823
3,319	3,329	3,304	3,313
3,381	3,379	3,395	3,384
3,493	3,488	3,473	3,498
3,728	3,716	3,709	3,713
3,953	3,967	3,946	3,930
	P=0,293384	P=0,111770	P=0,690945

Таблица 4

## Содержание фибриногена у пациентов с различной активностью факторов протромбинового комплекса

Исследуемый образец	Активность факторов протромбинового комплекса, %			
	0—20	20—40	40—60	60 и более
Диапазон содержания фибриногена 0—1,5 г/л (n=10)				
Референтный (МИЧ 1,01)	1,22±0,02	0,58±0,03	0,79±0,03	1,40±0,03
№ 1 (МИЧ 1,06)	1,21±0,03	0,61±0,03	0,81±0,02	1,44±0,02
№ 2 (МИЧ 1,13)	1,25±0,03	0,62±0,02	0,76±0,02	1,38±0,03
№ 3 (МИЧ 1,18)	2,03±0,02*	1,71±0,02*	1,85±0,03*	2,50±0,02*
Диапазон содержания фибриногена 1,5—4,5 г/л (n=10)				
Референтный (МИЧ 1,01)	4,00±0,03	3,57±0,02	3,20±0,02	3,40±0,02
№ 1 (МИЧ 1,06)	3,90±0,02	3,54±0,02	3,23±0,02	3,47±0,03
№ 2 (МИЧ 1,13)	4,13±0,02	3,60±0,03	3,16±0,03	3,35±0,02
№ 3 (МИЧ 1,18)	5,20±0,03**	4,73±0,02**	4,45±0,02**	4,55±0,02**
Диапазон содержания фибриногена 4,6 г/л и более (n=10)				
Референтный (МИЧ 1,01)	5,05±0,02	4,66±0,02	7,70±0,20	6,38±0,02
№ 1 (МИЧ 1,06)	4,99±0,03	4,69±0,03	7,72±0,30	6,33±0,02
№ 2 (МИЧ 1,13)	5,01±0,02	4,70±0,02	7,68±0,20	6,29±0,03
№ 3 (МИЧ 1,18)	6,15±0,03***	5,75±0,03***	8,81±0,20***	7,63±0,03***

\* Достоверность различий показателей по сравнению с референтным образцом тромбoplastина при содержании фибриногена 0—1,5 г/л (P<0,05).

\*\* Достоверность различий показателей по сравнению с референтным образцом тромбoplastина при содержании фибриногена 1,5—4,5 г/л (P<0,05).

\*\*\* Достоверность различий показателей по сравнению с референтным образцом тромбoplastина при содержании фибриногена 4,6 г/л и более (P<0,05).

ностью факторов протромбинового комплекса в следующих диапазонах: 0—20%; 20—40%; 40—60%; 60% и более (см. табл. 4).

Таким образом, все образцы реагентов тромбoplastина могут быть использованы при определении МНО у пациентов с целью контроля за лечением варфарином. Исследования содержания фибриногена на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов со сниженной активностью факторов протромбинового

комплекса показали, что для определения содержания фибриногена у пациентов на фоне приема варфарина целесообразнее использовать образцы реагентов тромбoplastина № 1 (плацента человека) и № 2 (кадаверный мозг человека), применять образец № 3 (мозг кролика) не целесообразно, поскольку реагент завышает значения содержания фибриногена по сравнению с референтным образцом.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Poller L. // *Scand. J. Haematol.*— 1980.— Vol. 37 (Suppl.).— P. 141—144.
2. Beeser H., Fischer J. // *Scand. J. Haematol.* — 1980.— Vol. 24 (Suppl.).— S. 37.— P. 145—149.
3. Goguel A. F., Houbougan L. L., Roussi J. H. // *Scand. J. Haematology.* — 1980.— Vol. 24 (Suppl.).— S. 37.— P. 150—152.
4. Deykin D. // *N. Engl. J. Med.*— 1972.— Vol. 287.— P. 355—361.
5. Kitchen S., Preston F. E. // *Thromb. Haemostas.*— 1996.— Vol. 75.— P. 734—739.
6. Alderson M. R., Poller L., Thomson J. M. // *J. Clin. Pathol.*— 1970.— Vol. 23.— P. 281—285.
7. Van Dijk-Wierda C. A., van den Besselaar A. M. H. P, Loeliger E. A. // *Scand. J. Haematol.*— 1980.— Vol. 24 (Suppl.).— S. 37.— P. 153—155.
8. The International Committee of Thrombosis and Haemostasis; the International Committee for Standards in Hematology // *Thromb. Haemostas.*— 1979.— Vol. 42.— P. 1073—1114.
9. Biggs R., Denson K. W. E. // *Br. Med. J.*— 1967.— Vol. 1.— P. 84—88.
10. Poller L. // *Br. J. Haematol.*— 1969.— Vol. 17.— P. 606.
11. Kirkwood T. B. // *Thromb. Haemostas.*— 1983.— Vol. 49.— P. 238—244.
12. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.*— М., 2002.
13. Баркаган З. С., Момот А. П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.*— М., 2008.
14. Долгов В. В., Свиринов П. В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза.*— Тверь, 2005.
15. Сидельникова В. М., Кирющенко П. А. *Гемостаз и беременность.*— М., 2004.
16. DeLoughery T. G. *Hemostasis and Thrombosis.*— Georgetown, 2004.
17. Дмитриев В. В. *Практическая коагулология.*— Минск, 2004.

Поступила 24.06.13.

### DEVELOPMENT OF DOMESTIC THROMBOPLASTIN REAGENTS AND THEIR APPLICATION IN LABORATORY PRACTICE

N. V. Kudra

**Objective.** Assessment of results defining the international normalized ratio and the fibrinogen contents using the developed diagnostic thromboplastin reagents.

**Materials and methods.** Samples of diagnostic reagents taken from different sources of biological material (cadaver's brain, rabbit's brain, human placenta); 40 samples of plasma of patients receiving indirect anticoagulants in hypocoagulative doses for a long time; 20 samples of personnel donors' plasma their hemostasis demonstrating no violations; plasma samples of patients with low and high fibrinogen content and with the activity of factors of the prothrombin complex within the following ranges: 0—20%; 20—40%; 40—60%; 60% and more. Coagulations methods of research were applied.

**Results.** Differences between the international normalized ratio (INR) values when prothrombin time was determined using the thromboplastin reagents were not considerable and were within limits of the allowed error of measurements (< 2%). The differences were characterized as insignificant. Comparing of the developed thromboplastin reagents with a reference sample allowed using them for controlling the INR values in patients on warfarin treatment and as well as for diagnosis in patients with fibrinogen low or high content.

**Conclusion.** The standardized reagents developed on the basis of thromboplastin from the human placenta and brain tissues allow define the INR in plasma of patients administered indirect anticoagulants and define the fibrinogen content; diagnostic thromboplastin reagents on the basis of rabbit's brain allow define only the INR when the prothrombin time is registered by coagulometers providing both the optical and the mechanic ways of detection.

**Key words:** thromboplastin, prothrombin time, fibrinogen concentration, sensitivity, international normalized ratio, anticoagulants with indirect mechanism of action, international sensitivity index.

**Адрес для корреспонденции:**

Кудра Наталья Викторовна.  
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий.  
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 160;  
сл. тел. (8-017) 289-87-45.



О. В. ЛЫСЕНКО

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Витебский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Определить возможность использования измерения объема и индекса потока эндометрия в диагностике гиперпластических процессов в нем у женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы.** Обследовано 90 женщин репродуктивного возраста. Пациентки разделены на 2 группы в зависимости от гистологического заключения. Основную группу составили 43 женщины с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии, контрольную — 47 пациенток с пролиферативным эндометрием. Всем женщинам произведена трансвагинальная эхография в режиме 2D и УЗИ в режиме 3D энергетического доплера.

**Результаты.** С помощью прикладной программы «Virtual Organ Computeraided AnaLysis» у пациенток обеих групп рассчитывали объем эндометрия, индекс потока матки и эндометрия. Предложен эндометриально-маточный коэффициент потока.

**Заключение.** Определение эндометриально-маточного коэффициента потока позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать гиперпластический процесс эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометрий, гиперплазия, трехмерное ультразвуковое исследование, энергетический доплер.

В последнее десятилетие в практике работы врача акушера-гинеколога появился новый диагностический метод — трехмерное ультразвуковое исследование, роль которого в диагностике гинекологической патологии еще предстоит определить [1—3]. В настоящее время большой интерес представляет применение трехмерной энергетической доплерометрии с вычислением индекса васкуляризации, индекса потока (ИП) и васкуляризационно-поточкового индекса изучаемого органа как в динамике нормального менструального цикла, так и при различной гинекологической патологии. Так, L. Jokubkiene и соавт. исследовали эндометрий и субэндометриальную зону и выявили, что индекс васкуляризации, ИП и васкуляризационно-поточковый индекс у женщин репродуктивного возраста повышаются с середины фолли-

кулярной фазы цикла и снижаются после овуляции [4].

Исследования по изучению перфузии матки и эндометрия в основном посвящены перимено- и постменопаузальному возрасту. Например, G. Opolskiene и соавт. определили, что у женщин с кровотечением в постменопаузальном возрасте индексы васкуляризации и васкуляризационно-поточковый не отличались как при доброкачественных, так и при злокачественных изменениях в эндометрии [5]. К противоположным выводам пришли A. K. Makled и соавт., которые в своих исследованиях доказали, что индекс васкуляризации является достоверным диагностическим критерием рака эндометрия в постменопаузе [6].

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) занимают ведущее место в современной гинекологии, поскольку становятся причиной кровотечений у женщин как репродуктивного, так и перименопаузального возраста [7]. Необходимо отметить, что железистая гиперплазия эндометрия встречается у 6,1% женщин позднего репродуктивного возраста, а аденоматозная гиперплазия эндометрия — у 6,6% [8, 9]. Это особенно актуально, поскольку заболевание ведет к снижению репродуктивного потенциала. Кроме того, наблюдается большое число случаев рецидивирования гиперплазии эндометрия (0,25—64,7%), поэтому ввиду онкоопасности данный факт зачастую становится решающим при выборе гистерэктомии у женщин позднего репродуктивного возраста [8, 10].

В Республике Беларусь до настоящего времени широко использовали гистологическую классификацию ГПЭ, разработанную экспертами ВОЗ в 1975 г. [14] и модифицированную Б. И. Железновым в 1980 г. В соответствии с этой классификацией выделяют: железистые, железисто-фиброзные и фиброзные эндометриальные полипы; железистую, железисто-кистозную очаговую и диффузную гиперплазию эндометрия; атипическую гиперплазию эндометрия или аденоматоз (очаговый или диффузный), включая аденоматозные полипы. В 1994 г. ВОЗ приняла новую, более упрощенную классификацию гиперплазии эндометрия, предложенную R. J. Kurman и H. J. Norris [15—17]. Согласно этой классификации, гиперплазию эндометрия разде-

ляют на простую и сложную (комплексная), без атипии и с атипией. Простая гиперплазия эндометрия без атипии соответствует железисто-кистозной гиперплазии в ранее применявшейся классификации. При этом состоянии железы расширены, могут образовывать кисты, изви-тость практически отсутствует, количество же-лез увеличено, однако они не образуют скопле-ния, клеточный атипизм отсутствует [18—20]. Основное отличие гиперплазии эндометрия без атипии от атипической состоит в том, что наря-ду со структурными изменениями желез при ати-пической гиперплазии наблюдается клеточная и ядерная атипия. Многие авторы не видят раз-ницы между типичной железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, поскольку кистозное расширение желез не является спе-цифическим признаком [21]. В настоящее время белорусские патоморфологи при гистологиче-ском исследовании эндометрия широко исполь-зуют классификацию ВОЗ 1995 г.

К сожалению, в последнее время ультразву-ковое исследование стали использовать как скрининговый метод диагностики ГПЭ, несмот-ря на то что относительно патологии эндомет-рия не разработаны универсальные программы скрининга, отвечающие рекомендациям ВОЗ, предъявляемым к скринингу. По данным различ-ных авторов, чувствительность и специфич-ность трансвагинального ультразвукового вы-явления патологии эндометрия колеблется в широких пределах. Например, по данным А. Н. Стрижакова и А. И. Давыдова, точность ультразвуковой диагностики гиперпластических процессов эндометрия составляет 68,5% [22]. Соответственно, ложноположительные резуль-таты рутинной двухмерной эхографии являют-ся причиной большого числа необоснованных внутриматочных вмешательств, что особенно нежелательно в репродуктивном возрасте, чем в пери- и постменопаузальном возрасте, когда стоит вопрос о реализации репродуктивной функции. Поэтому поиск путей улучшения ультразвуковой диагностики гиперпластических процессов эндометрия с использованием трех-мерной эхографии у пациенток репродуктивно-го возраста побудил к проведению данного ис-следования.

Цель данной работы — определить возмож-ность использования измерения объема эндо-метрия и индекса потока эндометрия в диагно-стике ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 90 женщин репродуктивного возраста, поступившие в пла-новом порядке в гинекологическое отделение и хирургический кабинет дневного стационара для отдельного диагностического выскабли-вания под контролем гистероскопии. У всех было подозрение на гиперплазию эндометрия, по данным трансвагинального ультразвукового исследования, проведенного амбулаторно или по экстренным показаниям с обильными кро-вянистыми выделениями из половых путей. На 1-м этапе до проведения отдельного диагно-стического выскабливания на 5—7-й день мен-струального цикла на стационарном ультразву-ковом сканере «Acuson V10» проводили трансабдоминальное и трансвагинальное ис-следование органов малого таза в режиме 2D. На 2-м этапе получали объемное изображение с помощью ректовагинального датчика 4—9 МГц в режиме энергетического доплера. За-тем при помощи прикладной программы «Virtual Organ Computeraided AnaLysis» (VOCAL) прово-дили трехмерную реконструкцию матки и эндо-метрия, после чего автоматически определяли объем матки, объем эндометрия, ИП матки и ИП эндометрия.

Статистическую обработку данных осуще-ствляли с применением прикладного программ-ного пакета STATISTICA 6.0, адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретацию полученных результатов про-водили путем определения их статистической значимости. Использовали параметрические и непараметрические методы анализа. Провер-ку нормальности распределения количествен-ных признаков осуществляли с использовани-ем критерия Колмогорова—Смирнова. При ис-пользовании описательной статистики опреде-ляли параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me) и интерквартильный размах [25-я; 75-я перцентили]. При сравнительном ана-лизе рядов переменных, выраженных в интер-вальных шкалах, имеющих нормальное распре-деление, использовали тест для независимых выборок (t-критерий Стьюдента). При сравни-тельном анализе рядов переменных, выражен-ных в интервальных шкалах, не имеющих нор-мального распределения, использовали U-кри-терий Манна—Уитни. Применяли кластерный



анализ. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принимали при  $P < 0,05$  (5%) [11].

### Результаты и обсуждение

После получения результатов гистологического исследования биоптата эндометрия пациенток разделили на 2 группы.

Основную группу составили 43 женщины репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии (железисто-кистозная гиперплазия эндометрия); контрольную — 47 женщин репродуктивного возраста с эндометрием ранней стадии фазы пролиферации.

Средний возраст пациенток основной группы составил  $39,3 \pm 4,3$  года, контрольной —  $38,6 \pm 5,2$ . Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту ( $P = 0,4$ ).

Объем матки у пациенток основной группы составил  $54,92 [45,70—75,07]$  см<sup>3</sup>, контрольной группы —  $56,03 [34,91—82,34]$  см<sup>3</sup>. Достоверных различий между группами по данному показателю не получено.

У женщин основной группы объем эндометрия составил  $3,66 [2,11—5,03]$  см<sup>3</sup>, контрольной —  $2,29 [1,16—3,29]$  см<sup>3</sup> ( $P = 0,002$ ). Таким образом, измерение объема эндометрия при подозрении на гиперпластический процесс является ценным дополнительным диагностическим критерием. Этот тезис подтверждают и литературные данные [12, 13]. Кроме того, полученное объемное изображение (рис. 1) врач может проанализировать в любое удобное время с помощью программы VOCAL для описания структуры патологически измененного эндометрия, дополнительно измерить его толщину, детально рассмотреть субэндометриальную зону, охарактеризовать толщину и структуру миометрия.

После получения объемного изображения в режиме энергетического доплера (см. рис. 1) и проведения трехмерной реконструкции матки и эндометрия с использованием программы VOCAL вычисляли ИП матки (рис. 2) и ИП эндометрия (рис. 3). Расчет предложенного эндометриально-маточного коэффициента потока (ЭМКП) проводили по формуле:

$$\text{ЭМКП} = \text{ИП}_1 / \text{ИП}_2,$$

где  $\text{ИП}_1$  — индекс потока эндометрия;

$\text{ИП}_2$  — индекс потока матки.

У женщин основной группы ИП матки составил  $13,88 [12,37—18,05]$ , контрольной —  $13,33 [10,38—16,34]$  ( $P > 0,05$ ). У обследованных

основной группы ИП эндометрия составил  $10,54 [8,76—15,82]$ , контрольной —  $4,64 [0,00—6,19]$  ( $P < 0,0001$ ). ЭМКП у пациенток основной группы составил  $0,76 [0,56—0,94]$ , контрольной —  $0,33 [0,00—0,56]$  ( $P < 0,0001$ ).

Таким образом, ИП эндометрия и ЭМКП у пациенток контрольной группы достоверно ниже, чем у женщин основной группы. Поэтому эти данные также могут быть использованы в диагностике ГПЭ в репродуктивном возрасте.

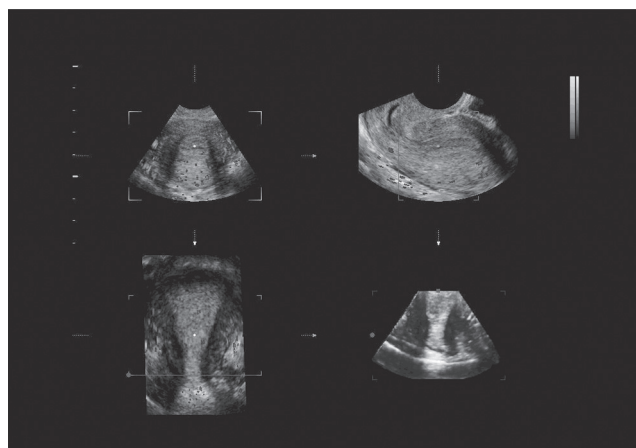


Рис. 1. Объемное изображение матки в режиме энергетического доплера

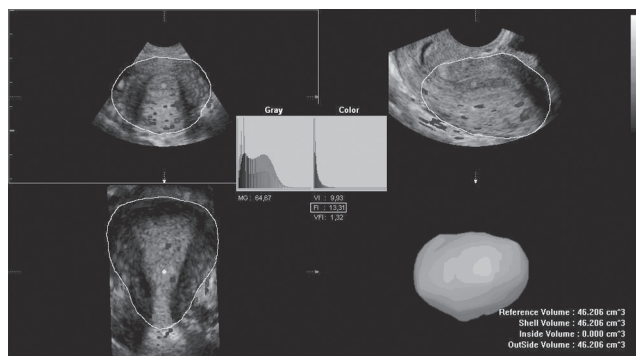


Рис. 2. ИП матки

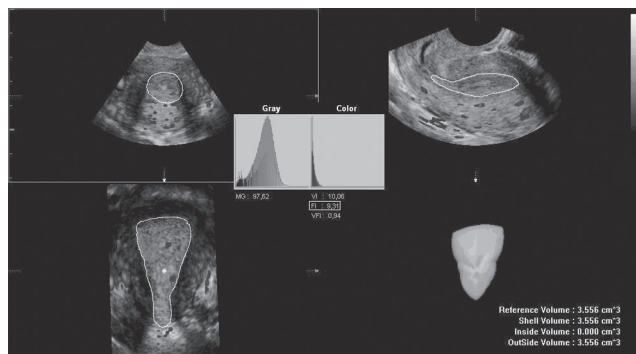


Рис. 3. ИП эндометрия



Установлено, что чем ниже ЭМКП, тем меньше риск развития гиперплазии эндометрия. Значение ЭМКП более 0,6 является достоверным дополнительным диагностическим критерием ГПЭ. Таким образом, расчет предложенного коэффициента позволяет достоверно диагностировать ГПЭ с помощью неинвазивного метода исследования (трехмерная ультразвуковая реконструкция матки в режиме энергетического доплера), снижая количество необоснованных внутриматочных вмешательств.

Выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между ИП эндометрия и ЭМКП ( $R=0,8$ ;  $P<0,0001$ ) у женщин контрольной группы. У пациенток основной группы установлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между ИП матки и ИП эндометрия ( $R=0,4$ ;  $P=0,003$ ), статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между ИП эндометрия и ЭМКП ( $R=0,7$ ;  $P=0,000001$ ).

Для иллюстрации полученных данных приведем клинические примеры.

**Клинический пример № 1.** В июле 2012 г. в хирургический кабинет дневного стационара женской консультации Витебского городского клинического родильного дома № 2 для проведения раздельного диагностического выскабливания поступила пациентка А., 44 года, с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования в режиме 2D, проведенного амбулаторно (толщина эндометрия на 7-й день менструального цикла 8,6 мм, эхоструктура эндометрия неоднородная). Перед проведением раздельного диагностического выскабливания на 7-й день менструального цикла измерена толщина эндометрия в режиме 2D, которая составила 12 мм (рис. 4), зарегистрирован интраэндометриальный кровоток в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) (рис. 5) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК) (рис. 6). Затем получено объемное изображение (см. рис. 1) в режиме энергетического доплера, проведена трехмерная реконструкция матки и эндометрия, а также вычислен объем матки и эндометрия, ИП матки и эндометрия в программе VOCAL. ИП матки составил 13,31 (см. рис. 2), ИП эндометрия — 9,31 (см. рис. 3), ЭМКП — 0,7. Патоморфологическое заключение исследования соскоба эндометрия: простая гиперплазия эндометрия без цитоло-

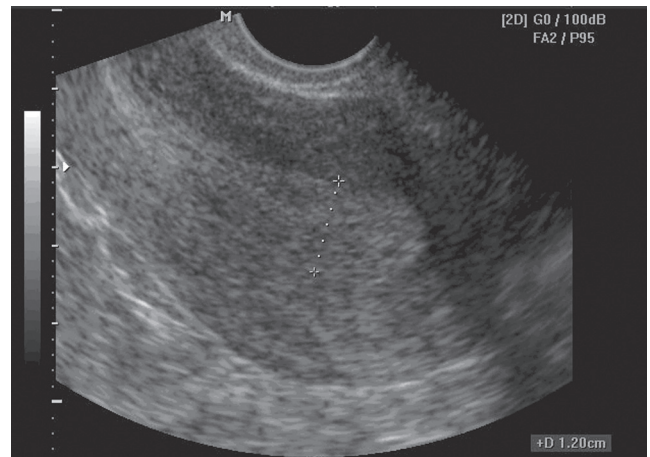


Рис. 4. Толщина эндометрия (трансвагинальное сканирование, режим 2D).

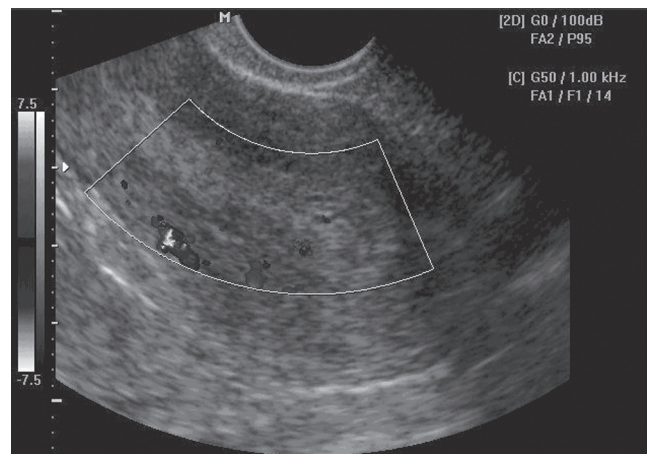


Рис. 5. Допплерография в режиме ЦДК, 2D.

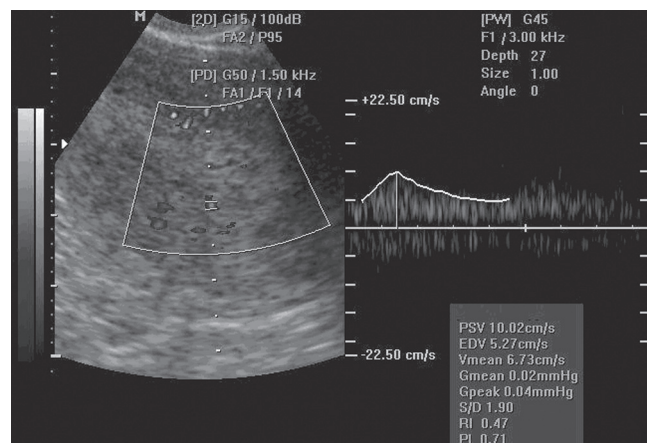


Рис. 6. Допплерография в режиме ЭДК, 2D.

гической атипии (железисто-кистозная гиперплазия эндометрия).

**Клинический пример № 2.** В июне 2012 г. в хирургический кабинет дневного стационара женской консультации Витебского городского клинического родильного дома № 2 для

проведения отдельного диагностического выскабливания поступила пациентка Б., 42 года, с подозрением на гиперплазию эндометрия, по данным трансвагинального ультразвукового исследования в режиме 2D, проведенного амбулаторно (толщина эндометрия на 5-й день менструального цикла 8,3 мм, эхоструктура эндометрия неоднородная). Получено объемное изображение в режиме энергетического доплера, проведена трехмерная реконструкция матки и эндометрия и вычислен объем матки и эндометрия, ИП матки и эндометрия в программе VOCAL. ИП матки составил 9,11, ИП эндометрия — 4,80, ЭМКП — 0,53. Патоморфологическое заключение исследования соскоба эндометрия: эндометрий ранней стадии фазы пролиферации.

### Выводы

1. Трехмерное ультразвуковое исследование в современной гинекологии является дополнительным высокоинформативным методом диагностики гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте.

2. Определение объема эндометрия у женщин репродуктивного возраста позволяет с высокой степенью достоверности предположить наличие гиперпластического процесса эндометрия и более качественно описать структуру патологически измененного эндометрия.

3. Определение эндометриально-маточного коэффициента потока, полученного с использованием режима объемного энергетического доплера, может явиться новым дополнительным достоверным диагностическим критерием гиперпластического процесса эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Jurkovic D., Gruboeck K. // [Электронный ресурс].— 1998.— Режим доступа: <http://www.medison.ru/si/art24.htm>.
2. Yaman C., Fridrik M. // *Gynecol. Oncol.*— 2005.— Vol. 97, № 2.— P. 665—668.
3. Bega G., Lev-Toaff A., O'Kane P., et al. // *J. Ultrasound Med.*— 2003.— Vol. 22, № 11.— P. 1249—1269.
4. Jokubkiene L., Sladkevicius P., Rovas L., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2006.— Vol. 27.— P. 672—679.
5. Opolskiene G., Sladkevicius P., Jokubkiene L., et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2010.— Vol. 35, № 1.— P. 94—102.
6. Makled A. K., Elmekawi S. F., El-Refaie T. A., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*— 2013.— [Epub ahead of print].
7. Сидорова И. С., Шешукова Н. А., Федотова А. С. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2008.— № 5.— С. 19—22.

8. Клинышкова Т. В., Фролова Н. Б., Мозговой С. И. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.*— 2010.— № 3.— С. 16—20.
9. Сухих Г. Т., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. и др. // *Акушерство и гинекология.*— 2005.— № 5.— С. 25—29.
10. Коган Е. А., Станоевич И. В., Кудрина Е. А. и др. // *Арх. патологии.*— 2007.— № 6.— С. 21—24.
11. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.*— М., 2006.
12. Alcazar J. L., Merce L. T., Manero M. G., et al. // *J. Ultrasound Med.*— 2005.— Vol. 24, № 8.— P. 1091—1098.
13. Merce L. T., Alcazar J. L., Engels V., et al. // *Gynecol. Oncol.*— 2006.— Vol. 100, № 3.— P. 544—550.
14. Poulsen H. E., Taylor C. W., Sobin L. H. *International Histological Classifications of Tumours.*— WHO.— 1975.— № 13.
15. Kurman R. J., Kaminski P. F., Norris H. J. // *Cancer.*— 1985.— Vol. 18, № 2.— P. 403—412.
16. Kurman R. J., Norris H. J. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1984.— Vol. 8, № 9.— P. 719—720.
17. Kurman R. J., Norris H. J. // *Cancer.*— 1982.— Vol. 15, № 12.— P. 2547—2559.
18. *Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой.*— М., 2007.— С. 761—783.
19. Гурьев Д. Л., Охупкин М. Б., Хитров М. В. *Общие вопросы онкогинекологии: Пособие для врачей и интернов.*— Ярославль, 2004.— С. 22—33.
20. Сапрыкина Л. В., Доброхотова Ю. Э., Литвинова Н. А. // *Лечебное дело.*— 2011.— № 3.— С. 64—68.
21. Чепик О. Ф. // *Практич. онкология.*— 2004.— Т. 5, № 1.— С. 9—15.
22. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / Под ред. А. Е. Волкова.*— Ростов н/Д, 2006.— С. 303—305.

Поступила 02.05.13.

### ULTRASOUND EXAMINATION FOR ENDOMETRIUM HYPERPLASTIC PROCESSES DIAGNOSIS

O. V. Lysenko

**Objective.** The endometrium volume findings and the endometrium flow index usage possibilities for the endometrium hyperplastic processes diagnosis in women of reproductive age were assessed.

**Materials and methods.** Ninety women of reproductive age were examined. The patients were divided into 2 groups depending on the histological findings. The basic group was formed of 43 women with the endometrium simple hyperplasia lacking cytological atypism, the control group consisted of 47 patients with proliferative endometrium. Every woman was carried out transvaginal echography in the 2D regime and ultrasonography in the 3D regime of energy Doppler.

**Results.** The endometrium volume, the uterus and endometrium flow index were calculated in both groups using the application program Virtual Organ Computeraided AnaLysis. An endometrial-uterine flow rate was offered.

**Conclusion.** The endometrial-uterine flow rate determination allows diagnose the endometrium hyperplastic processes reliably.

**Key words:** endometrium, hyperplasia, three-dimension ultrasound examination, energy Doppler.

**Адрес для корреспонденции:**

Лысенко Ольга Викторовна.  
Витебский государственный медицинский университет.  
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27; сп. тел. (8-0212) 23-01-07.



## АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТОЛПЕРИЗОН

*Уважаемые специалисты системы здравоохранения!*

Компания ОАО «Гедеон Рихтер» сообщает Вам о внесении изменений в инструкцию по применению оригинального препарата толперизона — Мидокалма®.

Информация о препарате была обновлена в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Европейского агентства по лекарственным средствам на основании всех доступных современных научных данных и опыта применения толперизона в клинической практике.

Инструкция также дополнена новыми данными о возможных реакциях гиперчувствительности, включая описание наблюдаемых симптомов аллергии, факторов риска развития таких реакций и важности распознавания первых признаков/симптомов аллергических реакций, при которых требуется немедленно прекратить назначение препарата.

### Инструкция по применению лекарственного препарата «Мидокалм»

#### 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Мидокалм® 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

**Мидокалм® 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой**

**МНН: Толперизон**

#### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

*Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.*

Каждая таблетка содержит 50 мг толперизона гидрохлорида.

*Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.*

Каждая таблетка содержит 150 мг толперизона гидрохлорида.

Перечень вспомогательных веществ — см. раздел 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:* белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с характерным запахом, с гравировкой «50» на одной стороне.

*Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой:* белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с характерным запахом, с гравировкой «150» на одной стороне.

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

##### 4.1 Терапевтические показания

- Неотложное или длительное лечение патологически повышенного тонуса скелетных мышц при органических неврологических заболеваниях (повреждение пирамидных путей, рассеянный склероз, цереброваскулярные нарушения, миелопатия, энцефаломиелит и т. д.).

- Лечение мышечного гипертонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания опорно-двигательного аппарата (спондилез, спондилоартрит, цервикальные и люмбальные синдромы, артрозы крупных суставов).

- Восстановительное лечение после оперативных вмешательств в ортопедии и травматологии.

- Лечение облитерирующих заболеваний сосудов, а также синдромов, возникающих вследствие нарушения иннервации сосудов (акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия).

- Специфическими показаниями в педиатрической практике являются болезнь Литтла и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией.

##### 4.2 Способ употребления и дозы

###### Взрослые:

Средняя суточная доза в зависимости от индивидуальной потребности и переносимости препарата пациентом составляет 150—450 мг, разделенная на 3 приема.

###### Дети:

Младше 6 лет: ежедневно 5 мг/кг массы тела, в 3 приема.  
В возрасте от 6 до 14 лет: ежедневно 2—4 мг/кг массы тела, в 3 приема.

Учитывая невысокие суточные дозы, при лечении детей рекомендуется применять таблетки мидокалма 50 мг, покрытые пленочной оболочкой.

###### Пациенты с нарушением функции почек:

Данные о применении у пациентов с нарушением функции почек ограничены. Наблюдалась более высокая частота развития побочных реакций в данной группе пациентов. Пациентам с умеренным нарушением функции почек необходимо титровать дозу и тщательно наблюдать. Не рекомендуют применение толперизона у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

###### Пациенты с нарушением функции печени:

Данные применения у пациентов с нарушением функции печени ограничены. Наблюдалась более высокая частота развития побочных реакций в данной группе пациентов. Пациентам с умеренным нарушением функции печени необходимо титрование дозы и тщательное наблюдение. Не рекомендуют применение толперизона у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.



**Применение у детей:**

Данные по безопасности и эффективности применения толперизона у детей ограничены.

Препарат следует принимать после еды, запивая стаканом воды.

Не рекомендуется принимать препарат натощак, поскольку недостаточное количество пищи может снижать биодоступность толперизона.

**4.3 Противопоказания**

• Реакции гиперчувствительности к толперизону или другим аналогичным химическим веществам (эперизон), а также к вспомогательным компонентам.

- Миастения.
- Лактация.

**4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении**

Мидокалм содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

**Реакции гиперчувствительности:**

В пострегистрационный период наиболее часто сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности. Аллергические реакции проявлялись от легких кожных до тяжелых системных, включая анафилактический шок. Симптомы аллергической реакции: покраснение, сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек (отек Квинке), тахикардия, гипотензия и одышка.

Пациентам женского пола с реакциями гиперчувствительности к другим препаратам или аллергическими реакциями в анамнезе подвержены более высокому риску.

В случае известной гиперчувствительности к лидокаину следует соблюдать повышенную осторожность во время применения толперизона из-за возможных перекрестных реакций.

Пациентам следует быть внимательными в отношении любых симптомов повышенной чувствительности. Если симптомы развились, следует немедленно прекратить прием толперизона и немедленно обратиться к врачу. Не следует повторно назначать толперизон после эпизода гиперчувствительности к данному лекарственному препарату.

**4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Исследования фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств с маркерным субстратом CYP2D6 декстрометорфаном показали, что одновременное применение толперизона может повысить уровень содержания в крови лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно CYP2D6 (тиоридазон, толтеродин, венлафаксин, атомoksetин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небивалол, перфеназин).

Лабораторные эксперименты на микросомах печени человека и человеческих гепатоцитах не вызвали значительного ингибирования или индукции других изоферментов CYP (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4).

Не предполагают повышение воздействия толперизона при одновременном применении субстратов CYP2D6 и/или других препаратов в связи с разнообразием метаболических путей толперизона.

Биодоступность толперизона снижается, если принимать его натощак.

Хотя толперизон является препаратом центрального действия, седативный эффект его очень низкий. В случае одно-

временного назначения с другими миорелаксантами центрального действия дозу толперизона следует уменьшать.

Толперизон усиливает действие нифлумовой кислоты, поэтому при одновременном применении следует рассматривать уменьшение дозы нифлумовой кислоты или других НПВС.

**4.6 Беременность и кормление грудью****Беременность:**

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено тератогенного действия толперизона. По причине отсутствия значимых клинических данных мидокалм не следует применять при беременности (особенно в I триместре), за исключением случаев, когда ожидаемая польза определенно оправдывает потенциальный риск для плода.

**Кормление грудью:**

Поскольку данных о выделении толперизона с грудным молоком нет, то применение мидокалма противопоказано при кормлении грудью.

**4.7 Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами**

Мидокалм не влияет на способность к управлению автотранспортом и работу с механизмами.

Пациенты, у которых наблюдалось головокружение, сонливость, нарушение внимания, судороги, нарушение зрения или мышечная слабость во время приема препарата, должны обратиться к врачу!

**4.8 Побочные реакции**

Профиль безопасности толперизон-содержащих лекарственных средств подтверждается данными применения более чем 12 000 пациентами. Согласно этим данным, наиболее часто описаны нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, общие, неврологические и желудочно-кишечные расстройства.

В пострегистрационный период количество полученных сообщений о развитии реакций гиперчувствительности, связанных с применением толперизона, составляло около 50—60% от всех полученных сообщений. В большинстве случаев это были несерьезные побочные реакции. Об угрожающих жизни аллергических реакциях сообщалось очень редко.

Частота побочных реакций определяется согласно следующим категориям:

- нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- редкие ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ );
- очень редкие ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестные (не могут быть оценены на основании доступных данных).

В представленной таблице показаны побочные реакции, закодированные в соответствии с базой данных класса системы органов (КСО) по MedDRA, и приведена их частота.

**4.9 Передозировка**

Данные о передозировке мидокалма немногочисленны.

Мидокалм обладает широким терапевтическим интервалом. В доклинических исследованиях острой токсичности высокие дозы мидокалма вызывали атаксию, тонико-клонические судороги, диспноэ и дыхательный паралич.

Мидокалм не имеет специфического антидота. В случае передозировки рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ****5.1 Фармакодинамические особенности**

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант центрального действия.

Код АТХ: M03B X04



КСО по MedDRA	Нечастые (>1/1 000 до <1/100)	Редкие (>1/10 000 до <1/1 000)	Очень редкие (<1/10 000)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия, лимфаденопатия
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакция гиперчувствительности*, анафилактическая реакция	Анафилактический шок
Нарушения питания и обмена веществ	Анорексия		Полидипсия
Психические нарушения	Бессонница, нарушение сна	Снижение активности, депрессия	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение, сонливость	Нарушение внимания, тремор, судороги, пониженная чувствительность, парестезия, патологическое оцепенение	Спутанность сознания
Нарушения со стороны органа зрения		Затуманивание зрения	
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия		Шум в ушах, головокружение	
Кардиологические нарушения		Стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипотензия	Патологический румянец	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения		Диспноэ, носовое кровотечение, тахипноэ	
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Дискомфорт в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота	Боль в эпигастрии, запор, метеоризм, рвота	
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		Небольшие нарушения в печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Аллергический дерматит, усиленная потливость, зуд, крапивница, высыпания	
Нарушения со стороны мочевыделительной системы		Энурез, протеинурия	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях	Дискомфорт в конечностях	Остеопения
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Астения, недомогание, утомляемость	Ощущение опьянения, жар, раздражительность, жажда	Дискомфорт в грудной клетке
Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях		Снижение артериального давления, повышение концентрации билирубина в крови, изменение активности печеночных ферментов, снижение числа тромбоцитов, повышение числа лейкоцитов	Повышение содержания креатинина в крови

\* Постмаркетинговый опыт применения содержит сообщения о следующей реакции (неизвестной частоты): ангионевротический отек (включая отек лица, опухшие губы).

Толперизон является миорелаксантом центрального действия. Механизм действия полностью не выяснен.

Толперизон обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе.

Основной эффект толперизона связан с торможением спинальных рефлекторных дуг. Вероятно, этот эффект совместно с устранением облегчения проведения возбуждения по нисходящим путям обеспечивает терапевтическое воздействие толперизона.

Химическая структура толперизона схожа со структурой лидокаина. Как и лидокаин, он обладает мембраностабилизирующим действием и снижает электрическую возбудимость двигательных нейронов и первичных афферентных волокон. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциал-зависимых натриевых каналов. Соответственно, снижается амплитуда и частота потенциала действия.

Был доказан угнетающий эффект на потенциал-зависимые кальциевые каналы. Предполагается, что в дополнение к его мембраностабилизирующему действию толперизон может также тормозить выброс медиатора.

Толперизон обладает некоторыми слабыми свойствами  $\alpha$ -адренергических антагонистов и антимиокардиновым действием.

## 5.2 Фармакокинетические особенности

После приема внутрь толперизон хорошо всасывается в тонком кишечнике. Максимальное содержание в плазме крови отмечается через 0,5—1 ч после приема. По причине выраженного пресистемного метаболизма биодоступность составляет около 20%. Пища с высоким содержанием жиров увеличивает биодоступность перорально назначаемого толперизона примерно до 100% и увеличивает пиковую плазменную концентрацию примерно на 45% по сравнению с прие-

мом препарата натошак, задерживая время достижения пиковой концентрации примерно на 30 мин.

Толперизон интенсивно метаболизируется в печени и почках. Соединение практически полностью (более 99%) выводится почками в форме метаболитов.

Фармакологическая активность метаболитов неизвестна.

Период полувыведения после внутривенного введения составляет около 1,5 ч, после применения внутрь – около 2,5 ч.

### 5.3 Доклинические данные по безопасности

На основании данных доклинических исследований по изучению фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности, токсического воздействия на репродуктивную функцию не было отмечено специфического риска для людей.

Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействии в дозах, значительно превышающих максимально допустимые для человека, что указывает на малую значимость для клинического применения.

У крыс и кроликов наблюдали эмбриотоксические изменения при пероральном введении препарата в дозе 500 мг/кг массы тела и 250 мг/кг массы тела соответственно. Однако эти дозы многократно превышают рекомендованные терапевтические дозы для человека.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

*Мидокалм 50 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.*

Ядро таблетки: кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (48,500 мг).

Оболочка таблетки: кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат (0,392 мг), макрогол 6000, гипромеллоза.

*Мидокалм 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой.*

Ядро таблетки: кислоты лимонной моногидрат, кремния диоксид коллоидный безводный, кислота стеариновая, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат (145,50 мг).

Оболочка таблетки: кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (Е 171), лактозы моногидрат (0,785 мг), макрогол 6000, гипромеллоза.

**6.2 Несовместимость** — не применимо.

**6.3 Срок годности** — 3 года.

### 6.4 Условия хранения:

Хранить при температуре от + 15 °С до + 30 °С в недоступном для детей месте.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**6.5 Условия отпуска из аптек** — по рецепту.

### 6.6 Упаковка:

10 таблеток в блистере из ПВХ/Al фольги.

3 блистера с приложенной инструкцией по применению в картонной коробке.

### Производитель и ответственный за выпуск в оборот

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

Рег. уд. МЗ РБ №3619/98/03/08/13 от 30.05.2013г.

Компания ОАО «Гедеон Рихтер» заинтересована в актуальной и достоверной информации об эффективности и безопасности толперизона и намеревается в дальнейшем проводить сбор сведений об эффективности/безопасности толперизон-содержащих препаратов и осуществлять анализ побочных реакций.

Пожалуйста, сообщайте обо всех подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства, содержащие толперизон, в местные компетентные органы или представителям компании.

### Контактная информация

Представительство «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь.

Адрес: 220004, г. Минск,

пр. Победителей, 5, офис 505.

Телефон: (017) 211-25-21, (017) 306-04-87,

e-mail: belgedeon@open.by

## Мудрые мысли знаменитых врачей



*Будучи врачом по профессии, он стал выдающимся французским философом-материалистом.*

С. Я. Чикин

### **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.
- ♦ В умственных занятиях, как и в любви, бывают состояния экстаза ... Таково наслаждение, испытываемое в поисках и при нахождении истины.
- ♦ Влияние климата настолько велико, что человек, переменяющий его, невольно чувствует эту перемену.
- ♦ Все различие между дурными и хорошими людьми состоит 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.
- ♦ Для женщины неважно, что она некрасива, лишь бы ее считали хорошенькой; для мужчины несущественно, что он глуп, лишь бы его считали умным.
- ♦ 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 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.
- ♦ Мы также подчинены природе, как часы — часовому мастеру. Она вылепила нас так, как хотела или, вернее, так, как сумела. И мы не более виновны, повинясь 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 силу человеку переносить физические страдания ради блага людей. Тому, кто способен на это, даже большие чести, чем тому, кто может возвыситься над смертью силой своего презрения к ней.
- ♦ Ничто лучше не доказывает существования счастья, вытекающего из темперамента, чем то, что все мы знаем счастливых дураков, тогда как столько умных людей несчастны.
- ♦ Организация является главным преимуществом человека.
- ♦ Плохо воспитанный ум подобен актеру, которого испортила провинция.
- ♦ По мере приближения к истине находишь ее все более прекрасной. Здесь наслаждение не только не увеличивает желаний, но уже само

стремление к наслаждению вызывает наслаждение.

♦ 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.

♦ При помощи разума редко удастся сделать что-нибудь разумное. Разум — это пружина, которая портится так же легко, как и всякая другая, и даже легче.

♦ Прочь всякое излишество! Мы будем чувствовать себя тем более достойными существования, чем более будем чувствовать все общественные добродетели.

♦ 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.

♦ Человек настолько сложная машина, что совершенно невозможно составить себе о ней ясную идею, а следовательно дать точное определение.

♦ Человечество не будет счастливым до тех пор, пока не станет атеистичным.

♦ Чем рискуем мы, умирая? И сколько риска, напротив, представляет собою жизнь!

♦ Чрезмерные чувствительные наслаждения лишаются своей яркости и перестают быть наслаждением.

Подготовил В. С. Улащик

©“Здравоохранение”, 2013

Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов

Редакция

Вронская Т. П. (информация, реклама)

Гелжец Н. Ф. (верстка)

Здоровикова И. А., Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)

Подписано в печать 25.07.2013.

Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.

Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 10,6

Тираж 1970 экз. Зак. 2347

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28

Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

zdravmag@mailgov.by

С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

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.