



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 3 (49) 2016  
(июль – сентябрь)

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал**

## **Учредитель и издатель:**

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»

## **Главный редактор:**

Лызиков Анатолий Николаевич

## **Заместитель**

### **главного редактора:**

Шаршакова Тамара Михайловна

## **Ответственный секретарь:**

Воропаев Евгений Викторович

## **Адрес редакции:**

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

## **Телефоны:**

главного редактора —

+375 232 75-60-82

заместителя главного редактора —

+375 232 75-44-72

ответственный секретарь —

+375 232 75-51-91

**E-mail:** journal@gsmu.by

**Секретариат:** В. П. Щербина

**Редактор:** Т. А. Соколова

**Компьютерная верстка:** С. Н. Козлович

## **Редакционная коллегия:**

АНИЧКИН В. В. (Гомель)	ЛАТЫШЕВА В. Я. (Гомель)
БЕЛЯКОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	МЕЛЬНОВ С. Б. (Минск)
БОРТНОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	МИХАЙЛОВА Е. И. (Гомель)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)	НАДЫРОВ Э. А. (Гомель)
ГАИН Ю. М. (Минск)	НАУМОВ А. Д. (Гомель)
ГРИЦУК А. И. (Гомель)	НОВИКОВА И. А. (Гомель)
ДЕЙКАЛО В. П. (Витебск)	ПИТКЕВИЧ Э. С. (Витебск)
ДУНДАРОВ З. А. (Гомель)	ПОТЕНКО В. В. (Гомель)
КАЛИНИН А. Л. (Гомель)	РУЗАНОВ Д. Ю. (Гомель)
КАРПОВ И. А. (Минск)	СОРОКА Н. Ф. (Минск)
КОЗЛОВСКИЙ А. А. (Гомель)	СТОЖАРОВ А. Н. (Минск)
КРЫЛОВ Ю. В. (Витебск)	СЫЧИК С. И. (Минск)
	ФИЛОНЮК В. А. (Минск)

## **Редакционный совет:**

БЕЛОВ Ю. В. (Россия)	НОВИКОВ В. С. (Россия)
БОГДАН Е. Л. (Беларусь)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Беларусь)
ВОРОБЕЙ А. В. (Беларусь)	РЕШЕТНИКОВ В. А. (Россия)
ВЯЛКОВ А. И. (Россия)	РОЖКО А. В. (Беларусь)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Беларусь)	СЕРДЮЧЕНКО Н. С. (Беларусь)
ДОРОСЕВИЧ А. Е. (Россия)	СИКОРСКИЙ А. В. (Беларусь)
КОВАЛЕВ А. И. (Россия)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Беларусь)
КОМОДО Н. (Италия)	ТАКАМУРА Н. (Япония)
КОСИНЕЦ А. Н. (Беларусь)	ТАРАБАН И. А. (Украина)
ЛАЗАРЕНКО В. А. (Россия)	ТРЕТЬЯК С. И. (Беларусь)
МЫШКИН Н. К. (Беларусь)	ЧИЖИК С. А. (Беларусь)
НЕЙЛСОН У. (США)	ШЕВЧУК В. Е. (Беларусь)
	ЩАСТНЫЙ А. Т. (Беларусь)

Свидетельство о государственной регистрации средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010,  
выданное Министерством информации Республики Беларусь.

Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинской и биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь  
от 04 июля 2005 г., № 101) (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь  
от 2 февраля 2011 г., № 26).

**Подписной индекс:** 00550 — для индивидуальных подписчиков; 005502 — для организаций.

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- О. А. Теслова**  
Акушерские гематомы (клиническая лекция, часть I) ..... 4
- В. А. Банний, В. А. Игнатенко**  
Применение полимерных радиопоглощающих материалов в решении проблемы электромагнитной безопасности..... 9
- Л. С. Ковальчук**  
Синдром удлиненного интервала QT и его роль в возникновении сложных нарушений ритма сердца и внезапной смерти .....13
- Н. А. Лагодич, А. В. Воробей, А. М. Махмудов**  
Современные эндоскопические классификации эпителиальных новообразований в толстой кишке. Их роль в лечебной тактике .....19

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- В. М. Мицура, Д. В. Терешков**  
Непрямые маркеры фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С .....24
- Н. В. Галиновская, М. Г. Шитикова, Н. И. Шевко, Е. В. Воропаев, Т. Джанелидзе**  
Особенности иммунологического статуса у пациентов с разными формами проходящих нарушений мозгового кровообращения .....29
- И. М. Сквиря**  
Комплексный подход к определению качества ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью .....35
- И. В. Буйневич, Ж. Е. Сверж, Д. Ю. Рузанов, М. Н. Михасёв, Т. А. Коржич, А. С. Ширяев, С. В. Бутько**  
Модель контролируемой химиотерапии туберкулеза на амбулаторном этапе в условиях города .....39
- А. Н. Цуканов, Д. В. Чарнаштан, А. А. Валетко, Р. И. Гракович, К. В. Бронская, Д. А. Чечетин**  
Диагностика статических деформаций позвоночника методом топографической фотометрии в динамике до и после реабилитационных мероприятий у детей школьного возраста .....44
- Л. М. Станиславчук**  
Распространенность стенозирующего ларинготрахеита среди детей, проживающих на улицах с разной транспортной нагрузкой .....48
- Е. В. Цитко, Е. Г. Малаева, И. П. Яценко, Е. Л. Цитко, И. А. Худяков**  
Вегетативная регуляция сердечной деятельности при диффузном токсическом зобе на фоне патогенетической терапии .....52
- Д. Ю. Нечитайло, Ю. Н. Нечитайло, Н. И. Ковицук**  
Артериальное давление у детей школьного возраста в зависимости от суточного ритма .....56
- С. С. Кравченко, Т. Н. Захаренкова, О. А. Теслова**  
Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией .....59

- Ж. В. Зубкова, И. А. Новикова, В. В. Железко**  
Влияние тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей у пациентов с иммунокомплексной патологией ..... 66

- А. В. Величко, З. А. Дундаров, В. В. Похожай, С. Л. Зыблев**  
Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза ..... 70

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- В. С. Алексинский, В. А. Басинский**  
Оценка взаимосвязи содержания ядрышек в клетках меланомы кожи с пролиферативной активностью, морфологией и прогнозом опухоли ..... 77

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- А. А. Козловский, Д. А. Козловский, И. А. Козловская**  
Вскармливание детей первого года жизни: проблемы и пути их решения ..... 81
- С. А. Иванов, И. Д. Шляга, Г. Л. Грабарева**  
Злокачественные опухоли ЛОР-органов в Гомельской области: характеристика контингента заболевших в 1998–2012 гг. .... 85
- М. А. Шабалева, Н. И. Булко, А. К. Козлов**  
Сравнительный анализ загрязненности лесной пищевой продукции и ее вклада в дозу внутреннего облучения организма жителей гомельской и могилевской областей ..... 91

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Н. В. Николаенко**  
Врожденный гипотиреоз ..... 95
- В. А. Штанзе, В. Н. Бондаренко, Д. Ю. Рузанов, А. В. Ануфриев, С. А. Смолицкий, Т. Т. Шебушева**  
Лимфангиолеймиоматоз легких ..... 98
- Т. Е. Бубневич**  
Синдром Корнелии де Ланге у детей .....102
- Ж. М. Козич**  
Агрессивная форма множественной миеломы, выявленная в стадии терминальной почечной недостаточности .....107
- Н. В. Хмара, А. Н. Цитко, Д. А. Коваленко**  
Шизофрения и употребление алкоголя .....110

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Ю. И. Брель, Л. А. Будько**  
Особенности композиционного состава тела и показателей аэробной и анаэробной работоспособности при скоростно-силовых нагрузках .....113
- Е. С. Махлина, М. П. Каплиева, Я. Л. Навменова, И. Г. Савастеева**  
Комплексная оценка компенсации сахарного диабета типа 1 по результатам длительного мониторинга гликемии .....118

## CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

*O. A. Teslova*  
Obstetrical hematomas (clinical lecture, part I)..... 4

*V. A. Bannyi, V. A. Ignatenko*  
The application of polymer radioabsorbing materials to solve the problem of electromagnetic safety ..... 9

*L. S. Kovalchuk*  
Long QT syndrome and its role in the development of severe heart rhythm disturbances and sudden death.....13

*N. A. Lagodich, A. V. Varabei, A. M. Mahmudov*  
Modern endoscopic classifications of epithelial neoplasms in colon. Their role in management of patients .....19

## CLINICAL MEDICINE

*V. M. Mitsura, D. V. Tereshkov*  
Indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C .....24

*N. V. Galinovskaya, M. G. Shitikova, N. I. Shevko, E. V. Voropaev, T. Janelidze*  
Features of the immunological status in patients with different forms of transient disturbances of cerebral blood circulation.....29

*I. M. Skvira*  
The integrated approach to the determination of the quality of remission in patients with alcohol dependence .....35

*I. V. Buinevich, Zh. E. Sverzh, D. Yu. Ruzanov, M. N. Mikhiasiov, T. A. Korzhich, A. S. Shiriyayev, S. V. Butko*  
The model of controlled chemotherapy of tuberculosis in out-patient treatment in city conditions .....39

*A. N. Tsukanov, D. V. Charnashtan, A. A. Valetko, R. I. Grakovich, K. V. Bronskaya, D. A. Chechetin*  
Diagnosis of spinal static deformities using the method of topographic photometry over time before and after rehabilitation follow-up in school-aged children.....44

*L. M. Stanislavchuk*  
Prevalence of stenosing laryngotracheitis among children residing on streets with different traffic load.....48

*E. V. Tsitko, E. G. Malayeva, I. P. Yatsenko, E. L. Tsitko, I. A. Hudyakov*  
Vegetative regulation of cardiac function in diffuse toxic goiter associated with pathogenetic therapy .....52

*D. Yu. Nechytailo, Yu. N. Nechytailo, N. I. Kovtyuk*  
Blood pressure in school age children depending on circadian rhythms .....56

*S. S. Kravchenko, T. N. Zakharenkova, O. A. Teslova*  
The features of the course of pregnancy, delivery, postpartum period and state of new-borns in women with genital HPV infection.....59

*J. V. Zubkova, I. A. Novikova, V. V. Zhelezko*  
The role of platelets in formation of neutrophil extracellular traps in patients with immunocomplex pathology ..... 66

*A. V. Velichko, Z. A. Dundarov, V. V. Pokhozhaï, S. L. Zyblov*  
Surgical treatment of primary hyperparathyroidism ..... 70

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

*V. S. Aleksinsky, V. A. Basinsky*  
The assessment of the connection between the content of nucleoli in skin melanoma cells and the proliferative activity, morphology, and prognosis of tumor ..... 77

## PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

*A. A. Kozlovsky, D. A. Kozlovsky, I. A. Kozlovskaya*  
Feeding of infants during their first year of life: problems and ways of their solution..... 81

*S. A. Ivanov, I. D. Shlyaga, G. L. Grabareva*  
Malignant tumors of ENT organs in Gomel region: description of the patient cohort over 1998–2012 ..... 85

*M. A. Shabaleva, N. I. Bulko, A. K. Kozlov*  
Comparative analysis of forest food production contamination and its contribution to the internal dose of residents of Gomel and Mogilev regions ..... 91

## CLINICAL CASE

*N. V. Nikolayenko*  
Congenital hypothyroidism ..... 95

*V. A. Shtanze, V. N. Bondarenko, D. Yu. Ruzanov, V. A. Anufriev, S. A. Smolitskiy, T. T. Shebusheva*  
Lung lymphangioliomyomatosis ..... 98

*T. E. Bubnevich*  
Cornelia de Lange syndrome in children .....102

*Zh. M. Kozich*  
Aggressive form of multiple myeloma diagnosed at the stage of severe renal failure.....107

*N. V. Hmara, A. N. Tsitko, D. A. Kovalenko*  
Schizophrenia and alcohol abuse.....110

## NEW TECHNOLOGIES

*Y. I. Brell, L. A. Budko*  
Body composition and parameters of aerobic and anaerobic working capacity at speed-power physical exercises .....113

*E. S. Makhlina, M. P. Kapliyeva, Ya. L. Navmenova, I. G. Savasteyeva*  
Complex assessment of compensation in diabetes mellitus type 1 according to the results of continuous glucose monitoring .....118

---

---

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

---

---

УДК 618.714-005.1

### АКУШЕРСКИЕ ГЕМАТОМЫ (клиническая лекция, часть I)

*О. А. Теслова*

Управление здравоохранения  
Гомельского областного исполнительного комитета

Клиническая лекция посвящена актуальной неотложной проблеме практического акушерства — гематомам мягких тканей родового канала. В первой части лекции приведены современные данные об эпидемиологии и этиопатогенезе, подходы к классификации, клиническая картина, современные возможности диагностики и лечения акушерских гематом различной локализации. Во второй части лекции будут описаны и проанализированы клинические случаи гематом родового канала, произошедших в родовспомогательных учреждениях Гомельской области, а также представлены редкие случаи акушерских гематом по данным зарубежных публикаций. В третьей части — представлены данные о состоянии здоровья детей, рождение которых сопровождалось образованием акушерских гематом у матерей.

Ключевые слова: акушерская гематома, определение, эпидемиология, этиология, классификация, клиническая картина, диагностика, лечение.

### OBSTETRICAL HEMATOMAS (clinical lecture, part I)

*O. A. Teslova*

Department of Health of the Gomel Regional Executive Committee

The clinical lecture deals with topical emergency problem in obstetrical practice, i.e. hematomas of soft tissues of the birth canal. The first part of the lecture presents modern data on the epidemiology and etiopathogenesis, classification approaches, clinical manifestations, modern facilities for diagnosis and treatment of obstetrical hematomas of different localization. The second part of the lecture will describe and analyze clinical cases of hematomas of the birth canal that occurred at maternity hospitals of Gomel region, as well as rare cases of obstetric hematomas according to foreign publications. The third part of the lecture will present data on health status of children whose mothers developed obstetrical hematomas during their delivery.

Key words: obstetrical hematomas, definition, epidemiology, etiology, classification, clinical picture, diagnosis, treatment.

#### **Определение**

Акушерские гематомы (или гематомы мягких тканей родовых путей) — это кровоизлияния в клетчатку области половых губ, промежности или в околовлагалищные клетчаточные пространства таза, обычно без нарушения целостности покровных тканей, развивающиеся в связи с беременностью или родами.

#### **Эпидемиология**

Истинная распространенность акушерских гематом остается неизвестной. С одной стороны, небольшие гематомы, лечение которых начато рано и оказалось эффективным, либо располагавшиеся в проекции других травм мягких тканей родовых путей (например, разрыва влагалища, эпизиотомии и др.), остаются неучтенными. С другой стороны, большие гематомы клинически манифестируют кровопотерей, этиология которой трактуется иными акушерскими

факторами, и диагноз подтверждается запоздало на фоне развившихся осложнений (геморрагический шок, ДВС-синдром и др.), иногда смертно и не является на момент диагностики ведущей причиной неблагоприятного состояния.

Тем не менее, по оценочным данным частота акушерских гематом составляет 0,05–0,3 %, то есть встречаются у одной из 200–300 родильниц.

#### **Этиология**

Основным производящим фактором возникновения акушерских гематом классически считается несоответствие емкости мягких тканей родового канала относительно большому плоду, что подтверждается более высокой частотой гематом у первородящих женщин, рожениц с узким тазом, при наличии макросомии плода (диабетическая фетопатия, ВПР плода, переносная беременность). Важным фактором является нарушение процессов адаптации

мягких тканей родового канала к растяжению при продвижении плода в результате аномалий родовой деятельности и на фоне быстрого, стремительного или затяжного течения периода изгнания. Значимыми факторами являются сосудисто-коагуляционные аномалии (варикозная болезнь, системная гипер- и гипокоагуляция), пороки развития (инфантилизм, врожденные аномалии органов мочеполовой системы) и воспалительные изменения родовых путей матери (хронический или рецидивирующий во время беременности вагинит).

Особое внимание уделяется ятрогенным причинам, которые встречаются у 60–80 % пациенток с гематомами и напрямую связаны с вышеперечисленными состояниями. Отмечено, что частота акушерских гематом возрастает при применении оперативного влагалищного родоразрешения (акушерских щипцов, вакуум-экстракции плода), неправильном проведении акушерского пособия, неадекватно проведенном рассечении промежности и дефектах хирургического шва травм родового канала.

#### **Классификация**

В настоящее время общепризнанной классификации акушерских гематом нет. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разделе «Осложнения родов и родоразрешения» рубрике «Другие акушерские травмы» выделена подрубрика «O71.7 Акушерская гематома таза», включающая акушерскую гематому промежности, акушерскую гематому влагалища и акушерскую гематому вульвы. Данный топический диагноз применим только у родильниц возраста 12–55 лет включительно и только у пациентов женского пола.

В клинической практике гематомы по размеру разделяют на небольшие (до 5 см в диаметре) и большие (более 5 см в диаметре).

По клиническому течению выделяют гематомы нарастающие, ненарастающие (стационарные), вскрывшиеся и инфицированные (в послеродовом периоде).

Топографически по отношению к мышце, поднимающей задний проход, все гематомы можно разделить на инфрафасциальные (инфралевавторные), к которым относятся гематомы промежности, вульвы и нижней части влагалища, и супрафасциальные (супралевавторные), включающие гематомы верхней части влагалища и таза.

Редкими видами акушерских гематом являются травматические, возникшие, например, в результате дорожно-транспортного происшествия, ушиба промежности при падении, физиологического или насильственного полового акта. По литературным данным, встречаются и спонтанные гематомы, которые могут возникать во время беременности, в I периоде родов и даже в позднем послеродовом периоде.

#### **Патогенез**

Образование гематом происходит в результате повреждения стенки магистральных сосудов или сосудистых сплетений, кровоснабжающих наружные и внутренние женские половые органы и расположенные рядом органы малого таза (мочевой пузырь и прямую кишку), без нарушения целостности кожного или слизистого покрова. К наиболее часто вовлекаемым в патологический процесс сосудам относятся концевые ветви системы внутренней подвздошной артерии: нисходящие ветви маточной артерии (или влагалищная артерия), средняя прямокишечная артерия, верхняя мочепузырная артерия; в некоторых случаях поврежденной оказывается восходящая ветвь маточной артерии. Из артерий, кровоснабжающих преимущественно область промежности, повреждаются ветви половой артерии, задняя срамная и задняя прямокишечная артерии, поперечная артерия промежности. В патологический процесс также могут вовлекаться венозные тазовые сплетения.

Гематомы, располагающиеся ниже фасции таза (инфралевавторные), находятся в толще половых губ, под слизистой нижней части влагалища и инфильтрируют клетчатку седалищно-прямокишечной ямки и подкожную клетчатку, распространяясь сверху до пупка, книзу — до сухожильного центра промежности. Такие гематомы обычно не бывают большими и не формируют фатальных осложнений.

Если повреждается сосуд, проходящий выше мышцы, поднимающей задний проход, образуются прогностически неблагоприятные супралевавторные гематомы, инфильтрирующие параметрий, параректальную, паравезикальную и даже окологепатальную клетчатку, способные прорываться в брюшную полость. Размер таких гематом может быть значительным, обуславливая нарастающую кровопотерю и явления полиорганной недостаточности.

#### **Клиническая картина**

Клиническая картина гематомы определяется ее локализацией, объемом кровопотери и складывается из местных и общих симптомов.

К местным симптомам относятся жалобы пациентки на тупую или ноющую боль в области промежности, чувство распирания, давления на прямую кишку, иногда пациентки могут ощущать схваткообразные боли (чаще при супрафасциальных гематомах); аналогом болевого синдрома может быть чувство жжения в области наружных половых органов или таза. При прогрессирующих нарастающих гематомах могут присоединяться симптомы нарушения функции смежных органов: тенезмы, дизурия, болезненные мочеиспускание и дефекация.

При больших гематомах, сопровождающихся существенной кровопотерей, присоединяются общие симптомы: гипотензия, тахи-

кардия, бледность кожных покровов, тахипноэ. При исследовании крови диагностируется анемия, гипо- или гиперкоагуляция. При прорыве гематомы в брюшную полость возникает клиника «острого живота».

Прогрессирующие гематомы могут привести к массивной акушерской кровопотере, проявляющейся геморрагическим шоком и ДВС-синдромом, которые в конечном итоге являются основными причинами смерти пациенток.

Осложнения гематом родовых путей включают:

- разрыв гематомы с профузным наружным кровотечением;
- прорыв в брюшную полость с образованием гемоперитонеума;
- прорыв в прямую кишку с образованием ректо-вагинального свища;
- обструктивную анурию;
- инфицирование гематомы (в позднем послеродовом периоде).

Дифференцировать гематомы родовых путей следует с варикозной болезнью вен половых органов, геморроем, кистами и абсцессами бартолиновой железы, опухолями и врожденными аномалиями женских половых органов, послеродовыми гнойно-септическими заболеваниями.

#### **Диагностика**

В основном диагностика гематом не представляет особой сложности, однако достаточно важным аспектом диагностики для выработки тактики ведения пациентки является определение объема гематомы. Для оценки ее объема предложено визуальное правило сравнения гематомы вульвы с куриным яйцом; объем таких гематом обычно не превышает 50 мл. Гематомы влагалища приравниваются по размеру к мужскому кулаку: могут вмещать до 250 мл крови. Супрафасциальные гематомы по размеру сравнимы с головкой новорожденного, их объем может составлять более 1 л крови.

Диагностические методы при акушерских гематомах включают:

1. *Наружный осмотр* — применим для диагностики гематом вульвы и промежности. Гематома представляет собой округлое образование красно-синюшного цвета, малоподвижное, напряженное и болезненное при пальпации.

2. *Осмотр в зеркалах* — используется для диагностики гематом влагалища, которые представлены выпячиванием влагалищной стенки в просвет влагалища с темно-багровой поверхностью.

3. *Бимануальное влагалищное исследование* — проводится для установления локализации и объема гематомы, при этом пальпируется объемное малоподвижное образование эластической консистенции без четких контуров, расположенное между стенками влагалища и таза.

4. *Ректальное и ректо-вагинальное исследование* — являются уточняющими и позволяют диагностировать степень распространенности гематомы и ее осложнения.

5. *Ультразвуковое исследование (трансабдоминальное или трансвагинальное)* — позволяет визуализировать гематому в виде эхонегативного округлого образования, установить ее анатомо-топографические границы, степень и направление распространения. При ультразвуковом сканировании гематомы возможно с высокой точностью измерить три ее перпендикулярных размера ( $r_1$ ,  $r_2$  и  $r_3$ ) и, применив математическую формулу:  $V = 4/3\pi \times r_1 \times r_2 \times r_3$ , рассчитать ее объем. С помощью УЗИ можно диагностировать такие осложнения, как гемоперитонеум или обструкцию мочевыводящих путей.

6. *Магнитно-резонансная и компьютерная томография* — современные методы визуализации, позволяющие точно определить все основные топографические характеристики гематомы.

7. *Артериография сосудов таза* — рентген-контрастный метод топической диагностики уровня сосудистого поражения; является одним из этапов проведения регионарной эмболизации.

8. *Общеклинические рутинные физикальные* (общий осмотр, оценка окраски кожных покровов и слизистых, подсчет частоты дыхательных движений и сердечных сокращений, измерение артериального давления на обеих руках, измерение температуры тела, пальпация органов брюшной полости, оценка диуреза), *инструментальные* (электрокардиография) и *лабораторные методы* (определение групповой и резус-принадлежности крови, общие анализы крови и мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение параметров КОС, электролиты крови) — используются для оценки степени тяжести кровопотери и компенсации функций организма.

#### **Лечение**

При лечении акушерских гематом в зависимости от их вида используют подходы консервативной и интенсивной терапии и хирургического вмешательства, разновидностью которого является эмболизация сосудов. Следует отметить, что в настоящее время не существует единого клинически обоснованного протокола лечения гематом родовых путей, так как рандомизированных исследований по ведению вульвовагинальных гематом у беременных, рожениц и родильниц не проводилось.

При небольших и не нарастающих гематомах придерживаются в основном консервативной тактики ведения, включающей следующие лечебные мероприятия:

1. *Компрессия* — предусматривает наружное сдавливание мягких тканей для прижатия кровоточащих сосудов и создания препятствия распространению гематомы в окружающие ткани:

— при гематомах вульвы и промежности используют различного вида давящие повязки с фиксацией на талии (рисунок 1). Обоснованной является рекомендация маркировать край гематом, располагающихся на наружных половых органах или промежности для оценки динамики ее нарастания;

— при гематомах влагалища компрессия осуществляется путем тугой тампонады влагалища стерильными турундами или салфетками. В качестве альтернативного метода предложена

баллонная тампонада влагалища специально разработанным устройством «Vagistop» (рисунок 2), представляющим резиновый беспросветный резервуар, который помещается во влагалище и наполняется воздухом или стерильным раствором в объеме 400–500 мл. Раздутый баллон оставляют во влагалище на 24 ч, затем извлекают после опорожнения. Использование «Vagistop» обосновано при лечении гематом и множественных разрывов влагалища, ушивание которых не позволило достичь адекватного гемостаза.

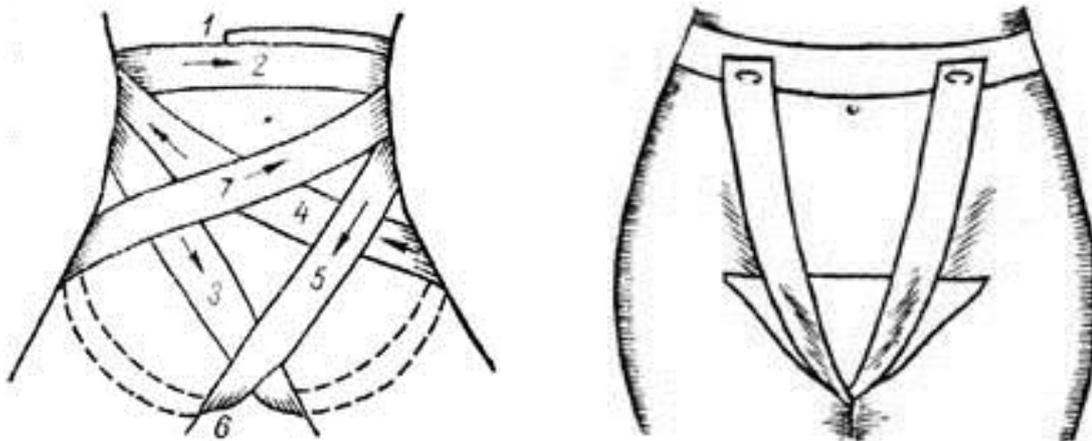


Рисунок 1 — Примеры давящих повязок на промежность

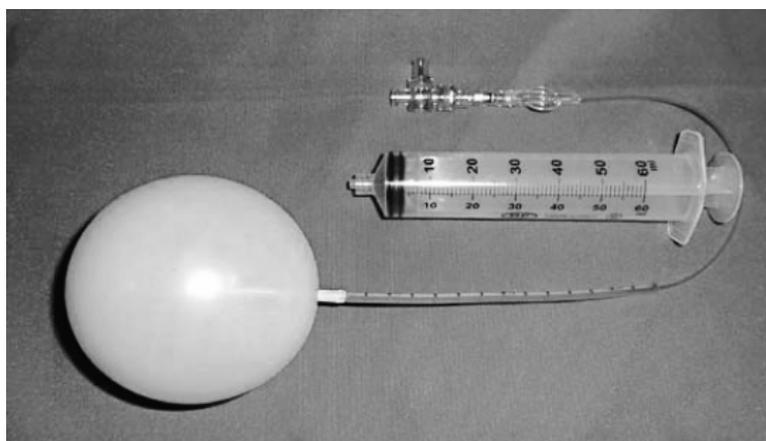


Рисунок 2 — Влагалищный баллон «Vagistop», наполненный 420 мл воздуха

2. *Холод* — применяют с целью уменьшения местного кровоснабжения и с противоотечной целью: к области промежности прикладывают пузырь со льдом.

3. *Гемостатическая терапия* — проводится лекарственными средствами, повышающими агрегационные свойства крови: витамином К, этамзилатом, кальция глюконатом и средствами, укрепляющими сосудистую стенку: аскорутинном, витамином С, диосмином. Предпочтительно препараты вводить в остром периоде парентерально, при уверенности в отсутствии нарастания гематомы — переходить на пероральный прием.

4. *Антибактериальная терапия* — проводится антибиотиками широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II поколения) в целях профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в период разрешения гематомы.

5. *Обезболивание* — предусматривает назначение нестероидных противовоспалительных средств: ибупрофена, индометацина, нимесулида, которые кроме анальгетического обладают гемостатическим, противовоспалительным и противоотечным действием. При интенсивном болевом синдроме показано назначение наркотических анальгетиков.

При больших гематомах, гематомах нарастающих или вскрывшихся приоритет отдается комплексному лечению:

1. *Хирургическое лечение* — предусматривает вскрытие и эвакуацию содержимого гематомы, лигирование кровоточащих сосудов в глубине раны, ушивание ее краев с обязательным дренированием. При ушивании краев раны используются следующие техники наложения швов: матрацные, восьмиобразные, швы по методике Мак-Миллана-Донати (рисунок 3); при этом, учитывая анатомо-топографические

особенности кровоснабжения женских половых органов, в верхней части гематомы целесообразно накладывать швы перпендикулярно ходу влагалища, в нижней — накладывать дополнительно швы по длиннику влагалища. Важно отметить, что все хирургические мероприятия должны проводиться в условиях операционной под адекватным обезболиванием при непрерывном мониторинге жизненно важных функций командой квалифицированных акушеров-гинекологов, анестезиологов и среднего медицинского персонала.

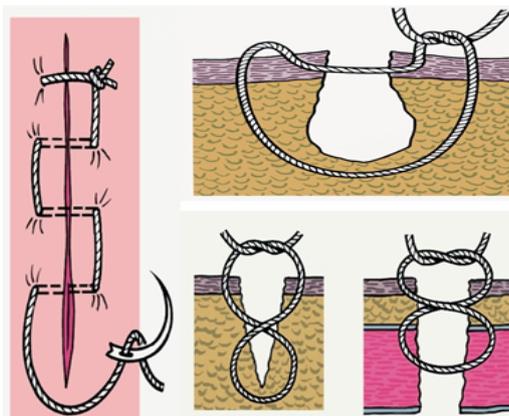


Рисунок 3 — Техника хирургических швов гематом родового канала

2. *Консервативная терапия* — включает те же мероприятия, что и при лечении небольших гематом.

3. *Интенсивная терапия* проводится при акушерских гематомах, осложнившихся патологической кровопотерей, и включает инфузионно-трансфузионную терапию и коррекцию нарушений жизненно важных функций организма. При осложненных гематомах, сопровождающихся массивной кровопотерей или вовлекающих в патологический процесс рядом расположенные органы, в команду специалистов, оказывающих помощь пациентке, включаются трансфузиологи, сосудистые и абдоминальные хирурги, проктологи, урологи.

При супрафасциальной гематоме преимущественным методом лечения является хирургическое, включающее нижнесрединную лапаротомию, вскрытие и опорожнение гематомы, гемостаз в соответствии с особенностями топографии вплоть до перевязки внутренней подвздошной артерии, дренирование брюшной полости. Однако дискутируется вопрос о приемлемости консервативной тактики при стабильном состоянии пациентки, отсутствии нарастания гематомы и ее целостности. В комплекс мероприятий включаются: непрерывный мониторинг показателей гемодинамики, инфузионно-трансфузионная терапия, баллонная тампонада матки и тугая тампонада влагалища, антибиотикотерапия.

При гематомах рецидивирующих в отсутствии эффекта от проведенных мероприятий необходимо производить тщательную ревизию и лигирование полости гематомы, а при продолжающемся кровотечении — пошаговую деваскуляризацию или эмболизацию регионарных сосудов. При неэффективности проведенных хирургических мероприятий с целью гемостаза производится гистерэктомия с перевязкой нисходящих (влагалищных) ветвей маточных артерий.

Чем раньше и активнее начато лечение гематомы, чем согласованнее действует команда медперсонала, оказывающая первичную консервативную и хирургическую помощь, тем благоприятнее прогноз для пациентки. Поздняя диагностика, консервативно-выжидательная тактика, неадекватная хирургическая помощь и недостаточно полная интенсивная терапия являются основными причинами неблагоприятных исходов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kovo, M. Broad ligament hematoma following a normal vaginal delivery / M. Kovo, I. Eshed, G. Malinger // *Gynecol Surg.* — 2006. — Vol. 3. — P. 138–140.
2. Diagnosis and Management of Puerperal Hematomas: Two Cases / J-C. Gentic [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2013. — Vol. 36 (4). — P. 1174–1176.
3. Puerperal Hematoma Combined with Retroperitoneal Dissection and Obstructive Uropathy / W-H. Chang [et al.] // *J Med Sci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 81–84.
4. Ridgway, L. E. Puerperal emergency: vaginal and vulvar hematomas / L. E. Ridgway // *Obstet Gynecol Clinics N. America.* — 1995. — Vol. 22 (2). — P. 275–282.

5. Dutta, D. C. Textbook of Obstetrics / D. C. Dutta. — New Central Book Agency. — 2001. — 670 p.
6. Ghirardini, G. Use of Balloon Tamponade in Management of Severe Vaginal Postpartum Hemorrhage and Vaginal Hematoma: A Case Series / G. Ghirardini, C. Alboni, M. Mabrouk // Gynecol. Obstet Invest. — 2012. — Vol. 74 (4). — P. 320–323.
7. Vulvar and vaginal hematomas: a retrospective study of conservative versus operative management / G. Benrubi [et al.] // South Med Journ. — 1987. — Vol. 80 (8). — P. 991–994.
8. Zahn, C. M. Vulvovaginal hematomas complicating delivery: rationale for drainage of the hematoma cavity / C. M. Zahn, G. D. V. Hankins, E. R. Yeomans // Journ. Reprod Med Obstet Gynecol. — 1996. — Vol. 41 (8). — P. 569–574.
9. Williams Obstetrics: 23rd Edition / F. G. Cunningham [et al.]. — McGraw-Hill Companies, 2009. — 1404 p.
10. Кулаков, В. И. Акушерский травматизм мягких тканей родовых путей / В. И. Кулаков, Е. А. Бутова. — М.: Мед. информ. агентство, 2003. — 128 с.
11. Акушерство: российское национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазян [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1200 с.
12. Акушерство: учебник / Г. М. Савельева [и др.]. — Медицина, 2000. — 816 с.
13. Айламазян, Э. К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян. — СпецЛит, 2003. — 528 с.
14. Бодяжина, В. И. Акушерство: учебник / В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин. — М.: Медицина, 1970. — 544 с.
15. Герасимович, Г. И. Акушерство: учеб. пособие / Г. И. Герасимович. — Минск: Беларусь, 2004. — 815 с.
16. Приказ Мин-ва здравоохранения Республики Беларусь № 1182 от 09.10.2012 «Клинические протоколы наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии». — Минск, 2012. — 230 с.
17. Чернуха, Е. А. Родовой блок / Е. А. Чернуха. — М.: Медицина, 1991. — 712 с.

Поступила 30.06.2014

УДК 537.868:620.22:678

## ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ РАДИОПОГЛОЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

*В. А. Банний, В. А. Игнатенко*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** разработка и создание новых поглотителей СВЧ-излучения на полимерной основе; оценка перспектив применения полимерных композитных радиопоглощающих материалов (РПМ) и электромагнитных экранов (ЭМЭ) в решении проблемы электромагнитной экологии и электромагнитной защиты биологических объектов.

**Материалы и методы.** Объектами исследования выбраны монолитные, волокнистые и комбинированные РПМ на основе наполненных термопластов. В качестве наполнителя использованы диэлектрические, магнитные и электропроводящие вещества, различные по природе, форме, размерам и фазовому состоянию. Структура РПМ исследована с применением сканирующего электронного микроскопа.

**Результаты и обсуждение.** Показана эффективность применения полимерных композитных материалов для защиты биологических объектов от воздействия микроволн. Проанализированы возможности создания полимерных РПМ, содержащих биоразлагаемые компоненты, наночастицы, энантиоморфные структуры, капсулированные жидкости, а также РПМ на основе нетканых материалов и полимеров с собственной проводимостью.

**Заключение.** РПМ на основе композитных термопластов и ЭМЭ являются высокоэффективным средством решения проблемы электромагнитной экологии.

**Ключевые слова:** радиопоглощающие материалы, электромагнитные экраны, полимерные композиты, электромагнитная экология.

## THE APPLICATION OF POLYMER RADIOABSORBING MATERIALS TO SOLVE THE PROBLEM OF ELECTROMAGNETIC SAFETY

*V. A. Bannyi, V. A. Ignatenko*

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

**Objective:** to develop and create new absorbers of microwave radiation on polymer basis; to assess the perspectives of application of polymer composite radioabsorbing materials (RAM) and electromagnetic screens (EMS) for solving of the problem of electromagnetic ecology and electromagnetic protection of biological objects.

**Material and methods.** Monolithic, fibrous and combined RAM based on filled thermoplastics were chosen as subjects of the study. Dielectric, magnetic and electroconducting substances different in nature, shape, size and a phase state were used as a filler. The RAM structure was studied with means of a scanning electronic microscope.

**Results and discussion.** The application of polymer composite materials for protection of biological objects from the effect of microwaves has been shown as efficient. The prospects for creation of polymer RAM, containing biodegradable components, nanoparticles, chiral structures, encapsulated liquids and also as non-woven RAM and polymers with own electroconductive have been analysed.

**Conclusion.** RAM based on polymer composite thermoplastics and EMS are highly effective means for solving the problems of electromagnetic ecology.

**Key words:** radioabsorbing materials, electromagnetic screens, polymer composites, electromagnetic ecology.

### Введение

Научно-технический прогресс определяет социально-экономическое развитие общества и

уровень жизни. Биосфера все интенсивнее преобразуется человеком в его интересах и превращается в техносферу. Проблема воздейст-

вия электромагнитных полей различного диапазона на биологические системы приобретает все большую актуальность. С момента изобретения радио в радиочастотном диапазоне электромагнитное излучение (ЭМИ) нашей планеты возросло на несколько порядков. К естественному фоновому радиоизлучению добавились новые источники электромагнитного загрязнения: сотовая и спутниковая связь, системы навигации и радиолокации, радиотехнические установки, бытовая и медицинская радиотехника и др. В большинстве этих технических систем используется энергия СВЧ-излучения. К СВЧ относят область радиочастот от 3 до 30 ГГц [1]. ЭМИ СВЧ-диапазона применяется в различных областях. В медицине — селективное облучение раковых и доброкачественных опухолей, управление действием противораковых препаратов, нагревание охлажденной крови до температуры человеческого тела перед переливанием, диатермия (излучение на частотах 12, 27, 433, 915 и 2450 МГц) [2]. В бытовой технике — СВЧ-печи для приготовления пищи, работающие на частотах 2,4–2,5 ГГц, типовой мощностью 2 кВт, максимальной — 5,25 кВт; сотовые телефоны; холодильники с СВЧ-размораживателями [3]. В военной технике — радиолокация (полоса частот от 300 МГц до 300 ГГц) [4]; также используется в радионавигации, геологоразведке, астрономии, метеорологии, строительстве и т. п. Человеческий организм не в состоянии адаптироваться к техногенному ЭМИ и не имеет соответствующих адаптационных механизмов. Длительное и регулярное воздействие СВЧ-излучения на организм человека оказывает отрицательное влияние на мозг, сосуды, кровь, лимфатические узлы, зрение, провоцирует образование опухолей. Ясно, что без обеспечения генетически безопасного уровня ЭМИ и при несоблюдении требований санитарно-гигиенических норм безопасности такая техника вредна для здоровья людей [5]. В настоящее время требования электромагнитной безопасности и электромагнитной экологии являются определяющими при создании и внедрении новых технических объектов и технологий.

Существуют различные способы снижения уровня электромагнитного воздействия на биологические объекты. Это — защита расстоянием, то есть удаление от зоны действия ЭМИ; снижение продолжительности воздействия ЭМИ (то есть защита временем); снижение мощности генераторов ЭМИ, а также применение защитных материалов и конструкций — радиопоглощающих материалов (РПМ) и электромагнитных экранов (ЭМЭ) [6]. Широкая номенклатура термопластов, технологичные и высокопроизводительные методы их переработки, удовлетворительные механико-прочностные ха-

рактеристики, приемлемый температурный диапазон использования, а также огромное количество функциональных наполнителей (ФН) и методов формирования композитных РПМ и ЭМЭ на их основе позволяют утверждать, что возможности создания новых композитных РПМ на полимерном связующем не исчерпаны.

### **Цель**

Создание новых поглотителей энергии ЭМИ СВЧ-диапазона на полимерной основе; анализ потенциала применения полимерных композитных РПМ и ЭМЭ в решении проблемы электромагнитной экологии и электромагнитной защиты биологических объектов.

### **Материал и методы**

Объектами исследования выбраны пленочные, листовые и волокнистые нетканые композитные РПМ на основе термопластов: полиэтилена (ПЭ, ГОСТ 16803-070, ТУ 6-05-1866-78, ГОСТ 16337-77), полиэтилена низкого давления (ПЭНД ГОСТ 16338-77), полипропилена (ПП, ГОСТ 26996-86). В качестве ФН использовали магнитные и электропроводящие вещества: дисперсные магнитно-мягкий марганец-цинковый феррит (ММФ, ТУ 6-09-5111-84, марка 2500 НМС), технический углерод; углеродные волокна, углеродные ткани, порошки металлов — карбонильного железа (КЖ, ТУ 6-09-300-78), меди, никеля (ГОСТ 9722-78) и др.; диэлектрические материалы.

Электронно-микроскопические исследования выполнены с применением сканирующего электронного микроскопа Leo 982 производства США.

### **Результаты и обсуждение**

Схема взаимодействия ЭМИ с полимерным композитным ЭМЭ детально изложена в работе [7]. Остановимся лишь на основных аспектах взаимодействия ЭМИ с веществом. Взаимодействие СВЧ-излучения с полимерным материалом, наполненным ФН, различающимся по природе, форме, размерам и распределению в полимерном связующем, определяется совокупностью физических механизмов. Оценка индивидуального вклада этих механизмов в эффективность экранирования необходима при разработке листовых монолитных, волокнистых и комбинированных ЭМЭ. Такой подход позволяет регулировать функциональные возможности полимерных РПМ путем варьирования их рецептурных, структурных и размерных параметров.

Анализ взаимодействия ЭМИ с компонентами полимерного композитного ЭМЭ позволил представить эффективность экранирования как степень ослабления электрической и магнитной составляющих поля падающей на экран ЭМВ. Эффективность экранирования определяется суммой величины поглощения экраном энергии ЭМИ по механизмам магнит-

ных, диэлектрических и джоулевых потерь, ее отражения на границе экрана с атмосферой и рассеяния вследствие многократных внутренних переотражений на межфазных поверхностях композита [6, 7]. Эффективность экранирования зависит от частоты источника излучения, его пространственного расположения по отношению к ЭМЭ, а также от структуры и электрофизических свойств материала экрана. Основной вклад в эффективность экранирования вносит поглощение электромагнитной энергии вследствие присущих РПМ диэлектрических и магнитных потерь, а также перехода ее в другие виды энергии, в частности, в тепловую.

Перспективными являются:

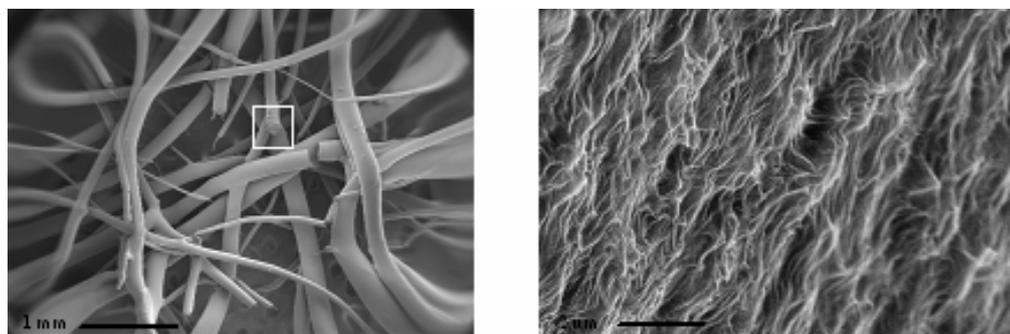
- нетканые волокнистые материалы;
- материалы, содержащие воду или водные растворы солей;
- РПМ на основе биоразлагаемых компонентов природного происхождения;
- энантиоморфные поглощающие среды;
- материалы на основе полимеров с собственной проводимостью [8] и т. д.

*Нетканые волокнистые РПМ.* В [9] разработан оригинальный способ изготовления волокнистых РПМ на основе функционально-наполненных термопластов по технологии пневмораспыления композитного расплава (melt blowing). Он позволяет формировать полотна и формоустойчивые радиопоглощающие элементы. Способ состоит в экструзии гранулированной смеси

полимера и радиопоглощающего наполнителя с последующей вытяжкой волокон газовым потоком и их осаждением на формообразующей подложке в виде нетканой волокнистой массы. В качестве ФН-связующего при производстве волокнистого РПМ использовали порошек ММФ с размером частиц менее 50 мкм.

По описанному способу были изготовлены волокнистые РПМ с постоянным содержанием, а также с градиентом концентрации ФН по толщине полотна. Градиентное распределение частиц наполнителя в РПМ обеспечивает хорошее согласование его волнового сопротивления с воздушным пространством. РПМ этого типа характеризуются повышенной эффективностью радиопоглощения в широком СВЧ-диапазоне при различных углах падения электромагнитной волны (ЭМВ). Melt blowing позволяет вводить в полимерную матрицу в процессе производства волокнистых ЭМЭ армирующие элементы: углеродные или металлические нити, углеродные ткани и металлические сетки различной структуры и электропроводности. Эти операции не требуют дополнительных приемов по скреплению волокон с армирующими элементами.

По данным электронно-микроскопических исследований, нетканые melt-blown РПМ представляют собой совокупность наполненных полимерных волокон, когезионно связанных в местах контакта. Частицы наполнителя (ММФ, Ni, КЖ) закапсулированы внутри волокон (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Электронно-микроскопические изображения:**  
**а — melt-blown РПМ состава ПЭ + ММФ (38 % масс); б — поверхность волокон**

Melt-blown РПМ имеют развитую пористую структуру, что увеличивает площадь активной поверхности рассеяния, а также способствует прохождению ЭМВ вглубь экрана. Некоторое поглощение энергии ЭМИ происходит по механизму магнитных потерь из-за наличия частиц ферритового наполнителя, закапсулированных в связующем, имеющем технологически обусловленную фибриллярную структуру. Параметры рассеяния ЭМИ повышаются благодаря большой площади межфазных границ и возможности придавать экранам разнообразную форму,

например, в виде усеченных пирамид, расположенных на плоском листовом основании.

*Водосодержащие РПМ.* Перспективным является использование экранирующих ЭМИ материалов, содержащих воду или водные растворы органических и неорганических соединений (соли, глицерин, спирты и т. п.) [10]. Дистиллированная вода является диэлектриком и может быть выбрана в качестве компонента композитного РПМ.

Способность материала поглощать ЭМИ зависит от его электрических и магнитных свойств.

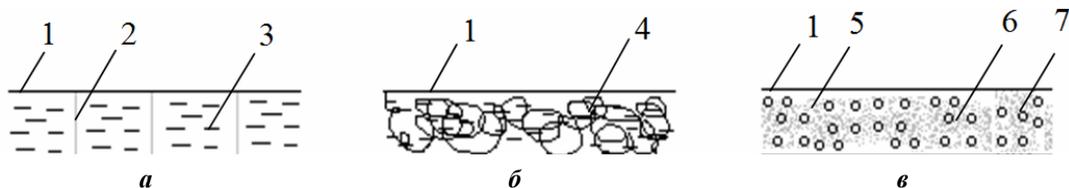
Наиболее информативными характеристиками реакции среды на воздействие внешнего электромагнитного поля являются частотные дисперсии комплексных величин диэлектрической и магнитной проницаемости, а также тангенсов углов диэлектрических и магнитных потерь. Вода является диэлектриком и, соответственно, диэлектрические потери наиболее выражены при взаимодействии ЭМИ с водой. Диэлектрические потери обусловлены инерционностью поляризации компонентов вещества. Они имеют релаксационную природу. Наличие разностей фаз ( $\delta$  и  $\delta_m$ ) приводит к диэлектрическим ( $tg\delta$ ) потерям и в итоге — к поглощению энергии ЭМИ.

Также следует отметить, что защищаемые от ЭМИ биологические объекты являются поглотителями энергии ЭМИ миллиметрового диапазона [11]. Это обусловлено тем, что биологические объекты представлены как гетерогенные многокомпонентные структуры, содержащие связанную и «капсулированную» воду с растворенными в ней минералами. Сложное строение биологических клеток, состоящих из слоистых диэлектрических мембран, клеточной электролитической среды, ядра обуславливает диэлектрические потери энергии ЭМИ и ее интерференционное рассеяние на границах мембран и других структурных неоднородностях. Не менее важным фактором избирательного воздействия СВЧ-излучения на биообъекты является наличие в мембранах клеток и кутикуле радиопогло-

щающего вещества — хитина [11]. Таким образом, сама природа подсказывает нам выбор эффективных и доступных компонентов РПМ.

Примеры конструкций водосодержащих ЭМЭ приведены на рисунке 2. ЭМЭ (рисунок 2 а) состоит из двух пленок, между которыми помещена жидкость. Перегородка 2 между пленками обеспечивает постоянную толщину экрана, препятствуя смыканию пленок. Такая конструкция может быть модифицирована путем помещения в зонах между пленками волокон (рисунок 2 б). Последние, во-первых, выполняют функции перегородок 1 на рисунке 2 а и, во-вторых, могут служить поглотителем ЭМИ или звуковых колебаний. Волокна могут быть полимерными, угольными, ферритонаполненными либо применяться в смесях с металлической проволокой. На рисунке 2 в зазор между пленками заполнен полимерным студнем. Его структура характеризуется наличием полимерной матрицы (которая может быть наполнена функциональным наполнителем) и содержащейся в ней системы пор, заполненных жидкостью.

Такие ЭМЭ реализуют практически все механизмы поглощения ЭМИ. В качестве жидкой фазы могут быть использованы вода, электропроводящие, магнитные, электрореологические жидкости. Изменяя концентрацию солей в воде, температуру воды, частоту ЭМИ можно регулировать радиофизические характеристики водосодержащего композита.



**Рисунок 2 — Структура полимерных ЭМЭ, содержащих жидкую фазу:**  
 а — пленочный ЭМЭ; б — наполненный волокнами; в — ЭМЭ, содержащий студень.  
 1 — полимерная пленка; 2 — перегородка; 3 — жидкость; 4 — волокно; 5 — студень;  
 6 — полимерная матрица; 7 — дисперсионная жидкость

*РПМ, содержащие киральные элементы.*  
 Еще одно из перспективных направлений совершенствования РПМ и ЭМЭ — создание энантиоморфных (киральных) поглощающих сред [12]. В качестве зеркально симметричных структурных модификаций наполнителя в таких ЭМЭ используют металлические или керамические спирали, высота и радиус которых малы по сравнению с длиной ЭМВ, а также металлические частицы сложной формы, в частности, в виде греческой буквы  $\Omega$  — омега, хаотично распределенные в изотропном диэлектрике.

В электромагнитной теории и технике эксперимента важную роль играют металлические спирали (рисунок 3 а), проводящие

электрический ток. Спирали, образованные незамкнутыми кольцами с прямолинейными усиками (рисунок 3 б), направленными перпендикулярно плоскости кольца в разные стороны, называются каноническими. Элементы отличаются направлениями загиба усиков в месте разрыва кольца. Если у первого элемента при движении вдоль проволоки снизу вверх при прохождении кольца совершается правое вращение, то у второго — левое.

Внимание к физике взаимодействия киральных сред с ЭМВ радиодиапазона привело к появлению новых технологий получения киральных РПМ, предназначенных для использования в диапазонах миллиметровых и субмиллиметровых волн.

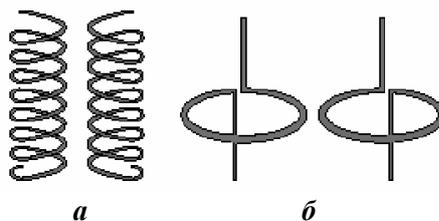


Рисунок 3 — Типы спиральных элементов: а) спираль с правой и левой намоткой; б) каноническая спираль с правым и левым вращением

### Заключение

В зависимости от поставленных задач ЭМЭ могут быть как отражающего типа, так и поглощающего. Преимуществом экранов поглощающего типа является то, что вся энергия ЭМВ, прошедшей в экран, должна поглотиться его материалом и поэтому не происходят паразитные переотражения от поверхности ЭМЭ и не возрастает электромагнитный фон. Экраны поглощающего типа более наукоемки и технологически сложнее в исполнении, чем экраны отражающего типа.

В ближайшие годы перспективы развития РПМ и ЭМЭ связаны с применением полимерных композитных материалов, в матрице которых содержатся:

- наночастицы, обладающие магнитной проницаемостью и электрической проводимостью, параметры которых поддаются регулированию;
- биоразлагаемые компоненты природного происхождения;
- жидкофазные компоненты;
- киральные структуры;
- электропроводящие полимеры, например, полианилин, полипиррол.

Также перспективны нетканые волокнистые РПМ, изготовленные по технологии melt-blowing, обладающие низкой удельной массой, гибкостью, эластичностью, способностью принимать сложную форму. Такие РПМ целесообразно применять в радиоэлектронной и военной промышленности для изготовления радиозащитной одежды, камуфляжных покрытий, элементов строительных конструкций.

Формирование РПМ и ЭМЭ из полимерных композитных материалов привлекает малой удельной массой, технологичностью и относительной дешевизной исходных компонентов.

РПМ на основе термопластов и ЭМЭ являются эффективным средством решения проблемы электромагнитной экологии и защиты биологических объектов от негативного воздействия СВЧ-излучения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Физическая энциклопедия: в 5 т. / под ред. А. М. Прохорова. — М.: Большая Российская энциклопедия, 1994. — Т. 4. — 704 с.
2. Bittence, J. C. New materials for new appliances / J. C. Bittence // *Materials Engineering*. — 1982. — № 6. — P. 54–60.
3. Композиционные ферромагнетики и электромагнитная безопасность / А. Г. Алексеев [и др.]. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 1998. — 296 с.
4. Справочник по радиолокации / под ред. Я. Г. Ицхоки. — М.: Сов. Радио, 1976. — Т. 1. — 456 с.
5. Электромагнитная безопасность человека: справочно-информационное издание / Ю. Г. Григорьев [и др.]. — М.: Российский национальный комитет по защите от неионизирующего излучения, 1999. — 152 с.
6. Макаревич, А. В. Радиопоглощающие полимерные композиционные материалы в технике СВЧ / А. В. Макаревич, В. А. Банний // *Материалы, технологии, инструменты*. — 1999. — Т. 4, № 3. — С. 24–32.
7. Банний, В. А. Взаимодействие СВЧ-излучения с полимерным композитным электромагнитным экраном: физическое модели и эксперимент / В. А. Банний, В. А. Гольдаде, Л. С. Пинчук // *Материалы, технологии, инструменты*. — 2008. — № 2. — С. 45–51.
8. Lee, C. Y. Electromagnetic interference shielding efficiency of polyaniline mixtures and multilayer films / C. Y. Lee, H. G. Song, K. S. Jang // *Synthetic Metals*. — 1999. — № 102. — P. 1346–1349.
9. Banniy, V. A. Radioabsorbing composite materials based on thermoplastics: production technology and structural optimization principles / V. A. Banniy, A. V. Makarevich, L. S. Pinchuk // *Proc. of 33rd European Microwave Conference (EuMC2003)*. — Munich, Germany, 6–10 Oct. — 2003. — P. 1123–1126.
10. Эффективность несвязанной воды как радиопоглощающего компонента электромагнитных экранов при отрицательных температурах / В. А. Ломач [и др.] // *Материалы, технологии, инструменты*. — 2011. — № 4. — С. 41–41.
11. Банний, В. А. Поглотители микроволновой энергии на основе термопластов и биополимеров / В. А. Банний, В. А. Игнатенко // *Сб. статей междунар. науч. конф. «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем»* // Минск, БГУ, 19–21 июня 2012 г. — Минск, 2012. — С. 244–246.
12. Поглотители электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на основе полимерных композитов и киральных структур / Сонгсонг Цянь [и др.] // *Проблемы физики, математики и техники*. — 2014. — № 4 (21). — С. 1–6.

Поступила 21.11.2014

УДК 616.12-008.313-036.88

## СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT И ЕГО РОЛЬ В ВОЗНИКНОВЕНИИ СЛОЖНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Л. С. Ковальчук

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация из отечественных и зарубежных источников о значимости синдрома удлинённого интервала QT на электрокардиограмме как предиктора сложных нарушений ритма сердца и

внезапной смерти. Рассмотрена патофизиология данного синдрома, в механизме которого значимую роль играет дефицит внутриклеточного магния, что и определяет терапевтические аспекты, приводящие к нормализации интервала QT.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, дисперсия интервала QT, магния сульфат, пароксизм желудочковой тахикардии, внезапная смерть.

## LONG QT SYNDROME AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF SEVERE HEART RHYTHM DISTURBANCES AND SUDDEN DEATH

*L. S. Kovalchuk*

Gomel State Medical University

The article presents information from national and foreign sources on the significance of long QT syndrome on the electrocardiogram as a predictor of severe heart rhythm disturbances and sudden death.

It considers the pathologic physiology of the present syndrome, the deficiency of intracellular magnesium plays an important part in its mechanism, which determines the therapeutic aspects leading to normalization of the QT interval.

Key words: long QT syndrome, dispersion of the QT interval, magnesium sulphate, method of measurement of the QT interval, paroxysm of ventricular tachycardia, sudden death.

### **Введение**

Необходимо отметить, что патологическое состояние, первоначально определенное как «синдром удлиненного интервала QT», является самостоятельной нозологической формой, имеющей определенную этиологию. Однако до настоящего времени в научной литературе данное заболевание продолжает рассматриваться как «синдром».

Синдром удлиненного интервала QT представляет собой сочетание удлиненного интервала QT на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий (*torsades pointées* — «пируэт»).

Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков. Несмотря на относительную редкость синдрома удлиненного QT-интервала, практически каждый клиницист встречается с ним в своей деятельности.

Для этого синдрома свойственно редкое сочетание практически бессимптомного течения заболевания и внезапной смерти. Она может наступить на фоне, казалось бы, полного здоровья или периодических случаев потери сознания, к которым некоторые пациенты со временем привыкают. Пациенты с недиагностируемым синдромом удлиненного интервала QT остаются незамеченными среди огромного числа больных с приступами потери сознания, так как сложный процесс дифференциальной диагностики причин синкопе не всегда возможно провести в рамках стандартного амбулаторного обследования. Наиболее тяжело приступы потери сознания у таких пациентов протекают в молодом возрасте [1, 2].

Первичный синдром удлиненного интервала QT — это наследственная патология. В

семьях отмечается высокая концентрация случаев внезапной неожиданной смерти в молодом возрасте, а также повторные случаи потери сознания у родственников разной степени родства.

Начиная обследовать пациента любого возраста с синдромом удлиненного интервала QT, надо обязательно собрать сведения не только обо всех членах семьи, но и дальних родственниках. Не менее 20–25 % родственников по пораженной линии оказываются подверженными внезапной смерти. Еще больше носителей синдрома и, следовательно, гена, обуславливающего его развитие [3, 4, 5].

Таким образом, для клиницистов чрезвычайно важно установить первичность или вторичность данного синдрома, поскольку это определяет выбор тактики лечения и прогноз. Этот синдром может быть наследственным (идиопатическим) или приобретенным (вторичным). Как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти пациентов.

Несмотря на то, что эффективность разработанной для лечения пациентов с синдромом удлиненного интервала QT терапии очень высока и достигает 80–85 %, в настоящее время еще не все проблемы решены. Актуален вопрос тактики отмены бета-блокаторов при появлении стойкого положительного эффекта на фоне их применения. Необходимо также широко внедрить контроль за индивидуальными факторами риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Пациентов с данным синдромом нельзя просто осматривать и констатировать отсутствие синкопе при лечении. То, что приступов нет сегодня, еще не гарантия завтрашнего благополучия. В то же время комплексная

оценка и последующий контроль за выявленными у данного конкретного пациента факторами риска с высокой степенью вероятности гарантируют выбор правильной тактики лечения: отмены препаратов или акцентуирования лечения [6].

Интервал QT — это особый участок на ЭКГ, который показывает стабильность электрического поля сердца. Как его удлинение, так и крайнее укорочение могут привести к развитию опасных аритмий.

Для синдрома удлинения интервала QT характерны пароксизмы желудочковой тахикардии с частотой сокращений 200–250 в минуту. Тахикардия *torsadepointes* («пируэт») при регистрации на стандартной ЭКГ имеет специфическую конфигурацию в виде синусоидального изменения амплитуды и направления основного вектора комплекса QRS относительно базовой изолинии на ЭКГ.

Пароксизмы желудочковой тахикардии могут возникать при эмоциональном напряжении или внезапных зрительных и слуховых сигналах, во время физической нагрузки [7, 8].

Механизмом, предшествующим началу фатальной аритмии, является феномен «каскада» или *short-long-short* (SLS).

В основе классического варианта SLS лежит чередование внезапного укорочения ритма (*short*) вследствие суправентрикулярной экстрасистолы, постэкстрасистолической паузы (*long*) и повторной желудочковой экстрасистолы (*short*), после которой запускается тахикардия «пируэт» [3, 9].

#### **Патофизиология синдрома удлиненного интервала QT**

Реполаризация миокарда имеет два периода: а) абсолютный рефрактерный (нечувствительный к дополнительным электрическим импульсам); б) относительный рефрактерный, который соответствует нисходящему колону зубца Т на ЭКГ — период повышенной чувствительности к электрическому импульсу («ранняя фаза»), способному вызвать круговую патологическую волну возбуждения по принципу механизма «re-entry». При удлинении QT-интервала происходит «приближение» ранней фазы к потенциальному эктопическому очагу с развитием феномена «R на T» с последующим возникновением тахикардии или фибрилляции желудочков, что может послужить причиной внезапной смерти [10, 11].

Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма аритмии при синдроме удлиненного интервала QT. Первый — механизм «внутрисердечных нарушений» реполяризации миокарда, а именно: повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному

эффекту катехоламинов. Эта гипотеза согласуется с предположением о патологии каналов (например, с продукцией и функцией переносчиков ионов) [12, 13].

Второй патофизиологический механизм — дисбаланс симпатической иннервации (снижение правосторонней симпатической иннервации вследствие слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия). Эта концепция подтверждается на моделях с животными — удлинение QT-интервала после правосторонней стеллэктомии) и результатами левосторонней стеллэктомии в лечении резистентных форм удлиненного интервала QT [14, 15].

#### **Техника измерения интервала QT**

Определение длительности интервала QT представляет значительную трудность. Осторожное отношение некоторых исследователей к клинко-прогностическому значению данного параметра во многом объясняется противоречиями в методах и оценках возможности точного определения длительности QT-интервала. К основным проблемам измерения интервала QT относят: 1) затруднения в точности определения начала и конца интервала QT; 2) сложность дифференциации зубцов Т и U [15].

Большинством специалистов принят следующий стандарт: интервал QT измеряют от самой ранней точки комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента P-Q(R) в зубец Q(R)) до максимально поздней точки зубца Т в месте его перехода в изоэлектрическую линию Т-Р. Другим способом окончание зубца Т определяют как место пересечения изоэлектрической линии Т-Р с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны Т (рисунок 1).

#### **Коррекция интервала QT**

Длительность интервала QT зависит от ЧСС и пола пациента. Поэтому используют не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT ( $QT_c$ ), которую рассчитывают по формуле, предложенной H. Bazett [16]:

$$QT_c = K \times \sqrt{R - R},$$

где R-R — время между соседними зубцами R на ЭКГ в с;

K = 0,37 для мужчин; K = 0,40 для женщин.

Для ЧСС-коррекции интервала QT используют формулу H. Bazett, преобразованную L. Taran и N. Szilagyi [17]:

$$QT_c = QT \times \sqrt{R - R},$$

Удлинение интервала QT диагностируют в том случае, если длительность  $QT_c$  превышает 0,44 мс.

Ряд авторов высказывает мнение, что нормальные величины длительности  $QT_c$  не исключают синдрома удлиненного интервала QT [18, 19].

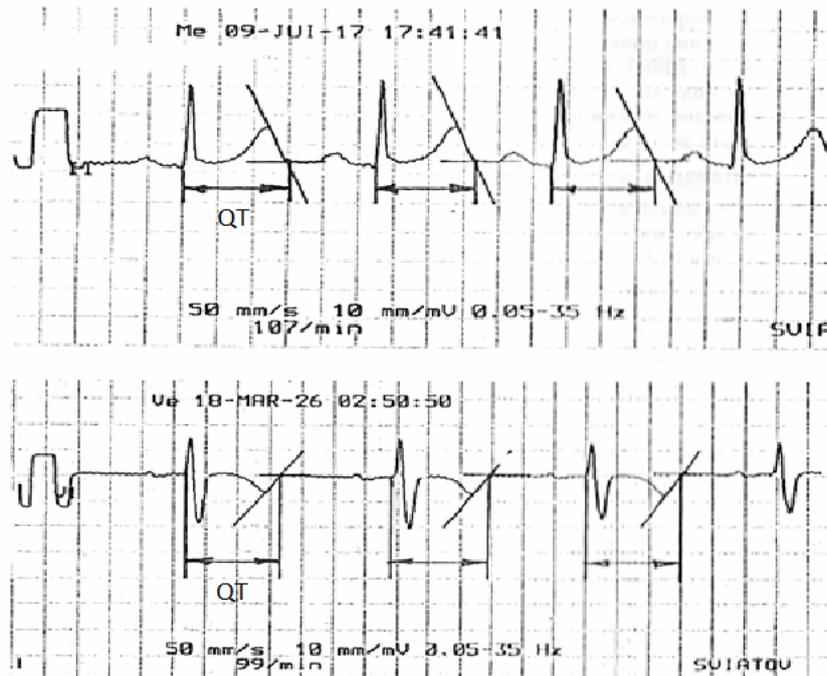


Рисунок 1 — Ручной расчет длительности QT-интервала

### *Дисперсия QT-интервала и ее прогностическое значение*

В последние годы большое внимание уделяется изучению variability (дисперсии) величины интервала QT как маркера неомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала QT также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма.

Формирование понятия дисперсии QT-интервала имеет свою предысторию. Общеизвестно, что дисперсия времени желудочкового восстановления (время активации + время реполяризации) может являться основой для механизма reentry и возникновения таких серьезных аритмий, как желудочковая тахикардия, тахикардия torsadespointes, фибрилляция желудочков. Измерение дисперсии QT-интервала, как разницы между максимальной и минимальной длительностью QT-интервала в каждом из 12 стандартных отведений поверхностной ЭКГ ( $DQT = QT_{max} - QT_{min}$ ), было предложено Dayetal в 1990 г. [20–22]. С тех пор к этому методу оценки гетерогенности желудочковой реполяризации сохраняется постоянный интерес. Позднее были получены данные, подтверждающие согласованность variability интервала QT и дисперсии времени желудочкового восстановления при одновременной регистрации на ЭКГ и монофазного потенциала действия на открытом сердце.

В настоящее время считают обычными различия в длительности интервалов QT в пределах 30 мс у здоровых лиц. Прогностически

неблагоприятным считаются значения дисперсии интервала QT более 55 мс. Ряд авторов предлагает на основании показателей дисперсии интервала QT выделять группу пациентов с высокой степенью риска развития фибрилляции желудочков и внезапной смерти в остром периоде инфаркта миокарда [23, 24].

Таким образом, определение величины дисперсии QT как предиктора желудочковой аритмии является методологически обоснованным и не вызывает больших сомнений.

### *Коррекция дисперсии интервала QT*

Необходимость коррекции дисперсии QT-интервала обосновывается невозможностью одновременной записи ЭКГ в 12 отведениях большинством серийных электрокардиографов. Корректность сопоставления значений дисперсии интервала QT у разных лиц тоже подвергается сомнению при несовпадении у них частоты ритма [25, 26].

J. Glancy и соавторы апробировали простой метод определения дисперсии QT-интервала, не требующий нормализации. Интервал QT измеряется в трех «квазиортогональных» отведениях — aVF, I, V2, а затем рассчитывается его дисперсия [20, 27].

### *Клинико-прогностическая значимость увеличенной дисперсии QT-интервала*

Большинство сравнительных клинических исследований демонстрируют высокую прогностическую значимость увеличенной дисперсии QT-интервала в отношении желудочковой аритмии, в том числе желудочковой экстрасистолии высокой градации, спонтанной или

индуцированной физической нагрузкой и программированной электрокардиостимуляцией желудочковой тахикардии, тахиаритмии типа *torsadepointes*, фибрилляции желудочков, а также общей смертности и внезапной сердечной смерти [28, 29].

Предсказывающее значение этого показателя является самостоятельным, независимым от других маркеров фатальных событий, таких как удлинение интервала QT, высокая ЧСС, гипертрофия левого желудочка, снижение фракции выброса, изменения коронарной ангиограммы. Однако имеются публикации, в которых прогностическое значение увеличенной реполяризационной дисперсии было статистически недостоверным [19, 30].

Степень дисперсии интервала QT, являющаяся критической в отношении аритмогенного действия, варьирует в пределах 80–120 мс. Уменьшение дисперсии интервала QT отмечается после устранения патологического процесса, который привел к ее увеличению. Существенно и статистически убедительно степень дисперсии интервала QT уменьшается после эффективной тромболитической терапии у пациентов с ОИМ [31].

#### ***Приобретенное удлинение интервала QT как предиктор нарушений ритма сердца и внезапной смерти у лиц среднего и пожилого возраста***

Если стойкое удлинение интервала QT на ЭКГ отмечено у пациентов на фоне диффузного поражения миокарда вследствие какого-либо патологического процесса, до развития которого интервал QT был нормальным, и не найдены удлинения интервала QT у родственников, то можно говорить о приобретенном (вторичном) удлинении интервала QT [32].

Приобретенное удлинение QT-интервала может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатии, после перенесенного мио- или перикардита. Приобретенное удлинение интервала QT может наблюдаться при синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, пролапсе створок митрального клапана, хронической церебрососудистой недостаточности и опухоли головного мозга. Больные с этими нарушениями также могут иметь повышенный риск возникновения внезапной смерти, особенно при появлении ранних желудочковых экстрасистол. Острые случаи удлинения интервала QT в сочетании с аритмией и высоким риском внезапной смерти могут возникать при повреждении головного мозга (травма, инсульт) и ранениях грудной клетки [33].

Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют, что дефицит магния имеет место у 40 % пациентов, госпитализированных

в общетерапевтические отделения, у 70 % пациентов, находящихся на излечении в отделениях реанимации или блоках интенсивной терапии и у 90 % пациентов с острым инфарктом миокарда. Клиническая картина дефицита магния обусловлена сочетанием его с гипокалиемией и относительной гиперкальциемией и характеризуется мышечным тремором, судорогами, депрессией, психозами, нистагмом, дисфагией, аритмиями и удлинением интервала QT [33]. Тот факт, что 1/5 всего магния, содержащегося в организме человека, сосредоточена в сердечно-сосудистой системе, свидетельствует о чрезвычайно большом значении этого катиона в сердечной деятельности. Ведущая роль магния подтверждается его участием в качестве кофактора более чем в 300 ферментных реакциях, обеспечивающих энергетические и другие потребности клеток [32]. Подобные состояния могут возникать под воздействием многих причин, например, при приеме диуретиков. Описано развитие атак желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне удлинения интервала QT со смертельным исходом у женщин, находившихся на малобелковой диете с целью снижения массы тела [6, 15].

Этот интервал может удлиняться при применении терапевтических доз ряда лекарственных средств, в частности, антиаритмических препаратов IA, IC и III классов, производных фенотиазина, трициклических антидепрессантов, антибактериальных препаратов, антифунгальных средств, диуретиков. Описаны случаи появления желудочковой тахикардии типа «пируэт» и фибрилляции желудочков при приеме больших доз астемизола, терфенадина, цизаприда.

Удлинение электрической систолы желудочков может наблюдаться при отравлении лекарствами и веществами, оказывающими кардиотоксическое действие и замедляющими процессы реполяризации, например, пахикарпин в токсических дозах, ряд алкалоидов (аконит, кокаин, вератрин), которые блокируют активный транспорт ионов в кардиомиоцит, а также оказывают ганглиоблокирующее действие. Известны также случаи удлинения интервала Q-T при отравлениях барбитуратами, фосфоорганическими инсектицидами, ртутью.

Общеизвестно удлинение интервала Q-T при острой ишемии и инфаркте миокарда. Стойкое (более 5 дней) увеличение интервала Q-T, особенно в сочетании с ранними желудочковыми экстрасистолами, прогностически неблагоприятно. В ряде работ показано значительное (в 5–6 раз) повышение риска внезапной смерти у таких больных. По данным В. Л. Дощицина, у 17 % больных инфарктом миокарда, осложненным фибрилляцией желудочков, отмечено зна-

чительное удлинение интервала QT [10]. Неблагоприятное значение имеет удлинение этого интервала при остром воспалении и дистрофии миокарда.

#### **Терапевтические аспекты**

В первую очередь должно осуществляться наблюдение пациентов, включающее мониторинг сердечного ритма. Все препараты, способные удлинить QT-интервал, должны быть отменены. Необходима коррекция электролитов сыворотки с особым вниманием на концентрацию ионов калия, кальция, магния. Обычно этого достаточно для нормализации длительности QT-интервала.

При тахикардии «пируэт» предлагается проводить стимуляцию предсердий и желудочков, но этот метод является инвазивным и практически применим только в специализированных центрах.

В случае возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт» попытки учащения сердечного ритма часто способствуют устранению аритмии. Эта цель может быть достигнута внутривенным введением атропина в дозе 1 мг. Изупрел вводится в дозе 0,5–5,0 мг/мин или более быстрыми темпами, преимущественно, внутриаартериально. Обычно нужно участить ритм до 120–140 ударов в 1 мин, и затем ритм прогрессивно урежается по мере того, как введенный препарат метаболизируется [30, 32].

Введение атропина или изупрела противопоказано при полиморфной желудочковой тахикардии с нормальным QT-интервалом из-за высокого риска опасного повышения возбудимости миокарда. В последнем случае (при тахикардии с нормальным QT) оказываются полезными хинидиноподобные средства, тогда как при тахикардии «пируэт» они могут вызывать фибрилляцию желудочков.

В последнее время появился ряд сообщений о применении сульфата магния для лечения гиперкинетических желудочковых аритмий. Он является средством первого выбора при желудочковой тахикардии типа «пируэт». Кроме того, благодаря широкому спектру действия и безопасности он может быть рекомендован клиницистам в случаях, когда невозможно определить, имеется ли у больного желудочковая тахикардия с удлиненным или с нормальным интервалом QT, то есть в случаях, когда ошибочное назначение неподходящего антиаритмического средства может привести к тяжелым последствиям. Антиаритмическая активность магния обусловлена электрической стабилизацией мембраны. Предполагается, что это может достигаться следующими путями [25, 32]:

1. Возвращение калия в клетку, вызванное или непосредственным действием на калиевые каналы, или реактивацией  $K^+-Na^+-ATP$  фазы (по-

следнее показано в исследованиях при экспериментальной интоксикации дигиталисом, однако эта гипотеза все еще нуждается в подтверждении).

2. Действие, подобное антагонисту кальция.

3. Уменьшение супернормальной фазы возбудимости и повышение порога потенциала.

4. Вазодилатирующее и антиишемическое действие.

5. Метаболическое действие — коррекция концентрации магния при гипомagneмией.

*Методика купирования желудочковых тахикардий при синдроме удлиненного интервала QT*

#### **А. Врожденные формы синдрома удлинения QT-интервала:**

Внутривенное введение 5 мг обзидана на фоне внутривенного капельного введения раствора Кормагнезина из расчета 1–2 г сульфата магния (200–400 мг магния) в зависимости от массы тела в 100 мл 5 % раствора глюкозы в течение 30 мин.

#### **Б. Приобретенные формы синдрома удлинения QT-интервала:**

Внутривенное капельное введение раствора Кормагнезина из расчета 2–4 г сульфата магния (400–800 мг магния) в 100 мл 5 % раствора глюкозы в течение 30 мин.

При отсутствии эффекта повторное внутривенное капельное введение раствора Кормагнезина с введением изупрела (0,5–5,0 мг/мин) или введение атропина в дозе 1 мг.

При отсутствии эффекта — электроимпульсная терапия.

*Профилактика нарушений ритма сердечной деятельности при синдроме удлиненного интервала QT*

#### **А. Врожденные формы синдрома удлинения QT-интервала:**

Препараты, содержащие оротат магния (Магнерот), из расчета 200 мг магния в сутки.

При наличии пролапса створок митрального и трикуспидального клапанов к терапии препаратами магния добавить бета-блокаторы (анаприлин 20–40 мг в сутки). При отсутствии эффекта — левосторонняя стеллэктомия.

#### **Б. Приобретенные формы синдрома удлинения QT-интервала:**

Коррекция электролитного баланса крови.

Отмена антиаритмических препаратов, удлиняющих QT-интервал. Все препараты классов IA, IC, III (кроме кордарона) — противопоказаны.

Препараты, содержащие оротат магния (Магнерот), из расчета 400–600 мг магния в сутки.

Имплантация электрокардиостимулятора.

#### **Заключение**

Таким образом, синдром удлинения интервала QT — предиктор сложных нарушений ритма сердца и внезапной смерти, а нормализации его способствует внутривенное введение

магния сульфата, который является препаратом выбора при невозможности определить, имеется ли у пациента желудочковая тахикардия с удлиненным или нормальным интервалом QT, в противном случае возможно ошибочное назначение неподходящего антиаритмического средства, приводящего к тяжелым последствиям.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons. (The Framingham Heart Study experience). Am.] / R. J. Goldberg [et al.] // *Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 55–58.
2. Schwartz, P. J. The quest for the mechanisms of the sudden infant death syndrome: doubts and progress / P. J. Schwartz // *Circulation.* — 1987. — Vol. 75. — P. 667–683.
3. Ahnve, S. Is QT interval prolongation a strong or weak predictor for cardiac death? / S. Ahnve // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84. — P. 1862–1865.
4. Prolonged QT interval and risk of sudden death in South-East Asian men / R. G. Munger [et al.] // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 280–281.
5. Moss, A. J. Phenotype (ECG)-genotype considerations in long QT syndrome and Brugada syndrome / A. J. Moss // *Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2000 Sep. — Vol. 11, № 9. — P. 1055–1057.
6. Zareba, W. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease / W. Zareba, A. J. Moss, S. Le Cessie // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 550–553.
7. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest / A. Algra [et al.] // *Circulation.* — 1990. — Vol. 83. — P. 1888–1894.
8. Schwartz, P. J. Q-T interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction / P. J. Schwartz, S. Wolf // *Circulation.* — 1978. — Vol. 57. — P. 1074–1077.
9. Нарушение сердечного ритма и изменение интервала QT при синдроме пролабирующего митрального клапана / П. Ф. Абдуллаев [и др.] // *Кардиология.* — 1991. — № 12. — С. 74–75.
10. QT interval dispersion predicts cardiac death in patients with peripheral vascular disease / N. C. Davidson [et al.] // *Br. Heart. J.* — 1995. — Vol. 73. — P. 3–20.
11. Taran, L. M. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children / L. M. Taran, N. Szilagy / *Am. Heart. J.* — 1947. — Vol. 33. — P. 14–26.
12. Day, C. P. Interlead QT variability as measure of temporal dispersion of ventricular recovery / C. P. Day // *Br. Heart. J.* — 1990. — Vol. 64. — P. 81–82.
13. Zabel, M. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization; an isolated heart validation study / M. Zabel, S. Portnoy, M. R. Franz // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 25. — P. 746–752.
14. Day, C. P. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT interval / C. P. Day, J. M. McComb, R. W. F. Campbell // *Br. Heart. J.* — 1990. — Vol. 63. — P. 342–344.
15. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead ECGs for different numbers of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods / K. Finatkova [et al.] // *Br. Heart. J.* — 1994. — Vol. 72. — P. 390–396.
16. Three-lead measurement of QTc dispersion / J. M. Glancy [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 987–992.
17. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease / F. Bogun [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 256–259.
18. Dispersion of the QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous acute myocardial infarction / J. S. Perkiomaki [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 26. — P. 174–179.
19. Pye, M. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? / M. Pye, A. C. Quinn, S. M. Cobbe // *Br. Heart. J.* — 1994. — Vol. 71. — P. 511–514.
20. QT dispersion and mortality after myocardial infarction / J. M. Glancy [et al.] // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1553–1558.
21. Murphy, E. Cellular magnesium and Na/Mg exchange in heart cells / E. Murphy, C. C. Freudenrich, M. Liegerman // *Ann. Rev. Physiol.* — 1991. — Vol. 53. — P. 273–287.
22. Доцицин, В. Л. Удлинение интервала QTЭКГ: классификация, клиническое значение / В. Л. Доцицин, Е. С. Сигал, В. В. Седов // *Кардиология.* — 1981. — № 10. — С. 22–28.
23. Prolongation of QT interval and ventricular septal hypertrophy / N. Kotajima [et al.] // *Jpn. Heart. J.* — 2000 Jul. — Vol. 41, № 4. — P. 463–469.
24. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology / W. Haverkamp [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2000 Aug. — Vol. 21, № 15. — P. 1216–1231.
25. Верткин, А. Л. Применение магния в кардиологии / А. Л. Верткин, В. В. Городецкий // *Кардиология.* — 1997. — № 11. — С. 96–99.
26. Bazett, H. C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms / H. C. Bazett // *Heart.* — 1920. — № 7. — P. 353–367.
27. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens / H. Elming [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 1998. — № 19. — P. 1391–1400.
28. Higham, P. O. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction / P. O. Higham, S. S. Furniss, R. W. F. Campbell // *Brit. Heart. J.* — 1995. — № 73. — P. 32–36.
29. Schwartz, P. J. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction / P. J. Schwartz, S. Wolf // *Circulation.* — 1978. — № 57. — P. 1074–1077.
30. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion / S. C. Sporton [et al.] // *Lancet.* — 1997. — № 349. — P. 306–309.
31. Does QT dispersion reflect dispersion of ventricular recovery? / P. O. Higham [et al.] // *Circulation.* — 1992. — № 86, (suppl. 1). — P. 392.
32. Синдром удлинения интервала QT у больных острым инфарктом миокарда: диагностика и лечение / А. М. Шилов [и др.] // *Российские мед. вести.* — 2000. — № 1. — С. 45–48.
33. Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьников [и др.] — М.: Медпрактика, 2001. — 128 с.

Поступила 01.12.2014

## УДК 616.345-006.5/6-072.1-048.445-08-035 СОВРЕМЕННЫЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ. ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ

Н. А. Лагодич<sup>1</sup>, А. В. Воробей<sup>2</sup>, А. М. Махмудов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Минская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Своевременная диагностика и удаление предраковых поражений слизистой оболочки в толстой кишке признаны современным профилактическим мероприятием в борьбе с колоректальным раком. С развитием эндоскопической аппаратуры и появлением систем высокого разрешения изменилось представление о морфологии предшественников злокачественных опухолей. Появилась возможность в реальном времени предупреждать гистологическое строение эпителиального образования. К настоящему времени сформировались представления о том, в каких ситуациях следует прибегать к стандартной полипэктомии, резекции слизистой или диссекции в подслизистом слое.

**Ключевые слова:** неоплазия, полип, толстая кишка, полипэктомия.

## MODERN ENDOSCOPIC CLASSIFICATIONS OF EPITHELIAL NEOPLASMS IN COLON. THEIR ROLE IN MANAGEMENT OF PATIENTS

*N. A. Lagodich<sup>1</sup>, A. V. Varabei<sup>2</sup>, A.M.Mahmudov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Minsk Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Early diagnostics and removal of precancer lesions of the mucous membrane in the colon are recognized as a modern preventive measure against colorectal cancer. Thanks to the development of endoscopic equipment and emergence of systems of high resolution, the idea about the morphology of predecessors of malignant tumors has changed. It has become possible to predict the histologic structure of the epithelial mass in real time. Notions about situations when one should resort to standard polypectomy, mucosal resection or submucosal dissection have been so far formed.

Key words: neoplasia, polyp, colon, polypectomy.

С учетом высокой распространенности колоректального рака крайне необходима повышенная онкологическая настороженность, направленная, прежде всего, на выявление предраковых поражений толстой кишки и его ранних форм. Возможности современной эндоскопии наилучшим образом отвечают поставленной цели: ранней диагностике предрака и рака толстой кишки. Развитие оперативных эндоскопических методик способствует мало-травматичному лечению этих поражений, что обеспечивает излечение пациента с минимальной травмой для организма и сохранение высокого качества жизни. Успех лечения во многом зависит от точной диагностики колоректальных поверхностных неоплазий и правильно выбранной тактики их удаления. До сих пор многие эндоскописты используют рутинные подходы, руководствуясь только результатами гистологического заключения (по данным щипцовой биопсии) и размером образования. Работая на современном оборудовании, они не используют его возможности. Это приводит к удалению малигнизированного полипа неправильно выбранным способом и к трудностям в дальнейшей лечебной тактике. В таком случае встает вопрос: нужно делать резекцию кишки или оставить пациента под наблюдением эндоскописта с проведением множественной биопсии из ложа удаленного полипа.

В Польше М. Bugajski с коллегами провел ретроспективный анализ видеоматериалов малигнизированных полипов размером до 10 мм, удаленных во время скрининговой колоноскопии. По данным гистологического заключения, аденокарцинома в полипе до 10 мм была выявлена у 5 (0,06 %) из 8651 обследуемого. Эти новообразования имели плоскую или полиповидную на широком основании форму. Во время эндоскопического исследования малигнизация полипа была заподозрена только в одном, который локализовался в прямой кишке. Во время анализа были изучены признаки малигнизации, характерные для полипов боль-

ших размеров: неровная поверхность образования, деформация формы, наличие центрального углубления, контактная кровоточивость, усиление и деформация сосудистого рисунка поверхности полипа и у его основания, наличие симптома «куриной кожи». Исследование показало, что в каждом малигнизированном полипе присутствовал, как минимум, один из перечисленных признаков, на которые не обратили соответствующее внимание специалисты, выполнившие скрининговую колоноскопию [1].

Во второй половине прошлого столетия существовали различные точки зрения у специалистов Запада и Востока по поводу значимости морфологического типа эпителиального образования, выявленного во время эндоскопического исследования, для канцерогенеза. В Японии особое внимание уделяли выявлению не пролабирующих в просвет, а плоских форм предопухолевых поражений пищеварительного тракта (в начале в желудке, а затем в пищеводе и толстой кишке). В других странах мира считали, что ведущая роль принадлежит полиповидным (возвышающимся) формам образований, их большому размеру и наличию толстой ножки. Разногласия по поводу роли макроскопической формы новообразований в онкогенезе и успех японских специалистов в эндоскопической диагностике и лечении ранних форм рака послужили поводом для встречи в Париже в 2002 г. эндоскопистов, хирургов и патологоанатомов. В результате обсуждения группой ведущих мировых экспертов на основе японской классификации ранних форм рака пищеварительного тракта была разработана Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий пищевода, желудка и толстой кишки. Согласно данной классификации, поверхностными неопластическими поражениями называют эпителиальные образования, несущие элементы предраковых изменений или рака или подозрительные в этом отношении и предположительно по данным эндоскопии пенетрирующие не глубже подслизистого

слоя в стенку кишки. К таким образованиям относят: карциному, аденому/интраэпителиальную неоплазию низкой или высокой степени, гиперпластические полипы.

Поверхностные неопластические поражения составляют отдельный тип «0» в классификации макроскопических форм опухолей [2, 3].

Внутри типа «0» выделяют следующие подтипы:

- 0-I — полиповидный (0-Ip — на ножке, 0-Is — на широком основании);
- 0-II — уплощенный (0-IIa — уплощенный приподнятый, 0-IIb — плоский, 0-IIc — уплощенный углубленный);
- 0-III — изъязвленный (рисунок 1) [3, 4, 5].

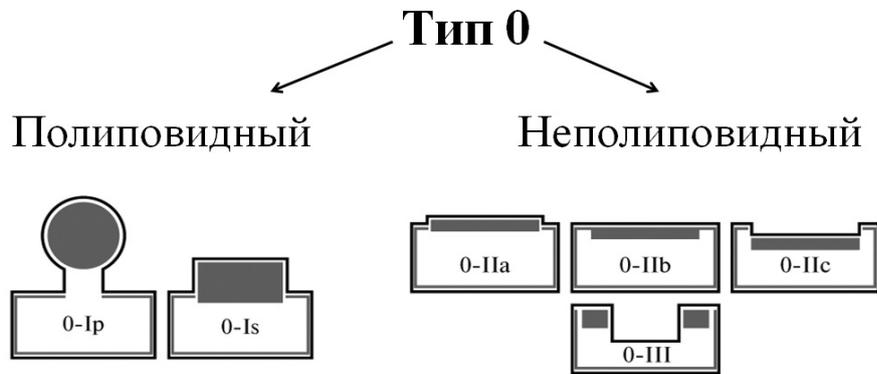


Рисунок 1 — Парижская эндоскопическая классификация поверхностных неоплазий пищеварительного тракта

В классификации Kudo ранних форм рака толстой кишки выделен еще один морфологический вид опухоли — латерально распространяющаяся опухоль (laterally spreading tumor — LST). Этот термин означает латеральный рост опухоли

размером не менее 10 мм в диаметре [2, 3]. Позже выделили два подтипа LST: гранулярный (LST – G) и негранулярный (LST – NG) и адаптировали каждый подтип к Парижской классификации поверхностных неоплазий (таблица 1) [6].

Таблица 1 — Морфологическая классификация LST-поражений и соответствие Парижско-Японской классификации

Подтипы LST	Классификация 0-типа	Схема
<b>LST гранулярного типа (LST- G)</b>		
Гомогенный тип	0-IIa	IIa
Узелковый смешанный тип	0-IIa, 0-Is+IIa, 0-IIa+Is	IIa + Is
<b>LST негранулярного типа (LST- NG)</b>		
Плоский приподнятый тип	0-IIa	IIa
Псевдоуглубленный тип	0-IIa+IIs, 0-IIc+IIa	IIc + IIa

Помимо морфологического типа размер образования также играет важную роль в колоректальном онкогенезе и выборе правильной лечебной тактики. Неполиповидные формы неоплазий чаще ассоциируются с инвазивным, быстропрогрессирующим ростом, чем полиповидные образования тех же размеров [7]. В настоящее время в зависимости от размера принято делить полипы на:

- мелкие (diminutive) — до 5 мм;

- малые (small) — 6–9 мм;
- большие (large) — ≥ 10 мм.

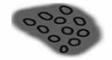
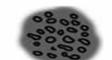
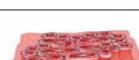
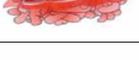
Размер образования при отсутствии специальной измерительной шкалы рекомендуется определять с помощью стандартных биопсийных щипцов, которые в открытом виде имеют размах браншей 8 мм, в закрытом — составляют 2,5 мм [2, 8].

Оптический диагноз колоректальных полипов, выявление очагов малигнизации осуще-

ствляют при детальном изучении поверхности полипа с помощью хромокопии совместно с магнификационной эндоскопией. Это позволяет изучить рисунок строения ямок (устья же-

лез) эпителия (pit pattern) толстой кишки согласно классификации Kudo, на основании чего предсказать гистологическое строение (таблица 2) [5, 8, 9, 10].

Таблица 2 — Классификация поверхностного строения рисунка эпителия по Kudo в толстой кишке

Тип	Pit pattern	3D изображение	Характеристика	Гистологическая оценка
Тип I			Круглые, одинаковые	Нормальная слизистая
Тип II			Звёздчатой формы	Гиперпластический полип
Тип IIIs			Маленькие, компактно расположенные	Тубулярная аденома (неполиповидная форма)
Тип IIIL			Вытянутые, большие	Тубулярная аденома (полиповидная форма)
Тип IV			Извилистые, ветвистые	Тубулопапиллярная или папиллярная аденома
Тип V			Уменьшение или отсутствие ямок	Карцинома или высокая степень дисплазии

За последние десятилетия значительно улучшилось качество эндоскопического изображения благодаря внедрению видеэндоскопических систем высокого разрешения, обладающих функциями повышения контрастности изображения слизистой оболочки. Стало возможным рассмотреть не только мелкие структуры эпителия, но и сосудистый рисунок. При эпителиальной неоплазии помимо изменения структуры желез происходит изменение сосудистого рисунка. Предпринимаются попытки выявить корреляцию между типом ямочного и сосудистого рисунка с гистологической картиной. На основе перестройки структуры ямок эпителия и сосудов было разработано несколько классификаций, доступных для оптической диагностики неоплазий и инвазии с использованием изображения в узком спектре (Narrow Band Imaging — NBI). Это — классификация Сано (Sano), Хирошима (Hiroshima), Шова (Showa) и NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification) [11–14]. Несмотря на то, что в настоящее время Европейской организацией гастроинтестинальной эндоскопии предложено использовать стандартную или виртуальную (а именно NBI) хромокопию с увеличением для предсказания риска инвазии в подслизистый слой, однако отсутствует единая признанная классификация диагностики неоплазий на основе сосудистого рисунка [15].

Технические возможности диагностической эндоскопии тесно связаны с возможно-

стями оперативной эндоскопии. На современном этапе выбор лечебной тактики (способа удаления) зависит от нескольких факторов. Помимо определения типа строения ямок эпителия неоплазмы должны учитываться размер, морфология согласно Парижской классификации, структура поверхности образования (бугристость, кровоточивость, ригидность), локализация, наличие сопутствующей патологии пациента. На сегодняшний день существуют различные техники для удаления эпителиальных образований. Важно правильно выбрать нужный инструмент, который позволит иссечь неоплазию (особенно при подозрении на малигнизацию) таким образом, чтобы патологоанатом смог оценить края резекции (вертикальный и горизонтальный) и риск лимфоакулярной диссеминации.

Стандартная петлевая полипэктомия (simple snare polypectomy — SS) является основным методом лечения поверхностных неоплазий полиповидной формы в толстой кишке [9]. Если подозревается малигнизация полипа с инвазией в ножку, петлю следует расположить как можно близко к стенке кишки. Наличие свободных краев отсечения от опухолевой ткани (по мнению некоторых авторов не менее 1–2 мм от диатермической зоны) по данным гистологии указывает на радикальное удаление малигнизированного полипа [8, 16, 17].

Для удаления поверхностных неоплазий типа 0–Is, 0–II размером до 2 см используют

методику эндоскопической резекции слизистой (endoscopic mucosal resection — EMR). Ее суть заключается в удалении опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком с уменьшенным риском повреждения стенки кишки. Разработано несколько вариантов выполнения резекции слизистой (инъекционно-ассистированный, с помощью колпачка, с предварительным лигированием основания, с использованием двухканального эндоскопа). Описана методика выполнения резекции слизистой в водной среде (underwater EMR). Из просвета кишки удаляют воздух, а его заполняют водой и прицельно орошают зону неоплазии. Данный вариант удаления неоплазии рекомендуют использовать при рецидивах опухолей после ранее выполненной резекции слизистой [18, 19]. Однако, если размер неоплазии более 2 см, отсутствует подозрение на малигнизацию на основании морфологического типа и оценки структуры ямок эпителия поверхности образования, возможно выполнение фрагментарной резекции слизистой. В случае LST-G в первую очередь резецируют узловые образования опухоли с обязательным гистологическим исследованием их. При LST-NG фрагментарную резекцию слизистой не рекомендуют выполнять, так как такая опухоль имеет более высокий потенциал малиг-

низации и определить глубину и ширину инвазии значительно сложнее [20].

При подозрении на малигнизацию эпителиального образования на основании морфологических признаков (тип 0-IIa + c или 0-III, LST-NG), нарушении структуры поверхности слизистой, особенно при размере более 2 см в диаметре, показано выполнение эндоскопической диссекции в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection — ESD). Данная методика позволяет удалять малигнизированные образования больших размеров единым блоком. Однако такая техника удаления требует больших навыков врача и соответствующего оборудования. Обучающий курс занимает длительное время. В силу этих обстоятельств ESD еще не получила широкого практического применения [8, 21]. Диссекция в подслизистом слое может быть выполнима в прямой кишке при рецидивных неоплазиях после неоднократных попыток выполнения эндоскопической резекции слизистой, хотя в силу развития фиброза сопряжена с высоким риском развития перфорации кишки [22, 23].

Williams J. G. с коллегами предложил схему удаления поверхностных неоплазий с возможной малигнизацией, основываясь на их размере и морфологии (таблица 3) [8].

Таблица 3 — Выбор способа лечения поверхностных неоплазий в зависимости от размера и морфологии

Парижская классификация	Размер полипа (мм)				
	< 5	6-10	11-15	16-20	> 20
0-Ip	SS	SS	SS	SS	SS
0-Is	SS, EMR	EMR	EMR	EMR	pEMR
0-IIa, b, 0-II a+b	EMR	EMR	EMR/ESD	ESD/Surg	Surg
0-II c	EMR	EMR/ESD	Surg	Surg	Surg
LST-G	-	-	EMR	pEMR/ESD	pEMR/ESD
LST-NG	-	-	EMR/ESD	ESD	ESD/Surg

*Примечание.* SS — simple snare polypectomy (стандартная петлевая полипэктомия); EMR — endoscopic mucosal resection (эндоскопическая резекция слизистой); ESD — endoscopic submucosal dissection (эндоскопическая диссекция в подслизистом слое); Surg — surgical resection (хирургическая резекция)

Как видно из данных таблицы 3, при LST-G авторы предлагают либо резекцию, либо диссекцию в подслизистом слое при опухолях более 15 мм. Это обусловлено тем, что многие исследования указывают на реально существующий риск подслизистой инвазии при гранулярном типе образования. М. Yamada и соавторы при удалении такой опухоли единым блоком выявили подслизистую инвазию в 19 % случаев [ДИ 95 %: 16–23], из них в 79 % инвазия

была глубокой ( $\geq 1000 \mu\text{m}$ ). Эндоскопическими предикторами инвазии были: большой размер узлового образования опухоли ( $> 10 \text{ мм}$ ), тип V по Кудо строения ямок эпителия, наличие очагов углублений. В этом же исследовании подслизистая инвазия при LST-NG выявлена в 39 % случаев [ДИ 95 %: 16–23] [24].

Эквивалентной ESD в прямой кишке для удаления поверхностных неоплазий, в том числе и малигнизированных является методика

видео-ассистированной трансанальной эндоскопической микрохирургии, которая предполагает возможность иссечения опухоли при необходимости на всю толщину стенки с последующим ее ушиванием [25–28].

Таким образом, использование эндоскопии высокого разрешения и знание современных эндоскопических классификаций позволит не только вовремя диагностировать неопластические изменения слизистой толстой кишки, но и выбрать правильную лечебную тактику.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bugajski, M. Colonoscopy quality indicators: from individual performance to institutional policy / M. Bugajski, M. Kaminski // Endoscopy. — 2015. — Vol. 47, № 8. — P. 667–668.
2. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic esophagus, stomach, and colon / Authors: Participants in the Paris Workshop // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 58, № 6. — P. 3–43.
3. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract / Authors: Endoscopic Classification Review Group // Endoscopy. — 2005. — Vol. 37, № 6. — P. 570–578.
4. Koyama, Y. Overview of colorectal cancer in Japan: report from the Registry of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum / Y. Koyama, K. Kotake // Dis. Colon Rectum. — 1997. — Vol. 40, № 10. — P. 2–9.
5. Kudo, S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer / S. Kudo // Endoscopy. — 1993. — Vol. 25, № 7. — P. 455–461.
6. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa / S. Kudo [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2008. — Vol. 68, № 4. — P. 3–47.
7. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK / B. J. Rembacken [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355, № 9211. — P. 1211–1214.
8. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement / J. G. Williams [et al.] // Colorectal. Dis. — 2013. — Vol. 15, № S2. — P. 1–38.
9. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy / S. Kudo [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 1996. — Vol. 44, № 1. — P. 8–14.
10. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist / C. A. Rubio [et al.] // Endoscopy. — 2002. — Vol. 34, № 3. — P. 226–236.
11. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a narrow band imaging system / Y. Sano [et al.] // Dig. Endosc. — 2006. — Vol. 18, № s1. — P. 44–51.
12. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors / M. Hirata [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2007. — Vol. 65, № 7. — P. 988–995.
13. Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system / Y. Wada [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70, № 3. — P. 522–531.
14. Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow-Band Imaging / D. G. Hewett [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143, № 3. — P. 599–607.
15. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / M. F. Kaminski [et al.] // Endoscopy. — 2014. — Vol. 46, № 5. — P. 435–449.
16. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations / H. S. Cooper [et al.] // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108, № 6. — P. 1657–1665.
17. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp / J. M. Butte [et al.] // Dis. Colon Rectum. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P. 122–127.
18. Endoscopic mucosal resection / J. H. Hwang [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2015. — Vol. 82, № 2. — P. 215–226.
19. «Underwater» EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video) / K. F. Binmoeller [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2012. — Vol. 75, № 5. — P. 1086–1091.
20. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum / T. Uraoka [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55, № 1. — P. 1592–1597.
21. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline / P. Pimentel-Nunes [et al.] // Endoscopy. — 2015. — Vol. 47, № 9. — P. 829–854.
22. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery / Y. Saito [et al.] // Dig. Endosc. — 2014. — Vol. 26, № S1. — P. 52–61.
23. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors / E. S. Kim [et al.] // Endoscopy. — 2011. — Vol. 43, № 7. — P. 573–578.
24. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors / M. Yamada [et al.] // Endoscopy. — 2016. — Vol. 48, № 5. — P. 417–508.
25. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions / A. Arezzo [et al.] // Surg. Endosc. — 2014. — Vol. 28, № 2. — P. 427–438.
26. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer / D. Christoforidis [et al.] // Ann. Surg. — 2009. — Vol. 249, № 5. — P. 776–782.
27. Middleton, P. F. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review / P. F. Middleton, L. M. Sutherland, G. J. Maddern // Dis. Colon Rectum. — 2005. — Vol. 48, № 2. — P. 270–284.
28. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer / S. P. Bach [et al.] // Br. J. Surg. — 2009. — Vol. 96, № 3. — P. 280–290.

Поступила 24.06.2016

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36-002.17-002.2

### НЕПРЯМЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С

В. М. Мицура<sup>1</sup>, Д. В. Терешков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Гомельская областная инфекционная клиническая больница

**Цель:** оценить значение не прямых маркеров для определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС).

**Материалы и методы.** Обследовано 137 пациентов с ХГВ (n = 34) и ХГС (n = 103) с известной стадией выраженности фиброза, определенной на основании биопсии печени либо не прямых методов (фиброэластометрия, фибротест). Учитывались 9 показателей гемограммы и биохимического анализа крови, а также 8

индексов, рассчитанных на их основе. Прогностическая значимость непрямых показателей фиброза оценивалась с помощью ROC-анализа.

**Результаты.** С возрастанием фиброза печени у пациентов с ХГВ и ХГС снижается уровень тромбоцитов (Тр), холестерина и альбумина в периферической крови, нарастает уровень RDW, MPV, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. Показатели индексов Forns, S-index, FIB-4, Virahep-C model, APRI, RDW/Тр, MPV/Тр значимо различаются у пациентов с минимальным (F0-F1) и выраженным (F2-F4) фиброзом печени ( $p < 0,0001$ ). Для пациентов с ХГВ наиболее значимы для прогноза выраженного фиброза печени индексы Forns, Virahep-C model, FIB-4 и RDW/Тр. У лиц с ХГС наибольшее прогностическое значение имеют индексы S-index, Forns, FIB-4 и Virahep-C model.

**Заключение.** Определение непрямых маркеров фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи, достаточно информативно и может использоваться для отбора пациентов с целью дообследования и своевременного проведения противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, хронический гепатит С, фиброз печени, непрямые маркеры фиброза.

## INDIRECT MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

V. M. Mitsura<sup>1</sup>, D. V. Tereshkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University,

<sup>2</sup>Gomel Regional Infectious Clinical Hospital

**Objective:** to assess the value of indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) and C (CHC).

**Material and methods.** We have examined 137 patients with CHB ( $n = 34$ ) and CHC ( $n = 103$ ) having known the stage of liver fibrosis based on liver biopsy or indirect methods (fibroelastography, FibroTest). 9 parameters of hemogram and biochemical blood test along with 8 indices calculated on their base were taken into account. Their prognostic values were evaluated by means of ROC analysis.

**Results.** The higher fibrosis stage is in patients with CHB and CHC, the lower platelet, cholesterol, albumin rates are in peripheral blood and the higher RDW, MPV, ALT, AST, ALP, GGT levels are ( $p < 0.05$ ). The indices of Forns, S-index, FIB-4, Virahep-C model, APRI, RDW/PLT, MPV/PLT are significantly different ( $p < 0.0001$ ) in patients with minimal (F0-F1) and evident (F2-F4) fibrosis. Forns index, Virahep-C model, FIB-4, and RDW/PLT are the most significant predictors of evident liver fibrosis (F2-F4) for patients with CHB. S-index index, Forns, FIB-4, and Virahep-C model have the greatest predictive value in patients with CHC.

**Conclusion.** The assessment of indirect markers of liver fibrosis in patients with CHB and CHC can be easily performed at any stage of the treatment, it is quite informative and can be used for selection of patients for further examination and timely antiviral therapy.

**Key words:** chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, liver fibrosis, indirect markers of liver fibrosis.

### Введение

Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах длительное время протекает бессимптомно и часто пациенты обращаются за медицинской помощью только при развитии цирроза и его осложнений. В настоящее время известно, что фиброз печени является обратимым процессом. Терапия хронических гепатитов направлена в первую очередь на ослабление действия этиологического фактора или его устранение. Наглядными примерами служат успехи противовирусной терапии хронических гепатитов В (ХГВ) и С (ХГС), достигнутые в последние годы. Такой подход позволяет прекратить повреждение печени и прогрессирование фиброза и даже добиться обратного развития выраженного фиброза [1, 2].

Одним из важных критериев для принятия решения о начале противовирусной терапии как при ХГВ, так и при ХГС является информация о стадии фиброза печени. Противови-

русная терапия рекомендуется, если имеется фиброз печени 2-й стадии (F2) и выше [3, 4]. Традиционно для оценки выраженности фиброза печени используется биопсия печени. Несмотря на то, что биопсию печени считают «золотым стандартом» при оценке заболеваний печени, этот метод имеет и существенные недостатки. Биопсия печени является дорогим и инвазивным исследованием, при этом не исключен риск возникновения потенциально опасных для жизни осложнений (летальность после выполнения процедуры достигает 0,1 %). Изменения в печени обычно неоднородны и выражены в различной степени, поэтому оценка фиброза на основании исследования небольшого фрагмента печеночной ткани может быть неточной [2, 5, 6]. Имеет значение и опыт морфолога, что не позволяет исключить влияния субъективного фактора. Данные ограниченные затрудняют использование биопсии для оценки прогрессирования фиброза печени и

эффективности проводимой терапии, а также для массового скрининга [2, 6].

В связи с этим растет интерес к использованию неинвазивных методов оценки выраженности печеночного фиброза, которые потенциально дают более развернутую оценку поражения печени и могут использоваться вместо биопсии или как дополнение к ней [2, 3, 4, 6]. Кроме того, они являются более безопасными, дешевыми и привлекательными для пациентов, чем биопсия [5, 6]. Все это обуславливает поиск надежных неинвазивных методов диагностики фиброза как при первичном обследовании больных, так и при последующем мониторинге.

Неинвазивные методы исследования фиброза печени базируются на двух разных подходах: «биологический», основанный на количественном определении биомаркеров в сыворотке, и «физический», который базируется на измерении плотности ткани печени (эластография). В настоящее время накоплены убедительные данные о возможности использования неинвазивных методов для оценки степени фиброза печени у пациентов с ХГВ и ХГС [3, 4, 6, 7]. Определение комплекса биомаркеров или комбинация анализа крови с эластографией повышают точность диагностики фиброза и снижает необходимость проведения биопсии печени [4, 7].

Оценка фиброза печени может быть проведена с помощью транзиентной эластографии (ТЭ), которая выполняется быстро, имеет хорошую воспроизводимость результатов, проста в применении и безопасна. Ограничением для ТЭ является невозможность получения достоверных результатов при наличии у пациента ожирения или асцита. Точность результатов исследования также зависит от приема пищи, уровней сывороточных аминотрансфераз и опыта оператора [6, 18].

Биомаркеры фиброза обычно разделяют на прямые и непрямые, они могут быть использованы по отдельности или в комбинации [2, 5, 8]. К прямым маркерам фиброза относят продукты синтеза и распада печеночного матрикса (гиалуриновая кислота, гликопротеины, коллагены, матриксные металлопротеиназы и другие). Однако указанные маркеры не являются строго специфичными для печени, а определение их в периферической крови имеет высокую стоимость [2, 8]. Непрямые сывороточные маркеры — это показатели функции печени, которые не отражают напрямую изменения метаболизма, связанные с развитием фиброза. В указанную группу входят: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, протромбин, альбумин, холестерин (ХС), аполипопротеин А1, гаптоглобин, а также количество тромбоцитов (Тр) [2, 8]. В настоящее

время предложены различные шкалы и индексы, которые можно использовать для оценки стадии фиброза печени на основании определения непрямых сывороточных маркеров. Наиболее известными из них являются: индекс Forns (возраст, Тр, ГГТП, ХС), индекс FIB-4 (АСТ, АЛТ, Тр, возраст), а также индекс APRI (соотношение АСТ/Тр) и коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) [2, 6, 7, 8]. Подсчет таких индексов может быть простым или основанным на сложных запатентованных формулах (например, тесты FibroTest/FibroSure) [6, 8, 18].

В последние годы появился ряд публикаций о зависимости некоторых показателей гемограммы (RDW, MPV) от степени выраженности фиброза печени при хронических вирусных гепатитах [9–12]. Red blood cell distribution width (RDW) — это показатель гемограммы, который отражает гетерогенность размеров эритроцитов (анизоцитоз). Mean platelet volume (MPV) позволяет оценить средний размер тромбоцитов и является индикатором тромбоцитопоза. Эти параметры входят в состав полного анализа крови, определяемого с помощью автоматического гемоанализатора, и, как правило, остаются без внимания практикующих врачей. Было установлено, что RDW и MPV значительно выше у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, коррелируют с выраженностью фиброза печени и могут служить предиктором выживаемости пациентов с HBV-ассоциированным циррозом печени [9, 10, 11]. В свою очередь исследование, в которое были включены 338 пациентов с вирусными гепатитами (205 с ХГВ и 133 с ХГС), показало, что оценка MPV более надежный предиктор продвинутого фиброза у пациентов с ХГС, чем у больных ХГВ [12].

В настоящее время в Республике Беларусь применяются методы эластографии сдвиговой волны (недоступен в областных и районных центрах) и FibroTest, имеющие высокую стоимость. Поэтому представляют интерес методы неинвазивной диагностики фиброза у пациентов с ХГС и ХГВ, основанные на показателях, выполняемых в любой клинической лаборатории.

#### **Цель**

Оценить значение непрямых маркеров для определения выраженности фиброза печени у пациентов с ХГВ и ХГС.

#### **Материалы и методы**

На базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы было обследовано 137 пациентов с ХГВ ( $n = 34$ ) и ХГС ( $n = 103$ ). Характеристика группы обследованных пациентов: 90 (65,7 %) мужчин и 47 (34,3 %) женщин), средний возраст  $41,3 \pm 1,1$  года. У 129 пациентов оценка степени выраженности фиброза согласно шкале METAVIR от F0 (отсутствие

фиброза) до F4 (цирроз печени) проводилась на основании биопсии печени либо непрямых методов (фиброэластометрия, FibroTest). Также дополнительно в исследование включены 8 пациентов с достоверно клинически верифицированным циррозом печени (F4). У всех пациентов определяли показатели гемограммы (Тр, MPV, RDW) и биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза (ЩФ), ХС, альбумин). Определялись индексы АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) и APRI, который рассчитывался по формуле:  $APRI = (АСТ/верхняя\ граница\ нормы\ АСТ) \times 100/Тр$  [6, 13]. Также были рассчитаны: индекс Forns =  $7,811 - 3,131 \times \ln(Тр) + 0,781 \times \ln(ГГТП) + 3,467 \times \ln(\text{возраст, лет}) - 0,014 \times (ХС)$  [6, 14]; индекс FIB-4 =  $(\text{возраст, лет} \times АСТ) / (Тр \times \sqrt{АСТ})$  [6, 15]; S-index =  $1000 \times ГГТП / (Тр \times \text{альбумин}^2)$  [16]; Virahep-C model =  $-5,17 + 0,20 \times \text{раса} + 0,07 \times \text{возраст, лет} + 1,19 \ln(АСТ) - 1,76 \ln(Тр) + 1,38 \ln(ЩФ)$ , где раса европеоиды — 1,

афроамериканцы — 0 [17]; отношения MPV/Тр и RDW/Тр [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета «Statistica», 6.1 с использованием непараметрических статистических критериев (тест Манна-Уитни, ранговая корреляция по Спирмену), различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки прогностического значения показателей (ROC-анализ) использовалась программа «MedCalc», 11.3.

#### Результаты и обсуждение

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: F0 — 27 чел. (19,7%), F1 — 27 чел. (19,7%), F2 — 29 чел. (21,2%), F3 — 15 чел. (10,9%) и F4 — 39 чел. (28,5%). Проведен корреляционный анализ по Спирмену некоторых лабораторных показателей со степенью фиброза печени (F0-F4), результаты (коэффициенты корреляции Спирмена rs и уровни p) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Корреляция лабораторных показателей со степенью выраженности фиброза печени

Показатели	ХГВ + ХГС, n = 137		ХГВ, n = 34		ХГС, n = 103	
	rs	p	rs	p	rs	p
Тр, $\times 10^9/\text{л}$	-0,55	< 0,0001	-0,67	< 0,0001	-0,51	< 0,0001
RDW-CV, %	0,27	0,001	0,65	< 0,0001	0,14	0,150
MPV, фл	0,24	0,005	0,20	0,258	0,24	0,015
АЛТ, ед/л	0,22	0,011	-0,07	0,676	0,32	0,001
АСТ, ед/л	0,41	< 0,0001	0,36	0,037	0,42	< 0,0001
ЩФ, ед/л	0,28	0,001	0,40	0,020	0,26	0,008
ГГТП, ед/л	0,42	< 0,0001	0,21	0,243	0,48	< 0,0001
ХС, ммоль/л	-0,22	0,009	-0,54	0,001	-0,11	0,252
Альбумин, г/л	-0,41	< 0,0001	-0,54	0,002	-0,38	0,001

С нарастанием стадии фиброза в общей группе снижался уровень тромбоцитов, холестерина, альбумина, повышались уровни RDW, MPV, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. У пациентов с ХГВ корреляция стадии фиброза печени с уровнями MPV, АЛТ, ГГТП отсутствовала. У лиц с ХГС не выявлено корреляционной связи между стадиями фиброза печени и уровнями RDW и ХС.

Также проведен корреляционный анализ индексов АСТ/АЛТ, APRI, Forns, FIB-4, S-index, Virahep-C model, MPV/Тр, RDW/Тр со степенью фиброза печени (F0-F4). Все индексы по-

казали значимую ( $p < 0,001$ ) положительную корреляционную связь как в общей группе, так и отдельно для пациентов с ХГВ и ХГС.

Пациенты были разделены на две группы: 1 — без фиброза и с минимальным фиброзом (F0-F1, n = 54) и 2 — с выраженным и тяжелым фиброзом, включая цирроз печени (F2-F4, n = 83). Сравнивались показатели индексов для оценки фиброза у пациентов этих двух групп с помощью теста Манна-Уитни, результаты представлены в виде: медиана (Me) и интерквартильный размах (25%; 75%) (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнение показателей индексов в зависимости от выраженности фиброза печени

Индекс	1 группа (F0-F1), n = 54	2 группа (F2-F4), n = 83	p
АСТ/АЛТ	0,60 (0,49; 0,76)	0,65 (0,53; 0,99)	0,065
APRI	0,70 (0,44; 0,89)	1,30 (0,61; 2,51)	< 0,0001
Forns	6,10 (5,04; 7,11)	8,20 (7,09; 9,91)	< 0,0001
FIB-4	0,83 (0,62; 1,32)	1,87 (1,07; 4,21)	< 0,0001
S-index	0,09 (0,06; 0,16)	0,31 (0,13; 0,56)	< 0,0001
Virahep-C model	-1,58 (-2,40; -0,81)	0,23 (-1,20; 2,32)	< 0,0001
RDW/Тр	0,06 (0,05; 0,07)	0,08 (0,06; 0,12)	< 0,0001
MPV/Тр	0,05 (0,05; 0,06)	0,07 (0,05; 0,11)	< 0,0001

Учитывая, что показатели всех индексов (кроме АСТ/АЛТ) значимо различались в представленных группах ( $p < 0,0001$ ), было решено оценить их значимость для прогноза выраженного фиброза (F2-F4). В анализ включены также показатели индекса АСТ/АЛТ, так как они имеют пограничный уровень статистической значимости ( $0,05 < p < 0,1$ ). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение данных пока-

зателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения (ППК и ее 95% ДИ в общей группе и отдельно для пациентов с ХГВ и ХГС приведены в таблице 3).

Таблица 3 — Прогностическое значение показателей индексов для определения выраженного фиброза (F2-F4) у больных ХГВ и ХГС

Показатель	ППК (95 % ДИ)		
	ХГВ + ХГС (n = 137)	ХГВ (n = 34)	ХГС (n = 103)
Forns	0,815 (0,740–0,876)	0,887 (0,732–0,970)	0,786 (0,694–0,861)
S-index	0,788 (0,695–0,864)	0,766 (0,576–0,900)	0,801 (0,687–0,887)
FIB-4	0,773 (0,693–0,840)	0,840 (0,674–0,943)	0,731 (0,635–0,814)
Virahep-C model	0,762 (0,682–0,831)	0,868 (0,708–0,959)	0,714 (0,617–0,799)
RDW/Tr	0,714 (0,630–0,788)	0,795 (0,622–0,914)	0,686 (0,588–0,774)
APRI	0,707 (0,624–0,782)	0,741 (0,563–0,876)	0,692 (0,593–0,779)
MPV/Tr	0,696 (0,611–0,771)	0,727 (0,548–0,865)	0,684 (0,585–0,772)
АСТ/АЛТ	0,582 (0,495–0,665)	0,736 (0,557–0,872)	0,526 (0,425–0,625)

В общей группе пациентов все показатели, кроме АСТ/АЛТ, могут применяться с целью прогноза выраженного фиброза (F2-F4), так как нижняя граница 95 % доверительного интервала превышает 0,5. Наиболее значимыми оказались индекс Fornс (при точке разделения  $> 7,16$  Чв 74,7 %, Сп 77,8 %), S-index (при точке разделения  $> 0,16$  Чв 72,3 %, Сп 79,4 %), FIB-4 (при точке разделения  $> 1,52$  Чв 55,4 %, Сп 92,6 %) и Virahep-C model (при точке разделения  $> -0,71$  Чв 67,5 %, Сп 77,8 %).

Для пациентов с ХГВ прогностически значимы все исследованные показатели не прямых маркеров фиброза печени. Наиболее значимыми оказались индекс Fornс (при точке разделения  $> 7,0$  Чв 88,9 %, Сп 87,5 %), Virahep-C model (при точке разделения  $> -0,84$  Чв 88,9 %, Сп 87,5 %), FIB-4 (при точке разделения  $> 1,87$  Чв 72,2 %, Сп 93,8 %) и RDW/Tr (при точке разделения  $> 0,09$  Чв 55,6 %, Сп 93,8 %).

Для пациентов с ХГС показатель АСТ/АЛТ не имел прогностической значимости, а остальные показатели демонстрировали хорошую результативность в прогнозировании выраженного фиброза (F2-F4). Наибольшую значимость имели показатели: S-index (при точке разделения  $> 0,16$  Чв 73,5 %, Сп 75,0 %), Fornс (при точке разделения  $> 7,43$  Чв 66,2 %, Сп 81,6 %), FIB-4 (при точке разделения  $> 1,52$  Чв 49,2 %, Сп 94,7 %) и Virahep-C model (при точке разделения  $> 0,06$  Чв 49,2 %, Сп 86,8 %).

Полученные результаты согласуются с данными литературных источников и позволяют рекомендовать использование не прямых маркеров фиброза, основанных на доступных

для любой клинической лаборатории показателях, для выявления выраженного фиброза печени пациентов с ХГВ и ХГС. Данное исследование неинвазивно, достаточно информативно и может применяться для динамического мониторинга, а также для отбора пациентов с целью дообследования (фиброэластография, а в спорных или неясных случаях — биопсия печени) и своевременного проведения противовирусной терапии.

#### Выводы

1. С возрастом фиброза печени у пациентов с ХГВ и ХГС снижается уровень тромбоцитов, холестерина и альбумина в периферической крови, нарастает уровень RDW, MPV, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП. Показатели индексов Fornс, S-index, FIB-4, Virahep-C model, APRI, RDW/Tr, MPV/Tr значимо различаются у пациентов с минимальным (F0-F1) и выраженным (F2-F4) фиброзом печени.

2. Для пациентов с ХГВ наиболее значимы для прогноза выраженного фиброза печени индексы Fornс, Virahep-C model, FIB-4 и RDW/Tr.

3. У лиц с ХГС наибольшее прогностическое значение имеют индексы S-index, Fornс, FIB-4 и Virahep-C model.

4. Определение не прямых маркеров фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для динамического мониторинга, а также для отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hepatic fibrosis: Concept to treatment / C. Trautwein [et al.] // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — P. 15–24.
2. Шептулина, А. Ф. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров / А. Ф. Шептулина, Е. Н. Широрова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. — 2015. — № 2. — С. 28–40.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // J. Hepatology. — 2012. — Vol. 57. — P. 167–185.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 199–236.
5. Шифф, Ю. Введение в гепатологию / Ю. Шифф, М. Соррел, У. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина [и др.]. — М.: ГЭОТАР, 2011. — С. 122–140.
6. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 63. — P. 237–264.
7. Castera, L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera // Hepatol. Int. — 2011. — Vol. 5. — P. 625–634.
8. Фёдоров, П. Н. Лабораторные маркеры фиброза печени / П. Н. Фёдоров, Н. А. Беляков // Мед. академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 16–23.
9. Red cell distribution width as a potential index to assess the severity of hepatitis B virus-related liver diseases / R. Huang [et al.] // Hepatology Research. — 2014. — Vol. 44. — P. 464–470.
10. Evaluation of mean platelet volume in patients with hepatitis B virus infection / Y. Hu [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — Vol. 7, № 11. — P. 4207–4213.
11. Clinical usefulness of mean platelet volume and red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B virus patients / E. Karagoz [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 26, № 12. — P. 1320–1324.
12. Mean platelet volume is an important predictor of hepatitis C but not hepatitis B liver damage / A. T. Eminler [et al.] // Journal of Research in Medical Sciences. — 2015. — Vol. 20, № 9. — P. 464–470.
13. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.-T. Wai [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 518–526.
14. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 4. — P. 986–992.
15. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and Fibrotest / A. Vallet-Pichard [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 1. — P. 32–36.
16. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / K. Zhou [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 1569–1577.
17. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection / R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 44, № 4. — P. 925–935.
18. Малаева, Е. Г. Гастроэнтерология: учеб. пособие / Е. Г. Малаева. — Минск: Новое знание, 2016. — 330 с.

Поступила 11.05.2016

УДК 616-005.4:612.017.1]:616.831-005.8-036.11

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ПРЕХОДЯЩИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Н. В. Галиновская<sup>1</sup>, М. Г. Шитикова<sup>2</sup>, Н. И. Шевко<sup>2</sup>,  
Е. В. Воронаев<sup>1</sup>, Т. Джанелидзе<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

<sup>3</sup>Региональный госпиталь, г. Кутаиси, Грузия

**Цель:** выявить особенности иммунологического статуса по результатам иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови у пациентов с различными формами преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК) в сравнении с инфарктом мозга (ИМ).

**Материалы и методы.** Обследовано 14 пациентов с транзиторной ишемической атакой (ТИА), 7 — с церебральным гипертоническим кризом (ЦГК), 9 — с лакунарным ИМ, 9 волонтеров. Всем обследуемым выполнено иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови, у них определялся уровень иммуноглобулинов иммунофлуориметрическим методом на 1-е сутки заболевания.

**Результаты.** Были определены специфические черты воспалительного процесса, представленного активацией классического пути воспаления у пациентов с ЦГК на 1-е сутки заболевания в виде повышения уровня белков комплемента, активности Т- и В-клеточного звена иммунитета в сочетании с низкой экспрессией молекул адгезии. В группе ТИА отмечено угнетение клеточного звена иммунитета без активации гуморального, что отличает ПНМК от ИМ.

**Заключение.** Отсутствия активации В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ЦГК и ТИА и низкий уровень экспрессии молекул адгезии составляют саногенетический компонент ПНМК при сравнении с ИМ.

**Ключевые слова:** транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, иммунофенотипирование лейкоцитов, воспаление.

### FEATURES OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF TRANSIENT DISTURBANCES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION

*N. V. Galinovskaya<sup>1</sup>, M. G. Shitikova<sup>2</sup>, N. I. Shevko<sup>2</sup>,  
E. V. Voronayev<sup>1</sup>, T. Janelidze<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>3</sup>Kutaisi Regional Hospital, Georgia

**Objective:** to determine special features of the immunological status as a result of immunophenotyping of peripheral blood leukocytes in patients with different transient disturbances of cerebral blood circulation in comparison with patients with stroke.

**Material and methods.** We examined 14 patients with transient ischemic attack (TIA), 7 patients with cerebral hypertensive crisis (CHC), 9 patients with lacunar stroke, and 9 volunteers. All the patients underwent immunophenotyping of peripheral blood leukocytes and their immunoglobulin level was determined by immunoturbidimetric method on the first day after admission.

**Results.** We have defined the specific features of the inflammatory process presented by activation of the classical way of inflammation in CHC patients on the first day of the illness in the form of increased level of proteins of the complement system, activity of T- and B-cellular links of immunity in a combination with low expression of adhesion molecules. We have revealed depression of T-cellular immunity without activation of B-cellular immunity in TIA group, which distinguishes transient disturbances of cerebral blood circulation from stroke.

**Conclusion.** Absence of the activation of B-cellular immunity in patients with CHC and TIA and low level of the expression of adhesion molecules make the sanogenic potential of transient disturbances of cerebral blood circulation in comparison with stroke.

**Key words:** transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, immunophenotyping of leukocytes, inflammation.

### **Введение**

ПНМК — пароксизмальные нарушение функций головного мозга, обусловленные его ишемией, проявляющиеся очаговыми и (или) общемозговыми симптомами, регрессирующими в течение суток [1], к которым относят ТИА и ЦГК [1–3]. В связи с неопределенностью клинических критериев ПНМК, не позволяющих достоверно выставить диагноз, в 2013 г. было предложено введение термина «острый цереброваскулярный синдром», включающий ТИА и ИМ с длительностью симптомов менее 24 ч [4]. При полной обратимости неврологического дефицита у 4–8 % пациентов, перенесших ПНМК, в течение месяца развивается ИМ; в течение 5 лет — 30 % имеют стойкий дефект [1, 2, 5].

Ранее в ряде работ рассматривался патогенез ПНМК с позиции нейроиммуноэндокринной теории [6–9]. Для пациентов с ТИА и ЦГК в сравнительном аспекте с группой ИМ были продемонстрированы различия состояния вегетативного статуса по результатам оценки вариабельности сердечного ритма как первого звена нейроиммуноэндокринной системы [7, 9], тиреоидного гормонального статуса [8]. Иммунная система является одним из звеньев ответа нейроиммуноэндокринной стресс-реализующей системы на любое патологическое событие [10]. Изменение в состоянии ее параметров реализуется в течение нескольких дней и недель и сохраняется продолжительное время [10]. Согласно литературным данным, при ИМ имеют место изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета в виде угнетения первого и активации второго звена, снижения активности лимфоцитов (LYM) натуральных киллеров (НК) с поверхностным маркером CD16+, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов (Ig) [10, 11]. На фоне лейкоцитоза и лимфопении показано уменьшение зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических LYM (CD8+); увеличение уровня Ig A, ЦИК, повышение В-лимфоцитов (CD20+). Выявлено

уменьшение числа клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-2 (CD25+) и трансферрина (CD 71+) [10, 11]. На функциональный исход к концу госпитализации влияло нарастание нейтрофильного (NEI) лейкоцитоза, снижение Т-хелперов и IgM и увеличение IgA [10, 11].

Согласно литературным данным, выявлена связь вегетативного, гормонального и иммунологического статуса [6, 7, 8] с медиаторами системного воспаления [12]. Изменения иммунного статуса также имели значение для определения прогноза развития инфекционных осложнений после перенесенного ИМ. При этом была выявлена неоднородность популяции пациентов с ИМ [11].

Таким образом, было показано, что изменения в иммунной системе являются обязательным компонентом ишемии головного мозга. Отдельные формы могут различаться звеньями, задействованными на данном этапе патогенетического процесса, а полная картина поможет определить ведущие механизмы, отличающие ПНМК от ИМ, что, позволит разработать патогенетически обоснованные схемы профилактики более тяжелых ишемических повреждений.

### **Цель исследования**

Выявить особенности иммунологического статуса по результатам иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови у пациентов с различными формами ПНМК в сравнении с ИМ.

### **Материал и методы**

Исследование проводилось на базе I неврологического отделения У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ». Было обследовано 39 человек: 14 пациентов с ТИА (8 женщин и 6 мужчин, средний возраст 69,5 (67–78) года), 7 — с ЦГК (5 женщин и 2 мужчин; 60,5 (54,5–65) года). Сравнительную группу составили лица с лакунарным ИМ не более 1,5 см по данным нейровизуализации (9 человек: 5 женщин и 4 мужчин; 70 (64–82) лет) и 9 волонтеров (6 женщин и 3 мужчин; 56,5 (45–65) года). Пациенты из всех групп проходили клиническое обследование, согласно протоколам диагностики и лечения невро-

логических заболеваний Республики Беларусь [14]. При проведении исследования было получено их информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике УО «ГомГМУ». Неврологический дефицит у пациентов с ИМ был оценен посредством шкалы инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS): тяжесть неврологического дефицита на 1-е сутки составила 2 (2–4) балла; на 10–12-е сутки — 1 (0–2) балл. Пациенты с ТИА предъявляли жалобы на слабость в конечностях (64 %, 9 чел.), головную боль (42 %, 6 чел.), нарушение речи (42 %, 6 чел.); головокружение (36 %, 5 чел.). При поступлении были выявлены: гемипарез (71 %, 10 чел.), асимметрия глубоких рефлексов и симптом Бабинского (71 %, 10 чел.); нарушение речи (42 %, 6 чел.); неустойчивость в позе Ромберга (36 %, 5 чел.), снижение поверхностной чувствительности (36 %, 5 чел.). 90-дневный риск ИМ по шкале ABCD2 составил 5 (4–6). Лица с ЦГК жаловались на головную боль (60 %, 4 чел.), слабость в конечностях (40 %, 3 чел.). Объективно было выявлено: легкий гемипарез (40 %, 3 чел.); статокINETические нарушения (70 %, 5 чел.), пирамидные знаки с одной стороны (30 %, 2 чел.). Сопутствующая патология у обследованных пациентов преимущественно была представлена артериальной гипертензией (86 %, 12 чел. у пациентов с ТИА, 78 %, 7 чел. — при ИМ, 100 %, 7 чел. — при ЦГК) и ишемической болезнью

сердца (79 %, 11 чел. у пациентов с ТИА, 78 %, 7 чел. — при ИМ, 43 %, 3 чел. — при ЦГК). У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

Имунофенотипирование лейкоцитов периферической крови проводилось на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II в условиях лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель. Определение уровня Ig проводили иммунотурбодиметрическим методом с использованием биохимического анализатора «Architect c8000» («ABBOTT», США). Забор венозной крови из локтевой вены осуществляли утром, натощак, на 1 сутки, в подготовленные емкости.

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica» 7.0. Полученные данные представлены в виде медианы и верхнего-нижнего квартилей: Me (LQ-UQ). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Манна-Уитни. Для определения прогностической значимости применялся метод логистического нелинейного регрессионного анализа [16].

#### Результаты и обсуждение

Данные о состоянии иммунного статуса у пациентов с различными формами ишемии головного мозга представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Фенотипический анализ лейкоцитов лиц с ПНМК, ИМ и в контроле

Показатель	Группа			
	ЦГК	ТИА	ИМ	контроль
1	2	3	4	5
ЦИК, МЕ/мл	53 (44,5–86,5)*	42 (22–66)	59 (45–76,5)*	31 (23–35)
Ig G, г/л	10,4 (10,4–12,3) <sup>oo</sup>	12,4 (11,3–13) <sup>+</sup>	9,96 (9,04–11,29)	11,3 (9,1–12,3)
Ig A, г/л	2,7 (1,8–3,4)	3 (2,5–3,6)	1,9 (1,65–2,7)	2,4 (1,8–3,2)
Ig M, г/л	1,8 (1,4–1,8) <sup>o+</sup>	1,2 (0,7–1,3)	0,79 (0,7–1,5)	1,3 (1,1–1,6)
C <sub>3</sub> , г/л	1,7 (1,5–1,8) <sup>oo+</sup>	1,3 (1,16–1,35)	1,26 (1,21–1,35)	1,3 (1,1–1,4)
C <sub>4</sub> , г/л	0,52 (0,51–0,52) <sup>oo+</sup>	0,32 (0,26–0,38)	0,42 (0,24–0,52)	0,3 (0,2–1,4)
LYM CD19+, %	12,8 (10–13,9)	10,7 (6,1–14,1)	7,5 (6,1–13,4)	8,2 (6,2–11,5)
LYM CD19+, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,3 (0,27–0,38) <sup>oo+</sup>	0,16 (0,11–0,24)	0,1 (0,08–0,2)	0,1 (0–0,2)
LYM CD3+, %	78,6 (67,6–78,9)	80,1 (70,4–83,7)	74 (70,1–75,3)	75,5 (69,1–77,8)
LYM CD3+, abs × 10 <sup>9</sup> /л	2,3 (1,6–2,4) <sup>oo+</sup>	1,4 (1,17–1,97)	1,3 (0,8–1,5)	1,2 (0,6–1,5)
LYM NK, %	7,3 (7,1–7,9) <sup>o+</sup>	11,05 (7,9–12,2) <sup>**</sup>	16,4 (13,3–18,8)	17,5 (14,1–19,5)
LYM NK, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,22 (0,18–0,24)	0,22 (0,11–0,28)	0,21 (0,21–0,27)	0,24 (0,08–0,41)
LYM CD3+CD4+L, %	40,8 (39,1–51,6)	44,7 (38,3–56,7)	42,9 (37,5–57,6)	45,3 (41–53)
LYM CD3+CD4+L, abs × 10 <sup>9</sup> /л	1,22 (0,88–1,57) <sup>o+</sup>	0,91 (0,71–1,06)	0,65 (0,56–0,96)	0,8 (0,4–0,9)
LYM CD3+CD8-, %	2,3 (1,2–3,4)*	4,4 (1,5–5,6)	3,9 (2,7–4,4)	4,6 (3,7–7,8)
LYM CD3+CD8+L, %	28,1 (26,9–29,5)	24,3 (20,9–28,7)	23,2 (14,7–40,3)	25,6 (17,4–28,1)
LYM CD3+CD8+L, abs × 10 <sup>9</sup> /л	0,77 (0,74–0,8) <sup>oo+</sup>	0,43 (0,3–0,69)	0,32 (0,27–0,7)	0,4 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD4+-CD3+, %	57,6 (52,4–62,6)	62,5 (49,7–67,3)	62,6 (45–76,2)	61,9 (53,6–65,3)
LYM CD3+CD4+-CD3+, abs	1,2 (0,85–1,56) <sup>+</sup>	0,89 (0,68–1,04)	0,65 (0,56–0,95)	0,8 (0,4–0,9)
LYM CD3+CD8+-CD3+, %	39,1 (31,3–44,5)	31,2 (25,5–37,1)	31,9 (20,6–47,6)	31,4 (25–39,4)
LYM CD3+CD8+-CD3+, abs	0,75 (0,72–0,8) <sup>oo+</sup>	0,41 (0,28–0,69)	0,3 (0,26–0,68)	0,4 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD4+CD8+-CD3+, %	0,7 (0,6–0,9)	1,2 (0,6–1,7)	0,9 (0,6–1,8)	1,5 (0,8–1,6)
LYM NKCD8+, %	23,5 (23,1–25,5)	35,6 (28,9–39,5) <sup>+</sup>	24,2 (21,4–33,4)	34,9 (24,7–41,4)

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
LYM NKCD 8+,abs	0,057 (0,036–0,07)	0,081 (0,026–0,114)	0,052 (0,045–0,086)	0,1 (0–0,1)
LYM CTLCD16+, %	32,4 (18,7–37,7)	18,8 (9,4–22,9)*	14,4 (8,5–18,8)*	29,6 (26,6–34,7)
LYM CTL CD 16+ (от CD3+), abs	12,4 (7,3–14,4)	5,5 (2,16–7,42)	3,2 (2,72–9,38)	7,8 (2,6–11,6)
MON CD16+, %	26,8 (26,7–40,7)	22,8 (19,6–40,3)*	21,3 (14,1–27,2)	13,9 (13,1–19)
MON CD16+, abs	0,2 (0,07–0,28)	0,13(0,08–0,16)*	0,09 (0,04–0,13)	0,06 (0,02–0,08)
LYM CD3+HLA-DR+-CD3+, %	10,1 (9,9–16,2)	15,6 (7,6–20,6)	9,2 (8,7–17,6)	12,4 (9,7–15,6)
LYM CD3+HLA-DR+-CD3+, abs	0,23 (0,19–0,27) <sup>+</sup>	0,16 (0,11–0,29)	0,12 (0,09–0,15)	0,1 (0–0,2)
LYM CD3+CD38+-CD3+, %	22,4 (21,3–25)	24,8 (17,3–34,4)	19,7 (15,6–22,3)	30,7 (21,5–39,2)
LYM CD3+CD38+-CD3+, abs	0,53 (0,33–0,54) <sup>+</sup>	0,37 (0,25–0,51) <sup>+</sup>	0,25 (0,18–0,27)*	0,3 (0,2–0,5)
LYM CD3+CD4+HLA-DR+-TH, %	6,5 (5,3–8,2)	8,8 (5,9–11,7)	7,3 (5,9–7,9)	7,3 (6,6–8,4)
LYM CD3+CD4+HLA-DR+-TH (от CD3+),abs	0,082 (0,07–0,1) <sup>++</sup>	0,69 (0,052–0,11) <sup>++</sup>	0,05 (0,042–0,056)	0,1 (0–0,1)
LYM CD3+CD4+CD38+-TH, %	21,5 (20,9–27,4)*	32,7(23,7–35,8)** <sup>+</sup>	18,9 (18,2–29,9)*	41,8 (34,5–50,2)
LYM CD3+CD4+CD38+-TH (от CD3+),abs	0,33 (0,21–0,33)	0,25 (0,22–0,34) <sup>+</sup>	0,18 (0,11–0,21)	0,3 (0,1–0,5)
LYM CD3+CD8+HLA-DR+-CTL, %	14,3 (14,3–30,9)	22,4 (9,6–31,2)	14 (9,1–17,7)	13,2 (7,9–13,7)
LYM CD3+CD8+HLA-DR+-CTL (от CD3+), abs	0,15 (0,1–0,16)* <sup>+</sup>	0,07 (0,033–0,17)	0,06 (0,03–0,09)	0 (0–0,1)
LYM CD3+CD8+CD38+-CTL, %	22,7 (17,1–44)	24 (12,2–32,8)	22,4 (20–27,8)	24,6 (21,5–32,6)
LYM CD3+CD8+CD38+-CTL (от CD3+), abs	0,18 (0,18–0,29)* <sup>°</sup>	0,1 (0,056–0,14)	0,06 (0,04–0,16)	0,1 (0–0,1)
MON CD4+CD38-, %	96,7 (96–97,9) <sup>°</sup>	8,7 (5–91)* <sup>+</sup>	94,4 (93,9–96)	97,5 (93,2–97,5)
MON CD4+-CD38+, %	89,5 (88,5–91,7) <sup>°</sup>	8,9 (6,2–83,9)* <sup>++</sup>	88,8 (74,6–90,9)	89,4 (85,5–90)
MON CD4+CD38+, %	88 (88,5–91,7) <sup>°</sup>	81,8 (77,2–87,2)	86,1 (84–88,3)	80,9 (77,9–88,4)
LYM CD3+CD8+CD45RA+-CTL, %	28,9 (12,8–31,8)	32,4 (29,7–38) <sup>+</sup>	23,2 (9,4–32,4)	39,2 (25,6–55,6)
LYM CD3+CD8+CD45RO+-CTL, %	49,9 (33,8–74,1) <sup>°°</sup>	31 (23,8–43,3) <sup>+</sup>	52,9 (33,2–79,5)	29 (20,2–43,8)
LYM CTL CD45RA + CD45RO+-CTL, %	18,3 (16,7–27,4)	26,4 (22,2–38)	23,8 (14,6–34,8)**	35,5(220,7–40,7)
LYM CD3+CD4+CD45RA+-TH, %	13 (9–31,5)	18,3 (12,1–32,9)	17,2 (11,8–22,8)*	26,8 (18,9–33,6)
LYM CD3+CD4+CD45RO+-TH, %	71,3 (23–78,8)	57 (45,3–70,6)	59,4 (48,6–61,6)	47,9 (45,4–54,6)
LYM TH LYM CD45RA+CD45RO+-TH, %	15,7 (12,9–29,9)	16,6 (12,3–26,7)	24,6 (19,9–28,8)	21,4 (16–26,1)
LYM CD4+RA+-CD3+, %	10,2 (8,5–25,1)	16,7 (10,8–24,7)	11,9 (8,5–20,4)*	25,6 (18,9–31,8)
LYM CD4+RO+-CD3+, %	17,1 (15–44,2)	39,1 (32,5–51,1)	53,2 (36,9–57,8)	37,2 (34,2–39)
LYM CD8+RA+-CD3+, %	15,8 (6,4–23,8)	18,4 (14,8–28,9) <sup>+</sup>	9,9 (6,1–13,9)*	21 (16,2–25,1)
LYM CD8+RO+-CD3+, %	36,1 (21,5–51,4)* <sup>°</sup>	17,3 (13,7–19,9)	22,5 (18,8–44)*	16,9 (11–18,2)
LYM CD71+, %	3,2 (2,7–3,2)*	1,6 (1–2,7)	1,9 (0,4–3,6)	1,0 (0,7–1,5)
LYM CD95+, %	0,9 (0,7–3,3)	1,1 (0,9–1,3)	0,6 (0,3–2,1)	1,5 (0,6–1,6)
LYM CD18+, %	70,2 (42,7–79,1)	54,7(40,2–66,6)	55,9 (46,1–66,2)	63,9 (61,7–66,9)
LYM CD18+CD11A+, %	47,8 (42,4–49,9)	43,1 (34,4–59,5)	35,6 (33,5–61,5)	58,4 (45,8–65,2)
LYM CD11A+, %	92,7 (92,6–93,2)**	97,9 (90–98,7)	92,8 (83,7–96,7)**	97,5 (96,8–98,5)
LYM CD18+CD11C+, %	12,2 (10,9–15,5)	9,4 (8,4–15,1) <sup>+</sup>	16,8 (15,3–17,9)	14,3 (12,2–16)
LYM CD11C+, %	17,2 (11,8–18,2)	12,9 (11–17,1) <sup>+</sup>	19,1 (17,9–21,9)*	16 (13,9–17,5)
MON CD71+, %	8,2 (7,5–17,1) <sup>°°</sup>	8,7 (2,9–36,4)	5,5 (4,2–23,4)	9,8 (8,3–13,6)
MON CD95+, %	1,2 (1,1–13,9)	3,3 (1,7–8,5)	3,6 (1,5–7,2)	2,5 (2,2–5,2)
MON CD18+, %	99,7 (99,6–99,9)	99,9 (99,7–100) <sup>+</sup>	99,6 (99–99,8)	99,8 (99,3–99,9)
MON CD18+CD11A+, %	99,7 (99,6–99,9)	99,8 (99,5–99,9)	99 (96,4–99,8)	99,8 (99,3–99,8)
MON CD11A+, %	99,9 (99,9–100)	100	100 (99,9–100)	100 (99,8–100)
MON CD18+CD11C+, %	98,6 (92,9–98,7)	98,1 (97,8–98,7)* <sup>+</sup>	96,1 (95,1–97,3)	96,7 (95,6–97,9)
MON CD11C+, %	98,7 (94,6–99,1)	98,6 (97,8–98,9) <sup>+</sup>	96,7 (96,2–97,8)	97,3 (96,6–98,4)
NEI CD18+11A+, %	93,3 (88,6–98,2)* <sup>°</sup>	98,5 (98,7–99,8) <sup>+</sup>	98,3 (97,5–99)*	99,6 (98,9–99,7)
NEI CD11A+, %	93,4 (88,6–98,2)* <sup>°++</sup>	99,9 (99,2–99,9) <sup>+</sup>	98,7 (97,8–99,5)*	99,8 (99,8–99,9)
NEI CD18+11C+, %	99,4 (99,3–99,7)* <sup>°</sup>	98,9 (95,4–99,1)	99,6 (97,8–99,7)	97,7 (94,8–98,8)

\* — p < 0,05; \*\* — p < 0,1 по отношению к контролю; ° — p < 0,05; °° — по отношению к группе ТИА;  
<sup>+</sup> — p < 0,05; <sup>++</sup> — p < 0,1 по отношению к группе ИМ.

Как следует из данных таблицы 1, у пациентов с ЦГК имело место повышение ЦИК по сравнению с контролем ( $p = 0,027$ ), что свидетельствует об активации эффекторного звена гуморального иммунитета [10], активация системы комплемента в виде повышения уровня белков  $C_3$  ( $p = 0,057$ ) и  $C_4$  ( $p = 0,003$ ). Более высокие значения  $C_3$  и  $C_4$  были выявлены в данной группе по сравнению с группами ТИА ( $C_3$ :  $p = 0,01$ ;  $C_4$ ,  $p = 0,004$ ) и ИМ ( $C_3$ :  $p = 0,03$ ;  $C_4$ ,  $p = 0,049$ ). В этой же группе пациентов имело место повышение уровня абсолютного значения LYM с поверхностным маркером CD 19+, abs по сравнению с контролем ( $p = 0,019$ ), группами ТИА ( $p = 0,02$ ) и ИМ ( $p = 0,03$ ). Маркер CD 19+ представляет собой трансмембранный белок В-LYM, принимающий участие в антиген-независимой Ig-индуцированной активации В-LYM [11, 12]. Аналогично распределились Med в отношении зрелых Т-LYM с маркером CD3+:  $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,042$  — с ТИА;  $p = 0,03$  — с ИМ. Было выявлено значительное снижение LYM NK в процентном соотношении ( $p = 0,017$  — по сравнению с контролем и  $p = 0,01$  — с ИМ) при сохранении абсолютного значения LYMNK. Значимо большие значения у лиц с ЦГК были выявлены для субпопуляции цитотоксических Т-LYM с различными вариантами гейтирования: LYMCD3+CD8+L, abs у лиц с ЦГК по сравнению с контролем ( $p = 0,008$ ), ТИА ( $p = 0,04$ ) и ИМ ( $p = 0,02$ ) и CD3+, abs по сравнению с контролем ( $p = 0,008$ ), ТИА ( $p = 0,04$ ) и ИМ ( $p = 0,01$ ), что указывает на активный воспалительный ответ в данной группе. Активированные Т-LYM Т-хелперного звена с фенотипом CD3+CD4+CD38+ были вдвое ниже, чем у волонтеров ( $p = 0,028$ ) и не различались у пациентов с ТИА и ИМ.

Субпопуляция зрелых активированных цитотоксических Т-LYM с маркером основного комплекса гистосовместимости CD3+CD8+HLA-DR+, гейтированная по цитотоксическим LYM-CTL (от CD3+), abs характеризующая отсроченный воспалительный ответ, была значительно большей в группе ЦГК ( $p = 0,0005$ ) и указывала на сохранение в ней адекватного иммунного ответа [16], что подтверждалось более низким значением этой субфракции в группе лиц с ИМ ( $p = 0,03$ ). Более высоким был уровень цитотоксических Т-LYM, характеризующих острый ответ CD3+CD8+CD38+-CTL (от CD3+), abs:  $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,016$  — с ТИА. Популяция цитотоксических Т-LYM с маркерами CD8+45RO+, гейтированная по CD3+, существенно большая при ЦГК по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,006$ ), указывала на преобладание STLLYM памяти над STL-наивными. Эта же субпопуляция отли-

чала группу ЦГК от ТИА ( $p = 0,009$ ) при больших значениях для первой. Более высоким был уровень LYM с поверхностным маркером CD71+ — рецептором к трансферрину ( $p = 0,018$ ). Подобные изменения могут объясняться более напряженным иммунным ответом и не характерны для описанных ранее при ИМ [11].

Более низким по сравнению с контролем был процент LYM с поверхностной экспрессией молекул адгезии: LYM CD11A+ ( $p = 0,07$ ) и нейтрофилов фенотипов NEI CD18+11A+ ( $p = 0,006$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,035$ ). Сходные различия были выявлены нами при сравнении групп ЦГК и ТИА: NEI CD18+11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,002$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,023$ ), что, вероятно, предотвращало формирование очага ишемии у лиц с ЦГК.

У пациентов с ТИА было выявлено снижение уровня LYM в процентном соотношении ( $p = 0,01$ ) и в абсолютных цифрах ( $p = 0,05$ ) по сравнению с контролем. Более низким был процент цитотоксических LYM CD 16+ ( $p = 0,005$ ). Ранее подобные изменения были описаны при оценке иммунного статуса у пациентов с ИМ и расценены как признак угнетения первого клеточного неспецифического звена иммунной системы [10, 16]. В то же время моноциты (MON) с маркером CD16+ в группе ТИА были более высокими, чем у волонтеров как в процентном соотношении ( $p = 0,03$ ), так и в абсолютных цифрах ( $p = 0,006$ ), что указывало на вялотекущий хронический воспалительный процесс. Также было определено повышение пула MON CD16+ abs ( $p = 0,006$ ), MON CD18+CD11C+ ( $p = 0,039$ ). Аналогично группе ЦГК и ИМ, у лиц с ТИА было выявлено снижение субпопуляции хелперных Т-LYM с фенотипом CD3+CD4+CD38+ с гейтированием по Т-хелперам ( $p = 0,058$ ). Отличительной особенностью группы ТИА было значимое и существенное снижение MON CD4+ без экспрессии CD38+ ( $p = 0,02$  — по сравнению с контролем;  $p = 0,01$  — с ЦГК) и с экспрессией CD38+ ( $p = 0,015$  — с контролем;  $p = 0,003$  — с ЦГК). Нужно отметить, что изучаемые субпопуляции в группе ИМ были существенно выше: CD4+CD38+ ( $p = 0,03$  — с ИМ) и CD4+-CD38+ ( $p = 0,007$  — с ИМ). Более высоким у лиц с ТИА был процент MON с экспрессией поверхностных молекул адгезии CD18+11C+ ( $p = 0,039$ ), что также свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса. В противовес научным публикациям, посвященным изучению иммунного статуса при ИМ [10, 16], у лиц с ТИА нами не было выявлено признаков активации гуморального иммунитета в виде повышения IgA, ЦИК, субпопуляции В-LYMCD19+, снижения уровня IgM, что может быть расценено как протективный фактор в отношении формирования некроза при общей схожести иммуно-

логического статуса при ПНМК и ИМ. Учитывая тесную связь иммунного статуса с летальным исходом при ИМ, подобное заключение определяет различия между ИМ и ТИА [10, 16]. Реактивных изменений системы комплемента у пациентов с ТИА определено не было.

Группу ЦГК от ТИА отличал более высокий уровень IgG у последних ( $p = 0,054$ ), более низкий — IgM ( $p = 0,039$ ) и белков системы комплемента  $C_3$  ( $p = 0,01$ ) и  $C_4$  ( $p = 0,004$ ). Когорта ТИА различалась с ЦГК более низким абсолютным уровнем LYM CD 19+, abs ( $p = 0,02$ ) и LYM CD3+, abs ( $p = 0,042$ ), цитотоксических T-LYM — CD3+CD8+, abs ( $p = 0,04$ ) и CTL с экспрессией маркеров ранней активации CD3+CD8+CD38+, abs ( $p = 0,016$ ). Относительный уровень MON с маркерами острого воспалительного ответа был самым низким в группе ТИА: MON CD4+CD38- ( $p = 0,01$ ), MON CD4+-CD38+ ( $p = 0,003$ ), MON CD4+ CD38+ ( $p = 0,035$ ). Более высоким при ЦГК по сравнению с ТИА был уровень клеток памяти CTL T-LYM различного гейтирования: CD3+CD8+CD45RO+, гейтированные по CTL ( $p = 0,051$ ) и CD3+CD8+45RO+, гейтированные по CD3+ ( $p = 0,05$ ). Имел место в данной группе более низкий уровень MON CD71+ ( $p = 0,052$ ). Более низкими у пациентов с ЦГК были уровни NEI с экспрессией поверхностных молекул адгезии: NEI CD18+11A+ ( $p = 0,005$ ), NEI CD11A+ ( $p = 0,002$ ), NEI CD18+11C+ ( $p = 0,023$ ).

Согласно данным нелинейного регрессионного анализа с прогнозом ИМ, у лиц с ТИА зависимость выявили: IgG (OR = 0,24;  $\chi^2 = 10,2$ ;  $p = 0,001$ ), LYMCD3+CD4+CD38+ TH (OR = 0,88;  $\chi^2 = 4,61$ ;  $p = 0,03$ ), LYMCD3+CD4+CD45RA+TH (OR = 1,08;  $\chi^2 = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ), LYMCTLCD45RA+CD45RO+-CTL (OR = 0,89;  $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,011$ ), CD3+CD8+45RA+ (OR = 0,86;  $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,017$ ). Для группы ЦГК зависимость была выявлена для MONCD16+ (OR = 0,91;  $\chi^2 = 3,1$ ;  $p = 0,08$ ).

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного фенотипического анализа лейкоцитов периферической крови были выявлены существенные различия между группами пациентов с ПНМК и ИМ, определяющие возможности предотвращения формирования некроза головного мозга. У лиц ЦГК было выявлено формирование активного иммунного ответа с включением гуморального и клеточного звена. Отличительной особенностью данной группы являлась более низкая экспрессия поверхностных молекул адгезии на LYM и NEI, что расценено нами как саногенетический аспект.

В группе пациентов с ТИА анализ соотношения лейкоцитарного пула выявил изменения, схожие с описанными в литературных ис-

точниках, для ИМ в виде угнетения клеточного звена иммунитета: снижение зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров, однако при этом увеличения активности гуморального звена выявлено не было. Подобные суждения соотносятся с приведенными в литературных источниках данными о неблагоприятном прогностическом значении ЦИК и IgA при ИМ в отношении летального исхода и определяют саногенетический компонент пациентов с ТИА. Различием между ТИА и ИМ явился более высокий уровень хронического воспаления, LYM, отвечающих за отсроченный иммунный ответ, отсутствие снижения популяции наивных клеток, способных трансформироваться в эффекторы клеточного либо гуморального звена иммунитета, и отсутствие повышения клеток-памяти CTLLYM.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Парфенов, В. А. Транзиторные ишемические атаки / А. В. Парфенов // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 3. — С. 5–12.
2. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
3. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack / J. D. Easton [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2276–2293.
4. Sato, S. Transient ischemic attack: past, present, and future / S. Sato, K. Minematsu // Brain Nerve. — 2013. — Vol. 65. — P. 729–738.
5. Стаховская, Л. В. Транзиторные ишемические атаки / под ред. Л. В. Стаховской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 224 с.
6. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2004. — Т. 13, № 1–2. — С. 3–10.
7. Сравнительный анализ психовегетативного статуса у больных молодого возраста с ишемическим и аутоиммунным повреждением головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Медицинская панорама. — 2010. — № 11. — С. 28–32.
8. Thyroid Hormone Status in Stroke and Transient Ischemic Attack Patients / N. V. Halinoutskaia [et al.] // Neurologijos seminarai. — 2015. — Vol. 19(65). — P. 207–209.
9. Галиновская, Н. В. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с преходящими и стойкими формами ишемического повреждения головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2012. — № 1 (13). — С. 43–51.
10. Кашаева, Л. Н. Иммунологические нарушения при церебральных инсультах и их коррекция / Л. Н. Кашаева, Л. М. Карзакова, В. Н. Саперов // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 57–62.
11. Клинико-иммунологические маркеры развития инфекционных осложнений инфаркта мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий / Э. К. Сидорович [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2014. — № 4 (24). — С. 97–106.
12. Портянко, А. С. Система Fas/ FasL и ее значение для регуляции взаимоотношений опухоли и иммунной системы при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков / А. С. Портянко, Е. Д. Черствой // Архив патологии. — 2003. — Т. 65, № 4. — С. 18–21.
13. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы // Здравоохранение. — 2009. — № 4. — С. 62–74.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
15. Зурочка, А. В. Цитометрический анализ субпопуляционного спектра Т-лимфоцитов при ранних формах хронической ишемии мозга у ветеранов современных войн / А. В. Зурочка, Е. В. Давыдова // Мед. иммунология. — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 33–38.

УДК 616.89-008.441.13-036.87-036.66-07

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ КАЧЕСТВА РЕМИССИИ  
У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** разработать, апробировать и внедрить в практику новые методы оказания помощи лицам, страдающим зависимостью от алкоголя.

**Материалы и методы.** Проведено сравнительное исследование репрезентативной выборки пациентов с алкоголизмом (F 10.202) в компенсированной (I группа, n = 88) и субкомпенсированной (II группа, n = 44) ремиссии.

**Результаты.** Установлено, что комплексное (клиническое, психологическое, лабораторное) обследование с высокой степенью значимости (чувствительность — 81,4 %, специфичность — 80,0 %) позволяет диагностировать угрозу рецидива у лиц с алкогольной зависимостью.

**Заключение.** Предложенный комплексный подход к определению качества ремиссии является новым, эффективным, простым и легко доступным способом оказания таргетной помощи лицам с зависимостью от алкоголя.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидив.

THE INTEGRATED APPROACH TO THE DETERMINATION  
OF THE QUALITY OF REMISSION IN PATIENTS  
WITH ALCOHOL DEPENDENCE

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

**Objective:** to develop, test, and introduce new methods of helping people suffering from alcohol dependence.

**Material and methods.** We have performed a comparative study of a representative sample of patients with alcohol dependence (F 10.202) in compensated (I group, n = 88) and subcompensated (II group, n = 44) remission.

**Results.** It has been found that the highly significant comprehensive examination using clinical, psychological, and laboratory methods (sensitivity — 81.4 %, specificity — 80.0 %) makes it possible to diagnose the threat of relapse in patients with alcohol dependence.

**Conclusion.** The proposed integrated approach to the determination of the quality of remission is a new, effective, simple, and easily accessible way of providing targeted assistance to persons with alcohol dependence.

**Key words:** alcohol dependence, remission, relapse.

**Введение**

К формированию ремиссий, как образований со стабилизацией состояния пациентов на уровне близком к «практическому здоровью», естественно, сводятся все терапевтические усилия наркологов. Однако клинический опыт показывает, что любая ремиссия представляет собою не стабильный, а, напротив, изменчивый период течения болезни [1].

В этот период у пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) отмечено наличие специфической клиники ремиссионных состояний. К ним относят многочисленные, многоуровневые, полисистемные и полиорганные симптокомплексы, которые нередко актуализируются у больных в ремиссионных состояниях, могут быть результатом скрытого влечения к алкоголю, а также формой маскирования или замещения патологии [2].

Подобные расстройства чаще носят клинический уровень выраженности, длительно сохраняются в период воздержания от употребления алкоголя (а у части лиц вследствие истощения адаптационных механизмов даже

усиливаются к моменту достижения полной ремиссии [3]), плохо осознаются больными. В то же время эти состояния актуализируют влечение к алкоголю, практически всегда коррелируют с рецидивом АЗ [1–4].

По этой причине данные расстройства в период ремиссии требуют экстренной диагностики и неотложного вмешательства для предупреждения рецидива заболевания. Ранее эти состояния нами были идентифицированы, рубрифицированы и определены как рецидивоопасные клинические ситуации (состояния) (РОКС) [5].

**Цель исследования**

Разработать новые методы оказания медицинской помощи лицам, страдающим зависимостью от алкоголя (согласно «Плану по реализации Концепции по социальной реабилитации лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией», утвержденному Приказом МЗ РБ № 1270 от 21.12.2015 г. [4]).

**Материалы и методы**

На базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница» были обследованы 132 пациента в возрасте от

27 до 55 лет (средний возраст —  $41,8 \pm 7,2$  года) с АЗ в полной ремиссии (шифр F 10.202 по МКБ-10 [6]). В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем, но без признаков зависимости (F 10.1), с эндогенными психическими заболеваниями (F 20-39 по МКБ-10 [9]), а также находящиеся в периоде острых и (или) обострения хронических соматических заболеваний.

Разделение на группы сравнения было произведено по признаку наличия РОКС: I группа пациентов ( $n = 88$ ) находилась в состоянии компенсированной ремиссии, в ремиссии высокого качества (РВК), II группа ( $n = 44$ ) — в ремиссии низкого качества (РНК), пациенты с РОКС, возникшими на фоне полной ремиссии (обратившиеся для противорецидивного лечения).

В ходе выполнения работы применены анамнестический, клиничко-динамический, клиничко-психопатологический, лабораторный и экспериментально-психологический методы. Из экспериментально-психологических методов применялись тесты: «Показатель качества жизни» (ПКЖ) [7], «Интегративный тест тревожности» (ИТТ) [8], «Самочувствие, активность, настроение» (САН) [4], а также тест Люшера [9].

С целью объективизации и возможности сравнения клинического состояния лиц с АЗ был применен разработанный нами опросник,

позволяющий выявлять и оценивать даже слабо выраженные жалобы. Он включал 15 вопросов о специфических клинических состояниях пациентов с АЗ в период воздержания от употребления алкоголя, частоту встречаемости которых («всегда», «часто», «иногда» и «никогда») отмечали в специальных графах, что оценивалось, соответственно, как 3, 2, 1 и 0 баллов [5].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0. Оценка значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах проводилась с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона, сравнение данных в двух независимых группах — с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Высчитывали средние значения  $M$ , 95 % доверительный интервал ДИ. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью ROC-анализа (MedCalc-v.9.6). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ( $\alpha = 0,05$ ).

#### Результаты и обсуждение

Вначале нами было проведено сравнение I (РВК) и II (РНК) групп по основным демографическим и клиническим параметрам (таблица 1).

После установления репрезентативности групп нами было проведено с помощью теста Манна-Уитни сравнение клинических показателей, полученных с помощью опросника [5] (таблица 2).

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов в I и II группах

Показатели (M, 95 % ДИ)	I группа (n = 88)	II группа (n = 44)	p
Пол (м/ж)	70/18	36/8	0,64
Возраст, лет, M	42,7 (37,6–47,76)	40,2 (36,1–44,3)	0,62
Стаж алкоголизма, лет	8,2 (6,1–10,3)	8,35 (6,2–10,5)	0,84
Кратность лечения, M	2,2 (1,4–2,8)	2,19 (1,5–2,88)	0,95
Длительность ремиссии, месяцев	9,45 (5,2–13,65)	8,94 (6,3–10,54)	0,28

Таблица 2 — Значения клинических показателей у пациентов в I и II группах

Показатели	I группа (n = 88)	II группа (n = 45)	p
1. Алгии	0,52 (0,40–0,65)	0,91 (0,65–1,17)	0,023
2. Плохое самочувствие	0,32 (0,21–0,42)	0,78 (0,53–1,02)	<b>0,002</b>
3. Раздражительность	0,48 (0,35–0,61)	1,20 (0,93–1,46)	<b>&lt; 0,001</b>
4. Астения	0,40 (0,27–0,51)	0,91 (0,66–1,16)	<b>&lt; 0,001</b>
5. Бессонница	0,22 (0,12–0,32)	0,76 (0,47–1,04)	<b>0,005</b>
6. Плохое настроение	0,51 (0,39–0,63)	0,98 (0,72–1,24)	<b>0,005</b>
7. Гипоманиакальный синдром	0,20 (0,08–0,31)	0,29 (0,12–0,45)	0,352
8. Индуцированное опьянение	0,07 (0,01–0,12)	0,33 (0,14–0,53)	0,053
9. Алкогольные навязчивости	0,16 (0,09–0,24)	0,60 (0,39–0,81)	<b>0,001</b>
10. Алкогольные сновидения	0,35 (0,23–0,47)	0,71 (0,47–0,95)	<b>0,014</b>
11. Псевдоабстинентный синдром	0,07 (0,0–0,12)	0,38 (0,18–0,57)	<b>0,018</b>
12. Учащение курения	0,55 (0,40–0,65)	0,49 (0,24–0,73)	0,998
13. Увеличение потребления кофе	0,66 (0,45–0,87)	0,84 (0,51–1,18)	0,472
14. Тревога	0,17 (0,09–0,25)	0,71 (0,50–0,92)	<b>&lt; 0,001</b>
15. Тяга к алкоголю	0,16 (0,07–0,25)	0,58 (0,37–0,79)	<b>0,002</b>
Сумма баллов	4,84 (4,14–5,54)	7,36 (6,52–8,20)	<b>&lt; 0,001</b>

Во II группе пациентов большинство симптомов, включенных в опросник (таблица 2), оказались значимо выше, чем в группе сравнения, что подтверждает возможность их использования для диагностики РОКС у лиц с АЗ.

Далее в I и II группах проводилось сравнение психологических показателей по тестам ПКЖ [7], САН [4], тревоги по тесту Люшера [9] и тесту ИТТ [8]. Также сравнивали лабораторные показатели (гемоглобин, печеночные ферменты, общий анализ крови). При исследовании общего анализа крови проводили вычисление соотношения «лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы», отражающего уровень неспецифической адаптационной реакции организма (НАРО) [10].

Структура показателя качества жизни (ПКЖ) в I и II группах показана на рисунке 1.

Из 10 шкал ПКЖ во II группе в сравнении с I группой наиболее значимо снизились оценки по трем шкалам (физическое благополучие, психологическое благополучие и общее восприятие качества жизни), отражающим компонент качества жизни «субъективное благополучие» (рисунок 1,  $p < 0,01$ ).

Показатели теста САН в I и II группах соответственно равнялись: самочувствие — 5,70 (4,9–6,5) и 4,69 (3,4–6,0) баллов ( $p = 0,011$ ); активность — 5,55 (4,6–6,4) и 4,86 (3,6–6,1) баллов ( $p = 0,035$ ); настроение — 5,77 (4,9–6,5) и 4,62 (3,3–6,0) баллов ( $p = 0,004$ ).

Сравнение ситуативной интегративной тревоги по ИТТ представлено на рисунке 2.



Рисунок 1 — Сравнительная структура ПКЖ в I (РВК) и II (РНК) группах

Примечание. Шкалы ПКЖ: 1 — физическое благополучие; 2 — психологическое благополучие; 3 — самообслуживание и независимость в действиях; 4 — трудоспособность; 5 — межличностное взаимодействие; 6 — социо-эмоциональная поддержка; 7 — общественная и служебная поддержка; 8 — самореализация; 9 — духовная реализация; 10 — общее восприятие качества жизни



Рисунок 2 — Структура ИТТ у пациентов в I (РВК) и II (РНК) группах

Примечание. Компоненты интегративной тревоги: ЭД — эмоциональный дискомфорт, АСТ — астенический компонент, ФОБ — фобический компонент, ОП — оценка перспектив, СЗ — реакция социальной защиты, ИСТ — интегративная ситуативная тревога. Межгрупповые отличия значимы: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

Показатели тревоги по тесту Люшера в I и II группах соответственно равнялись 1,0 (0,12–1,88) и 3,43 (0,12–1,88) балла ( $p < 0,001$ ).

Анализ прогностической значимости показателей, для которых получены различия в I и II

группах с помощью теста Манна-Уитни, оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделе-

ния, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения. Показатели расположены в порядке убывания ППК (таблица 3).

Таблица 3 — Прогностическое значение основных показателей для определения РОКС у пациентов с алкогольной зависимостью

Показатель	ППК	95 % ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
Тревога по Люшеру	0,927	0,810–0,982	> 2	76,19	100,0
Субъективный ПКЖ	0,872	0,729–0,931	≤ 22	81,40	80,0
Клинические РОКС	0,782	0,703–0,848	> 5	84,44	61,96
Тревога по тесту ИТТ	0,761	0,624–0,867	> 5	50,0	94,74
Интегральный ПКЖ	0,754	0,657–0,835	≤ 73	55,8	92,73
Настроение по САН	0,746	0,586–0,869	≤ 4,7	63,16	90,91
Лимфоциты/сегменты	0,735	0,610–0,835	≤ 0,52	67,50	69,23
Раздражительность	0,728	0,645–0,800	> 0	81,82	56,99
Тревога	0,705	0,621–0,780	> 0	56,82	81,72
Самочувствие по САН	0,705	0,542–0,836	≤ 4,4	52,63	95,45
Активность по САН	0,673	0,509–0,811	≤ 4,6	57,89	81,82
Скука	0,669	0,584–0,745	> 0	43,18	91,40
Астения	0,666	0,581–0,744	> 0	65,91	64,52

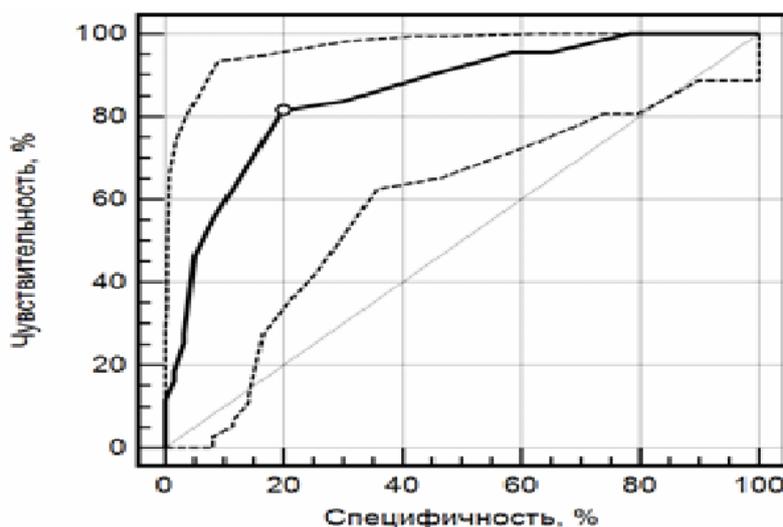


Рисунок 3 — ROC-кривая компонента ПКЖ «субъективное благополучие»

Примечание. Сплошной линией показана характеристическая кривая, пунктиром — 95 % ДИ оценки площади под кривой

Показатель качества жизни по сумме трех шкал (физическое благополучие, психологическое благополучие и общее восприятие качества жизни), отражающих субъективное состояние пациента, прогностически значим при 22 и менее баллах (чувствительность — 81,4 % и специфичность — 80,0 %), что хорошо иллюстрируется рисунком 3.

Клинический опросник РОКС также имел высокое прогностическое значение при 5 и более баллах для диагностики ситуаций, угрожающих срывом ремиссии (чувствительность — 84,44 %, специфичность — 61,96 %). Из других показателей наибольшую прогностическую значимость (в порядке убывания) имели: ситуативная тревога по тесту ИТТ (> 5 баллов), интегральный показатель качества жизни (≤ 73),

самооценка настроения по тесту САН (≤ 4,7 балла), НАРО (≤ 0,52 балла), самооценка самочувствия (≤ 4,4 балла), самооценка активности (≤ 4,6). Высокое прогностическое значение для диагностики РОКС имело наличие жалоб пациентов (> 0 баллов), прежде всего, на раздражительность, тревогу, скуку и астению.

Пациентам с алкогольной зависимостью, у которых в период воздержания от употребления алкоголя были выявлены рецидивоопасные клинические ситуации, проводилась комплексная (социотерапевтическая, психологическая, таргетная терапевтическая, в зависимости от структуры выявленного расстройства) помощь и укреплялась установка на абсолютную трезвость с продолжением участия в долгосрочных программах психотерапии и реабилитации.

Таким образом, впервые использование комплексного клинического, патопсихологического и лабораторного исследования пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя позволило объективизировать качество ремиссии, выявить прогностически значимые показатели для стандартизированной идентификации рецидивоопасных клинических ситуаций. В практике для их выявления можно использовать данные анамнеза, клинические признаки (выявляемые при осмотре пациентов, а также с использованием стандартизованных опросников), психологические тесты и объективизированный (в частности, с помощью общего анализа крови) уровень неспецифической адаптационной реакции организма.

### Выводы

1. Для диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций у лиц с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя разработанный нами опросник [5] имеет прогностическую значимость при положительном ответе более чем на 5 вопросов (чувствительность — 84,44 %, специфичность — 61,96 %).

2. В комплексной диагностике рецидивоопасных клинических ситуаций можно использовать известные психологические тесты. Тест Люшера имел высокую прогностическую значимость при тревоге более 2 баллов (чувствительность — 76,19 % и специфичность — 100 %), «интегративный тест тревожности» — при ситуативной тревоге более 5 баллов (чувствительность — 50 % и специфичность — 94,74 %). Тест «показатель качества жизни» прогностически высоко значим (чувствительность — 81,4 %, специфичность — 80,0 %) при 22 и менее баллах по сумме трех шкал, отражающих субъективное благополучие пациентов. Само-

оценка настроения по тесту «самочувствие, активность, настроение» 4,7 и менее балла прогностически значима с чувствительностью 63,16 % и специфичностью 90,91 %.

3. Из лабораторных показателей прогностическую значимость для диагностики рецидивоопасных ситуаций имело соотношение «лимфоциты/сегментоядерные нейтрофилы» менее 0,52 (чувствительность — 67,5 % и специфичность — 69,23 %).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наркология: Национальный підручник / під ред. проф. І. К. Сосіна, доц. Ю. Ф. Чуєва. — Харків: Видавництво «Колегіум», 2014. — 1428 с.
2. Артемчук, А. Ф. Экологические основы коморбидности аддиктивных заболеваний / А. Ф. Артемчук, И. К. Сосин, Т. В. Чернобровкина / под ред. д.м.н., проф. Т. В. Чернобровкиной. — Харьков: Коллегиум, 2013. — 1148 с.
3. Алкоголизм: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 856 с.
4. Приказ МЗ РБ № 1270 от 21.12.2015 года «Об утверждении Плана по реализации Концепции по социальной реабилитации лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией». — Минск: МЗ РБ, 2015. — 7 с.
5. Сквиря, И. М. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме / И. М. Сквиря // Актуальные проблемы медицины: Сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой сессии Гомельского ГМУ: в 4 т. / ред. колл. А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель: Гом ГМУ, 2008. — Т. 3. — С. 190–193.
6. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и диагностическими критериями) / Ред. Дж. Э. Купер / Пер. с англ. Д. Полтавца — Киев: Сфера, 2000. — 464 с.
7. Validation an efficient quality life index / J. E. Mezzich [et al.] // Abstracts 11 World Congress psychiatry «Psychiatry on new Thresholds». — Hamburg, Germany, 6–11 August 1999. — P. 427–428.
8. Бизюк, А. П. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): метод. рекомендации / А. П. Бизюк, Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев. — СПб., 1997. — 23 с.
9. Драгунский, В. В. Цветовой личностный тест: практическое пособие. — Минск: Харвест, М.: АСТ, 2000. — 448 с.
10. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. — Ростов: Издательство Ростовского университета, 1979. — 221 с.

Поступила 19.01.2016

УДК 616-002.5.5+615.28]:616-08-039.57

## МОДЕЛЬ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ В УСЛОВИЯХ ГОРОДА

И. В. Буйневич<sup>1</sup>, Ж. Е. Сверх<sup>1</sup>, Д. Ю. Рузанов<sup>1</sup>, М. Н. Михасёв<sup>2</sup>,  
Т. А. Коржич<sup>2</sup>, А. С. Ширяев<sup>3</sup>, С. В. Бутько<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Филиал № 7 Государственного учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника»

<sup>3</sup>Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

В статье дана характеристика эпидемической обстановки по туберкулезу в г. Гомеле. Основным компонентом, определяющим успешное решение проблемы туберкулеза, является организация контролируемой химиотерапии на всех этапах лечения пациента. Проведен анализ эффективности модели амбулаторного лечения туберкулеза в городских условиях. Представлен порядок организации амбулаторного лечения туберкулеза в городе, обозначены мероприятия по повышению приверженности лечению.

**Ключевые слова:** туберкулез, контролируемая химиотерапия, лекарственная устойчивость, амбулаторное лечение.

## THE MODEL OF CONTROLLED CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS IN OUT-PATIENT TREATMENT IN CITY CONDITIONS

I. V. Buinevich<sup>1</sup>, Zh. E. Sverzh<sup>1</sup>, D. Yu. Ruzanov<sup>1</sup>, M. N. Mikhasiov<sup>2</sup>,  
T. A. Korzhich<sup>2</sup>, A. S. Shiriayev<sup>3</sup>, S. V. Butko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Branch No.7 of the State Health Care Institution «Gomel Central City Outpatient Clinic»

<sup>3</sup>Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital

The article gives the description of the epidemic situation for tuberculosis in Gomel. Organization of controlled chemotherapy during all the stages of the treatment is the key to the successful solution of tuberculosis problems. The article analyzes the effectiveness of the model of outpatient treatment for tuberculosis in city conditions and presents the order of the organization of outpatient treatment for tuberculosis in town, lists activities aimed at the improvement of adherence to the treatment.

Key words: tuberculosis, controlled chemotherapy, drug resistance, outpatient treatment.

### **Введение**

Экспертами ВОЗ в Европейском регионе выделены 18 высокоприоритетных в отношении туберкулеза стран (84 % заболеваемости, 85 % распространенности, 91 % смертности от туберкулеза, 90 % сочетанных инфекций туберкулез и ВИЧ, 99 % мультирезистентного туберкулеза). По уровню заболеваемости Республика Беларусь в 2013 г. была на 6 месте в этом списке [1].

Несмотря на то, что эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Беларусь в последние годы характеризуется как стабильная и контролируемая, сохраняется высокий уровень распространенности туберкулеза, наблюдается рост количества случаев мультирезистентного (МЛУ-ТБ) и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, а также рецидивов заболевания, снижается эффективность лечения пациентов-бактериовыделителей, много недостатков в проведении амбулаторной контролируемой химиотерапии [2, 3, 4].

Принципиальная схема эпидемического процесса туберкулеза представлена тремя взаимодействующими факторами: источником инфекции, путями передачи инфекции и объектом влияния инфекции, к которому относится организм человека или популяция. Всем известно, что нарушение связи между звеньями эпидемического процесса возможно, в первую очередь, при улучшении социально-экономического состояния общества. Но это процесс, который совершается на протяжении длительного периода времени. Необходимы вмешательства, которые ускорят процесс снижения распространенности туберкулеза в обществе.

Учитывая актуальность проблемы, вопросы по организации противотуберкулезной работы в республике находятся под контролем государства. В 2000 г. была утверждена первая Государственная программа «Туберкулез» на 2000–2002 гг. Вторая программа действовала в течение 2005–2009 гг. Результатом стало вне-

дрение в практику основных компонентов стратегии DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course — лечение коротким курсом под непосредственным наблюдением), что позволило улучшить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. В 2010–2014 гг. в рамках третьей Государственной программы «Туберкулез» началось наступление на МЛУ-ТБ. Дополнительно к государственному финансированию в республику были привлечены финансовые ресурсы Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией [2].

Одним из компонентов стратегии DOTS, определяющим успех в решении проблемы туберкулеза, является организация контролируемой химиотерапии на всех этапах лечения пациента. Укрепление системы лечения в республике достигается путем сокращения времени пребывания пациентов в стационаре при условии надежного функционирования контролируемой химиотерапии в амбулаторных условиях. Наиболее сложным в плане организации контролируемого лечения является амбулаторный компонент.

### **Цель исследования**

Проанализировать эффективность модели амбулаторного лечения туберкулеза в городских условиях.

### **Материалы и методы**

Проведена оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в г. Гомеле в течение 2005–2015 гг. по данным государственного регистра «Туберкулез». Эпидемиологические показатели проанализированы с использованием методов вариационной статистики.

Представлена модель организации амбулаторного лечения пациентов с туберкулезом в городе Гомеле. Противотуберкулезные мероприятия осуществляет филиал № 7 Государственного учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника» (бывший Гомельский городской противотуберкулезный диспансер). Реализация принципа

доступности медицинской помощи в применении к туберкулезу достигнута путем организации контролируемого лечения на базе того амбулаторно-поликлинического учреждения, которое наиболее удобно посещать пациенту (территориальная поликлиника или противотуберкулезный диспансер). Пациент сам выбирает, где будет получать лекарственные средства.

Мероприятия по организации амбулаторного лечения регламентированы созданным и действующим в республике «Клиническим руководством по лечению туберкулеза» и «Клиническим руководством по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий

в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения» [5, 6].

#### Результаты и обсуждение

В г. Гомеле в 2005 г. первичная заболеваемость всеми формами туберкулеза находилась на уровне 48,9 случая на 100 тыс. населения. При этом удельный вес впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания составил 92 %. Почти у 1/3 из них наблюдалась деструкция легких. Микобактерии туберкулеза были обнаружены всего у 16,5% пациентов. Показатель общей заболеваемости (болезнаемости) туберкулезом органов дыхания достигал 95,1 случая на 100 тыс. населения.



Рисунок 1 — Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу

Благодаря реализации Государственной программы «Туберкулез» в 2005–2009 гг., в г. Гомеле появилась тенденция к снижению первичной и общей заболеваемости туберкулезом (рисунок 1). В это время в городе интенсивно внедрялись мероприятия по организации контролируемого лечения пациентов с туберкулезом, повышения приверженности лечению. Активизировалась работа с «угрожаемыми» контингентами. Все это привело к снижению показателя заболеваемости в 2009 г. до 41,1 случая на 100 тыс. населения, что на 16 % меньше, чем в 2005 г. Показатель общей заболеваемости снизился на 9 % (86,4). В следующем пятилетии (2010–2014 гг.) сохранилась тенденция по снижению заболеваемости туберкулезом. В 2015 г. первичная заболеваемость составила 27,7 случая на 100 тыс. населения, общая заболеваемость — 54,8 на 100 тыс.

Таким образом, за 10 лет удалось добиться снижения заболеваемости туберкулезом на 38,9 %, общей заболеваемости туберкулезом органов дыхания — на 41,3 %.

В то же время в 2010–2015 гг. в несколько раз увеличилось число бактериовыделителей по сравнению с 2005–2009 гг. (рисунок 2). Если в 2009 г. МБТ были обнаружены у 15,8 % пациентов, то в 2015 г. этот показатель соста-

вил 68,0 %. На это повлияло изменение методики микробиологической диагностики туберкулеза в Республике Беларусь в целом и в Гомельской области — в частности. Произошло снижение кратности посевов, стал более дифференцированным подход к контингентам, нуждающимся в бактериологическом обследовании, применяются щадящие методы предпосевной обработки материала, внедрены новые «быстрые» методы обнаружения МБТ (посевы с использованием автоматизированной системы ВАСТЕСМGIT960 и молекулярно-генетические исследования). Этот комплекс мероприятий позволил улучшить качество выявления бактериовыделителей и тестирования лекарственной чувствительности микобактерий.

Особенно остро на сегодняшний день обострилась проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания в 2015 г. удельный вес бактериовыделителей с мультирезистентными микобактериями составил 47,4%. А среди ранее леченных — 76,7 %.

Негативное влияние на эпидемиологическую обстановку оказывает и проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [7]. В Гомельской области в 2002 г. таких случаев было 0,9 %, а в 2014 г. — 16,2 % среди впервые выявлен-

ных пациентов с туберкулезом. В г. Гомеле обстановка по этой проблеме несколько лучше, но тенденции аналогичные: в 2010 г. зарегист-

рировано 3,8 % ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом, а в 2015 г. — уже 6,2 %.

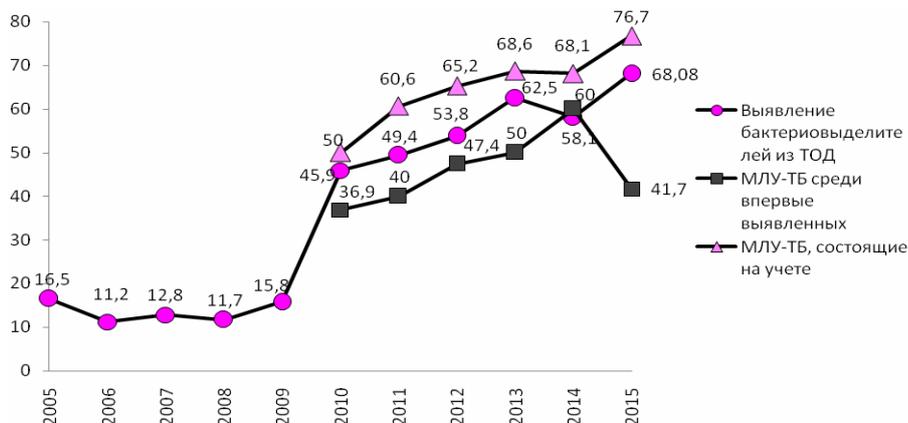


Рисунок 2 — Удельный вес бактериовыделителей и пациентов с МЛУ-ТБ

Показатель смертности от туберкулеза в последние годы приобрел тенденцию к неуклонному снижению. Если в 2007 г. смертность составила 12,4 случая на 100 тыс. населения, то к 2015 г. этот показатель снизился до 4,6 случая на 100 тыс. (рисунок 1).

Таким образом, на фоне достижений в борьбе с туберкулезом сохраняется высокий уровень распространения этой инфекции в г. Гомеле. Эффективное снижение напряженности эпидемической ситуации возможно за счет своевременного выявления и адекватного лечения больных, то есть каждый из источников инфекции заразит меньшее число лиц из своего окружения. При этом современная химиотерапия туберкулеза способна быстро прекратить бактериовыделение.

Основной составляющей успешного лечения является организация контролируемого приема противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) на всех этапах химиотерапии. Наиболее ответственным и сложным является амбулаторный этап лечения. Гомель стал первым городом в республике, где амбулаторное лечение туберкулеза проводится при непосредственном участии амбулаторно-поликлинической службы.

Организационная форма контролируемого лечения определяется фтизиатрической службой с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности, психологических особенностей, степени социальной адаптации пациента, материально-бытовых условий его жизни и местных условий. Ведущим показанием для госпитализации пациента с туберкулезом органов дыхания является наличие бактериовыделения. Согласно нормативным документам, бактериовыделителем считается пациент, у которого

при наличии клинко-рентгенологических изменений в легких обнаружены любым доступным методом микобактерии в мокроте.

Пациенты с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения (с отрицательными мазками мокроты) госпитализируются только по эпидемическим показаниям, как правило, они начинают лечение амбулаторно. Если на фоне проводимого лечения получена культура микобактерий, чувствительных к основным ПТЛС и нет отрицательной клинко-рентгенологической динамики, человек продолжает лечение амбулаторно. Если имеется устойчивость культуры к рифампицину и изониазиду, пациент направляется в стационар для решения вопроса о регистрации МЛУ-ТБ и подбора индивидуальной схемы лечения. В редких случаях пациенты с МЛУ-ТБ при отрицательной бактериоскопии мокроты могут начинать лечение по индивидуальной схеме амбулаторно.

Пациенты с внелегочными формами туберкулеза (нервной системы, костей и суставов, глаз и т. д.) госпитализируются по клиническим показаниям и получают лечение амбулаторно чаще всего на фазе продолжения.

Выписка пациента с лекарственно-чувствительным туберкулезом на амбулаторное лечение происходит после абацеллирования мокроты методом бактериоскопии. А пациенты с МЛУ-ТБ могут быть переведены на амбулаторный этап лечения после абацеллирования методом посева (в исключительных случаях по результатам бактериоскопии). Все вопросы выписки из стационара и продолжения лечения в амбулаторных условиях решаются врачебно-консультативной комиссией областной туберкулезной больницы или консилиумом по МЛУ-ТБ.

Перед выпиской на амбулаторное лечение врач стационара сообщает в филиал № 7 дату планируемой выписки, схему лечения и о желании пациента в отношении места лечения. Если пациент планирует получать лечение в поликлинике по месту жительства, участковый фтизиатр заказывает для этого учреждения препараты, контролирует их получение, после чего сообщает в стационар о возможности продолжения лечения пациента в амбулаторных условиях. Если пациент согласен получать лечение в условиях филиала № 7, выписка может быть осуществлена в любое время.

На базе амбулаторно-поликлинических учреждений выделены кабинеты для контролируемого приема ПТЛС, назначены ответственные из числа медицинских сестер и фельдшеров. Всего в городе функционируют 12 кабинетов, не считая филиала № 7 (противотуберкулезного диспансера). При организации амбулаторного лечения учитывалась возможность приема препаратов в течение всего времени работы поликлиники (с 8<sup>00</sup> до 20<sup>00</sup>). Пациенты получают препараты ежедневно, кроме воскресенья. В компетенцию медицинского работника входит организация условий для приема ПТЛС: кроме специально подготовленного помещения должно быть достаточное количество кипяченой воды, одноразовых стаканчиков и все назначенные фтизиатром ПТЛС согласно карте лечения. Лечебные учреждения получают лекарственные средства для своих пациентов ежемесячно и по мере выписки больных из стационара. На оформление документов и получение филиалами ПТЛС требуется 1–2 недели. Вместе с листом назначений фтизиатр заполняет дубликат карты лечения и временную индивидуальную карту амбулаторного пациента. Эти документы передаются в поликлинику. Участковый фтизиатр 1 раз в неделю посещает курируемую поликлинику, обязательно проводит контроль лечения.

Пациенты с туберкулезом ежемесячно проходят обследование в противотуберкулезном диспансере (мониторинг мокроты, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови).

В течение 2009–2010 гг. амбулаторное лечение в поликлинике могли получать только пациенты с лекарственно-чувствительным туберкулезом. С 2011 г. организовано лечение по индивидуальным схемам для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Желающие получают лечение в филиале № 7. При этом ПТЛС выдают в процедурном кабинете. Кроме того, пациенту каждый месяц оказывают социальную помощь в виде проездного билета и продуктового набора, всего на общую сумму 10\$. Оказание социальной помощи способствует повышению приверженно-

сти лечению. Нередко именно социальная поддержка играет ведущую роль при выборе места лечения. В 2015 г. 121 пациент включен в списки для социальной поддержки, которая оказывается за счет средств Глобального фонда по борьбе с малярией, туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

С целью формирования приверженности лечению с пациентами работают психолог, фтизиатр, медицинская сестра. Все пациенты, начинающие амбулаторное лечение, консультируются у психолога, который также разрабатывает индивидуальную программу обучения во фтизошколе с учетом риска отрыва от лечения. Занятия во фтизошколе проводят фтизиатры по определенным темам.

Если пациент по уважительной причине не может посещать поликлинику или диспансер, он решением врачебно-консультативной комиссии переводится на стационар на дому. Для этого в диспансере создана патронажная служба, выделен автомобиль, составляется оптимальный маршрут движения по городу. Процедура медсестра предварительно по телефону предупреждает пациента о визите.

В том случае, если пациент не явился для приема препаратов, медсестра поликлиники сообщает об этом патронажной службе (процедурный кабинет диспансера). К концу рабочего дня в процедурном кабинете имеется список людей, не явившихся в пункт приема противотуберкулезных препаратов. На следующий день развозящие лекарства работники патронажной службы посещают неявившихся для лечения и выясняют причину. Когда пациент возобновляет посещение пункта приема препаратов, с ним проводят разъяснительную беседу. При необходимости привлекают психолога. Если пациент продолжает уклоняться от лечения, приходится прибегать к непопулярным мерам, таким как принудительное лечение.

Согласно «Клиническому руководству по лечению туберкулеза», лечение признается успешным в том случае, если пациент излечился от туберкулеза или завершил основной курс химиотерапии. В 2014 г. успешное лечение было зарегистрировано у 105 человек из 156, лечившихся амбулаторно (67,3 %). Неудача в лечении (сохраняющееся бактериовыделение или появление лекарственно-устойчивых микобактерий) — у 5 (3,2 %) пациентов. От туберкулеза умерли 3 (1,9 %) человека. Смерть (не от туберкулеза) наступила у 4 (2,6 %) человек. В конце года продолжали лечение по индивидуальной схеме (МЛУ-ТБ) 37 (23,7 %) пациентов. Выбыли из поля деятельности противотуберкулезного диспансера 2 (1,3 %) человека.

#### **Заключение**

В г. Гомеле, несмотря на определенные достижения в борьбе с туберкулезом, сохраняется

высокий уровень распространения этой инфекции. За 10 лет удалось добиться снижения заболеваемости туберкулезом на 38,9 %, общей заболеваемости туберкулезом органов дыхания — на 41,3 %. Показатель смертности от туберкулеза снизился с 12,4 случая на 100 тыс. населения в 2007 г. до 4,6 на 100 тыс. в 2015 г. Благодаря улучшению микробиологической диагностики, число выявленных бактериовыделителей выросло с 15,8 % в 2009 г. до 68,0 % в 2015 г.

Особенно остро на сегодняшний день обозначилась проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания в 2015 г. удельный вес бактериовыделителей с мультирезистентными микобактериями составил 47,4%, а среди ранее леченных — 76,7 %.

Негативное влияние на эпидемиологическую обстановку оказывает и проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: в 2010 г. зарегистрировано 3,8 % ВИЧ-инфицированных среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом, а в 2015 г. — уже 6,2 %.

Эффективное снижение напряженности эпидемической ситуации возможно за счет своевременного выявления и адекватного лечения больных, то есть каждый из источников инфекции заразит меньшее число лиц из своего окружения. При этом современная химио-

терапия туберкулеза способна быстро прекратить бактериовыделение.

Модель организации контролируемого лечения туберкулеза с привлечением амбулаторно-поликлинических организаций здравоохранения в крупном промышленном городе способна повысить удельный вес успешно пролеченных пациентов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014: Surveillance Report. — Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. — 207 p.
2. Скрыгина, Е. М. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь / Е. М. Скрыгина, Г. Л. Гуревич, А. П. Астровкоид // Туб. и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 18–23.
3. Оценка эффективности лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / В. Н. Бондаренко [и др.] // Актуальные проблемы туберкулеза: материалы V межрегиональной науч.-практ. и учеб.-метод. конф. с междунар. участием / под общ. ред. А. В. Асеева. — Тверь, 2016. — С. 50–56.
4. Сравнительная характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-ассоциированному туберкулезу в приграничных районах СНГ / В. М. Коломиец [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 5. — С. 84–86.
5. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм / Е. М. Скрыгина [и др.]. — Минск, 2012. — 84 с.
6. Клиническое руководство по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения / Г. Л. Гуревич [и др.]. — Минск: Белсэс, 2013. — 100 с.
7. Структура СПИД-индикаторных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в Гомельской области / Е. И. Козорез [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 1. — С. 45–51.

Поступила 15.02.2016

УДК 616.711–007.24:616–053.2(476.2)–073.524

### ДИАГНОСТИКА СТАТИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА МЕТОДОМ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ ФОТОМЕТРИИ В ДИНАМИКЕ ДО И ПОСЛЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А. Н. Цуканов<sup>1</sup>, Д. В. Чарнаштан<sup>2</sup>, А. А. Валетко<sup>1</sup>,  
Р. И. Гракович<sup>1</sup>, К. В. Бронская<sup>1</sup>, Д. А. Чечетин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** изучить возможность диагностики статических деформаций позвоночника методом топографической фотометрии у детей школьного возраста в динамике до и после реабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 411 детей в возрасте от 6 до 16 лет, из них 207 мальчиков и 204 девочки. 77 детей с деформациями позвоночника (сколиоз, нарушение осанки) прошли комплексное реабилитационное лечение. 46 пациентам проведено рентгенографическое исследование.

**Результаты исследования.** Проведен сравнительный анализ групп мальчиков и девочек по данным обследования методом топографической фотометрии. Проанализированы данные топографической фотометрии, полученные при обследовании детей до лечения и спустя 6 месяцев после него. Сравнились рентгенологические и топографические данные. Совпадение результатов рентгенографии и оптической топографии составило 35 (76 %) случаев. Таким образом, метод топографической фотометрии позволяет оценивать результаты реабилитационных мероприятий у детей без дополнительного рентгеновского облучения.

**Выводы.** Достаточно высокая информативность топографической фотометрии при отсутствии лучевой нагрузки определяет целесообразность применения этого метода для контроля эффективности реабилитационных мероприятий при статических деформациях позвоночника у детей.

**Ключевые слова:** сколиоз, нарушение осанки, топографическая фотометрия.

**DIAGNOSIS OF SPINAL STATIC DEFORMITIES USING THE METHOD OF TOPOGRAPHIC PHOTOMETRY OVER TIME BEFORE AND AFTER REHABILITATION FOLLOW-UP IN SCHOOL-AGED CHILDREN**

*A. N. Tsukanov<sup>1</sup>, D. V. Charnashtan<sup>2</sup>, A. A. Valetko<sup>1</sup>,  
R. I. Grakovich<sup>1</sup>, K. V. Bronskaya<sup>1</sup>, D. A. Chechetin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

**Objective:** to study the possibility of diagnosis of spinal static deformities using the method of topographic photometry over time before and after rehabilitation follow-up in school-aged children.

**Material and methods.** The study involved 411 children (207 boys and 204 girls) aged 6–16. 77 children with spinal deformities (scoliosis, postural disorder) underwent complex rehabilitation treatment. 46 patients were done X-ray investigation.

**Results.** The groups of the boys and girls were analyzed in accordance with the data of their examination by the method of topographic photometry. The data of topographic photometry obtained after the examination of the children before the treatment and 6 months after it were analyzed. The X-ray and topographic data were compared. The results of X-ray and optical topography were identical in 35 (76 %) cases. Thus, the method of topographic photometry makes it possible to estimate the results of rehabilitation activities in children without extra X-ray exposure.

**Conclusion.** The high information value of topographic photometry without radiation exposure defines the reasonability of the use of this method for the control of efficiency of rehabilitation activities in static spinal deformities in children.

Key words: scoliosis, deformities of posture, topographic photometry.

### **Введение**

Нарушение осанки — наиболее частый вариант неструктурных деформаций позвоночника, поддающихся волевой коррекции.

Сколиотическая деформация — стойкое боковое отклонение позвоночника во фронтальной плоскости занимает особое место в вертебрологии, так как является наиболее сложной ортопедической патологией детей и подростков. Термин «сколиоз» (от греческого — искривление) был предложен во втором веке н. э. Галеном и объединяет все виды стойкого бокового искривления позвоночника, сочетающегося с его торсией [1]. По данным литературных источников, распространенность этой патологии среди населения составляет от 3,2 до 30 % [2, 3]. Такое различие показателя распространенности сколиоза обусловлено отсутствием единого подхода в диагностике этого заболевания при проведении обследования [4].

Зачастую сколиотическую деформацию позвоночника у детей не диагностируют вовремя и замечают только в старшем возрасте в связи с прогрессированием деформации. По данным И. И. Бондарь, у 25 подростков из 100 осмотренных выявлены нарушения осанки, основную часть которых составляют сколиозы I и II степени — 96,0 % [5].

В Республике Беларусь данные о распространенности сколиоза практически не отличаются от данных, полученных в России и США. Частота сколиоза у детей и подростков в Беларуси составляет 1,4 % у дошкольников и 6,1 % у детей школьного возраста [6]. По данным ГУ «Республиканский научно-практиче-

ский центр травматологии и ортопедии», среди детей и подростков сколиоз встречается у 2–6 % обследованных, причем у детей раннего (ясельного) возраста сколиоз встречается редко, в детских садах — чаще, а наиболее часто искривление позвоночника диагностируется у детей школьного возраста. У 75 % пациентов это заболевание регистрируется в возрасте от 7 до 12 лет [7].

В ряде случаев поздно выявленная и нелеченная сколиотическая болезнь приводит к грубым деформациям позвоночника и грудной клетки, что в свою очередь вызывает нарушение нормального функционирования внутренних органов и приводит к инвалидизации. В связи с этим существует необходимость максимально раннего выявления данной патологии, что может быть достигнуто лишь путём скринингового обследования детей.

### **Цель исследования**

Изучить возможность диагностики статических деформаций позвоночника методом топографической фотометрии у детей школьного возраста в динамике до и после реабилитационных мероприятий.

### **Материалы и методы**

В исследовании участвовали 411 детей в возрасте от 6 до 16 лет, из них 207 мальчиков и 204 девочки. Проведен сравнительный анализ групп мальчиков и девочек по данным обследования методом топографической фотометрии.

46 пациентам с выявленными нарушениями осанки было проведено рентгенологическое исследование. Выполнен сравнительный анализ рентгенографических и топографических данных.

77 детей с деформациями позвоночника (сколиоз, нарушение осанки) прошли комплексное реабилитационное лечение, которое включало лечебную гимнастику, механотерапию, нервно-мышечную релаксацию, аутогенную тренировку. Проанализированы данные топографической фотометрии, полученные при обследовании детей до лечения и спустя 6 месяцев после него.

Топографическая фотометрия проведена с использованием оптической системы DIERS formetric 3D/4D.

Метод топографической фотометрии относится к бесконтактным оптическим методам исследования поверхности тела. В его основе лежит метод муаровой топографии, который впервые был использован в работе Takasaki [8]. Метод позволяет мгновенно регистрировать трехмерную форму обследуемой поверхности туловища пациентов в виде линий одного уровня, подобно топографическим картам, однако использует концепцию стереографической проекции в белом свете в статических условиях. При использовании прибора DIERS formetric 4D анализ поверхности спины можно выполнять и в динамических условиях. Анатомические ориентиры, по которым вычисляются

параметры, определяющие осанку, отмечаются автоматически, для этого не требуется наносить метки на тело вручную. Отображенные формы позвоночника при этом исследовании получают на основе регистрации вычисленных точек проекций вершин остистых отростков позвонков.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета «Statistica», 8.0 (StatSoft, Inc. USA). В сравнительном анализе двух зависимых и независимых групп использовались критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25 %; 75 %). При сравнении результатов статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Проанализированы группы мальчиков и девочек по данным обследования методом топографической фотометрии. Медиана возраста мальчиков составила 11 (11; 12); девочек — 12 (11; 13). Группы сопоставимы по возрасту ( $p = 0,182$ ), росту ( $p = 0,568$ ), весу ( $p = 0,898$ ). Данные сравнения параметров деформации позвоночника методом топографической фотометрии представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика основных параметров деформации позвоночника методом топографической фотометрии у мальчиков и девочек при первичном обследовании

Показатель	Девочки (n = 204)	Мальчики (n = 207)	p
Индекс массы тела	18 (16; 20)	17 (16; 21)	0,548
Фронтальная плоскость, наклон, °	1,9 (1; 3,2)	2,2 (0,9; 3,7)	0,417
Боковое отклонение оси позвоночника, °	3,8 (2,7; 5,4)	3,1 (2,1; 4,4)	<0,001
Грудной кифоз, °	44 (37; 51)	44 (39; 50)	0,624
Лордоз, °	40 (34; 45)	38 (30; 42)	<0,001
Перекося, мм	3 (0; 6)	3 (0; 6)	0,280
Скручивание, °	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,011
Угол деформации, °	12 (9; 15)	10 (7; 12)	<0,001
Длина спины, мм	402 (372; 425)	395 (360; 420)	0,002
Наклон спины, °	5 (-9; 18)	6 (-5; 22)	0,152
Ротация правой поверхностной плоскости, °	5 (1; 8)	5 (2; 7)	0,492
Ротация левой поверхностной плоскости, °	5 (2; 7)	4 (2; 6)	0,015
Боковое отклонение вправо, °	6 (3; 8)	4 (2; 7)	<0,001
Боковое отклонение влево, °	3 (1; 6)	3 (1; 6)	0,207

Как видно из данных таблицы 1, в группах наблюдаются статистически значимые различия по параметрам: боковое отклонение оси позвоночника ( $p < 0,001$ ), лордоз ( $p < 0,001$ ), скручивание ( $p = 0,011$ ), угол деформации ( $p < 0,001$ ), длина спины ( $p = 0,002$ ), ротация левой поверхностной плоскости ( $p = 0,015$ ), боковое отклонение вправо ( $p < 0,001$ ). По остальным параметрам различий нет.

Сравнивались рентгенологические и топографические данные. При обследовании методом топографической фотометрии было выявлено 46 человек с нарушениями осанки.

Число отклонений оси позвоночника вправо, по данным топографической фотометрии, значимо больше ( $p = 0,025$ ), чем по данным рентгенологического обследования. По числу отклонений оси позвоночника влево показатели сопоставимы ( $p = 0,383$ ). Топографическая фотометрия показала 11 ложноположительных результатов (на рентгенограммах позвоночника у этих пациентов отсутствовала патология позвоночника). Совпадение результатов рентгенографии и данных, полученных методом оптической топографии, составило 35 (76 %) случаев.

Изучены данные топографической фотометрии, полученные при обследовании пациентов до лечения и после него (интервал 6 месяцев).

По данным таблицы 2 видно, что после лечения изменились показатели: боковое отклонение влево ( $p = 0,018$ ), угол деформации ( $p = 0,037$ ). По остальным показателям значимых изменений не наблюдалось.

При оценке данных первичного осмотра и осмотра после лечения отмечено более частое искривление позвоночника вправо ( $p < 0,001$ ).

Это обусловлено большей нагрузкой на правую сторону в школьном возрасте (ношение сумок, значительная нагрузка при письме в школе).

При оценке показателей отклонения позвоночника влево и вправо статистически значимых отличий не выявлено ( $p = 0,215$  и  $p = 0,339$  соответственно). Тем не менее оценка топографических диагнозов до и после лечения, выданных прибором (наличие сколиоза и сколиотической осанки), показала значимое улучшение после лечения ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2 — Оценка изменений основных параметров деформации позвоночника методом топографической фотометрии у пациентов с нарушениями осанки ( $n = 77$ )

Показатель	До лечения	После лечения	p
Фронтальная плоскость, наклон, °	1,9 (0,8; 3,4)	1,6 (0,8; 2,4)	0,119
Боковое отклонение оси позвоночника, °	3,9 (2,6; 5,3)	3,9 (2,9; 5,6)	0,271
Грудной кифоз, °	43 (36; 49)	43 (38; 48)	0,298
Лордоз, °	37 (33; 41)	37 (34; 44)	0,543
Перекося, мм	3 (0; 6)	3 (0; 6)	0,955
Скручивание, °	2 (1; 4)	3 (1; 4)	0,913
Угол деформации, °	11 (8; 15)	10 (7; 15)	0,037
Длина спины, мм	387 (365; 413)	395 (369; 422)	< 0,001
Наклон спины, °	2 (-10; 14)	2 (-8; 14)	0,599
Ротация правой поверхностной плоскости, °	4 (1; 7)	6 (2; 8)	0,075
Ротация левой поверхностной плоскости, °	4 (2; 8)	4 (2; 7)	0,443
Боковое отклонение вправо, °	5 (2; 8)	4 (2; 9)	0,701
Боковое отклонение влево, °	3 (1; 6)	4 (2; 7)	0,018

Положительная динамика была обусловлена тем, что в результате проведенного курса реабилитации (лечебная физкультура, механотерапия, нервно-мышечная релаксация, аутогенная тренировка) у детей улучшалось функциональное состояние мышц, уменьшался их дисбаланс, являющийся основным патогенетическим фактором при деформациях позвоночника. Соответственно, изменялся и индивидуальный кожный рельеф, оцениваемый методом топографической фотометрии.

#### Выводы

Сравнивались рентгенологические и топографические данные. Топографическая фотометрия показала 11 ложноположительных результатов (на рентгенограммах позвоночника у этих пациентов отсутствовала патология позвоночника). Совпадение результатов рентгенографии и оптической топографии составило 35 (76 %) случаев. Это в перспективе позволит оценивать результаты реабилитационных мероприятий у детей без дополнительного рентгеновского облучения.

Оценка топографических диагнозов до и после лечения, выданных прибором (наличие сколиоза и сколиотической осанки), показала значимое улучшение после лечения ( $p < 0,001$ ).

Достаточно высокая информативность топографической фотометрии при отсутствии лучевой нагрузки определяет целесообразность применения этого метода для контроля эффективности реабилитационных мероприятий статических деформаций позвоночника у детей без дополнительного облучения на всех этапах лечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богданов, Ф. Р. Сколиоз / Ф. Р. Богданов // Руководство по ортопедии и травматологии / Новаченко Н. П. [и др.]; под ред. Б. Бойчева. — М.: Медицина, 1968. — С. 303–365.
2. Воронович, И. Р. Изменение деятельности нейромускульной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем у детей, больных сколиозом / И. Р. Воронович, О. С. Казарин, О. И. Шалаткина // Ортол., травм. и протезир. — 2004. — № 11. — С. 61–64.
3. Screening for scoliosis. A cost-effectiveness analysis / F. Montgomery [et al.] // Spine. — 1990. — Vol. 15, № 2. — P. 67–70.
4. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков / В. Л. Адрианов [и др.]; под общ. ред. В. Л. Адрианова. — Л.: Медицина, 1985. — 256 с.
5. Деформации позвоночника: учеб. пособие / В. М. Шаповалов [и др.]. — СПб.: Морсар АВ, 2000. — 95 с.
6. Казарин, О. С. Особенности диагностики и лечения сколиоза / О. С. Казарин, Д. К. Тесаков // Здравоохранение. — 1999. — № 4. — С. 36–38.
7. Панкратова, Г. С. Медико-социальные аспекты заболеваемости сколиозом в Рязанской области / Г. С. Панкратова, Н. А. Фомина, М. Г. Дудин // Травматология и ортопедия России. — 2007. — № 4(46). — С. 50–53.
8. Screening for scoliosis. A cost-effectiveness analysis / F. Montgomery [et al.] // Spine. — 1990. — Vol. 15, № 2. — P. 67–70.

Поступила 06.04.2016

УДК 616.22/.23-002:502.3  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА СРЕДИ ДЕТЕЙ,  
ПРОЖИВАЮЩИХ НА УЛИЦАХ С РАЗНОЙ ТРАНСПОРТНОЙ НАГРУЗКОЙ

*Л. М. Станиславчук*

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина

**Цель:** изучить концентрацию антропогенных аэрополлютантов и распространенность стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ) среди детей на улицах с разной транспортной нагрузкой.

**Материалы и методы.** Проведен анализ состояния атмосферного воздуха на улицах с разной интенсивностью движения автотранспорта г. Винницы за период 2000–2003 гг. Оценивали концентрацию взвешенных веществ с содержанием диоксида кремния менее 20 %, диоксида серы, оксида углерода, диоксида азота. Изучали частоту эпизодов СЛТ (1–3 эпизода заболевания) и рецидивирующего СЛТ (4 и более эпизодов заболевания) у детей в возрасте 0–14 лет, проживающих в домах, расположенных на улицах с разной транспортной нагрузкой.

**Результаты.** Показатели средней и максимальной концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на улицах с интенсивным движением транспорта значительно превышали таковые на улицах с неинтенсивным движением. Распространенность СЛТ и рецидивирующего СЛТ была значимо выше на улицах с высокой транспортной нагрузкой. Установлена связь между распространенностью СЛТ среди детей, интенсивностью движения автотранспорта и концентрацией в атмосферном воздухе загрязняющих веществ. Наиболее сильной оказалась связь между распространенностью СЛТ и концентрацией диоксида азота.

**Заключение.** Распространенность СЛТ среди детей связана с интенсивностью движения автотранспорта и концентрацией антропогенных поллютантов в атмосферном воздухе.

**Ключевые слова:** стенозирующий ларинготрахеит, дети, загрязнение атмосферного воздуха.

PREVALENCE OF STENOSING LARYNGOTRACHEITIS AMONG CHILDREN RESIDING  
ON STREETS WITH DIFFERENT TRAFFIC LOAD

*L. M. Stanislavchuk*

Vinnitsya National Medical University named after N. I. Pirogov, Ukraine

**Objective:** to study concentrations of anthropogenic air pollutants on streets with different traffic load and prevalence of laryngotracheitis (LT) among children residing on those streets.

**Material and methods.** We have analyzed the quality of free air on streets with different traffic density in Vinnitsya during 2000–2003. We have studied the concentrations of suspended matters with the content of silicon dioxide less than 20 %, sulfur dioxide, carbon dioxide, and nitrogen dioxide. We have analyzed the frequency of LT cases (1–3 episodes of the disease) and recurrent LT (4 or more episodes of the disease) among children under 14 residing on the streets with different traffic load.

**Results.** The indices of the average and maximum concentrations of free air pollutants on the streets with high traffic density significantly exceeded those on the streets with low traffic density. The prevalence of LT and recurrent LT was significantly higher on the streets with high traffic load. We have found a connection between the prevalence of LT among children, traffic density and concentrations of free air pollutants. The connection between the prevalence of LT and the concentration of nitrogen dioxide has turned out to be the strongest.

**Conclusion.** The prevalence of LT in children is related to traffic load and concentrations of anthropogenic free air pollutants.

**Key words:** stenosing laryngotracheitis, children, free air pollution.

**Введение**

Техногенное загрязнение атмосферного воздуха остается одной из наиболее актуальных проблем во всем мире, что связано, в первую очередь, с риском возникновения и прогрессирования целого ряда заболеваний [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2012 г. 3,7 млн случаев преждевременной смерти связаны с загрязнением атмосферного воздуха [3]. Автомобили являются основным источником загрязнения воздуха во многих городах. Тревожные изменения в состоянии здоровья обнаружены у тех, кто проживает вблизи оживленных дорог [4].

Дети более чувствительны к загрязнению окружающей среды и в большей степени подвержены негативному влиянию аэрополлютантов, чем взрослые [5–7]. Это объясняется высокой минутной вентиляцией, физической активностью и более длительным пребыванием детей на свежем воздухе [8–10].

Многочисленными исследованиями установлено влияние антропогенных поллютантов на респираторную и сердечно-сосудистую систему, на возникновение онкологических заболеваний и когнитивных изменений, на преждевременные роды, низкий вес при рождении,

диабет и младенческую смертность [7, 11]. В доступных литературных источниках имеются единичные сообщения о влиянии антропогенных загрязнителей воздуха на частоту СЛТ у детей [12, 13]. Однако результаты этих исследований не всегда однозначны [14, 15].

#### **Цель**

Изучить концентрацию антропогенных аэрополлютантов и распространенность СЛТ среди детей, проживающих в домах, расположенных на улицах с разной транспортной нагрузкой.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен сравнительный анализ состояния атмосферного воздуха на улицах с разной интенсивностью движения автотранспорта г. Винница за период 2000–2003 гг. на основании данных эпизодических наблюдений Винницкой городской санитарно-эпидемиологической станции. Оценивали разовые концентрации взвешенных веществ с содержанием диоксида кремния менее 20 %, диоксида серы, оксида углерода, диоксида азота. Отбор проб атмосферного воздуха проводился на расстоянии 5 м от проезжей части улицы. Сведения о количестве детей, проживающих в домах, расположенных на этих улицах, взяты в детских поликлиниках. Изучали частоту эпизодов СЛТ (1–3 эпизода заболевания) и рецидивирующего СЛТ (4 и

более эпизодов заболевания) у детей в возрасте от 0 до 14 лет включительно, проживающих на соответствующих территориях. Анализ проведен по данным станции скорой медицинской помощи и областной клинической детской инфекционной больницы. Статистический анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики: теста Манна-Уитни и метода ранговой корреляции Спирмена.

#### **Результаты исследования**

По данным отдела аналитического контроля Государственного управления экологии и природных ресурсов в Винницкой области, основным источником загрязнения атмосферы города в 2000–2003 гг. являлся автотранспорт. Выбросы от автомобилей за четырехлетний период составляли 90,1–91,8 % антропогенных выбросов. Исследование охватило 7 улиц с интенсивностью движения транспорта свыше 1500 ед./ч (1648–4098 ед./ч) и численностью детского населения 8067 чел. и 4 улицы с транспортной нагрузкой менее 300 ед./ч (29–273 ед./ч) и численностью детского населения 2473 чел. Средние из разовых концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе на улицах с высокой плотностью движения автотранспорта были значительно выше, чем на улицах с низкой плотностью движения (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели загрязнения атмосферного воздуха отдельными примесями на улицах с разной транспортной нагрузкой (г. Винница, 2000–2003 гг.)

Наименование примеси	Транспортная нагрузка > 1 500 ед./ч				Транспортная нагрузка < 300 ед./ч				p
	n	ср	qm	g, %	n	ср	qm	g, % (8)	
Взвешенные вещества, мг/м <sup>3</sup>	396	0,274 ± 0,082	0,85	13,38	24	0,190 ± 0,079	0,4	0	< 0,05
Диоксидсеры, мг/м <sup>3</sup>	396	0,148 ± 0,104	0,90	3,03	24	0,000 ± 0,000	0,000	0	< 0,01
Оксид углерода, мг/м <sup>3</sup>	396	3,317 ± 0,716	8,30	16,16	24	2,275 ± 0,411	3,5	0	< 0,01
Диоксидазота, мг/м <sup>3</sup>	396	0,045 ± 0,016	0,11	0	24	0,009 ± 0,008	0,025	0	< 0,01

*Примечание:* n — количество измерений разовых концентраций примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; ср — средняя из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; qm — максимальная из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; g, % — повторяемость разовых концентраций примеси выше предельно допустимой максимальной разовой концентрации в атмосферном воздухе для населенных мест (ПДК м.р.) за период наблюдений; p — уровень статистической значимости различий между средними концентрациями примеси в атмосферном воздухе на улицах с разной транспортной нагрузкой.

На улицах с высокой транспортной нагрузкой средние концентрации диоксида азота превышали в 5 раз, взвешенных веществ — в 1,4 раза, оксида углерода — в 1,5 раза средние концентрации соответствующих загрязнителей воздуха на улицах с низкой транспортной нагрузкой. При этом концентрация диоксида серы на улицах с неинтенсивным движением транспорта была ниже определяемого уровня.

Максимальные концентрации примесей в атмосферном воздухе на улицах с интенсивным движением транспорта также значительно превышали таковые на улицах с неинтенсив-

ным движением: диоксида азота — в 14 раз, взвешенных веществ — в 2,1 раза, оксида углерода — в 2,4 раза. Концентрация диоксида серы на улицах с низкой транспортной нагрузкой была ниже определяемого уровня, в то время как на улицах с высокой транспортной нагрузкой максимальная разовая концентрация превысила ПДК м.р. в 1,8 раза. На улицах с интенсивным движением транспорта повторяемость превышения ПДК м.р. для диоксида серы составила 3 %, для взвешенных веществ — 13,4 %, для оксида углерода — 16,2 %. На улицах с неинтенсивным движением транспорта

превышений ПДК м.р. за период наблюдений зарегистрировано не было.

Обнаруженные закономерности подтверждаются наличием сильной прямой корреляционной связи между концентрацией антропогенных аэрополлютантов и транспортной нагрузкой (таблица 2). Коэффициенты

корреляции варьируют между 0,715 (для средней концентрации взвешенных веществ) и 0,97 (для средней концентрации диоксида азота) с уровнем статистической значимости различий 95 % для средней концентрации взвешенных веществ и 99 % — для остальных примесей.

Таблица 2 — Результаты корреляционного анализа связей между интенсивностью движения автотранспорта и концентрациями загрязняющих примесей в атмосферном воздухе

Наименование загрязняющей примеси	Концентрация загрязняющей примеси, мг/м <sup>3</sup>	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	Р
Взвешенные вещества	qср	0,715264	< 0,05
	qм	0,890909	< 0,001
Диоксидсеры	qср	0,858116	< 0,001
	qм	0,905789	< 0,001
Оксид углерода	qср	0,900000	< 0,001
	qм	0,936364	< 0,0001
Диоксидазота	qср	0,970390	< 0,0001
	qм	0,906608	< 0,001

*Примечание:* qср — средняя из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; qм — максимальная из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; р — уровень статистической значимости различий.

Мы провели сравнительный анализ распространенности СЛТ и рецидивирующего СЛТ среди детей, проживающих в домах, расположенных на улицах с разной транспортной нагрузкой. Распространенность СЛТ и рецидивирующего СЛТ оказалась значимо выше в районах с высокой транспортной нагрузкой, превышая среднегодовые показатели в районах с низкой транспортной нагрузкой, соответственно, в 2,9 и 3,2 раза (рисунок 1). Рецидивы

заболевания у детей с рецидивирующим СЛТ также регистрировались чаще в районах с интенсивным движением транспорта, составив за четырехлетний период наблюдения 2,3 эпизода против 1,7 эпизода в районах с неинтенсивным движением. В целом среднее ежегодное количество эпизодов обеих форм заболевания в районах с интенсивным транспортным движением составило 6,04 против 2,02 на 1 тыс. детского населения ( $p < 0,0001$ ).

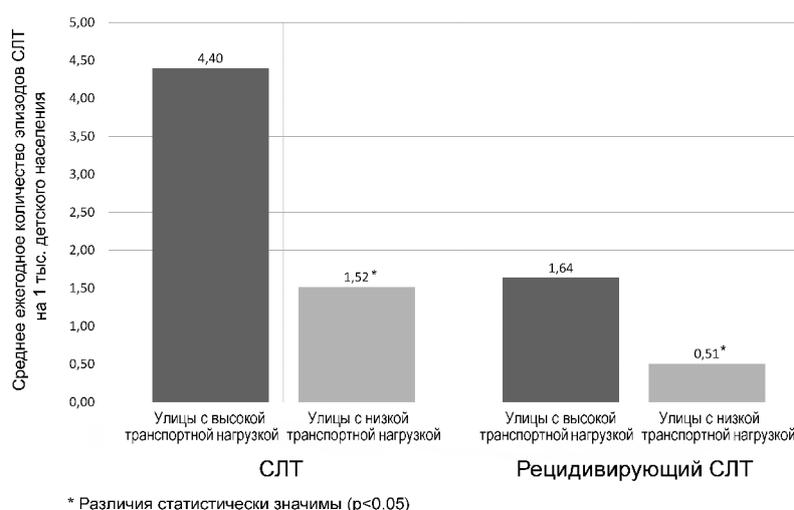


Рисунок 1 — Распространенность СЛТ и рецидивирующего СЛТ среди детей, проживающих в домах, расположенных на улицах с разной транспортной нагрузкой

В результате корреляционного анализа установлена связь частоты эпизодов СЛТ у детей, проживающих в районах как с интенсив-

ным движением автотранспорта, так и с концентрацией отдельных аэрополлютантов. Связь между СЛТ и интенсивностью автомобильного

движения — сильная (коэффициент корреляции составил 0,825), с уровнем значимости более 99 %. Сильной оказалась связь СЛТ с максимальной и средней концентрацией диоксида серы и диоксида азота, с максимальной концентрацией оксида углерода; уме-

ренной силы — с максимальной и средней концентрацией взвешенных веществ, со средней концентрацией оксида углерода (таблица 3). Наиболее высокая степень корреляционной связи обнаружена между СЛТ и концентрацией диоксида азота.

Таблица 3 — Результаты корреляционного анализа связей между частотой эпизодов СЛТ у детей и концентрациями загрязняющих примесей в атмосферном воздухе

Наименование загрязняющей примеси	Концентрация загрязняющей примеси, мг/м <sup>3</sup>	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	P
Взвешенные вещества	qcp	0,561644	< 0,1
	qm	0,669706	<0,05
Диоксид серы	qcp	0,802735	< 0,01
	qm	0,774066	< 0,01
Оксид углерода	qcp	0,601368	< 0,1
	qm	0,719820	< 0,05
Диоксид азота	qcp	0,842466	< 0,01
	qm	0,906393	< 0,001

*Примечание:* qcp — средняя из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; qm — максимальная из разовых концентрация примеси в атмосферном воздухе за период наблюдений; p — уровень статистической значимости различий.

### Заключение

Обнаружена прямая связь между распространенностью СЛТ среди детей, проживающих вблизи автодороги, и интенсивностью движения транспорта (коэффициент корреляции 0,825,  $p < 0,01$ ).

Средние концентрации взвешенных веществ с содержанием диоксида кремния менее 20 %, диоксида серы, оксида углерода, диоксида азота в атмосфере вблизи автодорог с интенсивностью движения транспорта свыше 1500 ед./ч значительно превышали таковые на улицах с интенсивностью движения транспорта менее 300 ед./ч ( $p < 0,05$ ).

Распространенность СЛТ среди детей, проживающих вблизи автодорог, ассоциируется с концентрацией взвешенных веществ с содержанием диоксида кремния менее 20 %, диоксида серы, оксида углерода, диоксида азота в атмосферном воздухе. Наиболее сильной оказалась связь между распространенностью СЛТ и концентрацией диоксида азота ( $p < 0,01$ ).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- World Health Organization. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf). — 2006.
- World Health Organization (2013). Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project. Technical Report. Bonn: World Health Organization European Centre for Environment and Health, Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf).
- World Health Organization (2014). Ambient (outdoor) air quality and health [Fact sheet No.313, Updated March 2014]. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.

- Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: the NLCS-AIR study / B. Brunekreef [et al.] // Res Rep Health EffInst. — 2009. — Vol. 139. — P. 5–71.

- Анализ временных рядов установления зависимости респираторной симптоматики у детей от колебаний загрязнения атмосферного воздуха / Л. И. Привалова, А. А. Кошелева, С. В. Брезгина // Гигиена и санитария. — 2007. — № 3. — С. 64–67.

- Lin, M. Coarse particulate matter and hospitalization for respiratory infections in children younger than 15 years in Toronto: a case-cross overanalysis / M. Lin, D. M. Stieb, Y. Chen // Pediatrics. — 2005. — Vol. 116, № 2. — P. 235–240.

- American Academy of Pediatrics, Policy Statement, Committee on Environmental Health. Ambient Air Pollution: Health Hazards to Children // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 1699–1707.

- Plunkett, L. M. Differences between adults and children affecting exposure assessment / L. M. Plunkett, D. Turnbull, J. V. Rodricks // In: P. S. Guzelian, C. J. Henry, S. S. Olin, eds. Similarities and Differences Between Children and Adults: Implications for Risk Assessment / Washington, DC: ILSI Press, 1992. — P. 79–96.

- Activity Patterns of California Residents: Final Report / J. A. Wiley [et al.] // Sacramento, CA: California Air Resources Board. — 1991. — Publication No. A6-177–33.

- Study of Children's Activity Patterns: Final Report / J. A. Wiley [et al.] // Sacramento, CA: California Air Resources Board. — 1991. — Publication No. A733–149.

- A review of low-level air pollution and adverse effects on human health: implications for epidemiological studies and public policy / N. R. S. Olmo [et al.] // Clinics (Sao Paulo). — 2011. — Vol. 66, № 4. — P. 681–690.

- Croup and air pollutants: results of a two-year prospective longitudinal study / H. Rebmann [et al.] // Zentralbl Hyg Umweltmed. — 1991. — Vol. 192, № 2. — P. 104–115.

- Влияние эколого-климатических факторов на частоту и течение стенозирующих ларинготрахеитов при ОРЗ у детей / В. Е. Караваев [и др.] // Гигиена и санитария. — 2007. — № 2. — С. 7–9.

- Air pollution and respiratory infections during early childhood: analysis of 10 European birth cohorts with in the ESCAPE project / E. A. Macintyre [et al.] // Environ Health Perspect. — 2014. — Vol. 122. — P. 107–113.

- Severien, C. Effect of nitrogen oxides and suspended dust in the air on the incidence of inpatient treatment of children with stenosing laryngotracheitis (pseudocroup). Results of an 8-year epidemiologic retrospective study based on inpatient case figures and area-related data of air measurements in the Bochum city district / C. Severien, C. Mietens // Monatsschr Kinderheilkd. — 1987. — Vol. 135, № 10. — P. 686–691.

Поступила 18.05.2015

УДК [616.12-008:616.441-008.61]:616.839-071  
**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
ПРИ ДИФFUЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

*Е. В. Цитко<sup>1</sup>, Е. Г. Малаева<sup>2</sup>, И. П. Яценко<sup>1</sup>,  
Е. Л. Цитко<sup>1</sup>, И. А. Худяков<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Гомельская областная клиническая больница

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Гомельская городская клиническая больница № 3

**Цель:** исследовать вегетативную регуляцию сердечной деятельности при помощи холтеровского мониторинга у пациентов с установленным диагнозом: «Диффузный токсический зоб» на фоне терапии тиреостатиками и бета-адреноблокаторами (пропранолол, бисопролол).

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 82 пациента с установленным диагнозом: «Диффузный токсический зоб» в возрасте от 18 до 60 лет, из них 24 мужчины и 58 женщин. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й (46 человек) принимали неселективный бета-адреноблокатор пропранолол (анаприлин), во 2-й (36 человек) — бета1-адреноблокатор бисопролол. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев. Всем пациентам исследовано состояние тиреоидного статуса, выполнено холтеровское мониторирование с оценкой вариабельности сердечного ритма.

**Результаты исследования.** Проведен сравнительный анализ тиреоидного статуса в группах пациентов с диффузным токсическим зобом, принимавших патогенетическую терапию по разным схемам.

Проанализированы данные холтеровского мониторинга с оценкой вариабельности сердечного ритма на фоне приема кардиоселективного и неселективного бета-адреноблокатора.

**Выводы.** Пациенты с компенсированным тиреотоксикозом, получавшие бисопролол в дозе 5 мг/сутки и тиамазол 15 мг/сутки имели признаки вегетативного дисбаланса в виде доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы. При достижении компенсации тиреотоксикоза у пациентов на схеме 40 мг/сутки анаприлина и 20 мг/сутки тиамазола вегетативная регуляция сердечной деятельности характеризуется вегетативным балансом. Коррекция медикаментозной терапией вегетативного дисбаланса возможна с учетом результатов холтеровского мониторинга.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, диффузный токсический зоб.

**VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAC FUNCTION  
IN DIFFUSE TOXIC GOITER ASSOCIATED WITH PATHOGENETIC THERAPY**

*E. V. Tsitko<sup>1</sup>, E. G. Malayeva<sup>2</sup>, I. P. Yatsenko<sup>1</sup>,  
E. L. Tsitko<sup>1</sup>, I. A. Hudyakov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup>Gomel State Medical University

<sup>3</sup>Gomel City Clinical Hospital № 3

**Objective:** to study the vegetative regulation of cardiac function by means of Holter monitoring in patients diagnosed with diffuse toxic goiter associated with therapy with tireostatics and beta adrenoblockers (propranololum, bisoprolol).

**Material and methods.** 82 patients diagnosed with a diffuse toxic goiter aged 18–60, out of them 24 men and 58 women participated in the study. The patients were divided into two groups: the first group (46 patients) took non-selective beta adrenoblocker Propranololum (Anaprilin), the second group (36 patients) took beta1-adrenoblocker Bisoprolol. The control group included 30 almost healthy volunteers. All the patients were performed Holter monitoring with the assessment of heart rate variability, their thyroid status was studied.

**Results.** We have done the comparative analysis of the thyroid status in the groups of the patients with diffuse toxic goiter following different schemes of pathogenetic therapy. We have analyzed the data of Holter monitoring with the assessment of heart rate variability related to the intake of cardioselective and non-selective beta adrenoblockers.

**Conclusion.** Patients with compensated thyrotoxicosis taking Bisoprolol at a dose of 5 mg/day and Thiamazolium of 15 mg/day have signs of vegetative imbalance in the form of dominance of sympathetic section of the vegetative nervous system. When the compensation of thyrotoxicosis is achieved in patients using the scheme of 40 mg/day of Anaprilin and 20mg/day of Thiamazolium, the vegetative regulation of cardiac function is characterized by vegetative balance. The correction of medicamentous therapy of vegetative imbalance is possible taking into account results of Holter monitoring.

**Key words:** vegetative nervous system, heart rate variability, diffuse toxic goiter.

**Введение**

Сердечно-сосудистая система — главная мишень, на которую действует избыток тирео-

идных гормонов при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), что приводит к глубоким и разнообразным нарушениям кровообращения. Веге-

тативная нервная система (ВНС) участвует в регуляции всех жизненно важных процессов в организме. Общеизвестным является тот факт, что патогенетическую основу развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний составляет вегетативный дисбаланс с активацией симпатической нервной системы (V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black, 2006). Известно, что через отделы автономной нервной системы реализуются кардиальные эффекты при тиреоидной дисфункции [1]. Патогенетическим средством коррекции аритмических и гемодинамических изменений при тиреотоксикозе признаны бета-адреноблокаторы (K. Ojamaa, 1993; G. Jacobs, 1997). Однако, согласно мнению ряда исследователей (J. Burggraaf, 2001; J. L. Chen, 2006), изменения вегетативной регуляции сердца в процессе лечения остаются неоднозначными.

#### **Цель работы**

Исследовать вегетативную регуляцию сердечной деятельности при помощи холтеровского мониторирования (ХМ) у пациентов с установленным диагнозом ДТЗ на фоне терапии тиреостатиком и бета-адреноблокаторами (анаприлин, бисопролол).

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 82 пациента с ДТЗ, средний возраст — 45 лет (95 % ДИ [32; 46]), женщин — 58 (70,7 %), мужчин — 24 (29,3 %). Средний возраст женщин — 36 лет (95 % ДИ [34; 41]), мужчин — 40 лет (95 % ДИ [33; 44]). По данным анамнеза, длительность заболевания у мужчин составила  $16,3 \pm 3,4$  месяца, женщин —  $12,4 \pm 2,4$  месяца. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст — 40 лет (95 % ДИ [37; 44]), возраст женщин — 40 лет (95 % ДИ [36; 44]), мужчин — 39 лет (95 % ДИ [33; 44]). Анализ данных показал, что не установлено различий по возрасту ( $p = 0,456$ ) и полу ( $\chi^2 = 5,244$ ;  $p = 0,079$ ) между группами сравнения и контрольной группой.

Всем лицам, включенным в исследование, было выполнено комплексное клиническое и

лабораторно-диагностическое обследование. Критериями исключения из исследования являлись: декомпенсированный тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардит, черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекционные, психические заболевания, хроническая дуоденальная или гастральная язвы, хроническая обструктивная болезнь легких; беременность и лактация. С целью компенсации тиреотоксикоза пациенты получали тиреостатическую терапию (тиамазол). Бета-адреноблокатор использовался в комплексной терапии. Длительность комбинированной терапии до включения в исследование составила  $12,3 \pm 3,4$  месяца. Пациенты по характеристикам принимаемого бета-адреноблокатора разделены на две группы: группа 1 включала 46 пациентов, принимавших неселективный бета-адреноблокатор пропранолол (анаприлин), группа 2 — 36 пациентов, принимавших бета1-адреноблокатор бисопролол. Средний возраст включенных в группу 1 — 42 года (95% ДИ [34; 46]), при этом возраст женщин — 40 лет (95% ДИ [33; 47]), мужчин — 44 года (95 % ДИ [33; 52]). Средний возраст в группе 2 составлял 45 лет (95 % ДИ [42; 49]), возраст женщин — 34 года (95 % ДИ [34; 44]), мужчин — 45 лет (95 % ДИ [38; 52]). Соотношение по гендерному признаку: в группе 1 — женщин 29 (63 %), мужчин — 17 (37 %), в группе 2 — женщин 24 (67 %), мужчин — 12 (33 %). Группы не имеют статистически значимых различий по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ).

Тиреоидные гормоны определяли с использованием иммуноферментного анализатора «ARCHITECT c8000» (Abbot, США), референтными значениями считались для ТТГ — 0,35–4,94 ММЕ/л, св. Т4 — 9,0–19,0 пмоль/л. В исследуемых группах проведена оценка уровня тиреоидных гормонов на фоне тиреостатической терапии (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика тиреоидного статуса и тиреостатической терапии при ДТЗ, 95 % ДИ

Показатели	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
Уровень ТТГ, ММЕ/л	0,029 [0,005; 0,900]	0,012 [0,010; 0,070]	1,470 [1,05; 1,87]	$p_{1-2} = 0,173$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-к} < 0,001$
Уровень св. Т4, пмоль/л	12,4 [11,4; 19,3]	15,9 [12,8; 18,3]	12,8 [11,4; 13,6]	$p_{1-2} = 0,399$ $p_{1-к} = 0,232$ $p_{2-к} = 0,455$
Суточная доза тиамазола, мг/сутки	20 [15; 30]	15 [15; 20]	—	$p = 0,292$

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза, св. Т4 — свободный тироксин.

На фоне медикаментозного лечения у пациентов с ДТЗ отмечена нормализация уровня св. Т4. Статистически значимых различий по уровню свободного тироксина не установлено ( $p = 0,399$ ). У пациентов с ДТЗ имела место супрессия ТТГ, статистически значимых различий по урону ТТГ в группе 1 и 2 не установлено ( $p = 0,173$ ). Анализ представленных данных показал, что среднесуточная дозировка тиамазола у вошедших в группу 1 — 20 мг/сутки (95 % ДИ [15; 30]) значимо не отличалась от тиреостатической терапии в группе 2 — 15 мг/сутки (95% ДИ [15; 20]) ( $p = 0,292$ ). Пациенты группы 1 получали анаприлин в среднесуточной дозе 40 мг/сутки (95 % ДИ [20,5; 40,7], группы 2 — принимали бисопролол в дозе 5,0 мг/сутки (95 % ДИ [5,0; 7,5]).

Таким образом, пациенты исследуемых групп не имели статистически значимых различий по суточной дозировке тиреостатика и по состоянию тиреоидного статуса.

Исследование вегетативного состояния проводили с использованием многофункциональной кардиологической станции CS-200 (Schiller, Швейцария), со стандартным программным обеспечением, позволяющим анализировать показатели variability сердечного ритма (BCP) как наиболее чувствительной методики оценки тонуса ВНС [6]. ХМ и BCP оценивались в стационарных условиях, по стандартной методике, выполнялась двухканальная запись ЭКГ. При расшифровке записей мониторинга ЭКГ оценивали показатели базового отчета и специального анализа. К базовым относят среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за анализируемый период, максимальную ЧСС, минимальную ЧСС, смещение сегмента ST по отношению к изолинии, характеристику желудочковых нарушений ритма (экстрасистолии, тахикардии), характеристику суправентрикулярных нарушений ритма (экстрасистолии, тахикардии, мерцательной аритмии); описываются также паузы, синусовые тахикардии, брадикардии. Из показателей специального анализа суточной записи электрокардиограммы использовали показатели BCP. Во временной области определяли следующие показатели (их нормальные

значения приведены в соответствии с Heart rate variability Standards, 1996): SDNN (ms) — стандартное отклонение всех RR-интервалов, SDANN (ms) — стандартное отклонение средних значений RR-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, SDNN idx (ms) — среднее значение стандартных отклонений RR-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, rMSSD (ms) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними RR-интервалами, pNN50 (%) — процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, по длинным 24-часовым записям ЭКГ.

В основу оценки вегетативной регуляции, согласно рекомендациям Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии, положены показатели временного анализа variability кардиоритма (SDNN, SDANN, SDNNidx, rMSSD, pNN50) [5].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 8.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивали при помощи W-теста Шапиро-Уилка. Множественные сравнения трех независимых групп проводили с помощью статистической процедуры ANOVA с использованием критерия Краскела-Уоллиса, а затем — попарное сравнение с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для нормально распределенных признаков данные представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD). Рассчитывались 95 % доверительные интервалы для средних, медиан [95 % ДИ]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

С целью определения особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма при ДТЗ на фоне приема кардиоселективного и неселективного бета-адреноблокатора изучены параметры BCP. Проведена оценка показателей временного анализа у пациентов двух групп и группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика вегетативной регуляции сердечной деятельности при ДТЗ, 95 % ДИ

Показатель	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
SDNN, ms	121 [113; 129]	84 [77; 90]	146 [137; 155]	$p_{1-2} < 0,001$ , $p_{1-к} = 0,818$ $p_{2-к} < 0,001$
SDANN, ms	96 [88; 105]	69 [63; 75]	126 [115; 137]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-к} = 0,106$ $p_{2-к} < 0,001$

Окончание таблицы 2

Показатель	Группа 1, n = 46	Группа 2, n = 36	Контроль, n = 30	p
SDNNidx, ms	56 [50; 61]	41 [38; 45]	53 [49; 57]	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-к</sub> = 0,056 p <sub>2-к</sub> < 0,001
rMSSD, ms	39 [36; 43]	24 [17; 30]	27 [26; 29]	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-к</sub> = 0,787 p <sub>2-к</sub> < 0,001
pNN50, %	9,4 [8,1; 10,8]	1,7 [0,7; 2,9]	9,5 [5,9; 14,8]	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-к</sub> = 0,890 p <sub>2-к</sub> < 0,001

Вегетативная регуляция деятельности сердца у лиц контрольной группы характеризовалась сбалансированным влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС (SDNN — 146 мс (95 % ДИ [137; 155]), SDANN — 126 мс (95 % ДИ [115; 137]), SDNNidx — 53 мс (95 % ДИ [49; 57]), rMSSD — 27 мс (95 % ДИ [26; 29]), pNN50 — 9,5 % (95 % ДИ [5,9; 14,8])).

При анализе вегетативной регуляции сердечной деятельности были выявлены различия показателей ВСР у пациентов с ДТЗ и лиц в группе контроля. Установлено, что у пациентов группы 2, получавших бисопролол в дозе 5 мг/сутки, значение SDNN, характеризующее общую вариабельность сердечного ритма (84 мс (95 % ДИ [77; 90])), было существенно ниже, чем в группе контроля (146 мс (95 % ДИ [137; 155])) и в группе пациентов, получавших анаприлин (121 мс (95 % ДИ [113; 129])) (p < 0,001). Показатель SDANN у этой категории пациентов на 26 % был ниже такового в группе контроля (p < 0,05) и на 19 % ниже, чем в группе 1 (p < 0,05). Эти же группы различались и по другим параметрам ВСР. В группе 2 SDNNidx составило 41 мс (95 % ДИ [38; 45]), что ниже, чем в группе контроля — 53 мс (95 % ДИ [49; 57]) (p < 0,001) и группе 1 — 56 мс (95 % ДИ [50; 61]) (p < 0,001). Показатель pNN50 в группе 2 был 1,7 % (95% ДИ [0,7; 2,9]), что значимо ниже, чем в контрольной группе — 9,5 % (95 % ДИ [5,9; 14,8]) (p < 0,001) и группе 1 — 9,4 % (95 % ДИ [8,1; 10,8]) (p < 0,001). Значение rMSSD в группе пациентов, принимавших бисопролол — 24 мс (95 % ДИ [17; 30]), значимо (p < 0,001) уступало соответствующему показателю в группе контроля — 27 мс (95 % ДИ [26; 29]).

Установленные отклонения вариабельности кардиоритма указывают на нарушение автономной регуляции сердечной деятельности, в первую очередь, на снижение общего тонуса вегетативной нервной системы, повышенную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, снижение вегетативного контроля деятельности ССС.

Изучение вегетативной регуляции у пациентов группы 1, получавших анаприлин и тиреостатик, показало, что основные показатели

временного анализа сердечной деятельности были сопоставимы с показателями в группе контроля, характеризовались сбалансированным влиянием симпатического и парасимпатического отделов ВНС на деятельность сердца.

Таким образом, у пациентов, страдающих ДТЗ, ХМ с возможностью анализа ВСР позволяет диагностировать вегетативный дисбаланс, внести коррекцию в медикаментозную терапию.

#### Выводы

1. У пациентов, страдающих ДТЗ, получающих комплексную терапию по схеме тиамазол + анаприлин или тиамазол + бисопролол, имеются различия в вегетативной регуляции сердечной деятельности.

2. Пациенты с ДТЗ, при компенсированном тиреотоксикозе получающие бисопролол в дозе 5 мг/сутки и тиамазол 15 мг/сутки, имеют признаки вегетативного дисбаланса в виде доминирования симпатического отдела ВНС.

3. При достижении компенсации тиреотоксикоза у пациентов с ДТЗ, получающих лекарственные препараты на схеме 40 мг/сутки анаприлина и 20 мг/сутки тиамазола, вегетативная регуляция сердечной деятельности характеризуется вегетативным балансом.

4. Коррекция медикаментозной терапии вегетативного дисбаланса возможна с учетом результатов ХМ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гормональная активность щитовидной железы у больных с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями / В. А. Бобров [и др.] // Кардиология. — 1991. — № 4. — С. 33–38.
2. Куренкова, И. Г. Особенности гемодинамики у больных с нарушением тиреоидного обмена с недостаточностью кровообращения / И. Г. Куренкова, В. В. Яковлев // VI Всероссийский съезд кардиологов: тез. докл. — М., 1999. — С. 85.
3. Петунина, Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы / Н. А. Петунина // Фарматека. — 2007. — № 3. — С. 51–55.
4. Петунина, Н. А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией / Н. А. Петунина // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 28. — С. 1927–1932.
5. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М.: Практика, 2005. — 344 с.
6. Recommendations of Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — № 18. — P. 1446–1447.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043–1065.

Поступила 22.06.2016

УДК 616.12-008.331.1-057.874:57.034"34"

**BLOOD PRESSURE IN SCHOOL AGE CHILDREN  
DEPENDING ON CIRCADIAN RHYTHMS***D. Yu. Nechytailo, Yu. N. Nechytailo, N. I. Kovtyuk***Bukovinian State Medical University, Ukraine****Department of pediatrics, neonatology and perinatal medicine, Chernivtsi, Ukraine**

**Objective:** to assess the 24 hours fluctuations of blood pressure in school age children by ambulatory blood pressure monitoring

**Material and methods.** 45 children of school age were examined. Daily blood pressure monitoring was performed in the hospital using the device Ambulatory Blood Pressure Monitor Holter ABPM50.

**Results.** Among the surveyed children normal circadian index had only two patients (1.28 and 1.32 i.u.). The remaining patients had rigid circadian rate (less than 1.2 i.u.), which may indicate the presence of vegetopathology and violation of both afferent and efferent chains of vagosympatic regulation of heart rate, the phenomenon of «denervated» heart

**Key words:** school age children, ambulatory blood pressure monitoring.

**АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СУТОЧНОГО РИТМА***Д. Ю. Нечитайло, Ю. Н. Нечитайло, Н. И. Ковцук***Буковинский государственный медицинский университет, Украина****Кафедра педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, Черновцы, Украина**

**Цель:** оценить суточное колебание артериального давления у детей школьного возраста с помощью суточного мониторирования артериального давления

**Материалы и методы.** Были обследованы 45 детей школьного возраста. Суточный мониторинг артериального давления проводили в больнице с помощью устройства «Амбулаторный монитор артериального давления — ABPM50».

**Результаты.** Среди обследованных детей нормальный циркадный индекс имели только 2 пациента (1,28 и 1,32 МЕ). Остальные пациенты имели ригидный циркадный ритм (менее 1,2 МЕ), что может свидетельствовать о наличии вегетопатологии и нарушении как афферентных, так и эфферентных цепей вегетативной регуляции сердечного ритма, так называемый феномен «денервированного» сердца.

**Ключевые слова:** дети школьного возраста, суточный мониторинг артериального давления.

**Introduction**

The high blood pressure (BP) is the leading risk factor — related cause of death throughout the world, accounting for 12.8 % of all deaths, including 51 % of stroke deaths and 45 % of coronary heart disease deaths [1]. The prevalence of hypertension in youths is also on the rise. In fact, the entire distribution of childhood BP has shifted upward in the world by 1.4 mm Hg for systolic BP (SBP) and 3.3 mm Hg for diastolic BP (DBP) [2]. A crosssectional pediatric study conducted in Canada found that obese adolescents had 7.6 mm Hg higher SBP than normal-weight youths, with BMI exerting the strongest effect on BP [3, 4].

High blood pressure in children is over 95-percentile distribution curve of BP in the population for that age, gender and height. Blood pressure between 90-th percentile and 95-th percentile is high but steel interpreted as normal. For better diagnosis of hypertension in children is using 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) [5, 6].

It has been suggested that the current reliance on clinic blood pressure alone might result in substantial overdiagnosis of hypertension; ambulatory monitoring might allow for more appropriate targeting of patients most likely to benefit from lifelong drug treatment. In fact, some recent guidelines mandate confirmation of elevated office blood pressures by measuring blood pressure at home or by 24 hour ABPM to make a diagnosis of hypertension. This area is of particular interest to nephrologists, given the high prevalence of hypertension in children with chronic kidney disease, and the critical role of blood pressure control in slowing decline in kidney function and reducing risk of cardiovascular disease.

**The aim**

To assess the 24 hours fluctuations of blood pressure in school age children by ambulatory blood pressure monitoring.

**Materials and methods**

There were 45 healthy children of school age included investigation. Their average age was  $14,2 \pm$

0,21 years. We used the following methods: clinical, anthropometric, laboratory and screening for elevated blood pressure. The covariates included age, sex, BMI and other. The children with elevated BP conducted 24 hours ambulatory blood pressure monitoring.

The blood pressure monitoring was performed in the hospital using the device Ambulatory Blood Pressure Monitor Holter ABPM50 with the cuff, the size of which was selected according to age and arm circumference of children. Registration of blood pressure and heart rate was carried out in the phase of compression by oscillometric method. The interval between measurements during the day was 30 minutes, during the night rest — 2 hours. We had

observed the main blood pressure indexes: systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), average arterial pressure (AP av), heart rate (HR) and pulse arterial pressure (PAP). The received results were analyzed and calculated in statistical tool — «Statistica», 6.1.

**Received results**

Most of the children did not show any complaints. A group of children for the survey was selected on the basis of the establishment of elevated blood pressure during routine inspection and / or detect excessive body mass index (BMI) [7, 8]. Only one third of children complained on periodical headaches, pain in the heart, significant psycho-emotional and physical stress reactions.

Table 1 — Anthropometric indexes of children

Index	Group of examinee children (n = 45)	
	BMI < 24,9 kg/m <sup>2</sup> (n = 32)	BMI > 24,9 kg/m <sup>2</sup> (n = 13)
Height, cm	172,7 ± 0,03	178,0 ± 0,01*
Weight, kg	65,5 ± 3,4	93,0 ± 4,4*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21,9 ± 0,8	29,4 ± 1,3*

\* p < 0,05.

In surveyed children the average SBP level was 115,5 ± 3,7 mm Hg, average night level of SBP — 105,9 ± 4,3 mm Hg. The average daily

level of diastolic blood pressure DBP was 63,4 ± 2,7 mm Hg, average night DBP level — 54,8 ± 2,7 mm Hg.

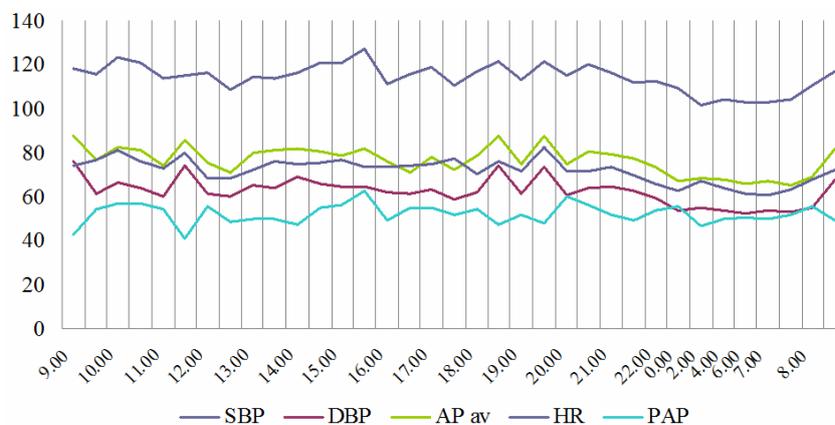


Figure 1 — The main blood pressure indexes in surveyed children

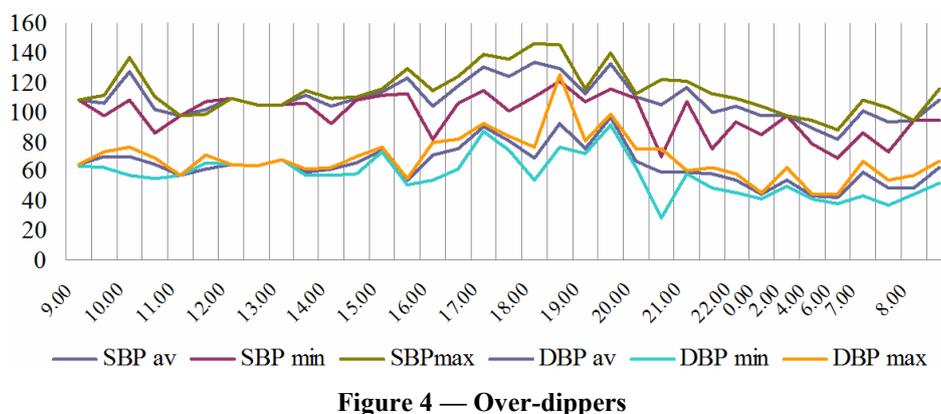
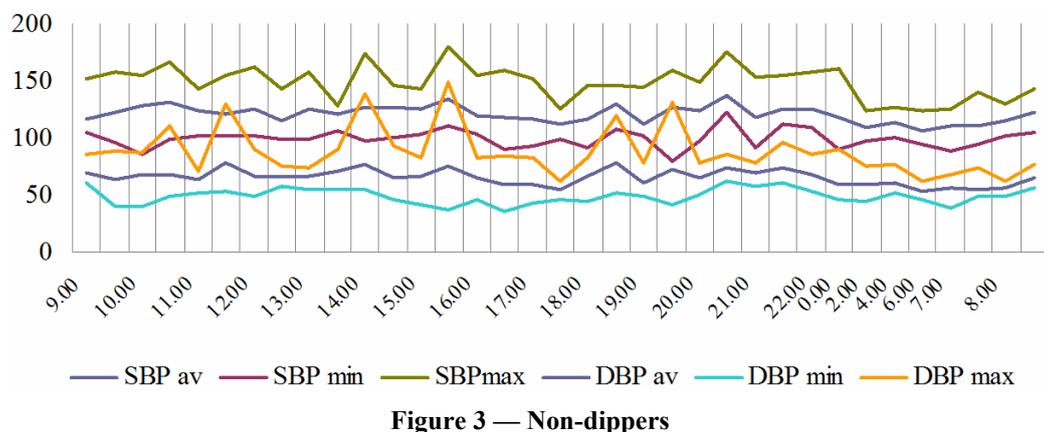
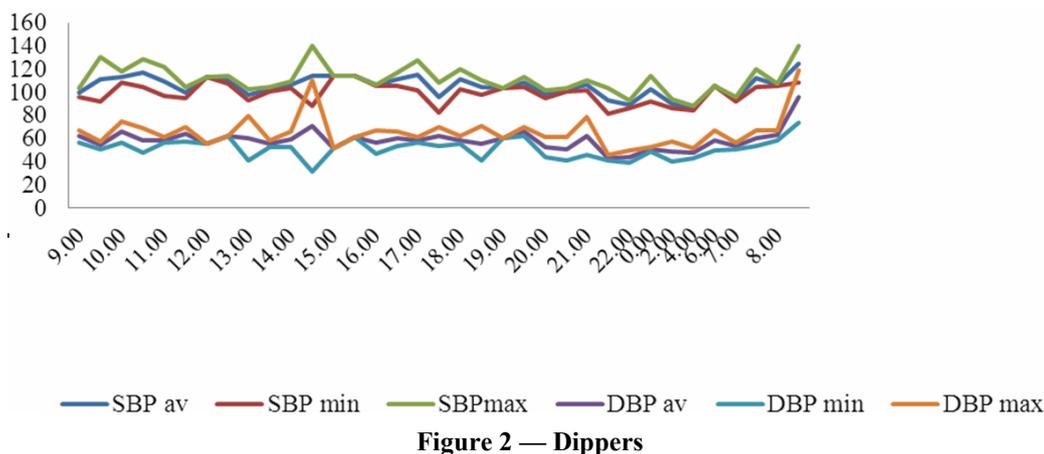
Normally circadian value index is 1,24–1,44 units, indicating a stable organization of vegetative circadian rhythm of the heart. Among the children surveyed normal circadian index had only two patients (1.28 and 1.32). The remaining patients had rigid circadian rate (less than 1.2), which may indicate the presence of vegetopathology in violation of both afferent and efferent chains so vagosympatic regulation of heart rate, the phenomenon of «denervated» heart.

Based on the results of the analysis and comparison of average levels of daily and nightly average level of BP the group of patients (12 children) with normal night decrease (dippers) of both

systolic and diastolic BP, which daily index was in the range 10–20 % was selected.

Children with insufficient nocturnal decline of blood pressure (circadian index less than 10 %), non-dippers, was 21, 8 of them had a daily index of less than 10 % of both SBP and DBP, in three children there was insufficient reduction at night only of SBP, while DBP reduction was between 10–20 %.

7 patients were assigned to a group of over-dippers (excessive blood pressure lowering night, more than 20.0 %) which was registered only at night DBP reduction of over 20 % compared to daytime performance and reduce nightly average SBP compared to the average SBP was within normal limits.



One boy was assigned to a group of night-peakers because he was registered nightly average DBP increase of 11.5 % compared to the average dates.

At the same time we found a connection between high BMI (over 95-th percentile) and high level of blood pressure, especially of SBP. In 9 children with high BMI we marked that the level of SBP was higher than 140 mm Hg. Concerning the circadian rhythm, 5 of these children were in the group of dippers, 4 of them in thr group of non-dippers.

**Conclusions**

Thus, in children, in which during routine inspection it was found increased blood pressure and / or detect elevated body mass index, there is

variability of daily blood pressure monitoring indicators. According to the nowadays studies, that shows that the most important modulator of systemic blood pressure, the violation of which leads to changes in circadian blood pressure profile is the tone of the autonomic nervous system, we can assume that recived daily blood pressure monitoring features related with background imbalance of the autonomic nervous system, which leads to inadequate nocturnal blood pressure reduction. In groups with insufficient and / or excessive nocturnal decrease of blood pressure and increased blood pressure in night there is no adequate night normalization of blood pressure due to the influence of neurohormonal systems which require further study.

## REFERENCE

1. Яценко, Ю. Б. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект) / Ю. Б. Яценко, Н. Ю. Кондратюк // Україна. Здоров'я нації. — 2013. — № 1. — С. 20–27.
2. Mitchell, C. K. A simplified table improves the recognition of paediatric hypertension / C. K. Mitchell, J. A. Theriot, J. G. Sayat // J. Paediatr. Child. Health. — 2015. — Vol. 47 (1–2). — P. 22–26.
3. Raj, M. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms / M. Raj // Indian. J. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 15. — P. 367–373.
4. Chen, B. Waist circumference as an indicator of high blood pressure in preschool obese children / B. Chen, H. F. Li // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2011. — Vol. 20 (4). — P. 557–562.
5. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря. Методичні рекомендації / М. М. Гречко [та ін.] / МОН України, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки. — Ужгород, 2013. — 24 с.
6. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданник [та ін.] // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 33–39.
7. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents / C. L. Ogden [et al.] // Pediatrics. — 2012. — С. 483–490.
8. Нечитайло, Ю. М. Перцентильні нормативи фізичного розвитку дітей (Ріст і розвиток дитини: додаток) [навчальний посібник] / За ред. Ю. М. Нечитайла. — Чернівці : БДМУ, 2012. — 24 с.

Поступила 22.06.2016

УДК 618.2/7-006.52

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С. С. Кравченко<sup>1</sup>, Т. Н. Захаренкова<sup>1</sup>, О. А. Теслова<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Управление здравоохранения Гомельского облисполкома

**Цель:** выявить особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией в зависимости от ее формы и вирусной нагрузки, оценить факторы течения гестации и родов в процессе вертикальной передачи и неонатальной персистенции ВПЧ-инфекции.

**Материалы и методы.** Обследованы 132 беременные пациентки с ВПЧ-инфекцией гениталий, их дети сразу после рождения (n = 107) и в возрасте 6 месяцев (n = 106). Группу сравнения составили беременные пациентки, роженицы и родильницы, которые наблюдались и были родоразрешены в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2011–2012 гг. (30087 беременных, 33477 рожениц).

**Результаты.** Беременность у пациенток с папилломавирусной инфекцией чаще осложнялась угрозой невынашивания (p = 0,0016). Клинические особенности ВПЧ-инфекции не показали влияния на течение беременности. У пациенток с высоким уровнем нагрузки ВПЧ (более 5 lg г.э. на 100000 клеток) в 3 раза чаще роды осложнялись травмами мягких тканей родовых путей (p = 0,029). Беременность, осложненная гестозом и анемией, а также вагинальные роды являлись факторами риска перинатальной передачи ВПЧ. Течение беременности и родов не являлось определяющим фактором при персистенции ВПЧ в организме ребенка.

**Заключение.** Выявлены особенности течения беременности и родов у женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией (угроза невынашивания, травматизм родовых путей при высокой вирусной нагрузке), факторы перинатальной передачи (гестоз и анемия беременных, роды через естественные родовые пути).

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, беременность, вертикальная передача.

## THE FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY, DELIVERY, POSTPARTUM PERIOD AND STATE OF NEW-BORNS IN WOMEN WITH GENITAL HPV INFECTION

S. S. Kravchenko<sup>1</sup>, T. N. Zakharenkova<sup>1</sup>, O. A. Teslova<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Department of Health Gomel Oblast Executive Committee

**Objective:** to define the features of the course of pregnancy, delivery, postpartum period and state of newborns in female patients with genital HPV infection, depending on its form and viral load; to assess the factors of the course of gestation and delivery in the vertical transmission of neonatal persistence of HPV infection.

**Material and methods.** The study involved 132 pregnant women with genital HPV infection, their babies immediately after birth (n = 107) and at the age of 6 months (n = 106). The comparison group included pregnant patients, women in delivery and postpartum period who were under supervision and who gave childbirth in Gomel region over 2011–2012 (30087 pregnancies, 33477 births).

**Results.** Pregnancy in women with HPV infection is frequently complicated by the threat of miscarriage (p = 0.0016). The clinical manifestations of HPV infection showed no effect on the gestation. Patients with high HPV load (5 lg GE per 100,000 cells) had birth canal injuries (p = 0.029) 3 times more often. Pregnancy complicated by gestosis and anemia, as well as vaginal childbirth were risk factors for perinatal transmission of HPV. The course of pregnancy and delivery were not determining factors in the persistence of HPV in the baby's upper airways.

**Conclusion.** We have defined the features of the course of pregnancy and delivery in women with genital HPV infection (the threat of miscarriage, birth canal injury with high viral load of HPV), the factors of perinatal transmission (gestosis and anemia during pregnancy, vaginal delivery).

**Key words:** human papillomavirus, pregnancy, vertical transmission.

### **Введение**

Проблема папилломавирусной инфекции остается в настоящее время крайне актуальной, несмотря на развитие скрининга, проведение профилактической вакцинации. Это обусловлено частотой выявления вируса папилломы человека (ВПЧ): около 80 % женщин хотя бы однажды за свою жизнь были инфицированы данным вирусом, что позволяет считать папилломавирусную инфекцию самой распространенной инфекцией, имеющей половой путь передачи [1, 2, 3].

Беременность является фактором риска папилломавирусной инфекции и способствует активной репликации и персистенции ВПЧ. У беременных отмечается более высокая инфицированность по сравнению с небеременными, которая составляет в целом 30–65 %, причем инфицированность только генотипами высокоонкогенного риска — 20–30 % [4, 5].

Согласно данным большого количества исследований, посвященных папилломавирусной инфекции при беременности, можно условно выделить 5 групп негативных аспектов данного сочетания:

1. Течение ВПЧ-ассоциированных заболеваний на фоне гестации. Экзофитные кондиломы, как одна из нозологических форм ВПЧ-инфекции, во время беременности нередко увеличиваются и могут достигать больших размеров во II триместре беременности. При этом латентная папилломавирусная инфекция может переходить в суб- и клиническую формы за счет гормональных перестроек в организме и возникающей на их фоне физиологической иммуносупрессии [1, 6]. Разрастаясь, кондиломы могут сдавливать уретру, затрудняя мочеиспускание, а при росте в перианальной зоне нарушать дефекацию, вызывать дискомфорт и боль при движении, вплоть до невозможности сидеть [6].

2. Влияние ВПЧ на наступление беременности и состояние трофобласта. А. Henneberg и соавт. предполагают, что вирус нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, хотя механизмы этого влияния до конца не изучены [7]. По данным J.H. Calinisan, ВПЧ способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортam [8]. С. Lowery и соавт. установили, что при спонтанных абортam в I триместре беременности папилломавирусная инфекция выявляется в абортивных тканях более чем в 60 % случаев, что примерно в 3 раза выше вы-

являемости этих вирусов в биоматериалах, полученных при медицинских абортam [9].

3. Влияние на развитие эмбриона и плода. У ВПЧ-инфицированных беременных нередко наблюдается нарушение развития нервной трубки плода, что в 10–12 раз увеличивает частоту функциональных нарушений нервной системы у детей. Предполагается, что ВПЧ непосредственно может стойко избирательно активировать клоны иммунокомпетентных клеток, участвующих в продукции антител к белку S100. Данные антитела выступают в качестве патогенного фактора, нарушающего дифференцировку определенных популяций центральных нейронов, что в свою очередь может привести к врожденной патологии нервной системы [10].

4. Вертикальная передача папилломавирусной инфекции. Данные мета-анализов крупных исследований, включавших тысячи беременных и детей, продемонстрировали не только возможность вертикальной трансмиссии вируса в процессе родового акта, но и значение перинатальной передачи в развитии ювенильного респираторного папилломатоза детей младшего возраста [11]. В исследованиях, проводимых нами, частота вертикальной передачи папилломавирусной инфекции составила 53,3 %, частота персистенции в течение первых шести месяцев жизни — 11,2 %, в течение первого года жизни — 3,3 %. Частота развития папилломатоза в обследованной когорте детей — 1 случай на 147 детей (0,0068 %) [12].

5. Осложнения беременности и родов, связанные с папилломавирусной инфекцией. Наличие генитальной ПВИ во время беременности повышает риск преждевременных родов в сроках как менее 37 (скорректированное ОШ 1,83; 95% ДИ, 1,03–3,26), так и менее 35 недель (скорректированное ОШ 6,85; 95 % ДИ 1,87–25,09). ВПЧ-инфицированные пациентки в 2 раза больше склонны к развитию преэклампсии (скорректированное ОШ 2,18; 95 % ДИ 1,31–3,65) [13]. Если папилломы поражают стенки влагалища и затрудняют прохождения плода, они могут быть причиной снижения эластичности, что приводит к разрывам стенок влагалища, а в некоторых случаях при достижении огромных размеров — даже блокируют прохождение по родовому каналу. Травматизация папиллом во время родов может быть причиной кровотечений [6].

Учитывая все вышеназванные патологические аспекты сочетания папилломавирусной ин-

фекции и беременности, проведение дальнейших исследований является особенно актуальным.

### **Цель исследования**

Выявить особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией в зависимости от ее формы и вирусной нагрузки, оценить факторы течения гестации и родов в процессе вертикальной передачи и неонатальной персистенции ВПЧ-инфекции.

### **Материалы и методы**

Нами были обследованы 132 пациентки с верифицированной во время настоящей беременности папилломавирусной инфекцией гениталий, проживающих в Гомельской области и родоразрешавшихся за период с конца 2010 по 2012 гг. Группу сравнения составили пациентки, которые наблюдались и были родоразрешены в учреждениях здравоохранения (УЗ) Гомельской области за период с 2011 по 2012 гг. (30087 беременностей, 33477 родов).

Каждой пациентке основной группы проводили молекулярно-генетическое исследование, материалом для которого явились соскобы поверхностного слоя эпителия шейки матки, папиллом наружных половых путей и влагалища (при их наличии), взятые во II и III триместрах беременности. Для выявления факта вертикальной трансмиссии вируса папилломы проводился забор аспириатов из верхних дыхательных путей (ВДП) детей обследованных ранее женщин. Подготовка материала из ВДП проводилась сразу после рождения, одноразовым аспирационным катетером, присоединенным к медицинскому вакуумному отсосу. Персистенция папилломавирусной инфекции определялась путем детекции генотипов ВПЧ в соскобах из ротоглотки у шестимесячных детей пациенток основной группы. Для верификации высоко- и низкоонкогенных генотипов, вирусной нагрузки ВПЧ во всех перечисленных группах набранного материала использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) тест-системами «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ 6,11-FL» («АмплиСенс», РФ) (ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 типов), «АмплиСенс® ВПЧ ВКР титр-скрин-FL» (вирусная нагрузка ВПЧ).

Для определения влияния формы ВПЧ-инфекции на течение гестации основная группа была разделена на две подгруппы: О1 — пациентки с дисплазиями средней и тяжелой степеней ( $n = 31$ ); О2 — пациентки с дисплазией легкой степени, латентной формой ВПЧ-инфекции, а также с папилломатозом наружных половых органов ( $n = 101$ ). Для установления влияния величины вирусной нагрузки

вируса на течение беременности — на подгруппы: О3 — пациентки с вирусной нагрузкой до 5 lg г.э. на 100000 клеток хозяина ( $n = 41$ ); О4 — пациентки с высокой вирусной нагрузкой (более 5 lg г.э. на 100000 клеток хозяина ( $n = 26$ )). Роль факторов течения гестации и родов в процессе вертикальной передачи ВПЧ выявлялась при анализе в следующих подгруппах: О5 — ВПЧ-инфицированные пациентки, чьи дети были инфицированы во время беременности и родов ( $n = 57$ ); О6 — ВПЧ-инфицированные пациентки, чьи дети не были инфицированы ( $n = 50$ ); О5д — новорожденные с выявленной папилломавирусной инфекцией в верхних дыхательных путях ( $n = 57$ ); О6д — новорожденные, не инфицированные ВПЧ ( $n = 50$ ). Значимость осложнений беременности и родов в процессе персистенции папилломавирусной инфекции в организме детей первого года жизни определена при исследовании в подгруппах: О7 — ВПЧ-инфицированные пациентки, чьи дети были инфицированы в возрасте 6 месяцев ( $n = 12$ ); О8 — ВПЧ-инфицированные пациентки, чьи дети не были инфицированы в возрасте 6 месяцев ( $n = 95$ ).

Для статистической обработки количественных данных применялись методы вариационной статистики Фишера-Стьюдента с определением доли ( $P$ , %) изучаемого признака. Для описания центральной тенденции рассчитаны медиана ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25; 75). Для сравнения качественных признаков использованы метод максимального правдоподобия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера ( $P$ ). Для установления различий в группах признаков вычисляли критерий Манна-Уитни ( $Z$ ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и 95 % доверительный интервал для них (95 % ДИ). Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ «Statistica», 10.0, «MedCalc 10.2.0.0».

### **Результаты и обсуждение**

В структуре осложнений гестации у пациенток основной группы превалировала угроза невынашивания (44,7 %) и анемия беременных (43,3 %). Хроническая плацентарная недостаточность определялась в 18,2 % случаев, патология околоплодных вод (маловодие, многоводие) — в 15,9 %, гестоз (нефропатия) (согласно классификации Савельевой, 1997) — в 12,9 %. На рисунке 1 представлена схема, демонстрирующая осложнения беременности у пациенток с верифицированным при беременности вирусом папилломы в сравнении с контрольной группой.

Как видно на рисунке 1, угроза невынашивания у пациенток основной группы встречалась в 44,7 % случаев, что статистически зна-

чимо чаще, чем в контрольной (31,9 %) (ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,23–2,43;  $p = 0,0016$ ). Гестоз у пациенток с генитальной ВПЧ-инфекцией встречался в 1,7 раза чаще, чем в контрольной группе, однако статистически значимой разницы не было выявлено (ОШ 1,66; 95 % ДИ 1,02–2,81;

$p = 0,07$ ). Частота других осложнений гестации была сопоставима в обеих группах.

На рисунке 2 и 3 представлены схемы, показывающие сопутствующую соматическую патологию и особенности родов и раннего послеродового периода у обследованных пациенток.

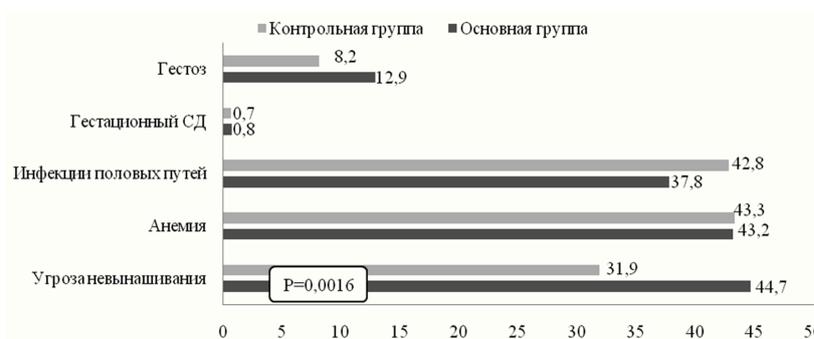


Рисунок 1 — Сравнительный анализ осложнений гестации у ВПЧ-инфицированных пациенток и пациенток, наблюдавшихся в УЗ Гомельской области в 2011–2012 гг., %



Рисунок 2 — Сравнительный анализ сопутствующей соматической патологии у ВПЧ-инфицированных пациенток и пациенток, наблюдавшихся в УЗ Гомельской области в 2011–2012 гг., %

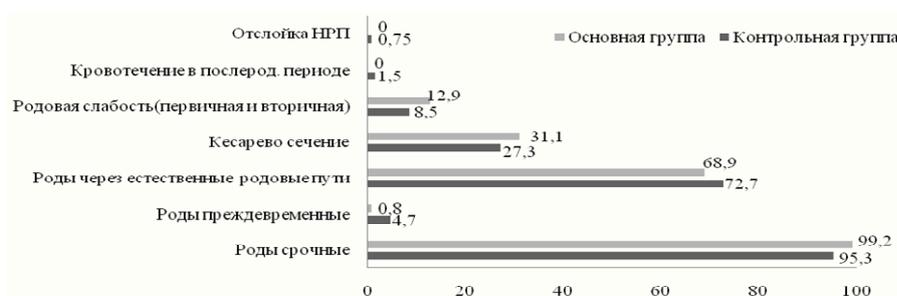


Рисунок 3 — Особенности родов и раннего послеродового периода у ВПЧ-инфицированных пациенток и пациенток, родоразрешавшихся в УЗ Гомельской области в 2011–2012 гг., %

Данные на рисунке 2 показали отсутствие статистически значимой разницы среди пациенток основной и контрольной групп по сопутствующей соматической патологии. Согласно отраженным на рисунке 3 данным, преждевременные роды в основной группе встречались реже в 3 раза, чем в контрольной (в 0,8 и 4,7 % соответственно) (ОШ 3,01; 95 % ДИ 1,58–6,4;  $p = 0,004$ ), что, на наш взгляд, связано со значительно меньшей численностью когорты основной группы в сравнении с контрольной. Родовая слабость же, наоборот, в основной

группе встречалась в 1,5 раза чаще (12,9 и 8,5 % соответственно). Однако по данному осложнению и другим особенностям родов и послеродового периода статистически значимых различий выявлено не было.

В удовлетворительном состоянии (на 1-й минуте оценка по Апгар составила 8–10 баллов) было рождено 95,5 % детей основной группы и 95,8 % — контрольной группы; в асфиксии средней степени (оценка по Апгар — 4–7 баллов) — 4,5 % детей основной группы и 4,0 % — контрольной. По состоянию на 5-й минуте с

оценкой по Апгар 8–10 баллов (отсутствие асфиксии) было 98,5 % детей основной группы и 99,5 % — контрольной; с оценкой по Апгар 4–7 баллов (асфиксия средней степени тяжести) в основной группе было 1,5 % детей, в контрольной — 0,5 %. Асфиксия тяжелой степени (1–3 балла по Апгар) в основной группе не

встречалась, в контрольной группе диагностировалась на 1-й и 5-й минуте в 0,25 и 0,009 % случаев соответственно.

Данные об особенностях течения гестации, родов и послеродового периода в зависимости от клинической формы и уровня вирусной нагрузки ВПЧ-инфекции отражены на рисунке 4.

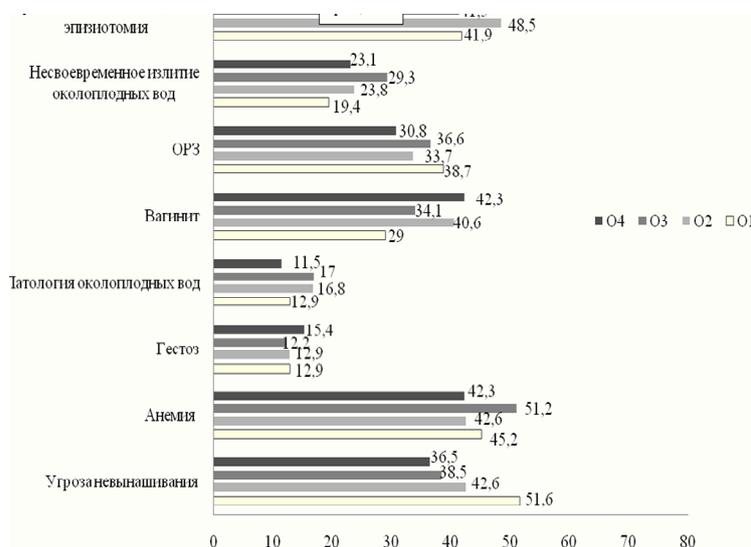


Рисунок 4 — Особенности течения беременности, родов в зависимости от клинической формы и уровня вирусной нагрузки ВПЧ-инфекции

При учете влияния клинической формы генитальной папилломавирусной инфекции на течение беременности и родов (согласно рисунку 4) не было выявлено статистически значимых различий у пациенток с дисплазиями средней и тяжелых степеней в сравнении с па-

циентками с более легкими проявлениями ВПЧ. А при анализе значения количества вируса папилломы у пациенток с высоким уровнем нагрузки ВПЧ в 3 раза чаще роды осложнялись травмами мягких тканей родовых путей (ОШ 3,18; 95 % ДИ 1,24–8,98; p = 0,029).

Таблица 1 — Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у ВПЧ-инфицированных пациенток в зависимости от вертикальной передачи вируса

Заболевания во время беременности	O5, %, n = 57	O6, %, n = 50	ОШ (95 % ДИ)	p
Угроза невынашивания	25 (43,9 %)	22 (44 %)	1,45 (0,65–3,22)	0,37
Хроническая плацентарная недостаточность	12 (21,1 %)	12 (24,0 %)	0,84 (0,34–2,10)	0,71
Синдром задержки роста плода	5 (8,7 %)	9 (18,0 %)	0,44 (0,14–1,41)	0,17
Анемия беременных	33 (57,9 %)	15 (30 %)	3,21 (1,44–7,15)	0,004
Гестоз	23 (40,5 %)	9 (18,0 %)	3,08 (1,26–7,54)	0,014
ОРЗ	22 (38,6 %)	14 (28 %)	2,02 (0,93–4,6)	0,08
Патология околоплодных вод	8 (14,1 %)	12 (24 %)	0,52 (0,19–1,39)	0,19
Родовая слабость	5 (8,8 %)	7 (14 %)	0,59 (0,18–1,99)	0,4
Дефект последа	3 (5,3 %)	2 (4 %)	1,33 (0,21–8,32)	0,76
Травмы мягких тканей родовых путей (в том числе эпизио-и перинеотомия)	27 (47,3 %)	17 (34 %)	1,75 (0,8–3,82)	0,16
Субинволюция матки	3 (5,3 %)	1 (2 %)	2,72 (0,27–27,04)	0,39

Представленные в таблице 1 данные показывают, что у матерей, чьи дети были инфицированы ВПЧ, такие осложнения гестации, как гестоз и анемия беременных встречались в 3 раза чаще, чем в группе неинфицированных. По частоте дру-

гой патологии, осложняющей течение беременности, группы статистически не различались.

Инфицированные ВПЧ дети были значительно чаще рождены через естественные родовые пути по сравнению с теми, кто не был инфици-

рован ВПЧ при рождении ( $\chi^2 = 15,3, p = 0,0001$ ). Вагинальные роды в 5 раз повышали риск вертикальной передачи вируса папилломы (ОШ 5,22; 95 % ДИ 2,06–13,25;  $p = 0,0005$ ), а абдоминальное родоразрешение в плановом порядке (при целых плодных оболочках), в свою очередь, более чем в 10 раз снижало риск трансмиссии ВПЧ (ОШ 10,7 95 % ДИ 2,3–49,9;  $p = 0,0026$ ). Абдоминальное родоразрешение в экстренном порядке (при отсутствии плодного пузыря), в отличие от планового, не обладает протективным эффектом в отношении перинатальной передачи (ОШ 0,54; 95 % ДИ 0,19–1,62;  $p = 0,27$ ). Длительность безводного промежутка (Ме (25 %; 75 %)) в группе матерей, чьи дети были инфицированы при беременности и в родах, была 310 (260; 415) минут и статистически значимо не отличалась от таковой у матерей неинфицированных детей — 330 (250; 390) минут ( $Z = 0,74; p = 0,45$ ).

Доношенными родилось 99,2 % детей групп О5д и Обд, только один ребенок из группы О5д был недоношенным (срок гестации 36 недель). В удовлетворительном состоянии родилось 95,8 % детей, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Двое детей группы О5д (3,5 %) и трое детей группы Обд (6 %) родилось в асфиксии средней степени, причиной которой стала острая гипоксия в родах. Половое соотношение (девочки/мальчики, %) в группе О5д было 42:58, в группе Обд — 50:50. По антропометрическим данным дети обеих групп были сопоставимы: медиана веса и длины тела у ВПЧ-положительных новорожденных составила 3425 г и 53,4 см, у ВПЧ-отрицательных новорожденных — 3331 г и 52,6 см. Данные об осложнениях раннего неонатального периода у детей, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей, представлены графически на рисунке 5.

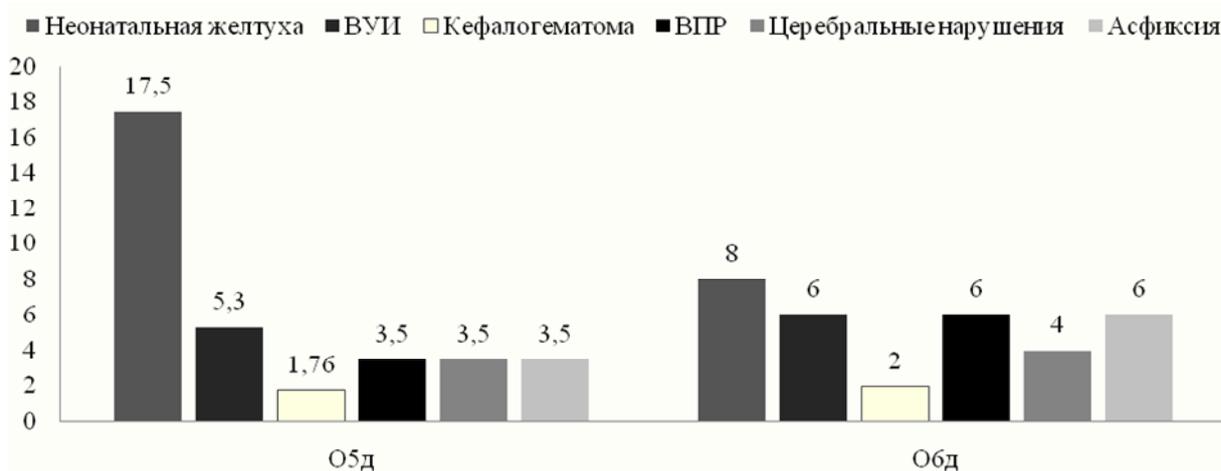


Рисунок 5 — Особенности течения раннего неонатального периода инфицированных и неинфицированных ВПЧ новорожденных, %

Наиболее часто в обеих группах детей выявлялась неонатальная желтуха различной степени выраженности (в 17,5 % случаев у инфицированных детей и в 8 % — у неинфицированных), однако статистически значимой разницы по данному показателю выявлено не было (ОШ 2,45; 95 % ДИ 0,7–7,4;  $p = 0,24$ ). По

другим осложнениям неонатального периода обе группы были сопоставимы.

Данные о значимых факторах, связанных с беременностью и родами, в персистенции вируса у детей первого полугодия жизни, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Наличие папилломавирусной инфекции в верхних дыхательных путях шестимесячных детей в зависимости от осложнений беременности, родов их матерей

Фактор	Частота персистенции ВПЧ у ребенка при:		Отношение шансов (95 % ДИ)	P
	наличии фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Заболевания во время беременности				
ОРЗ	3/39 (7,7 %)	0/46 (0 %)	8,92 (0,45–178,19)	0,15
Анемия	1/48 (2,1 %)	2/37 (5,4%)	0,37 (0,03–4,27)	0,43
Воспаление мочевыводящих путей	0/4 (0 %)	3/81 (3,7 %)	2,49 (0,11–55,98)	0,56
Угроза невынашивания	2/41 (4,9 %)	1/44 (2,2 %)	2,21 (0,19–25,28)	0,53
Гестоз	1/21 (4,8 %)	2/64 (3,1 %)	1,55 (0,13–18,01)	0,73

Окончание таблицы 2

Фактор	Частота персистенции ВПЧ у ребенка при:		Отношение шансов (95 % ДИ)	P
	наличия фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Маловодие	0/12 (0 %)	3/73 (4,1 %)	0,81 (0,04–16,57)	0,89
Многоводие	0/4 (0 %)	3/81 (3,7 %)	2,49 (0,11–55,98)	0,56
Вагинит	4/48 (8,3 %)	0/38 (0 %)	7,79 (0,41–149,29)	0,17
Инфекции, передающиеся половым путем				
Хламидиоз	2/11 (18,2 %)	2/59 (3,4 %)	6,33 (0,79–50,81)	0,08
Уреаплазмоз	2/33 (6,1 %)	1/45 (2,2 %)	2,84 (0,25–32,70)	0,40
Микоплазмоз	1/4 (25,0 %)	2/74 (2,7 %)	12,00 (0,84–172,2)	0,07
Патология шейки матки во время настоящей беременности				
Цервицит	1/17 (5,9 %)	3/69 (4,3 %)	1,38 (0,13–14,11)	0,79
Дисплазия	1/33 (3,0 %)	3/52 (5,8 %)	0,51 (0,05–5,12)	0,57
Эктопия	3/26 (11,5 %)	1/13 (7,7 %)	1,57 (0,15–16,72)	0,71
Папилломатоз	2/33 (6,1 %)	2/53 (3,8 %)	1,64 (0,22–12,28)	0,63
Факторы, связанные с родами				
Вагинальные роды	4/60 (6,7 %)	0/26 (0 %)	4,22 (0,22–81,30)	0,34
Раннее и преждевременное излитие околоплодных вод	4/69 (5,8 %)	0/16 (0 %)	2,27 (0,11–44,24)	0,59
Травмы родовых путей	1/24 (4,2 %)	3/36 (8,3 %)	0,47 (0,05–4,89)	0,53

Как видно из данных таблицы 2, ни один из рассмотренных материнских факторов не увеличивал риск последующей персистенции вируса папилломы в верхних дыхательных путях детей в течение шести месяцев жизни.

#### Заключение

Беременность у пациенток с папилломавирусной инфекцией значимо чаще осложнялась угрозой невынашивания ( $p = 0,0016$ ), которая не сопровождалась увеличением частоты преждевременных родов. Не выявлена зависимость между развитием гестационных осложнений и формой ВПЧ-инфекции. У пациенток с высоким уровнем нагрузки ВПЧ в 3 раза чаще роды осложнялись травмами мягких тканей родовых путей (ОШ 3,18; 95 % ДИ 1,24–8,98;  $p = 0,029$ ).

У матерей, чьи дети инфицировались ВПЧ, значимо чаще беременность осложнялась гестозом ( $p = 0,014$ ) и анемией ( $p = 0,004$ ). Значимым материнским фактором перинатальной передачи ВПЧ также стали вагинальные роды (ОШ 5,22 95 % ДИ 2,06–13,25;  $p = 0,0005$ ).

Не выявлено материнских факторов (гестационных и родовых), влияющих на персистенцию ВПЧ в верхних дыхательных путях детей первого полугодия жизни.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. — 2-е изд., перераб и доп. / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. — М.: Издательство журнала Status Praesens, 2016. — 832 с.

2. Подзолкова, Н.М. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска / Н. М. Подзолкова, Л. Г. Созаева, Е. Н. Кошель [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — № 1. — С. 24–29.

3. Роговская, С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: рук-во для практикующего врача / С. И. Роговская. — М.: Геотар-Медиа, 2005. — 144 с.

4. Долгушина, Н. В. Вирусные инфекции у беременных: рук-во для врачей / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария. — М.: 2004. — С. 44–45.

5. Макацария, А. Д. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. — М., 2005. — С. 63–64.

6. Вергейчик, Г. И. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики / Г. И. Вергейчик, В. П. Ситников // Вестн. оториноларингол. — 2010. — № 2. — С. 74–77.

7. Henneberg, A. Human papillomavirus DNA exposure and embryo survival is stage-specific / A. Henneberg, W. Patton, J. Jacobson [et al.] // J Ass Reprod Gen. — 2006. — Vol. 23 (6). — P. 255–259.

8. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis cervical cancer control / J. H. Calinisan [et al.] // Prior Direct. — 2004. — Vol. 108. — P. 329–333.

9. Lowery, C. L. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens / C. L. Lowery, J. G. Quirk // Virus Genes. — 1997. — Vol. 14 (1). — P. 13–17.

10. Полетаев, А. Б. Вирусы папилломы человека и нарушения развития ЦНС в раннем онтогенезе: к вопросу об этиологии некоторых форм врожденной патологии нервной системы / А. Б. Полетаев // Нейроиммунология. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 14–17.

11. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review / J. Niyibizi [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2014. — Vol. 78. — P. 186–197.

12. Кравченко, С. С. Вертикальная передача папилломавирусной инфекции женщин / С. С. Кравченко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2013. — № 2 (26). — С. 59–69.

13. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia / M. Mc. Donnold [et al.] // Am J Obstet Gynaecol. — 2014. — Vol. 210(2). — P. 138.

Поступила 28.06.2016

УДК 616.155.2:616.155.34]-097

**ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ  
НЕЙТРОФИЛАМИ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ СЕТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ  
С ИММУНОКОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ***Ж. В. Зубкова, И. А. Новикова, В. В. Железко*

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты оценки влияния тромбоцитов на образование нейтрофилами внеклеточных ловушек. Обнаружена способность тромбоцитов угнетать формирование экстрацеллюлярных сетей нейтрофилами в культурах *in vitro* у пациентов с ревматоидным артритом (РА) (n = 42), системной красной волчанкой (СКВ) (n = 24), но не с геморрагическим васкулитом (ГВ) (n = 15). Выявлена взаимосвязь нетоза и концентрации ревматоидного фактора у пациентов с РА и СКВ, а также между NET-образованием и количеством тромбоцитов у пациентов с ГВ.

Ключевые слова: тромбоциты, нейтрофил, нейтрофильные внеклеточные ловушки, культуры *in vitro*.

**THE ROLE OF PLATELETS IN FORMATION  
OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN PATIENTS  
WITH IMMUNOCOMPLEX PATHOLOGY***J. V. Zubkova, I. A. Novikova, V. V. Zhelezko*

Gomel State Medical University

The article presents the results of the assessment of the role of platelets in formation of extracellular traps by neutrophils. We have detected the ability of platelets to oppress the formation of extracellular traps by neutrophils *in vitro* cultures in patients with rheumatoid arthritis (RA) (n = 42) and systemic lupus erythematosus (SLE) (n = 24), but not in patients with hemorrhagic vasculitis (GW) (n = 15). The study has revealed the interrelation of NETosis and rheumatoid factor in patients with RA and SLE, as well as NET formation and number of platelets in patients with GW.

Key words: platelets, neutrophil, neutrophil extracellular traps, *in vitro* cultures.

**Введение**

Одним из ведущих звеньев патогенеза при иммунокомплексной патологии (ИКП) является процесс повреждения сосудистой стенки иммунными комплексами и активированными белками системы комплемента с развитием васкулитов часто генерализованного характера. Вследствие наличия воспалительных изменений сосудистой стенки и окружающих тканей становится неизбежным вовлечение в процесс системы гемостаза, в частности, его сосудисто-тромбоцитарного компонента [1, 2]. Установлено, что тромбоциты путем выработки широкого спектра биологически активных веществ (серотонин, TGF $\beta$ , RANTES, PF4 и др.), а также за счет прямых контактных взаимодействий с лейкоцитами способны влиять на течение воспалительного процесса. Так, тромбоциты повышают фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов посредством взаимодействия выделяемого ими PF-4 с рецепторами на поверхности нейтрофилов [3]. Также доказано, что взаимодействие тромбоцитарных CD40L с CD40 на поверхности нейтрофилов приводит к активации миграции и экстравазации последних [4].

Одной из недавно обнаруженных функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) является их

способность к образованию нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NET) — сетеподобных структур, представляющих собой нити ДНК с включением гистонов и содержимого цитоплазматических гранул [5]. Образование большого количества внеклеточных ловушек в сосудах микроциркуляции может приводить к их повреждению и являться одним из факторов, усугубляющих течение заболеваний [6]. Обнаружена способность тромбоцитов усиливать образование сетей при некоторых заболеваниях (сепсис, острая травма легкого) через взаимодействие с TLR4 (Toll-like receptor 4) нейтрофилов [6, 7]. В то же время изучение

NET-образующей способности нейтрофилов и тромбоцитарно-нейтрофильных взаимодействий у пациентов с ИКП не проводилось.

**Цель исследования**

Изучить влияние тромбоцитов на способность нейтрофилов крови к формированию внеклеточных ловушек в культурах *in vitro* у пациентов с иммунокомплексной патологией.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 42 пациента с достоверным ревматоидным артритом I–III степеней активности (33 женщины и 9 мужчин) в возрасте от 25 до 51 года; 24 пациента с системной красной волчанкой I–III степеней

активности (20 женщин, 4 мужчины) в возрасте 25–50 лет; 15 пациентов с впервые выявленным геморрагическим васкулитом (11 женщин 4 мужчины) в возрасте 18–32 лет. Диагнозы выставлялись на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. Контрольную группу составили 50 клинически здоровых доноров, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

Материалом для исследования являлись лейкоциты, которые получали путем отстаивания гепаринизированной венозной крови (10 Ед/мл) в течение 45 минут при 37 °С, однократно отмывали в фосфатно-солевом буфере. Количество нейтрофильных гранулоцитов в суспензии доводили до концентрации  $5 \times 10^6$  клеток/мл путем разведения необходимым количеством фосфатно-солевого буфера (рН = 7,4).

Образование NET лейкоцитами исследовалось по методу И. И. Долгушина и соавт. [8] в нашей модификации [9]. Подготовленные лейкоциты смешивали в равных объемах с питательной средой RPMI-1640 (монокультура в среде), инкубировали в течение 30 минут (в ряде исследований — 150 минут) при 37 °С, изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому-Гимзе и микроскопировали. Для изучения тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий лейкоциты культивировали в течение указанного периода времени с равным объемом обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) с концентрацией тромбоцитов  $200 \times 10^9$ – $200 \times 10^3$  кл/л (смешанная культура) либо безтромбоцитарной плазмы (БТП) (монокультура в плазме) с дальнейшим изготовлением мазков, окраской и микроскопией. Подсчет NET осуществляли в мазках на 200 сосчитанных нейтрофилов, результат выражали в процентах.

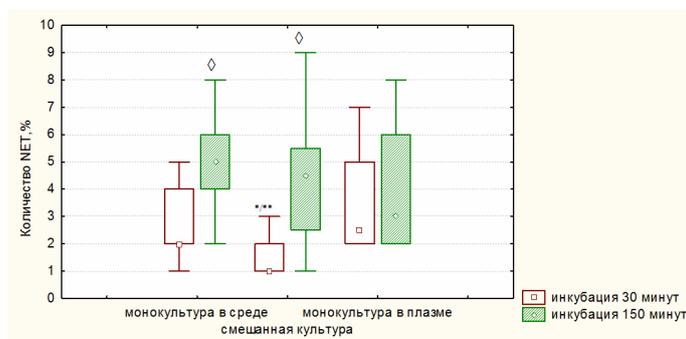
Концентрацию общего ревматоидного фактора (РФ) определяли в сыворотке крови методом латекс-агглютинации (тест-системы ООО

«Анализ МедПром», Республика Беларусь). Результат выражали в МЕ/мл.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: критерия U Манн-Уитни, корреляционного анализа Спирмена. Результат выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Считается, что формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек — активный кислород-зависимый процесс, обусловленный активацией NADPH-оксидазы. При этом происходит деконденсация хроматина с последующим распадом ядерной мембраны и лизисом нейтрофила [5]. Данный процесс, получивший название «суицидальный» нетоз, занимает 3–4 часа, поэтому при исследовании *in vitro* длительность инкубации клеточной культуры рекомендована не менее 150 минут. С другой стороны, недавно был описан процесс образования NET (названный впоследствии «витальным» нетозом), который не сопровождается разрушением ядерной мембраны и лизисом клетки. В процессе реализации данного механизма происходит упаковка фрагментов ДНК в везикулы, образованные ядерной мембраной, транспорт их через цитоплазму с последующим выбросом хроматина в межклеточное пространство путем слияния с плазматической мембраной. При этом происходит превращение нейтрофилов в безъядерные клетки, способные, тем не менее, к передвижению и захвату живых микроорганизмов. Данный механизм реализуется в течение 5–60 минут и является кислород-независимым [10]. Поэтому, для ориентировочной оценки кислород-зависимого и кислород-независимого процессов NET-образования мы инкубировали клеточные культуры в течение 30 и 150 минут. Полученные результаты представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Влияние тромбоцитов на образование аутологичными нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей в культурах *in vitro* у здоровых лиц в зависимости от длительности культивирования**

*Примечание.* \* — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с монокультурой в среде; \*\* — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с монокультурой в плазме; ♦ — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с 30-минутной инкубацией. Данные представлены в виде Me; 25 %; 75 %; Min-Max

Как видно на рисунке 1, образование NET в смешанной культуре (лейкоциты с ОТП) оказалось значимо ниже, чем в монокультуре (в 2 раза относительно монокультуры в среде,  $p = 0,04$  и в 2,5 раза относительно монокультуры в плазме,  $p = 0,02$ ). Однако данный эффект наблюдался только при 30-минутном культивировании и отсутствовал при увеличении длительности инкубации до 150 минут. Количество NET в присутствии безтромбоцитарной плазмы (монокультура в плазме) было сравнимым с аналогичным показателем в питательной среде. Однако отмечалась определенная особенность: в присутствии плазмы крови количество NET не зависело от длительности инкубации (30 и 150 минут), тогда как в монокультурах в среде и смешанных культурах NET-образование было значимо выше при инкубации 150 минут ( $p = 0,007$  и  $p = 0,0001$  соответственно).

Нами проанализирована зависимость образования NET от количества присутствующих в культуре тромбоцитов. Оказалось, что описанный выше эффект подавления NET-образования в присутствии ОТП наблюдался только при концентрации тромбоцитов  $200 \times 10^7$  кл/л и

более ( $p = 0,03$ ). Именно такая концентрация тромбоцитов является минимально достаточной для исследования их влияния на NET-образующие свойства нейтрофилов в краткосрочной культуре *in vitro*. Тем не менее более стабильный эффект был достигнут при концентрации  $200 \times 10^9$  кл/л, которая и была использована нами для дальнейших исследований.

Известно, что при иммунокомплексных заболеваниях способность нейтрофилов крови к образованию внеклеточных ловушек увеличивается [11]. В наших исследованиях также установлено, что количество NET в 30-минутной культуре лейкоцитов, инкубированной в среде, было повышено у пациентов с ГВ, СКВ и РА ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,009$  и  $p = 0,009$  соответственно). При инкубации клеток 150 минут количество сетей также увеличивалось в сравнении с контрольной группой: в 2 раза у пациентов с ГВ ( $p = 0,001$ ), в 1,4 раза у пациентов с СКВ ( $p = 0,03$ ) и в 1,8 раз у пациентов с РА ( $p = 0,001$ ) (таблица 1). В определенной мере это свидетельствует, что у пациентов с ИКП активированы процессы как «суицидального», так и «витального» нетоза.

Таблица 1 — Образование внеклеточных ловушек лейкоцитами (монокультура в среде) пациентов с ИКП и здоровых лиц

Длительность культивирования	Контрольная группа (n = 50)	Пациенты		
		ГВ (n = 15)	СКВ (n = 24)	РА (n = 42)
30 минут	2 (2; 4)	6 (5; 9)*	6 (5; 7)*	6 (4; 9)*
150 минут	5 (4; 6)	10 (8; 14)*	7 (7; 14)*	9 (7; 11)*

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%;75%); \* — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой.

Внесение в культуры лейкоцитов плазмы как бедной (БТП), так и обогащенной тромбоцитами (ОТП), содержащей тромбоциты в ко-

личестве  $200 \times 10^9$  кл/л, изменяло способность нейтрофилов пациентов к образованию сетей (рисунок 2).

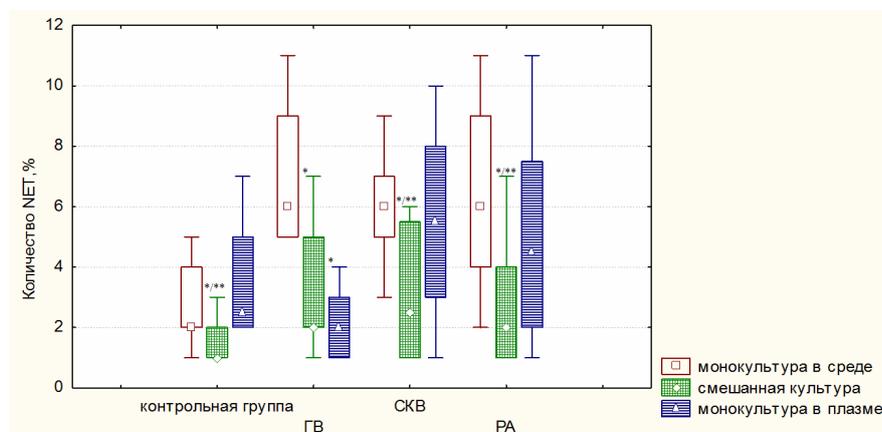


Рисунок 2 — Влияние бедной и обогащенной тромбоцитами плазмы (монокультура в плазме и смешанная культура соответственно) на формирование NET *in vitro* у пациентов с ИКП (длительность культивирования 30 минут)

Примечание. \* — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с инкубацией в среде; \*\* — различия значимы ( $p < 0,05$ ) в сравнении с уровнем NET в монокультуре в плазме

Выявлено, что у пациентов с ГВ, СКВ и РА, как и у здоровых лиц, наблюдалось снижение способности нейтрофилов к образованию экстрацеллюлярных сетей в смешанной культуре (лейкоциты с тромбоцитами) ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,03$  и  $p = 0,004$  соответственно) относительно NET в монокультуре в среде (лейкоциты с питательной средой). В то же время у пациентов с ГВ отмечались значимые различия количества NET в монокультурах в плазме и среде ( $p = 0,03$ ), которые отсутствовали у здоровых лиц и пациентов с РА и СКВ. Это позволяет предположить присутствие в плазме пациентов с ГВ факторов, угнетающих NET, что нивелирует влияние самих тромбоцитов на формирование NET. Угнетающее действие бедной тромбоцитами плазмы (монокультура в плазме) на процесс образования сетей у пациентов с ГВ проявился и при увеличении времени культивирования клеток до 150 минут ( $p = 0,02$ ).

По данным литературных источников, стимулятором высвобождения NET у пациентов с иммунокомплексной патологией могут выступать различные биологически активные факторы (РФ, фактор Виллебранда и др.) [12, 13].

Нами проанализирована зависимость уровня NET в культурах *in vitro* от концентрации РФ в сыворотке крови пациентов с РА и СКВ. Установлено, что у пациентов с серопозитивным РА ( $n = 19$ ) (концентрация РФ 100,0 (64,0; 290,0)) уровень NET в смешанной культуре (лейкоциты с тромбоцитами) при 150-минутной инкубации был значимо выше, чем у пациентов с серонегативным РА ( $n = 23$ ;  $p = 0,003$ ). Такой же эффект наблюдался в монокультурах в среде и плазме ( $p = 0,03$  и  $p = 0,04$  соответственно). При этом между концентрацией РФ и количеством NET в данных тестах обнаруживалась прямая взаимосвязь ( $r = 0,8$ ,  $p = 0,0004$ ;  $r = 0,53$ ,  $p = 0,03$  и  $r = 0,6$ ,  $p = 0,04$  соответственно). У пациентов с СКВ с положительным РФ ( $n = 10$ ) (концентрация 48,0 (16,0; 143,0)) также наблюдался более высокий уровень NET в монокультурах в среде и плазме ( $p = 0,05$  и  $p = 0,04$  соответственно) и выявлена прямая взаимосвязь РФ↔NET ( $r = 0,9$ ,  $p = 0,05$  и  $r = 0,8$ ,  $p = 0,003$  соответственно) (рисунок 3). Однако данный эффект проявлялся только в 150-минутных культурах, но отсутствовал при 30-минутной инкубации.



Рисунок 3 — Корреляции количества NET в различных тест-системах и концентрации РФ в сыворотке крови у пациентов с РА и СКВ

На рисунке 3 отчетливо видно, что способность нейтрофилов крови пациентов с РА и СКВ к образованию внеклеточных ловушек тесно взаимосвязана с концентрацией РФ, тогда как образование NET в смешанной культуре *in vitro* коррелировало с количеством РФ только у пациентов с РА. Учитывая, что описанные взаимосвязи выявляются исключительно в культурах лей-

коцитов, инкубированных в течение 150 минут, можно предположить, что присутствие РФ в крови влияет только на «суицидальный» тип нетоза.

Анализ взаимосвязи образования NET в культуре *in vitro* и содержания тромбоцитов в периферической крови позволил установить наличие значимых корреляций только у пациентов с ГВ (рисунок 4).

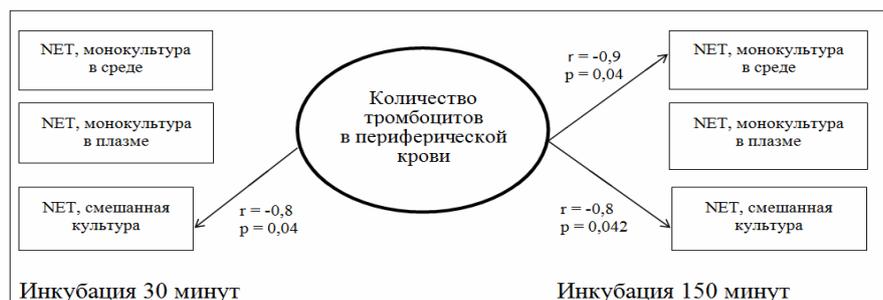


Рисунок 4 — Корреляции количества NET в культуре *in vitro* с количеством тромбоцитов в периферической крови пациентов с ГВ

Выявлены взаимосвязи между количеством тромбоцитов в крови (234,0 (224,0; 312,0)) и способностью лейкоцитов к образованию NET при 150-минутной инкубации в питательной среде ( $r = -0,9$ ;  $p = 0,04$ ), а также в смешанной культуре при инкубации в течение 30 и 150 минут ( $r = -0,8$ ;  $p = 0,04$  и  $r = -0,8$ ;  $p = 0,042$  соответственно). Принимая во внимание, что зависимость NET от количества тромбоцитов у пациентов с ГВ носит обратный характер и обнаруживается в смешанных культурах (лейкоциты с тромбоцитами) при инкубации 30 и 150 минут, можно предположить, что угнетающее действие тромбоциты проявляют как на «суицидальный», так и на «витальный» типы нетоза.

Полученные результаты свидетельствуют, что тромбоциты крови являются одним из факторов регуляции процессов нетоза.

#### Выводы

1. Обогащенная тромбоцитами плазма угнетает способность аутологических нейтрофилов к образованию экстрацеллюлярных сетей в культурах *in vitro* у здоровых лиц, пациентов с РА и СКВ, но не у пациентов с геморрагическим васкулитом. Эффект наблюдается только при совместной инкубации лейкоцитов с тромбоцитами в течение 30 минут, что позволяет предположить угнетение кислород-зависимого механизма нетоза.

2. Концентрация РФ в сыворотке крови прямо взаимосвязана со способностью нейтрофилов к образованию экстрацеллюлярных сетей как при РА ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,03$  в монокультуре в среде,  $r = 0,9$ ,  $p = 0,05$  в монокультуре в плазме), так и при СКВ ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,04$  в монокультуре в среде,  $r = 0,8$ ,  $p = 0,003$  в монокультуре в плазме).

3. Влияние тромбоцитов на кислород-зависимый и кислород-независимый механиз-

мы нетоза у пациентов с геморрагическим васкулитом обратно ассоциирован с количеством тромбоцитов ( $r = -0,8$ ;  $p = 0,042$  и  $r = -0,9$ ;  $p = 0,04$  соответственно).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rondina, M. T. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases / M. T. Rondina, A. S. Weyrich, G. A. Zimmerman // *Circulation Research*. — 2013. — P. 1506–1519.
2. Gomez-Puerta, J. A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis / J. A. Gomez-Puerta // *The American Journal of Pathology*. — 2009. — Vol. 175, № 5. — P. 1790–1798.
3. Johansson, D. Platelet and neutrophil responses to gram positive pathogens in patients with bacteremic infection / D. Johansson, O. Shannon, M. Rasmussen // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 11. — P. 1–9.
4. Zarbock, A. Platelet-neutrophil-interactions: Linking hemostasis and inflammation / A. Zarbock, R. K. Polanowska-Grabowska, K. Ley // *Blood Reviews*. — 2007. — Vol. 21. — P. 99–111.
5. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // *Science*. — 2004. — Vol. 303. — P. 1532–1535.
6. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury / A. Caudrillier [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2012. — Vol. 122, № 7. — P. 2661–2671.
7. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood / S. R. Clark [et al.] // *Nature Medicine*. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 463–469.
8. Долгушин, И. И. Методы обнаружения нейтрофильных ловушек / И. И. Долгушин, Ю. С. Шишкова, А. Ю. Савочкина // *Аллергология и иммунология*. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 458–462.
9. Железко, В. В. Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных ловушек в различных модельных системах / В. В. Железко, О. Ю. Слышова // *Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины-2014»*, Гомель, 23–24 апреля 2014 г. / Гомельский гос. мед. университет; редкол.: А. Н. Лычиков [и др.]. — Гомель, 2014. — Т. 1. — С. 142–143.
10. Yipp, B. G. NETosis: how vital is it? / B. G. Yipp, P. Kubas // *Blood*. — 2013. — Vol. 122, № 16. — P. 2784–2794.
11. Kaplan, M. J. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases / M. J. Kaplan // *Arthritis Research & Therapy*. — 2013. — Vol. 15. — P. 219–228.
12. Железко, В. В. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом / В. В. Железко, И. А. Новикова // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2015. — № 3 (45). — С. 50–54.
13. Von Willebrand factor directly interacts with DNA from neutrophil extracellular traps / S. Grässle [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2014. — P. 1382–1389.

Поступила 03.06.2016

УДК 616.441-092-089

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

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

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет

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

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

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

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

## SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

*A. V. Velichko<sup>1</sup>, Z. A. Dundarov<sup>2</sup>, V. V. Pokhozha<sup>2</sup>, S. L. Zyblev<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel<sup>2</sup>Gomel State Medical University

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease developing as a result of primary lesion of the parathyroid gland (PTG) (adenoma, hyperplasia, cancer) and conditioned by the hyperproduction of parathyroid hormone and is declared in imbalance of calcium, phosphorus, affection of bone system and/or internal organs.

Surgery is the only acceptable and pathogenetically grounded method of PHPT-correction.

In modern endocrine surgery there is no unanimous opinion about common approaches to the surgical treatment of PTG pathology. At the present moment, different kinds of surgical inventions are applied. The most widely used method is classical Kocher's incision of the parathyroid gland. However, the minimal access combined with different kinds of anesthetic support is gaining importance.

This article provides the results of the examination of 200 after parathyroidectomy after the use of different methods of surgical support.

**Key words:** primary hyperthyroidism, parathyroidectomy, Kocher cervical access, minimal access, endotracheal anesthetic, local anaesthesia.

**Введение**

Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, развивающееся в результате первичного поражения паращитовидных желез (ПЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак), обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и (или) внутренних органов (в первую очередь, почек и ЖКТ) [1, 2, 3].

Первичный гиперпаратиреоз во многих странах является одной из главных эндокринных патологий и стоит в одном ряду с сахарным диабетом и патологией щитовидной железы, имеющих огромное социальное значение из-за распространенности и негативных последствий для состояния здоровья и качества жизни пациентов. С начала 70-х годов прошлого столетия показатели распространенности данной патологии увеличились в силу развития новых лабораторных и клинических исследований и внедрения скрининговых методов исследования уровня кальция крови. Являясь лидирующей причиной гиперкальциемии в популяционной выборке, гиперпаратиреоз стал выявляться с частотой 1–2 случая на 1000 населения [4, 5, 6].

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

Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является хирургическое удаление гиперфункционирующей ткани ПЩЖ [7].

В современной эндокринной хирургии до сих пор нет единого мнения относительно единых подходов к оперативному лечению пато-

логии ПЩЖ. На данный момент применяются различные виды оперативных вмешательств. Наиболее широко используется классический поперечный доступ к щитовидной железе по Кохеру. К достоинствам данного метода можно отнести возможность широкой ревизии при подозрении на изменения в нескольких ПЩЖ, а также возможность расширения операции при одномоментном оперативном вмешательстве на щитовидной железе [8].

Недостатками данного метода являются необходимость мобилизации ЩЖ, высокая косметическая травматизация, а также долгий реабилитационный период. Однако данный метод является методом выбора у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на шее [9].

В настоящее время все большее внимание уделяется операциям из мини-доступа либо с использованием эндоскопических и видеоассистированных методик. При этом боковой мини-доступ считается одним из наиболее эффективных, что доказано снижает время оперативного вмешательства [10]. При опросе членов Международного Общества Эндокринных Хирургов (IAES) в 2002 г. большая часть респондентов отметила, что прибегает к миниинвазивным вмешательствам на ПЩЖ [11].

Применение миниинвазивных методов является не столько косметологически выгодным (доступ около 2,5–3,0 см), сколько менее травматичным. Снижается интраоперационная травма тканей, а у врача появляется прямой доступ к ОЩЖ [12].

Основной объем операций производится под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких. В настоящее время имеются единичные сообщения о применении местной инфильтративной анестезии при паратиреоидэктомии (ПТЭ). Так, по данным George Garas, в Англии в 2015 г. данную методику при-

меняли лишь в одной клинике [13]. Использование местной анестезии при ПТЭ снижает послеоперационные риски и расширяет показания данной операции для групп пациентов с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, которые имеют высокие анестезиологические риски.

#### **Цель исследования**

Изучить результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза с использованием различных методик.

#### **Материалы и методы**

Участниками исследования являлись 200 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») в период с 2013 по 2015 гг. Медиана возраста пациентов составила 55,0 ( $Q_{25\%}$  – 50;  $Q_{75\%}$  – 61) года. Количество мужчин составило 17 человек (8,5 %), женщин — 183 (91,5 %). Клиническое исследование одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ».

Всем пациентам в предоперационном периоде проведен комплекс диагностических исследований, включающий анализ жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, исследование гормонального фона, общее и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, методы топической диагностики: УЗИ параситовидных желез, скинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, компьютерную томографию шеи и средостения.

Среди участников исследования 173 (86,5 %) проживали в городе, 27 (13,5 %) — в сельской местности. Подавляющее большинство проживали в Республике Беларусь, в том числе в Гомеле и Гомельской области — 96 (48,0 %), Могилёве и Могилёвской области — 54 (27,0 %), Бресте и Брестской области — 39 (19,5 %), Минске и Минской области — 6 (3,0 %), Витебске и Витебской области — 3 (1,5 %). 2 пациента (1,0 %) были гражданами Российской Федерации.

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

✓ группа 1 — пациенты, прооперированные с использованием стандартного доступа по Кохеру, с применением эндотрахеальной анестезии ( $n = 45$ );

✓ группа 2 — пациенты, прооперированные с использованием мини-доступа, с применением эндотрахеальной анестезии ( $n = 113$ );

✓ группа 3 — пациенты, прооперированные с использованием мини-доступа с применением местной инфильтративной анестезии по Вишневному ( $n = 42$ ).

При проведении частотного анализа между группами пациентов с различными видами оперативных вмешательств по частоте встречаемости сопутствующей патологии различий не выявлено.

Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону определяли с использованием теста Шапиро-Уилка. Так как большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и критерии. Для проведения анализа различий между несколькими независимыми группами по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Крускала-Уоллиса (H). Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Анализ различий в группах до и после лечения по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, проводили с использованием парного теста Вилкоксона (T, Z). Данные описательной статистики по количественным показателям представлены в виде медианы и квартилей — Me ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Всем пациентам была выполнена паратиреоидэктомия по поводу первичного гиперпаратиреоза. После проведенного лечения все они в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара на амбулаторный этап реабилитации.

Стандартным доступом Кохера были прооперированы 45 (22,5 %) пациентов, мини-доступом — 155 (77,5 %). Оперативное вмешательство под эндотрахеальным наркозом проводилось у 158 (79,0 %) участников исследования, под местной анестезией — у 42 (21,0 %). Данные о распределении участников в зависимости от вида оперативного вмешательства и анестезии представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов в зависимости от операционного доступа и вида анестезии

Доступ/анестезия	ЭТН	Местная анестезия
По Кохеру	$n = 45$ (22,5 %)	$n = 0$ (0 %)
Мини-доступ	$n = 113$ (56,5 %)	$n = 42$ (21,5 %)

Как видно из данных таблицы 1, местная анестезия не применялась при паратиреоидэктомии с использованием доступа по Кохеру, что связано с необходимостью двусторонней ревизии шеи и большим объемом оперативного вмешательства.

При паратиреоидэктомии в различных группах были использованы аспиратор-деструктор — в 14 (7,0 %) и видеоассистенция — в 9 (4,5 %) случаях. В группе пациентов, прооперированных из стандартного доступа по Кохеру, деструктор-аспиратор применялся в 4 (8,9 %) случаях; видеоассистенция не применялась в силу широкого операционного доступа, и возможности четкой ревизии под «контролем глаза». В группе пациентов, прооперированных из мини-

доступа с применением ЭТН, видеоассистенция применялась в 9 (8,0 %) случаях, а деструктор-аспиратор использовался в 7 (6,2 %) случаях. В группе пациентов, оперированных из мини-доступа с использованием местной анестезии, деструктор-аспиратор использовали у 4 (8,9 %) человек. Видеоассистированных вмешательств в данной группе пациентов не производилось.

В дооперационном периоде пациенты, которым производились различные виды оперативного вмешательства по поводу ПГПТ, не имели статистически значимых различий по возрасту, концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора и уровня паратгормона в сыворотке крови. Результаты расчетов представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Возраст и биохимические показатели в группах пациентов с ПГПТ до операции. Ме (Q 25 %; Q 75 %)

Показатель	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 113)	3-я группа (n = 42)	Н	р
Возраст, лет	53 (50; 61)	56 (50; 62)	53 (49; 60)	1,876	0,392
Са общ, ммоль/л	2,32 (2,2; 2,56)	2,38 (2,23; 2,54)	2,39 (2,22; 2,52)	0,485	0,785
Са <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,245 (1,13; 1,305)	1,2 (1,11; 1,25)	1,165 (1,11; 1,31)	3,163	0,206
Форсфор, ммоль/л	0,78 (0,64; 1,06)	0,93 (0,85; 1,03)	0,82 (0,79; 1,08)	0,693	0,707
ПТГ, пкмоль/мл	204,6 (127,2; 315,1)	169,3 (115,1; 260,9)	183,25 (126,1; 258,9)	1,601	0,449

По уровню гиперкальциемии в дооперационном периоде у абсолютного большинства пациентов (198 (99,0 %)) была диагностирована легкая степень (уровень ионизированного Са < 2,0 ммоль/л). У 2 (1 %) пациентов была выявлена тяжелая степень гиперкальциемии: 2,54 и 5,54 ммоль/л.

У пациентов с первичным гиперпаратиреозом наблюдали изолированное поражение

верхней правой паращитовидной железы в 14 (7,0 %) случаях, левой верхней — в 28 (14,0 %), правой нижней — в 80 (40,0 %), левой нижней — в 81 (40,5 %). В 4 случаях отмечалось сочетанное поражение паращитовидных желез. Распределение частот изолированных и сочетанных поражений паращитовидных желез в группе участников исследования представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Частота изолированных и сочетанных поражений паращитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Поражение паращитовидных желез*	Количество случаев
ЛН	79 (39,0 %)
ПН	79 (39,0 %)
ЛВ	26 (13,0 %)
ПВ	14 (7,0 %)
ЛН+ПН	2 (1,0 %)
ЛВ+ЛН	1 (0,5 %)
ПВ+ЛВ	1 (0,5 %)

Примечание. ЛН — левая нижняя ПЩЖ; ПН — правая нижняя ПЩЖ; ЛВ — левая верхняя ПЩЖ; ПВ — правая верхняя ПЩЖ

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, наибольшая частота встречаемости поражения паращитовидных желез приходится на нижнюю пару. Суммарно поражение данной пары встречается в 79 % всех случаев ПГПТ.

Поражение паращитовидных желез проявлялось гиперплазией в 30 (15,0 %) случаях и аденомой — в 170 (85,0 %) случаях. В структуре заболеваемости пациентов с аденомой в выборке участников исследования светлоклеточная форма встречалась у 93 (46,5 %) пациентов, из глав-

ных клеток — у 48 (24,0 %), трабекулярная — у 21 (10,5 %), фолликулярная — у 8 (4,0 %).

В зависимости от клинических проявлений ПГПТ были выделены следующие формы:

мягкая, висцеральная, костная и костно-висцеральная. Данные распределения пациентов в зависимости от формы клинических проявлений представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение пациентов с ПГПТ в зависимости от клинического проявления заболевания

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

При проведении анализа различий между группами пациентов не выявлено статистически значимых различий ( $H = 1,138$ ;  $p = 0,566$ ) по размерам железы, которые определяли интраоперационно. В группе пациентов, оперированных из

стандартного доступа по Кохеру, медиана размера железы составила 20 (15; 25) мм, из мини-доступа с применением ЭТН — 20 (15; 25) мм, из мини-доступа с применением местной инфильтративной анестезии — 20 (15; 25) мм (рисунок 1).

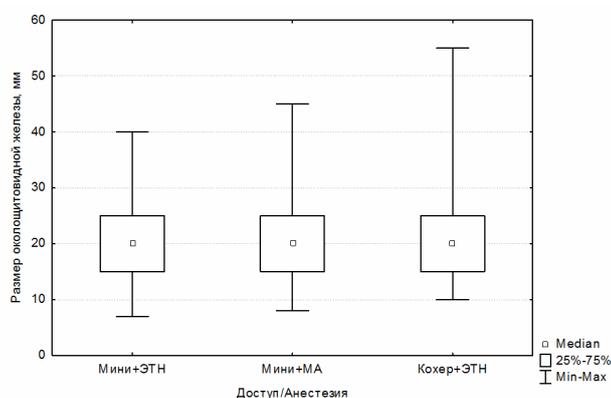


Рисунок 1 — Размер пораженных паращитовидных желез в различных группах исследования

При проведении анализа различий у пациентов с различными формами первичного ГПТ были выявлены статистически значимые ( $H = 10,691$ ;  $p = 0,014$ ) различия по размерам пораженной железы. У пациентов с висцеральной формой они были статистически значимо большими, чем у пациентов с мягкой формой ( $U = 746,5$ ;  $Z = 2,096$ ;  $p = 0,036$ ). У пациентов с костно-висцеральной формой размеры поражен-

ной железы были статистически значимо большими, чем у пациентов с костной ( $U = 1110,0$ ;  $Z = -2,267$ ;  $p = 0,023$ ) и мягкой ( $U = 1024,0$ ;  $Z = 2,789$ ;  $p = 0,005$ ) формами. Медиана размеров пораженной железы у пациентов с висцеральной формой первичного ГПТ составила 23 (15; 25) мм, с костной формой — 20 (15; 25) мм, с костно-вицесцеральной — 23 (19; 25) мм, мягкой — 20 (15; 23) мм (рисунок 2).

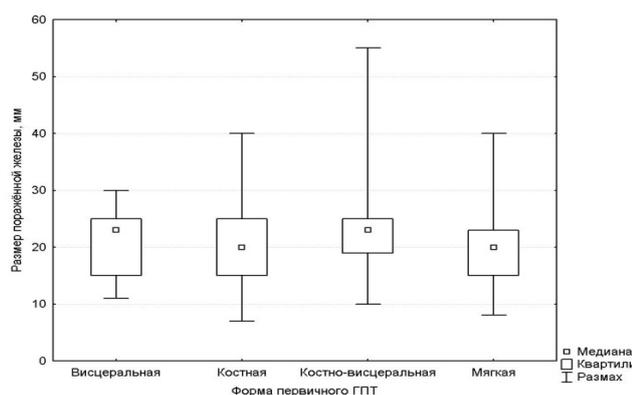


Рисунок 2 — Размер пораженных паращитовидных желез в зависимости от формы ПГПТ

Был проведен анализ различий между группами пациентов с различными видами паратиреоидэктомии в зависимости от доступа и характера анестезиологического пособия. По показателям

продолжительности операции, длительности пребывания в ОАРИТ и стационаре были выявлены статистически значимые различия. Результаты расчетов приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 — Показатели продолжительности операции, дней пребывания в ОАРИТ и стационаре пациентов с ПГПТ в зависимости от вида оперативного доступа при ПТЭ. Ме (Q 25 %; Q 75 %)

Показатель	Доступ по Кохеру (n = 45)	Мини-доступ (n = 155)	U	Z	p
Продолжительность операции	40 (35; 60)	30 (25; 40)	1795,5	-4,950	< 0,001
Дни пребывания в стационаре	8 (7; 9)	6 (5; 8)	2138,0	-3,948	< 0,001
Дни пребывания в ОАРИТ после операции	1 (1; 2)	0 (0; 1)	2315,0	-3,430	0,001

Таблица 6 — Показатели продолжительности операции, дней пребывания в ОАРИТ и стационаре пациентов с ПГПТ в зависимости от вида анестезиологического пособия при ПТЭ. Ме (Q 25 %; Q 75 %)

Показатель	ЭТН (n = 158)	МА (n = 42)	U	Z	p
Продолжительность операции	35 (25; 50)	25 (20; 30)	1490,0	-5,483	< 0,001
Дни пребывания в стационаре	7 (6; 9)	5 (4; 6)	851,5	-7,398	< 0,001
Дни пребывания в ОАРИТ после операции	1 (0; 2)	0 (0; 0)	903,0	-7,244	< 0,001

Был проведен анализ различий по показателям продолжительности операции, длительности пре-

бывания в стационаре и ОАРИТ среди всех исследуемых групп. Данные приведены в таблице 7.

Таблица 7 — Показатели продолжительности операции, дней пребывания в ОАРИТ и стационаре пациентов с ПГПТ в исследуемых группах. Ме (Q 25 %; Q 75 %)

Показатель	1-я группа (n = 45)	2-я группа (n = 113)	3-я группа (n = 42)	H	p
Продолжительность операции	40 (35;60)	30 (25;45)	25 (20;30)	43,54 6	< 0,001
Дни пребывания в стационаре	8 (7;9)	7 (6;9)	5 (4;6)	59,82 3	< 0,001
Дни пребывания в ОАРИТ после операции	1 (1;2)	1 (0;2)	0 (0;0)	61,97 2	< 0,001

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

При проведении анализа различий между группами пациентов с различными видами оперативных вмешательств по уровню ПТГ статистически значимых различий не выявлено ( $H = 3,040$ ;  $p = 0,219$ ). В группе пациентов, оперированных из стандартного доступа по Кохеру, медиана уровня ПТГ составила 67,3 (43; 133,9) пкмоль/мл, из мини-доступа с применением ЭТН — 57 (37,1; 87,6) пкмоль/мл, из мини-доступа с примени-

ем местной инфильтративной анестезии — 58,65 (39,5; 101,7) пкмоль/мл.

Уровень ПТГ до и после операции статистически значимо различался в 1-й ( $T = 1,0$ ;  $Z = 5,83$ ;  $p < 0,001$ ), 2-й ( $T = 8,0$ ;  $Z = 9,203$ ;  $p < 0,001$ ) и 3-й ( $T = 2,0$ ;  $Z = 5,620$ ;  $p < 0,001$ ) группах. Во всех случаях снижение уровня ПТГ произошло более чем на 50 % от исходного.

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

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

Сравнительный анализ показывает, что ни в одном случае после операции не отмечалось

полного нарушения подвижности голосовых складок. Подвижность одной из складок была ограничена у 3 (1,5 %) пациентов после двусторонней ревизии шеи при ПТЭ из доступа по Кохеру и у 1 (0,5 %) — после проведения селективной паратиреоидэктомии из мини-доступа с применением ЭТН. У пациентов 3-й группы данного осложнения не наблюдалось. При наблюдении пациентов в течение двух месяцев было отмечено полное восстановление подвижности голосовых складок во всех случаях.

В 20 случаях оперативное вмешательство заканчивалось оставлением дренажа в паратиреоидном пространстве. В 15 случаях дрени-

рованием заканчивалась ПТЭ с использованием доступа по Кохеру и в 5 случаях ПТЭ — у пациентов 2-й группы (рисунок 3).

Вне зависимости от методики хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде все пациенты получали обезболивающие препараты. Однако при проведении анализа различий пациенты 3-й группы статистически значимо нуждались в анальгезирующей терапии меньшее время по сравнению с другими группами ( $N = 98,1$ ;  $p < 0,001$ ). Средняя продолжительность назначения Sol. Analgini 50 % 2,0 в/м в 1-й группе пациентов составила 7 (6; 8) суток, во 2-й — 6 (5; 7) и в 3-й группе — 2 (2; 3) суток.

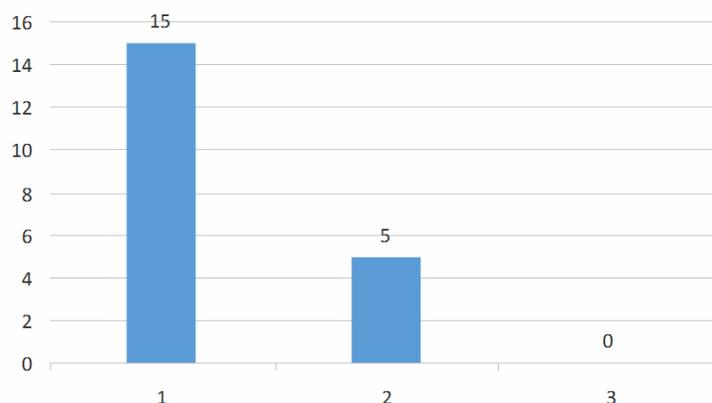


Рисунок 3 — Частота дренирования послеоперационной раны в группах исследования

### Выводы

1. При ПГПТ наиболее часто поражается нижняя пара паращитовидных желез.

2. В 99 % случаев у пациентов диагностировалась мягкая форма ПГПТ.

3. Использование мини-доступа при проведении ПТЭ, в том числе и под местной инфильтративной анестезией позволяет статистически значимо уменьшить продолжительность хирургического вмешательства.

4. Применение мини-доступа в сочетании с местной инфильтративной анестезией при проведении ПТЭ позволяет статистически значимо снизить количество послеоперационных койко-дней, а также исключить пребывание пациентов в условиях ОАРИТ.

5. В подавляющем большинстве случаев наиболее оптимальным является выполнение паратиреоидэктомии из мини-доступа, а её модификация с применением местной анестезии позволяет успешно дополнить арсенал известных хирургических вмешательств при ПГПТ.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фархутдинова, Л. М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения / Л. М. Фархутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — № 1. — С. 65–70.  
2. Никонова, Л. В. Гиперпаратиреоз. Часть I / Л. В. Никонова, В. Н. Волков, С. В. Тишковский // Журнал ГТМУ. — 2005. — № 3. — С. 12–16.

3. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 5. — С. 3–7.

4. The Diabetes audit and research in tay side Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register / A. D. Morris [et al.] // DARTS/MEMO Collaboration. Br med J. — 1997. — Vol. 315, № 3. — P. 524–528.

5. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe — report commissioned by Amgen / The Mattson Jack Group // Ref Type: Report. — 2003.

6. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза / И. И. Дедов [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2010. — № 1. — С. 13–18.

7. Bart, L. Primary Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism / L. Bart // Hospital physician. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 2–12.

8. Randolph, G. W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands / G. W. Randolph. — Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003. — P. 620.

9. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning md intraoperative parathyroid hormone monitoring / G. B. Thompson [et al.] // Arch.Surg. — 1999. — Vol. 134. — P. 699–705.

10. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / И. В. Слепцов [и др.] // Эндокринная хирургия. — 2012. — № 4. — С. 24–33.

11. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy / W. R. Sackett [et al.] // Arch Surg. — 2002. — Vol. 137. — P. 1055–1059.

12. Голохвастов, Н. Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз / Н.Н. Голохвастов. — СПб.: Гиппократ, 2003. — 134 с.

13. Is robotic parathyroidectomy a feasible and safe alternative to targetedopen parathyroidectomy for the treatment of primary hyperparathyroidism? / G. Garas [et al.] // International Journal of Surgery. — 2015. — Vol. 15 — P. 55–60.

---

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

---

УДК 616.65-006.6-008.94

**ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ СОДЕРЖАНИЯ ЯДРЫШЕК  
В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ КОЖИ С ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ,  
МОРФОЛОГИЕЙ И ПРОГНОЗОМ ОПУХОЛИ***В. С. Алексинский, В. А. Басинский***Гродненский государственный медицинский университет**

Изучена взаимосвязь количества ядрышек в меланоме кожи с исходом заболевания, пролиферативной активностью и морфологией опухоли. Установлено, что содержание ядрышек в меланоме является самостоятельным прогностическим показателем, а его повышение ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания.

Ключевые слова: меланома кожи, ядрышки, морфология, Ki67(MIB-1), прогноз.

**THE ASSESSMENT OF THE CONNECTION BETWEEN THE CONTENT  
OF NUCLEOLI IN SKIN MELANOMA CELLS AND THE PROLIFERATIVE ACTIVITY,  
MORPHOLOGY, AND PROGNOSIS OF TUMOR***V. S. Aleksinsky, V. A. Basinsky***Grodno State Medical University**

We have studied the connection between the number of nucleoli in skin melanoma and the disease outcomes, proliferative activity and morphology of the tumor. We have found that the number of nucleoli in melanoma is an independent prognostic parameter and its increase is associated with poor outcome of the disease.

Key words: skin melanoma, nucleoli, morphology, Ki-67(MIB-1), prognosis.

Оценка прогноза заболевания при меланоме кожи по-прежнему остается актуальной проблемой для исследователей. По данным ВОЗ [1], основными прогностическими критериями меланомы являются морфологические особенности опухоли, а также ее локализация на теле, пол и возраст пациента. Среди морфологических критериев важное значение имеют толщина меланомы по Breslow, стадия инвазивного роста по Кларку, уровень митотической активности, гистологический тип, изъязвление и лимфоваскулярная инвазия.

Однако целый ряд морфометрических показателей и их влияние на прогноз меланомы кожи остаются неучтенными, и, на наш взгляд, одними из наиболее перспективных в этом отношении могут являться показатели, характеризующие содержание ядрышек в опухоли, поскольку увеличение размера и количества ядрышек — отличительная особенность многих злокачественных опухолей. Например, увеличение ядрышек и повышение их количества является характерным морфологическим изменением при интраэпителиальной неоплазме и инвазивных аденокарциномах предстательной железы. При этом предполагается избыточная экспрессия онкогена MYC, участвующего в ядрышковой программе экспрессии генов в

эпителиальных клетках предстательной железы [2]. А выявление серебро-связывающих областей ядрышковых организаторов в опухолевых клетках плоскоклеточного рака полости рта и определение их количества считается полезным и недорогим диагностическим инструментом, поскольку повышение их числа ассоциировано с плохим прогнозом опухоли [3]. Сходные результаты были получены для рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких [4, 5].

Однако в доступных нам литературных источниках мы не обнаружили публикаций, посвященных исследованию взаимосвязи содержания ядрышек в клетках меланомы с прогнозом заболевания, в связи с чем оценка подобных показателей при меланоме кожи представляется нам актуальной.

**Цель исследования**

Оценить взаимосвязь количества ядрышек, определяемых на гистологических срезах меланомы кожи, с исходом заболевания, пролиферативной активностью и морфологией опухоли.

**Материал и методы**

Материалом для исследования послужили 65 меланом кожи, полученных при эксцизионной биопсии у пациентов Гродненской области с ретроспективно известными исходами течения опухолевого процесса, не подвергавшихся луче-

вой и химиотерапии. Медиана возраста пациентов составила 62 (51; 70) года, а медиана продолжительности жизни пациентов в послеоперационном периоде равнялась 38 (15; 90) месяцам (в скобках приведены нижний и верхний квартили).

Оценивались макроскопические параметры меланомы: большой и малый размеры, высота и степень пигментации (выражалась полуколичественно, в баллах).

Для морфологического и морфометрического исследования с парафиновых блоков получали гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Оценивались такие морфологические параметры меланомы, как стадия инвазивного роста по Кларку, толщина по Breslow (в мм), на основании которой определялась стадия pT согласно требованиям ВОЗ к TNM-классификации меланомы кожи [6], гистологический тип, отмечалось наличие вторичных изменений в опухоли (изъязвления и некрозы), выраженность перитуморозной лимфогистиоцитарной инфильтрации (ПТИ).

Морфометрическая оценка содержания ядрышек в меланоме заключалась в нахождении соотношения между количеством ядрышек и ядер в клетках паренхимы опухоли, а также в определении количества ядрышек, содержащихся в единице площади опухоли и опухолевой паренхимы.

Для нахождения баланса «ядрышко/ядро» в фоторедакторе «Adobe Photoshop CS3» на микрофотографиях гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, при помощи инструмента «count tool» подсчитывалось количество ядрышек и ядер, а затем находилось их соотношение, полученная цифра умножалась на 100 и округлялась до целых ( $n/N$ ). При помощи программы «Photom131» была рассчитана суммарная общая площадь опухоли и суммарная площадь опухолевой паренхимы во всех полученных полях зрения. Затем суммарное количество ядрышек в имеющихся полях зрения было разделено на площадь опухоли (показатель обозначен как  $n/t$ ) и площадь опухолевой паренхимы (показатель обозначен как  $n/t_p$ ).

Иммуногистохимическое окрашивание выполнено с использованием моноклональных мышинных антител к маркеру клеточной пролиферации KI-67(MIB-1) фирмы «DAKO» по следующей методике [7]: из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5 мкм, переносились на предметные стеклалаула ultra frost+; срезы в вертикальном положении высушивали 18 часов при комнатной температуре, далее помещали в термостат на 30 мин при температуре 60 °С. После этого проводилась депарфинация в ксилоле (в батарее из 3 емкостей по 3 минуты в каждой) и дегидратация в этиловом

спирте (в батарее из 3 емкостей в спиртах восходящей крепости по 3 мин в каждой). Предметные стекла со срезами переносились в цитратный буфер pH 6.0 и помещались в водяную баню при температуре 98 °С на 30 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3 % перекисью водорода. Первичные антитела наносились в стандартном разведении. Срезы инкубировались в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO» с диамибензидином. Затем срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином и заключали в канадский балзам. Проводились положительные и отрицательные контрольные реакции.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции микропрепараты были сфотографированы при помощи микроскопа «Axiostar» и цифровой камеры «Canon» (объектив  $\times 40$ , разрешение 1600 $\times$ 1200 пикселей). Количественной мерой экспрессии ядерного маркера KI-67(MIB-1) в опухолевых клетках был клеточный пролиферативный индекс (КПИ).

Определение клеточного пролиферативного индекса по экспрессии KI67 (MIB-1) проводилось путем нахождения процентной доли KI67-позитивных (то есть окрашенных в коричневый цвет) клеточных ядер в опухоли. При оценке клеточного пролиферативного индекса подсчет проводился для клеточной популяции, насчитывающей не менее тысячи клеток, если это позволял объем представленной на исследование опухоли, и не менее чем в двух случайных полях зрения. В случаях, когда площадь опухолевой ткани в срезах содержала менее тысячи клеток, подсчет проводился в максимальном количестве неперекрывающихся полей зрения.

Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет прикладных программ «Statistica», 10.0 согласно руководству О. Ю. Ребровой по работе с данным программным обеспечением [8].

Использовалась описательная статистика (Me (LQ; UQ) — медиана (верхний квартиль; нижний квартиль), M(SD) — среднее (стандартное отклонение)), построение гистограмм признаков. Поиск корреляционных связей между исследуемыми признаками проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена (связь считалась статистически значимой при уровне значимости  $p < 0,05$ ). Для сравнения множественных независимых групп использовался тест Краскела-Уоллиса и медианный тест, а для сравнения 2 независимых групп — тест Манна-Уитни (во всех случаях различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ).

Выживаемость оценивалась путем использования регрессионной модели Каплана-Мейера, ее сравнение в группах проводилось с помощью теста Гехана-Уилкоксона (различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

Данные описательной статистики показателей, характеризующих содержание ядрышек в клетках меланом исследуемой выборки, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика показателей содержания ядрышек в меланоме

Показатели опухоли	Min.	Max.	M	SD	Me	LQ	UQ
n/N	30	191	—	—	118	65	136
n/t, ядрышко/мкм <sup>2</sup>	0,05	1,1	0,5	0,3	—	—	—
n/t <sub>p</sub> , ядрышко/мкм <sup>2</sup>	0,05	1,1	0,5	0,3	—	—	—

При оценке гистограммы показателя n/N (рисунок 1) выявлено, что она представляет «двугорбый» тип с наличием «провала», центр которого приходится на значение, равное 110.

Это позволило разделить выборку пациентов на 2 группы: группу с высоким (больше 110) и низким (меньше 110) содержанием ядрышек в клетках опухоли.

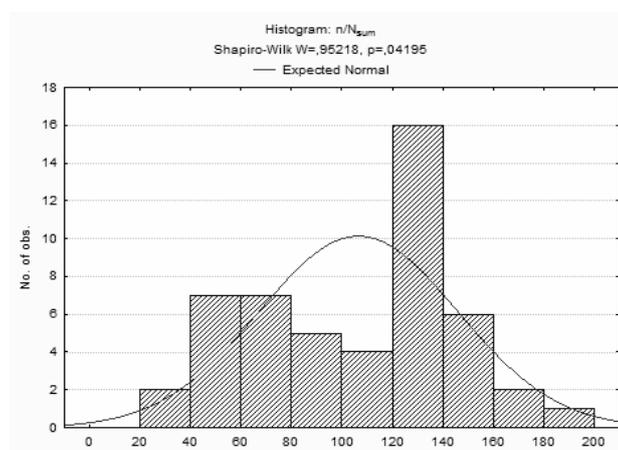


Рисунок 1 — Гистограмма показателя n/N

Показатель n/N не продемонстрировал связей с размерами и степенью пигментации опухоли (корреляционный тест Спирмена,  $p > 0,05$ ). Содержание ядрышек в единице площади меланомы было связано со степенью ее пигментации. В частности, показатели n/t и n/t<sub>p</sub> обратно коррелировали с содержанием пигмента:  $r_s = -0,37$ ,  $p = 0,01$  и  $r_s = -0,42$ ,  $p = 0,005$  соответственно, а в группе беспигментных меланом медиана содержания ядрышек в единице площади была выше, чем в группе пигмент-

ных опухолей (тест Манна-Уитни) (таблица 2). При этом следует отметить, что уровень значимости для показателя n/t при корреляционном анализе выше, чем для показателя n/t<sub>p</sub>, а при сравнении двух групп его уровень для показателя n/t теряет статистическую значимость, хотя и остается равным 0,05. Это указывает на то, что в данном случае стромальный компонент в анализе играет «балластную» роль, прямо не участвуя в найденных взаимосвязях.

Таблица 2 — Результаты сравнения содержания ядрышек в единице площади опухоли в группах пигментных и беспигментных меланом

Показатели опухоли	Me(LQ;HQ)		U	P
	беспигментные	пигментные		
n/t	0,53(0,36;0,75)	0,32(0,19;0,59)	145	0,05
n/t <sub>p</sub>	0,64(0,39;0,78)	0,34(0,19;0,62)	132,5	0,02

С размерами опухоли показатели n/t и n/t<sub>p</sub> не были связаны (тест Спирмена, во всех случаях  $p > 0,05$ ).

При оценке взаимосвязи исследуемых ядрышковых показателей с такими гистологическими параметрами опухоли, как толщина по-

Breslow и стадия инвазивного роста по Кларку и выраженность ПТИ выявлено, что показатели содержания ядрышек в единице площади опухоли в отличие от показателя  $n/N$  имели умеренную прямую корреляцию с толщиной опухоли по Breslow, ранжированной по стадиям pT ( $r_s = 0,33$ ,  $p = 0,02$  для  $n/t$  и  $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,03$  для  $n/t_p$ ). При этом ни один из этих показателей, равно как и показатель  $n/N$ , не был связан со стадией инвазивного роста по Кларку и выраженностью ПТИ (во всех случаях  $p > 0,05$ ). Различия между меланомами различных гистологических типов по значениям ядрышковых показателей отсутствовали (тест Краскела-Уоллиса и медианный тест,  $p > 0,05$  во всех случаях), аналогичные результаты получены при сравнении меланом с наличием вторичных изменений и без них (тест Манна-Уитни, во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Пролиферативная активность меланомы, оцененная по экспрессии KI67 (MIB-1), не обнаружила взаимосвязи с содержанием ядрышек в опухоли (корреляционный тест Спирмена, для всех ядрышковых показателей  $p > 0,05$ ). Данный факт может свидетельствовать в поль-

зу того, что формирование ядрышек в опухолевых клетках не имеет прямой связи с клеточной пролиферацией.

Безрецидивная продолжительность жизни пациентов после установки диагноза обратно коррелировала с пролиферативной активностью клеток меланомы, оцененной по экспрессии KI67 (MIB-1), а также уровнем содержания ядрышек в ядрах опухолевых клеток — показателем  $n/N$  (тест Спирмена,  $r_s = -0,33$ ,  $p = 0,037$  и  $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,01$  соответственно).

Также обнаружена связь экспрессии KI67 (MIB-1) и содержания ядрышек в ядрах опухолевых клеток у пациентов с 5-летней безрецидивной выживаемостью. В группе пациентов, имевших рецидивы либо умерших от меланомы в течение 5 лет после постановки диагноза, имелись статистически значимо более высокие уровни клеточной пролиферации, оцененной по маркеру KI67(MIB-1), и содержания ядрышек в клеточных ядрах опухоли (показатель  $n/N$ ), чем в группе пациентов, продемонстрировавших безрецидивную 5-летнюю выживаемость (тест Манна-Уитни) (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты сравнения КПИ и содержания ядрышек в опухоли ( $n/N$ ) в группах пациентов

Показатели опухоли	Me(LQ;HQ)		U	p
	5-летняя безрецидивная выживаемость			
	0	1		
КПИ	13,2(7;31,8)	6,6(1,8;13,9)	113,5	0,02
$n/N$	128(105;147)	97(70;128)	141	0,03

Пролиферативная активность опухоли, измеренная по экспрессии маркера KI67 (MIB-1), в группе с высокой выживаемостью была ниже в 2 раза, а содержание ядрышек в этой группе — примерно в 1,3 раза ниже.

При использовании же в качестве группирующей переменной содержание ядрышек в ядрах опухолевых клеток (показатель  $n/N$ , группы ранжировались в соответствии с выбранным на основании гистограммы значением пороговой точки) установлено, что пациенты, входившие в группу с показателем содержания ядрышек в ядрах клеток меланомы  $n/N$  меньшим 110, демонстрируют почти в 4 раза более высокую безрецидивную выживаемость (84 (38; 97) месяца), чем пациенты, показатель  $n/N$  которых более 110 (26 (15; 90) месяцев) (тест Манна-Уитни,  $U = 136,5$ ,  $p = 0,045$ ).

Идентичные результаты были получены при оценке безрецидивной выживаемости в аналогичных группах пациентов с использованием теста сравнения выживаемости в двух группах Гехана-Уилкоксона: имелось статистически значимое различие по срокам выживаемости пациентов в послеоперационном пе-

риоде в группах с показателем содержания ядрышек  $n/N$  меньше 110 и больше 110. В первой группе выживаемость была статистически значимо выше ( $p = 0,027$ ).

Здесь же следует отметить, что никаких взаимосвязей между показателями, характеризующими содержание ядрышек в единице площади опухоли, и выживаемостью пациентов не было выявлено (все использованные статистические тесты, во всех случаях  $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. Безрецидивная выживаемость пациентов в послеоперационном периоде обратно коррелировала с уровнем содержания ядрышек в ядрах опухолевых клеток (показателем  $n/N$ ), а также пролиферативной активностью клеток меланомы, оцененной по экспрессии KI67 (MIB-1). При этом содержание ядрышек в меланоме не обнаружило взаимосвязи с пролиферативной активностью опухоли, что позволяет отнести его к самостоятельным прогностическим показателям.

2. Пациенты, отнесенные к группе с содержанием ядрышек в ядрах клеток меланомы ( $n/N$ ) меньшим 110, имели более высокую безрецидивную выживаемость (медиана продол-

жительности жизни 84 (38; 97) месяца), чем пациенты, показатель n/N которых более 110 (медиана продолжительности жизни 26 (15; 90) месяцев).

3. Показатели содержания ядрышек в единице площади меланомы (n/t, n/t<sub>p</sub>) не зависят от размера опухоли, стадии инвазивного роста по Кларку, наличия вторичных изменений и выраженности перитуморозной лимфогистиоцитарной инфильтрации опухоли. Беспигментные меланомы характеризуются почти двукратным повышением содержания ядрышек в единице площади опухолевой паренхимы, в то время как показатель n/N не продемонстрировал связей с размерами и степенью пигментации опухоли.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Classification of Tumours. Pathology and Genetics Skin Tumours [Electronic resource] / WHO; eds.: P. E. LeBoit [et al.]. — Lyon: IARC press, 2006. — P. 64–66. — Mode of access: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/>. — Date of access: 25.01.2016.
2. Alterations in nucleolar structure and gene expression programs in prostatic neoplasia are driven by the MYC oncogene / C. M. Koh [et al.]. // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178, № 4. — P. 34–1824.
3. Hanemann, J. A. Histologic grading and nucleolar organizer regions in oral squamous cell carcinomas / J. A. Hanemann, M. Miyazawa, M. S. Souza // *J. Appl. Oral. Sci.* — 2011. — Vol. 19, № 3 — P. 5–280.
4. Winzer, K. J. Diagnostic Pathology: Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma [Electronic resource] / K. J. Winzer, J. Bellach, P. Hufnagel. — 2013. — Mode of access: <http://www.diagnostic-pathology.org/content/8/1/56>. — Date of access: 25.01.2016.
5. Argrophilic nucleolar organizer region in MIB-1 positive cells in non-small cell lung cancer: clinicopathological significance and survival / D. S. Kobayakov [et al.] // *Cancer Biol. Med.* — 2014. — Vol. 11, № 4. — P. 9–264.
6. Definitions of TNM // *AJCC. Cancer staging : Handbook / Am. Joint Comm. Cancer ; eds.: S. B. Edge [et al.].* — 7-th ed. — New York: Springer, 2010. — Part 6 (31): Skin. Melanoma of the Skin. — P. 407.
7. Гуревич, Л. Е. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности, воздействием на ткани, фиксированные формалином / Л. Е. Гуревич, В. А. Исаков // *Архив патологии.* — 1999. — № 2. — С. 48–50.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 28.01.2016

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 613.221+616-053.3

### ВСКАРМЛИВАНИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

*А. А. Козловский, Д. А. Козловский, И. А. Козловская*

Гомельский государственный медицинский университет

Статья посвящена проблеме организации питания детей первого года жизни. Рассмотрены преимущества естественного вскармливания детей. Указаны различия материнского и коровьего молока, из которого производится большинство молочных смесей. По результатам медико-социологического анкетирования выявлены существенные нарушения сроков введения прикормов и их последовательности, что в последующем может привести к росту заболеваний пищеварительной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем. Показана необходимость проведения комплекса мероприятий, способствующих повышению грамотности медицинского персонала и родителей по вопросам рационального вскармливания детей первого года жизни.

**Ключевые слова:** анкетирование, материнское молоко, естественное вскармливание, искусственное вскармливание, адаптированные молочные смеси, прикормы.

### FEEDING OF INFANTS DURING THEIR FIRST YEAR OF LIFE: PROBLEMS AND WAYS OF THEIR SOLUTION

*A. A. Kozlovsky, D. A. Kozlovsky, I. A. Kozlovskaya*

Gomel State Medical University

The article deals with the problem of the organization of nutrition of one-year-old infants. It considers the advantages of breastfeeding of infants and enumerates the differences between breast milk and cow's milk, which is used for production of most of milk formulae. The results of medical and social questionnaire surveys have revealed considerable violations of terms of introduction of supplemental feeding and its succession, which can increase the incidence of illnesses of digestive, endocrine, cardiovascular and other systems. A complex of measures promoting the competence of medical personnel and parents in questions of rational feeding of infants during their first year of life is needed.

**Key words:** questionnaire survey, breast milk, breastfeeding, artificial feeding, adapted milk formulae, supplemental feeding.

Питание является одним из важнейших факторов, характеризующих степень адаптации ребенка к внешнему миру и определяющих возможности роста и развития детского организма. От соответствия питания потребностям детского организма зависит состояние иммунологической резистентности, способность преодоления стрессорных ситуаций, темпы физического и психического развития, поэтому первый год жизни ребенка считается периодом критически высокой чувствительности к нарушениям питания.

В настоящее время продолжаются споры о преимуществах и недостатках естественного вскармливания, о возможном выборе для матери кормить ребенка грудным молоком или искусственной смесью. Однако все же необходимо помнить о том, что именно грудное молоко является идеальным продуктом питания для ребенка первого года жизни, несмотря на то что современные технологии приготовления молочных смесей для искусственного вскармливания самые высокие.

Согласно мировому опыту, практически 96–98 % женщин могут кормить младенцев грудным молоком — самым ценным и незаменимым продуктом питания детей первых месяцев жизни, идеально приспособленным для ребенка [1]. Естественное вскармливание имеет ряд преимуществ перед другими видами вскармливания детей в первый год жизни [2]:

- грудное молоко имеет оптимальный состав по количеству и качеству белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ, который необходим для обеспечения интенсивного роста ребенка при незрелой системе органов пищеварения;

- с грудным молоком ребенку передаются уникальные факторы защиты от бактериальных и вирусных инфекций;

- материнское молоко предупреждает возникновение аллергии у ребенка, так как обладает низким сенсибилизирующим действием, способствует формированию иммунологической толерантности к антигенам пищевых продуктов, употребляемых матерью;

- широкий комплекс гормонов и других биологически активных веществ, поступающих к ребенку с женским молоком, осуществляет управление ростом, развитием и тканевой дифференцировкой;

- обеспечивается правильное анатомическое формирование прикуса у ребенка, мозгового отдела черепа, аппарата звуковоспроизведения вследствие возникновения в ходе сосания ребенком груди матери усилий и напряжений, наиболее адекватно регулирующих эти процессы;

- грудное молоко обеспечивает преобладание в биоценозе кишечника бактерий, благоприятно влияющих на становление микрофлоры кишечника;

- формируется тесная психоэмоциональная связь ребенка с кормящей матерью в процессе длительного физического и эмоционального контакта в ходе кормления грудью;

- молоко матери всегда имеет оптимальную температуру, доступно и готово к употреблению;

- раннее прикладывание ребенка к груди вызывает сокращение матки у женщины, останавливает кровотечение, уменьшает боль;

- регулярное кормление ребенка грудным молоком задерживает созревание яйцеклетки, препятствует возникновению новой беременности;

- материнское молоко значительно дешевле заменителей.

По данным ВОЗ, кормление ребенка грудным молоком на протяжении первых 4 месяцев жизни значительно снижает риск многих заболеваний, например, лейкемии — на 22 %, инфекций нижних дыхательных путей и неспецифического энтероколита — до 77 % [3].

Преимущество естественного вскармливания не вызывает никаких сомнений, но, к сожалению, распространенность грудного вскармливания остается низкой, составляя среди детей к 4 месяцам жизни от 30 до 50 % (по данным разных регионов) [4]. По данным Г. Н. Сперанского, в 1926 г. грудное молоко до одного года получали 98,1 % детей, на искусственном вскармливании находились лишь 1,9 % младенцев [5]. В последующие годы отмечалось постепенное снижение уровня естественного вскармливания. В 90-е годы средняя продолжительность грудного вскармливания в крупных промышленных центрах составляла лишь 3,4–4,2 месяца [6].

Основной причиной такого положения является отсутствие у женщин доминанты грудного вскармливания. Вторая причина — недооценка естественного вскармливания врачами и другими медицинскими работниками, которые должны были бы занимать самую активную позицию в поддержку грудного вскармливания.

#### **Цель работы**

Оценить характер питания детей первого года жизни, проживающих в Гомельской области, и предложить мероприятия, способствующие повышению грамотности медицинского персонала и родителей по вопросам рационального вскармливания детей первого года жизни.

#### **Материалы и методы**

Проведен медико-социологический опрос 300 женщин, имеющих детей в возрасте от 12 до 36 месяцев. Среди детей было 159 мальчиков и 141 девочка (53 и 47 % соответственно). Анкета содержала более 50 вопросов, разделенных на 5 блоков: социальная характеристика семьи, акушерский анамнез матери, состояние здоровья и характер вскармливания ребенка на первом году жизни, источники информа-

ции матери по вопросам грудного вскармливания. Исследование осуществлялось на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская детская поликлиника» и учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница».

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 7.0. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических величин (M) и среднеквадратичных отклонений (m). Значение  $p < 0,05$  считалось надежной границей статистической значимости [7].

#### Результаты и их обсуждение

Длительность исключительно грудного вскармливания, рекомендуемая ВОЗ, составляет 6 месяцев [8]. Отечественные врачи-педиатры советуют исключительно грудное кормление до 4–5 месяцев с учетом здоровья ребенка и питания матери. Оценка длительности естественного вскармливания показала, что средняя ее продолжительность составляла  $8,38 \pm 0,21$  месяца. В возрасте до 4 месяцев и более на грудном вскармливании находилось 162 (54 %) ребенка, из них в течение первого года жизни — 21 (7 %) ребенок, более 12 месяцев — 57 (19 %) детей. На смешанном вскармливании находился 91 (30,3 %) ребенок, на искусственном — 47 (15,7 %) детей. Абсолютное большинство матерей (96 %) применяли для кормления детей до одного года стандартные адаптированные молочные смеси на основе коровьего молока. Для вскармливания детей первого года жизни наиболее часто использовались молочные смеси компании «Беллакт» (52,7 %) и компании

«Нестле» (34,4 %). Молочные смеси других компаний назначались лишь в 12,9 % случаев. 12 (4 %) матерей в качестве продуктов питания использовали цельное или разведенное коровье/козье молоко.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что 159 (53 %) детей родились от первых срочных родов, от второй и последующих беременностей — 141 (47 %) ребенок. У 138 (46 %) женщин отмечалось патологическое течение беременности, у 105 (35 %) — патологическое течение родов. 12 (4 %) новорожденных родились преждевременно. Масса тела новорожденных при рождении составила  $3328 \pm 34,14$  г, длина тела —  $53,32 \pm 0,43$  см.

У 102 (34 %) детей наблюдались проявления различных аллергических заболеваний, причем у детей, находящихся на искусственном вскармливании, чаще, чем на естественном: 54 (52,9 %) и 48 (47,1 %) соответственно ( $p > 0,01$ ). Несмотря на рекомендации врача-педиатра, детям первого года жизни предлагались недопустимые по возрасту продукты питания: сгущенное молоко, шоколад, цитрусовые.

Проблемы выбора сроков и наименования прикорма наиболее актуальны в настоящее время в связи с широким ассортиментом продуктов прикорма промышленного производства, представленных на белорусском рынке и рекомендуемых к использованию на первом году жизни (овощные, мясные, рыбные, фруктовые пюре, молочные и безмолочные каши, фруктовые соки и др.) [2, 9].

Средние сроки введения прикормов, своевременность их введения в рацион ребенка первого года жизни представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сроки и своевременность введения прикормов детям первого года жизни

Наименование прикорма	Сроки введения прикорма, мес.	Своевременность введения прикорма, абс. (%)
Каша	$6,56 \pm 0,44$	108 (36,0)
Овощное пюре	$5,51 \pm 0,32$	153 (51,0)
Мясное пюре	$8,15 \pm 0,65$	81 (27,0)
Фруктовый сок	$6,05 \pm 0,31$	48 (16,0)
Фруктовое пюре	$6,98 \pm 0,69$	84 (28,0)
Желток	$4,51 \pm 0,28$	72 (24,0)
Последующая смесь	$3,14 \pm 0,35$	186 (62,0)

Как видно из данных, приведенных в таблице, большинство родителей несвоевременно вводят тот или иной прикорм своему ребенку, что негативно отражается на состоянии здоровья детей. Слишком раннее знакомство с продуктами прикорма может вызвать возникновение аллергических реакций и развитие пищевой непереносимости, дисбиоза кишечника, синдрома мальабсорбции, нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта. В последующем такие дети составляют группу

риска по развитию хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. При позднем введении прикорма у ребенка постепенно угасает интерес к новым продуктам, страдает его познавательная активность, вовремя не формируются навыки жевания и глотания более плотной пищи. К тому же ценность и насыщенность женского молока после 5 месяцев снижается, оно уже не обеспечивает всех потребностей малыша в питательных веществах, витаминах и микроэлементах. Это, в

свою очередь, может привести к замедлению физического и нервно-психического развития ребенка, формированию анемии, дефициту витаминов и микроэлементов [10].

При решении такого важного вопроса, как сроки введения первого прикорма, нельзя ориентироваться только на рекомендации, указанные на баночках с детским питанием, необходимо выполнять рекомендации врача-педиатра.

Таблица 3 — Частота функциональных расстройств пищеварения у детей первого года жизни

Вид функционального расстройства пищеварения	Количество детей	
	абс.	%
Кишечная колика	174	58
Функциональный запор	81	27
Функциональное срыгивание	156	52

Кишечная колика в 1,2 раза чаще встречалась у детей, находившихся на естественном вскармливании, что скорее всего связано с нерациональным питанием кормящей матери. Более высокая частота функционального запора (в 1,7 раза) и функционального срыгивания (в 1,3 раза) отмечалась у детей, находящихся на искусственном вскармливании, что может быть связано с неправильным выбором молочной адаптированной смеси. При функциональных расстройствах пищеварения адекватная состоянию ребенка адаптированная смесь назначалась только в 15 (4 %) случаях.

В настоящее время цельное коровье молоко, кефир не рекомендуются детям первого года жизни, вместо них показано назначение последующих смесей [12, 13]. Однако, согласно проведенному исследованию, только 132 (44 %) родителя выполнили рекомендации медицинских работников.

Творог в рацион гармонично развивающихся детей первого года жизни не вводится и рекомендуется только при наличии дефицита белка [13, 14]. Однако и данная рекомендация ВОЗ выполнялась только у 54 (18 %) детей.

Одной из выявленных грубейших ошибок являлся перевод 33 (11 %) детей первого года жизни на общий стол. Родители давали детям щи, борщ, огурцы, помидоры, запеканку, вареники, конфеты, зефир.

Продолжительность естественного вскармливания и сроки введения прикормов, как правило, зависят от степени и источников информированности матерей. Наиболее распространенными источниками информации по вопросам питания детей первого года жизни являются медицинские работники и сеть Интернет — по 62 %. Часть родителей получают информацию из книг и журналов (48 %), от знакомых (21 %), из телевизионных передач (18 %). Советами уча-

Высокая распространенность и широкий диапазон проявлений функциональных расстройств пищеварения (кишечная колика, функциональный запор, функциональное срыгивание) у детей первого года жизни связаны не только с анатомо-физиологическими особенностями детского организма, но и с ранним введением прикорма [11]. Функциональные расстройства пищеварения установлены у 186 (62 %) детей (таблица 3).

сткового врача-педиатра по вопросам питания ребенка удовлетворены 207 (69 %) родителей.

#### Выводы

Относительно недостаточный уровень удовлетворенности советами участкового врача-педиатра по диетологии, устаревшие и неверные источники информирования родителей о рациональном вскармливании детей в первый год жизни приводят к раннему переводу детей на смешанное и искусственное вскармливание, неправильным срокам введения прикормов, что способствует росту функциональных расстройств питания и формирует в последующем группу риска по развитию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, обмена веществ и др. В связи с вышеизложенным считаем целесообразным:

1. Организовать обучающие семинары по вопросам питания здорового и больного ребенка для врачей-педиатров, врачей общей практики, среднего медицинского персонала г. Гомеля и Гомельской области.

2. В детских поликлиниках шире представлять наглядную информацию для родителей (стенды, санбюллетени, брошюры, памятки и др.) по вопросам питания детей первого года жизни.

3. Рассмотреть вопрос об организации «Школы молодых родителей» при детских поликлиниках с освещением проблем детского питания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горячева, О. А. Особенности питания ребенка первого года жизни / О. А. Горячева // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 25. — С. 1672–1676.
2. Козловский, А. А. Современные подходы к питанию детей первого года жизни / А. А. Козловский // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 4. — С. 21–26.
3. Клиническая диетология детского возраста / под ред. Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо. — М.: Медицинское информационное агентство, 2015. — 720 с.
4. Васильева, О. А. Характеристика питания детей раннего возраста в крупном промышленном центре и пути его совершенствования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2002. — 27 с.

5. Корнилова, Г. М. Роль медицинских учреждений в поддержке грудного вскармливания / Г. М. Корнилова, Л. Н. Заболотная, Л. З. Сафина // Практическая медицина. — 2010. — № 6. — С. 118–120.
6. Нетребенко, О. К. Современные проблемы вскармливания детей грудного и раннего возраста (к дискуссии по данному вопросу) / О. К. Нетребенко // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 63–64.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
8. Абольян, Л. В. Длительность грудного вскармливания младенцев, наблюдавшихся в детских поликлиниках, имеющих и не имеющих звания ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» / Л. В. Абольян, С. В. Новикова, А. В. Дерю // Педиатрия. — 2015. — Т. 94, № 5. — С. 89–95.
9. Гордеева, Е. А. Прикорм: каши и мясо в питании ребенка первого года жизни / Е. А. Гордеева, Т. Н. Сорвачева // Лечащий врач. — 2007. — № 7. — С. 73–76.
10. Региональные и этнические особенности вскармливания и состояния здоровья детей / В. Л. Грицинская [et al.] // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 5. — С. 51–54.
11. Козловский, А. А. Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста: диетическая коррекция / А. А. Козловский. — Минск: Витпостер, 2014. — 28 с.
12. Характер питания детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма / А. К. Батулин [и др.] // Педиатрия. — 2009. — № 6. — С. 77–83.
13. Хмелевская, И. Г. Питание здорового и больного ребенка / И. Г. Хмелевская. — Курск: КГМУ, 2013. — 132 с.
14. Козловский, А. А. Питание детей первого года жизни / А. А. Козловский. — Минск: Дивимедиа, 2013. — 32 с.

Поступила 08.04.2016

УДК 616.21-006.6<<1998-2012>>(476.2)

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЛОР-ОРГАНОВ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ЗАБОЛЕВШИХ В 1998–2012 ГГ.

С. А. Иванов<sup>1</sup>, И. Д. Шляга<sup>1</sup>, Г. Л. Грабарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель:** проанализировать структуру заболевших злокачественными опухолями ЛОР-органов в динамике за 1998–2012 гг. в Гомельской области.

**Материал и методы.** Проанализированы абсолютные числа заболевших раком следующих локализаций: гортани, ротоглотки, гортаноглотки, носоглотки, околоносовых пазух, полости носа и среднего уха. Пациенты были распределены по полу и возрасту, по стадиям опухоли.

**Результаты.** Наиболее частые локализации опухолей ЛОР-органов: рак гортани — 40 %, рак гортаноглотки — 27 %, рак ротоглотки — 24 % (2010–2012 гг.). Динамика по локализациям: стабильное число заболевших раком гортани, носоглотки, околоносовых пазух, полости носа и среднего уха, возрастание числа заболевших раком ротоглотки и гортаноглотки. Отмечается увеличение доли пациентов в возрасте 50–64 года. Более половины случаев рака ротоглотки, гортаноглотки, носоглотки, околоносовых пазух, полости носа и среднего уха выявляются в III–IV стадиях.

**Заключение.** Ежегодное число пациентов с опухолями ЛОР-органов в Гомельской области составляет более 200 человек и возрастает за счет заболевших раком ротоглотки и гортаноглотки. Более 90 % заболевших — мужчины, более половины из них находятся в трудоспособном возрасте. Несвоевременное выявление опухолей ЛОР-органов в регионе остается серьезной проблемой.

Ключевые слова: злокачественные опухоли ЛОР-органов, абсолютное число заболевших.

## MALIGNANT TUMORS OF ENT ORGANS IN GOMEL REGION: DESCRIPTION OF THE PATIENT COHORT OVER 1998-2012

S. A. Ivanov<sup>1</sup>, I. D. Shlyaga<sup>1</sup>, G. L. Grabareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center

**Objective:** to analyze the distribution of the cohort of patients with malignant tumors of ENT organs in Gomel region over 1998–2012.

**Material and methods.** We analyzed the absolute case numbers of cancer of the larynx, oropharynx, hypopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses. The patients were grouped in accordance with sex, age, and tumor stage.

**Results.** The most common sites of ENT tumor were: the larynx — 40 %, the hypopharynx — 27 %, the oropharynx — 24 % (2010–2012). The dynamics of the sites: stable number of patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer and cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, increase in the number of patients with oropharyngeal and laryngopharyngeal cancer. The ratio of 50–64 year-old patients increased. More than half of the cases of cancer of the oropharynx, laryngopharynx, nasopharynx, nasal cavity and paranasal sinuses are detected at III–IV tumor stage.

**Conclusion.** The annual number of patients with tumors of ENT organs in Gomel region is more than 200 and is increasing due to the cases of oropharyngeal and laryngopharyngeal cancer. More than 90 % of the patients are men of the employable age. Early diagnosis of tumors of ENT organs stays a topical issue in the region.

**Key words:** malignant tumors of ENT organs, absolute number of patients.

Опухоли ЛОР-органов объединяют новообразования различного гистологического типа, локализующиеся на слизистой оболочке носовой полости, глотки, гортани, околоносовых пазух, полости носа и среднего уха [1, 2]. Наиболее частая гистологическая форма — плоскоклеточный рак [1–4]. При наличии несомненных сходств новообразования ЛОР-органов характеризуются различной заболеваемостью, гендерной дифференциацией, возрастным распределением заболевших, смертностью. В настоящее время эти заболевания рассматриваются, как правило, в рамках проблемы опухолей головы и шеи (ОГШ) совместно с новообразованиями челюстно-лицевой области, порой с включением и других локализаций [1–4]. Далеко не все регионы постсоветского пространства имеют обособленную службу онкологии головы и шеи, а клиники челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии функционируют раздельно. Поэтому представляет интерес анализ распространенности злокачественных новообразований (ЗНО), подотчетных ЛОР-специалистам.

Заболеваемость ЗНО ЛОР-органов проанализирована в различных статистических обзорах [3–6]. Общие закономерности в мире таковы. Рак гортани и рак ротоглотки встречаются чаще всего. Распространенность ЗНО ЛОР-органов имеет географическую зависимость. Динамика показателей заболеваемости по каждой из локализаций рака отличается. Половая дифференциация более выражена при раке гортани и гортаноглотки (мужчины заболевают в 10 и более раз чаще женщин), это отношение при раке носоглотки и ротоглотки обычно не превышает 10:1. Ниже представлена краткая характеристика эпидемиологической обстановки в Беларуси.

Заболеваемость раком гортани в Беларуси в настоящее время составляет около 9 случаев на 100 тыс. населения в год у мужчин, 0,2 — у женщин. Это одни из наиболее высоких показателей среди европейских стран (данные [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)). В 1970–1995 гг. в нашей стране наблюдался рост заболеваемости, после чего уровень стабилизировался [5, 8]. Мужчины заболевают чаще женщин в 30–50 раз. Заболеваемость наиболее высока в возрастных группах 60–69 лет [5, 8]. Около половины пациентов к моменту установления диагноза имеют I–II стадию рака гортани, этот показатель возрос за последние 20 лет [5].

Данные по раку ротоглотки, раку гортаноглотки, раку носоглотки в большинстве источников объединены с новообразованиями полости рта, что затрудняет анализ [3–6]. Рак гортаноглотки считается относительно редкой опухолью, более распространен в странах Центральной и Восточной Европы [9]. Стандарти-

зованные показатели заболеваемости в Беларуси в настоящее время находятся на уровне около 4,5 случаев на 100 тыс. населения в год для мужчин, менее 0,1 — для женщин. Отмечается рост заболеваемости в течение последних 8–10 лет. Мужчины заболевают чаще женщин в 50 и более раз. Заболеваемость более высока в возрастных группах 55–70 лет. Около 70–80 % пациентов имеют III–IV стадию опухоли [9, 10].

Стандартизованная заболеваемость раком ротоглотки в Беларуси составляет около 4,2 случаев на 100 тыс. населения в год для мужчин, около 0,1 — для женщин, уровень медленно возрастает. Эти значения ниже, чем в большинстве европейских стран (данные [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)). Отношение заболевших мужчин и женщин составляет около 40:1. В Беларуси чаще заболевают лица 55–65-летнего возраста. В Северной Америке и Европе половая дифференциация выражена значительно меньше, а также отмечается увеличение пропорции заболевших раком ротоглотки в возрасте менее 45 лет. Повсеместно около 60 % ЗНО ротоглотки выявляют в III–IV стадии [1, 3, 4, 7, 10, 11].

Рак носоглотки более распространен в Юго-Восточной Азии и редко встречается в Беларуси [1–4, 10, 12]. Заболеваемость раком носоглотки, полости носа, околоносовых пазух и среднего уха в Беларуси не превышает 0,5 случаев на 100 тыс. населения в год и стабильна в динамике [5, 13].

Перечисленные данные дискриптивного эпидемиологического анализа основаны на стандартизованных показателях, которые нивелируют демографическую обстановку в регионе. Однако для планирования диагностических и лечебных ресурсов в практической медицине не менее важны такие сведения, как фактическое абсолютное число, поло-возрастная структура заболевших, распределение по стадиям. Поскольку демографическая обстановка в Гомельской области существенно отличается от мировой, анализ подобного рода имеет прикладное значение для онкологов и оториноларингологов региона.

#### **Цель работы**

Проанализировать структуру заболевших ЗНО ЛОР-органов в динамике за 1998–2012 гг. в Гомельской области. Выявить тенденции абсолютного числа заболевших каждой из локализаций, особенности распределения по полу и возрасту, стадиям опухоли.

#### **Материал и методы**

Исследованы следующие показатели: абсолютные числа заболевших (АЧЗ) в Гомельской области в период 1998–2012 гг. по следующим локализациям: рак гортани (РГ), рак ротоглотки (РРГ), рак носоглотки (РНГ), рак гортаноглотки (РГГ), околоносовых пазух, по-

лости носа и среднего уха; распределение заболевших по полу и возрасту, по стадиям опухоли. Источники информации: статистические данные обязательного учета случаев ЗНО, в том числе абсолютные числа ежегодно (1998–2012 гг.) регистрируемых случаев заболеваний с разделением по полу и возрасту пациентов на момент установления диагноза. Для нивелирования случайных различий при оценке динамики показателей использовано выравнивание показателей методом скользящей средней с интервалом в 3 года.

**Результаты и обсуждение**

АЧЗ опухолями ЛОР-органов в Гомельской области в течение 1998–2012 гг. характе-

ризовалось медленным возрастанием особенно в 2009–2012 гг. (рисунок 1). Общее количество пациентов находилось в пределах 190–200 в 1998–2009 гг., а в последующие годы — 205–225. Во все годы мониторинга большинство составляли лица мужского пола — 176–213 пациентов, динамика их числа полностью совпадает с графиком для обоих полов. Количество женщин не превышало 15 и было относительно стабильным. Отношение мужчин и женщин (ОМЖ) составляло 11–13:1 в 1998–2008 гг., затем возросло до 18–19:1. Таким образом, динамика АЧЗ ЗНО ЛОР-органов определяется показателями мужского контингента.

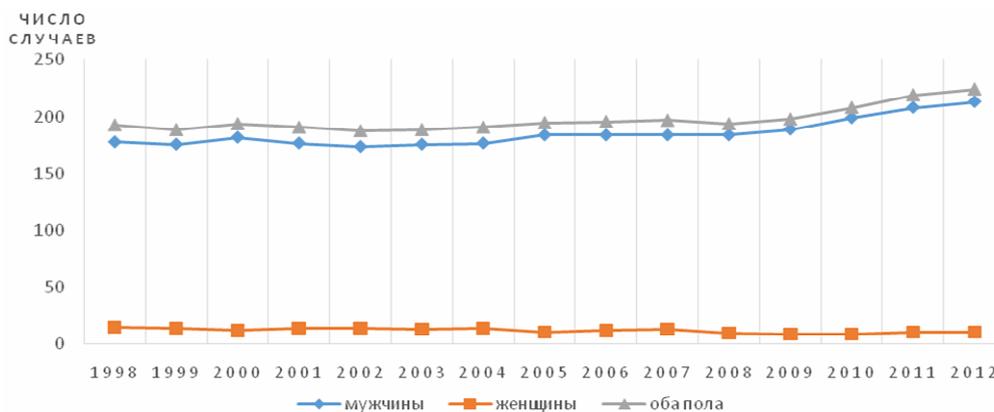


Рисунок 1 — Ежегодное АЧЗ опухолями ЛОР-органов

В то же время АЧЗ ЗНО всех локализаций в области увеличилось с 5559 до 6835. Это привело к снижению пропорции заболевших ЗНО ЛОР-органов в структуре всех онкозаболеваний с 3,5 % в 1998–2000 гг. до 3,1 % в 2010–2012 гг. А доля опухолей этих локализаций среди онкопатологии у мужчин практически не изменилась: 6,4 % в начале 15-летнего периода и 6,3 % в его конце. Далее представлена характеристика отдельных локализаций по следующим параметрам: динамика ежегодного АЧЗ, распределение пациентов по полу, возрастным группам, стадиям заболевания.

**Рак гортани.** Количество впервые выявленных случаев РГ в Гомельской области на протяжении 1998–2012 гг. имело тенденцию к медленному снижению (рисунок 2). В первые пять лет периода исследования АЧЗ превышало 95, в последние пять лет — не более 90. Во все годы мониторинга число заболевших женщин было 5 и менее. ОМЖ при РГ весьма выражено, в Гомельской области оно составляет около 30:1. Эпидемиологическая обстановка по РГ в регионе определяется практически только «мужскими» показателями.

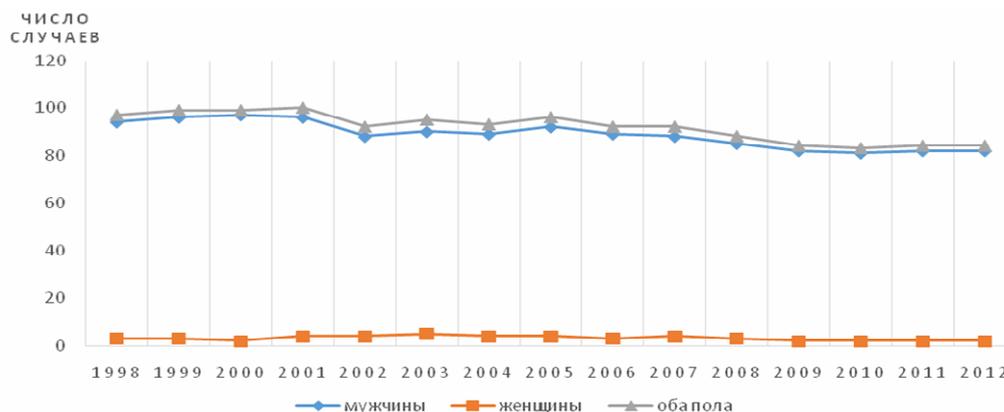


Рисунок 2 — Ежегодное АЧЗ раком гортани

Отмечено уменьшение количества заболевших в возрастных группах 45–49 и 65–69 лет и увеличение в группе 55–59 лет (рисунок 3).

В последние 3 года исследования лица моложе 64 лет составили 67,6 % всей когорты пациентов.

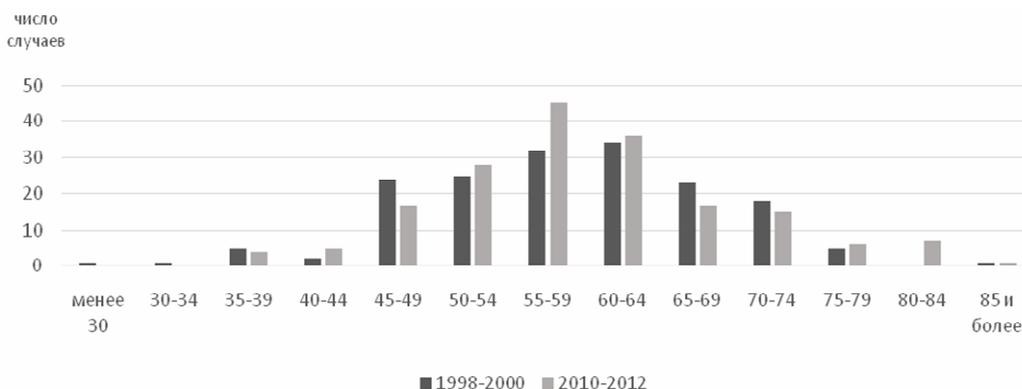


Рисунок 3 — Распределение заболевших РГ по возрастным группам

В течение исследуемого периода отмечается значительное увеличение доли пациентов с I–II стадией РГ и снижение числа лиц с III–IV стадией заболевания. В 2010–2012 гг. более половины (55,5 %) заболевших имели I–II стадию, тогда как в первые три года мониторинга они составляли 34,7 %. При этом все же следует учитывать издержки клинического определения стадии по сравнению с pTNM.

Практическое значение этих показателей состоит в следующем. Во-первых, мужчины моложе 65 лет являются активными в социальном и трудовом отношении. Они порой склонны мотивировать альтернативный выбор метода лечения желанием избежать функциональных нарушений в ущерб радикализму.

Во-вторых, увеличивается длительность жизни после успешного излечения. Это приводит к риску развития других опухолей и отдаленных последствий лечения, а значит, повышает ответственность специалистов при диспансерном наблюдении и значение реабилитации излеченных.

*Рак ротоглотки.* Ротоглотка включает такие анатомические части, как небная миндалина, задняя и боковая стенки ротоглотки, основание языка, мы приводим суммарные данные по этим локализациям. АЧЗ РРГ в Гомельской области в 1998–2004 гг. было относительно стабильным — 35–39 заболевших (рисунок 5). С 2005 до 2012 г. показатели возросли до 53 заболевших.

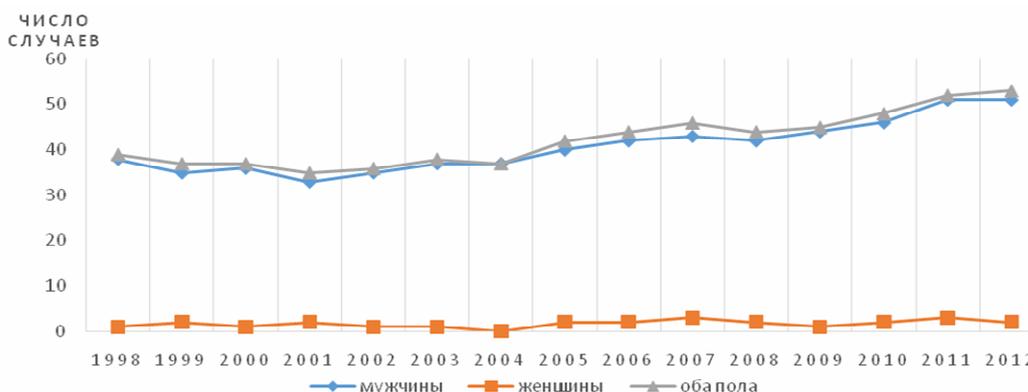


Рисунок 4 — Ежегодное АЧЗ раком ротоглотки

Отмечается абсолютное преобладание пациентов мужского пола, ежегодное количество женщин ни разу не превысило 3. ОМЖ при РРГ в Гомельской области составляет около 15–20:1. Рак ротоглотки в Гомельской области — почти исключительно «мужская» опухоль. Это выше, чем ОМЖ вне Беларуси [7, 11].

Отмечен значительный рост числа случаев в возрастных группах 50–59 лет (рисунок 5). Пациенты в возрасте 50–64 лет составили 61,3 % всей когорты в 2010–2012 гг., тогда как в первые три года мониторинга их доля была 49,1 %. Распределение по возрастным группам в целом соответствует положению в большинстве регионов.

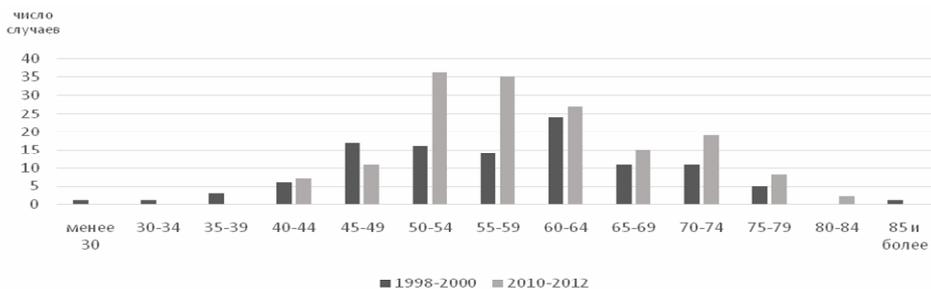


Рисунок 5 — Распределение заболевших РРГ по возрастным группам

Пропорция РРГ ранних и распространенных стадий в 1998–2012 гг. практически не изменилась. Пациенты с III–IV стадией составляют более 2/3 всей когорты заболевших в Гомельской области как в начале периода исследования (74,6 %), так и в конце (72,6 %).

Обращает на себя внимание несоответствие визуальной доступности ротоглотки и значительная пропорция пациентов с III–IV стадией РРГ. Рост АЧЗ и неудовлетворительное состояние своевременной диагностики формулируют для онкологической и оториноларингологической службы области такую задачу,

как обеспечение мероприятий по выявлению РРГ ранних стадиях.

*Рак гортаноглотки.* Гортаноглотка включает такие анатомические части, как грушевидный синус, задняя и боковые стенки гортаноглотки, мы приводим суммарные данные по всем этим локализациям. АЧЗ РГГ в Гомельской области в 1998–2012 гг. увеличивалось довольно быстрыми темпами (рисунок 8). До 2007 г. в области ежегодно регистрировалось не более 40 случаев заболевания, в 2011–2012 гг. их число превысило 60. Наибольший прирост отмечен в 2008–2012 гг.

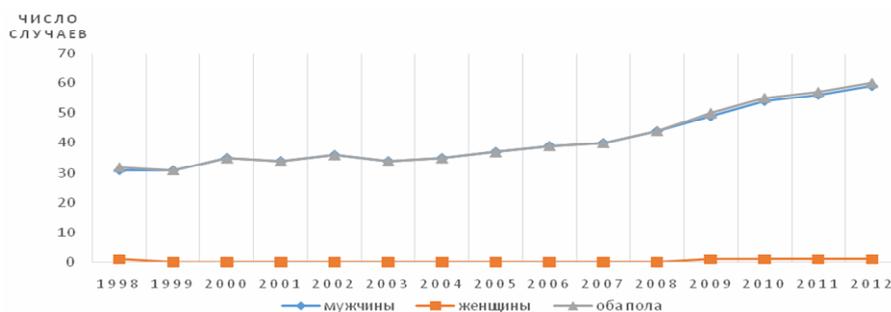


Рисунок 6 — Ежегодное АЧЗ раком гортаноглотки

Количество женщин с РРГ минимально по сравнению с другими ЗНО ЛОР-органов — не более 1 пациентки в год. Эпидемиологическая обстановка по РРГ в регионе определяется «мужскими» показателями даже в большей степени, чем при РГ и РРГ. Это соответствует наблюдаемым в Беларуси и в Восточной Европе показателям [9, 10].

В 1998–2000 и 2010–2012 гг. отмечен значительный прирост АЧЗРГГ в возрастных группах 50–59 лет — более чем вдвое (рисунок 7). Пациенты в возрасте 50–64 лет составили 72,3 % всей когорты в 2010–2012 гг., что несколько выше, чем в 1998–2000 гг. — 66,7 %. Распределение заболевших по возрастным группам в целом соответствует положению в большинстве регионов.

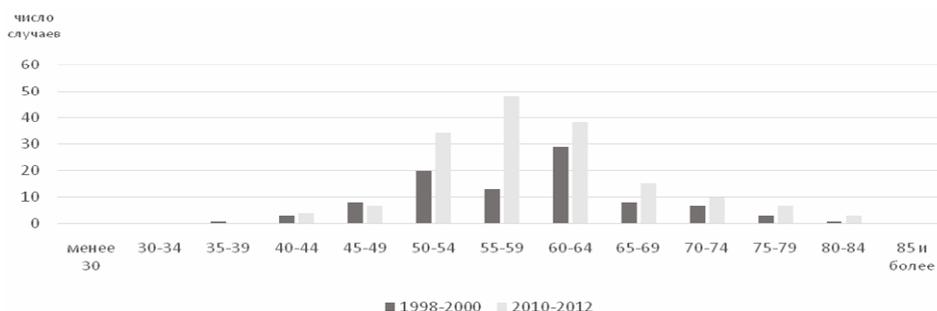


Рисунок 7 — Распределение заболевших РРГ по возрастным группам

Остается неблагоприятным распределение РГГ по стадиям. В течение исследуемого периода доля пациентов с III–IV стадией составляла около 90 % даже с учетом преимущественно клинического определения стадии. Такая обстановка соответствует закономерностям в других странах [9].

Правомерен вопрос: почему улучшились показатели по своевременному выявлению РГ, но остается актуальной проблема диагностики РГГ? Ведь опухоли развиваются в смежных анатомических зонах и для их выявления требуются одинаковые диагностические мероприятия. Можно отметить следующее. РГ чаще развивается в области голосовых складок, рано проявляется дисфонией, это настораживает пациента (участкового терапевта) и побуждает обратиться (направить) к ЛОР-специалисту. РГГ чаще дебютирует неприятными ощущениями в горле — более «безобидным» симптомом, в результате пациент попадает (направляется) к специалисту позже. Значительная часть пациентов даже при коротком анамнезе имеет распространенную опухоль, так как РГГ быстро прогрессирует и метастазирует. В любом случае проблема РГГ становится все более актуальной для онкологической и ЛОР-службы Гомельщины.

**Рак носоглотки.** Эта локализация рака является редкой в Беларуси. АЧЗРНГ в Гомельской области в 1998–2012 гг. составило 94, в том числе мужчины — 59, женщины — 35. Ежегодное АЧЗ колебалось в пределах 13–18 без тенденции к увеличению или уменьшению. Большинство пациентов имели возраст 40–64 года —

54 (57,4 %) человека. Возрастное распределение несколько смещено в сторону более младших возрастных групп по сравнению с РГ, РРГ и РГГ. В первые три года исследования 2 пациента из 18 (11,1 %) имели I–II стадию рака, 16 (88,9 %) пациентов — III–IV стадию. Соответствующее распределение в 2010–2012 гг. выглядит как 8 (38,1 %) и 13 (61,9 %). Сравнение пропорции разных стадий при РНГ некорректно, так как в период исследования использовались разные классификационные критерии.

**Рак околоносовых пазух, полости носа и среднего уха.** В Беларуси эти опухоли наиболее редки среди ЗНО ЛОР-органов [5, 13]. АЧЗ в Гомельской области в 1998–2012 гг. составило 201, в том числе мужчины — 131, женщины — 70. Число заболевших было относительно стабильным, колебалось в пределах 9–20. Возрастное распределение пациентов с этими локализациями рака несколько отличается от более распространенных нозологий. Среди заболевших преобладают лица 60–69 лет, но они составляют не столь очевидное большинство — 35,3 %. Более заметную долю составляют пациенты моложе 50 лет — 17,4 %. В исследуемом периоде большинство опухолей выявлены в III–IV стадиях: 40 пациентов из 45 (88,9 %) в 1998–2000 гг., 33 из 36 (90,9 %) в 2010–2012 гг.

Приведенные данные свидетельствуют о различной динамике АЧЗ каждой из локализаций рака ЛОР-органов в Гомельской области в течение периода исследования. Это привело к изменению доли каждой из нозологий в заболевших (рисунок 8).

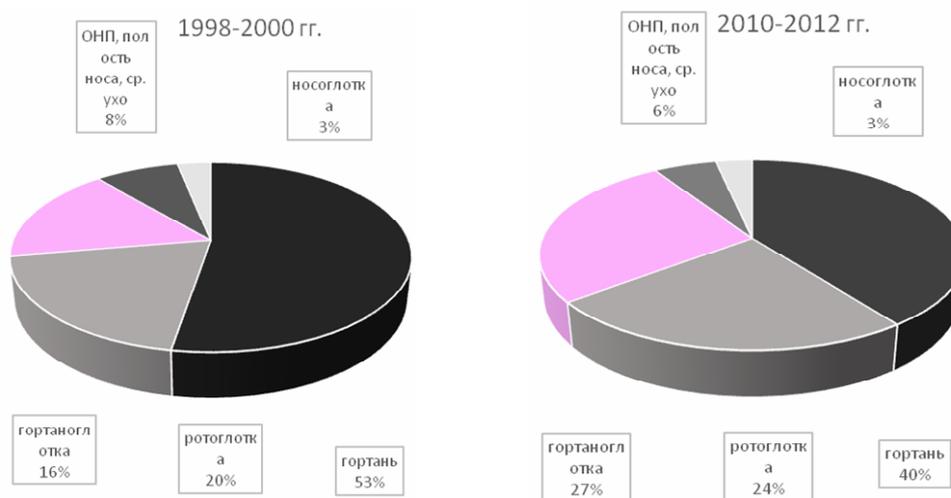


Рисунок 11 — Распределение АЧЗ раком различных локализаций

Отмечается тенденция к уменьшению доли заболевших РГ: именно в период исследования этот показатель опустился ниже символического значения 50 %. Число пациентов с РГГ вышло на второе место, опередив количество

заболевших РРГ. При этом общее число случаев ЗНО обеих локализаций возрастало.

**Заключение**

Злокачественными опухолями ЛОР-органов в Гомельской области ежегодно заболевают

более 200 человек. Это число медленно возрастает за счет пациентов с раком ротоглотки и раком гортаноглотки. Подавляющее большинство заболевших — мужчины. Более половины из них находятся в трудоспособном возрасте. Более половины заболевших имеют III–IV стадию опухоли. Такая эпидемиологическая обстановка повышает актуальность своевременной диагностики рака ЛОР-органов, а также перераспределения организационных, диагностических и лечебных ресурсов с учетом роста пропорции рака ротоглотки и гортаноглотки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи: монография / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
2. Haughey, B. H. Head and Neck Surgery and Oncology / B. H. Haughey, K. T. Robbins // Cummingsotolaryngology: headand neck surgery, 5<sup>th</sup> edition. — London: Mosby, 2010. — P. 1015–1820.
3. Head and neck cancer-part 1: epidemiology, presentation, and prevention [Электронный ресурс] / Н. Mehanna [et al.] // BMJ (online) — electronic journal. — 2010. — Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/46380923>, свободный. Загл. с экрана.
4. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE — the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium / D. I. Conway [et al.] // Oral Oncology. — 2009. — Vol. 45. — P. 743–746.
5. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013): монография / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. — Минск: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». — 382 с.
6. Global Cancer Statistics / A. Jemal [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2011. — Vol. 61. — P. 69–90.
7. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers / A. K. Chaturvedi [et al.] // Journal of Clinical Oncology. — 2013. — Vol. 31, № 36. — P. 4550–4559.
8. Татчихин, В. В. Рак гортани, гортаноглотки и корня языка: монография / В. В. Татчихин, И. Д. Шляга, Е. П. Медведева. — Гомель: ГомГМУ, 2008. — 224 с.
9. Popescu, C. R. The Epidemiology of Hypopharynx and Cervical Esophagus Cancer / C. R. Popescu, S. V. G. Bertesteanu, D. Mirea // Journal of Medicine and Life. — 2010. — Vol. 3, № 4. — P. 396–401.
10. Опухоли глотки / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного // Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными опухолями: сб. науч. ст. — Минск, 2012. — Вып. 2, Гл. 4. — С. 39–57.
11. Ang, K. K. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer / K. K. Ang, J. Harris, R. Wheeler // New England Journal of Medicine. — 2010. — Vol. 363, № 1. — P. 24–35.
12. Chou, J. Nasopharyngeal carcinoma — review of the molecular mechanisms of tumorigenesis / J. Chou, Y. C. Lin, J. Kim // Head and Neck. — 2008. — Vol. 30, № 7. — P. 946–963.
13. Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного // Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными опухолями: сб. науч. ст. — Минск, 2012. — Вып. 2, Гл. 4. — С. 58–65.

Поступила 08.04.2016

## УДК 614.876.06.:621.039.58 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАГРЯЗНЕННОСТИ ЛЕСНОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ И ЕЕ ВКЛАДА В ДОЗУ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ И МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

М. А. Шабалева<sup>1</sup>, Н. И. Булко<sup>2</sup>, А. К. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт леса Национальной Академии наук Беларуси, г. Гомель

Проведен сравнительный анализ накопления <sup>137</sup>Cs в лесной пищевой продукции на территории Гомельского и Могилевского ГПЛХО. Исследовано влияние основных лесоводственных факторов: типа леса, ТЛУ, породного состава леса на накопление радиоцезия грибами и ягодами на радиоактивно загрязненных территориях двух областей. Предлагается учитывать эти показатели для расчетной оценки дозовых нагрузок на население, связанных с употреблением лесной пищевой продукции. Рассчитаны примерные ежегодные дозы внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Могилевской области, за счет употребления грибов.

**Ключевые слова:** лесная пищевая продукция, грибы, ягоды, коэффициент перехода, <sup>137</sup>Cs, доза внутреннего облучения, Могилевская и Гомельская область.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF FOREST FOOD PRODUCTION CONTAMINATION AND ITS CONTRIBUTION TO THE INTERNAL DOSE OF RESIDENTS OF GOMEL AND MOGILEV REGIONS

M. A. Shabaleva<sup>1</sup>, N. I. Bulko<sup>2</sup>, A. K. Kozlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

A comparative analysis of the <sup>137</sup>Cs accumulation in forest food products on the territory of Gomel and Mogilev regions has been carried out. The influence of the main silvicultural factors: the type of wood, site types, the species composition of forests on the radiocaesium accumulation by mushrooms and berries on the radiation contaminated areas of the two regions has been studied. We propose to consider these indicators to assess the internal dose of the population associated with the consumption of forest food products. The approximate annual internal doses due to the use of mushroom by population residing on radioactive contaminated territories of Mogilev region were calculated.

**Key words:** forest food products, mushrooms, berries, transfer factor, <sup>137</sup>Cs, internal dose, Mogilev and Gomel regions.

### Введение

В настоящее время, спустя 30 лет после аварии на ЧАЭС, несмотря на существующие запреты, возрастает потребление лесной пищевой продукции, произрастающей на загрязненных радионуклидами территориях. Хотя введенные в действие с 2013 г. «Требования к радиационной безопасности» [1] и гигиенический норматив «Критерии оценки радиационного воздействия» [2] предусматривают обязательный радиационный контроль лесной пищевой продукции, зачастую население пренебрегает необходимостью его проведения. Следствием этого является неизменно высокий вклад продукции леса в формировании дозы внутреннего облучения населения [3, 4], достоверная оценка и прогнозирование которого представляет определенную сложность.

Согласно имеющейся в настоящее время информации, накопление  $^{137}\text{Cs}$  грибами и ягодами зависит не только от плотности загрязнения почвы радионуклидом, но и ряда других факторов: характера загрязнения, условий местопрорастания, погодных условий, биологических особенностей грибов и т. д. [5]. Очевидно, что максимально достоверное прогнозирование дозовой нагрузки на население, связанной с употреблением «даров леса», должно принимать во внимание и вышеперечисленные факторы.

Второй в Беларуси по масштабности радиоактивного загрязнения после Гомельской является Могилевская область, где по состоянию на 01.01.2015 г. загрязнено  $^{137}\text{Cs}$  34,65 % (419,6 тыс. га) территории лесного фонда. При этом леса с плотностью загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  1–2 Ки/км<sup>2</sup> (37–74 кБк/м<sup>2</sup>) составляют одну треть (32,7 %). Согласно Правилам ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения, на данных территориях разрешен сбор и заготовка «даров леса», за исключением грибов, отнесенных к категории «сильно накапливающих» [6]. Однако, как показали проведенные в Гомельской области исследования [7], вероятность получения загрязненной лесной пищевой продукции на этой территории достаточно высока. Соответственно, можно предположить значительную долю грибов и ягод в структуре внутренней дозы населения.

### Цель работы

Оценить и провести сравнительный анализ загрязнения и вклада лесной пищевой продукции в формирование дозы внутреннего облучения населения, проживающего на территории Гомельской и Могилевской областей, с точки зрения ее варьирования в зависимости от уровня накопления  $^{137}\text{Cs}$  грибами и ягодами.

### Материал и методы

Расчет дозы внутреннего облучения за счет употребления грибов населением осуществлялся по формуле (1):

$$H_{int} = C \cdot D_{int} \cdot e \quad (1)$$

где:  $C$  — удельная активность  $^{137}\text{Cs}$  (Бк/кг);

$D_{int}$  — пересчетный коэффициент для потребления продукции взрослым населением ( $1,3 \times 10^{-5}$  мЗв/Бк для  $^{137}\text{Cs}$ ) [8],

$e$  — расчетный объем ежегодного употребления грибов населением в возрасте от 1 до 70 лет, полученный из последних статистических данных Продовольственной и сельскохозяйственной организации [9]. Согласно этим данным, годовое потребление грибов составляет в Беларуси 5,8 кг/год.

Объектом настоящего исследования является лесная пищевая продукция, отобранная в течение 2006–2010 гг. на территории Гомельского и в течение 2012–2015 гг. на территории Могилевского лесхозов на площадях с плотностью загрязнения почвы  $^{137}\text{Cs}$  до 74 кБк/м<sup>2</sup> (2 Ки/км<sup>2</sup>). Осуществлялся сбор наиболее распространенных и широко употребляемых в пищу населением видов. Исследованием было охвачено 15 лесхозов Гомельской области и 8 лесхозов Могилевской (Бельничский, Быховский, Кличевский, Костюковичский, Краснопольский, Могилевский, Чаусский, Чериковский). Подробная методика исследований приводится в [3].

Общее количество изученных образцов, отобранных на территории Могилевской области, составило: черника (*Vaccinium myrtillus*) — 255 шт., белый гриб (*Boletus edulis*) — 116 шт., лисичка (*Cantharellus cibarius*) — 217 шт., подберезовик (*Leccinum scabrum*) — 142 шт.

В результате исследований установлено, что распределение рассчитанных нами значений  $K_p$   $^{137}\text{Cs}$  по каждому виду лесной пищевой продукции имеет асимметричную форму и, согласно критерию Шапиро-Уилка, достоверно отличается от нормального ( $p < 0,01$ ), поэтому обработка полученных результатов велась с использованием методов непараметрической статистики.

### Результаты и обсуждение

Проведенные в 2010–2014 гг. в Могилевской области исследования показали, что при плотности загрязнения до 2 Ки/км<sup>2</sup> соответственно 46 и 47 % грибов и ягод на территории обследованных лесхозов не соответствует РДУ-99. Схожая ситуация имела место и на территории Гомельской области, где превышение РДУ-99 наблюдалось у 45 % грибов и 32 % ягодной продукции.

Сопоставление полученных значений загрязненности основных видов лесной пищевой продукции не выявило существенной разницы между Гомельской и Могилевской областями (рисунок 1). Определены более высокие показатели удельной активности лисички обыкновенной, подберезовика и подосиновика на территории Гомельской области и более высокие коэффициенты перехода ( $K_p$ ) у подберезовика, лисички и белого гриба. Из рисунка 1 также

видно, что в целом в Гомельской области заметны существенные межвидовые отличия загрязненности грибов (лисичка > белый гриб > подберезовик > подосиновик, тогда как для Могилева они проявляются не столь отчетливо: здесь наиболее загрязненными были плодовые тела белого гриба, наименее – лисички.

Изучение факторов, определяющих уровень накопления <sup>137</sup>Cs в плодовых телах грибов и ягодах, показало, что корреляционная зависимость загрязненности лесной пищевой про-

дукции <sup>137</sup>Cs от поверхностного загрязнения почвы радионуклидом весьма умеренная и не превышает  $r \leq 0,5-0,6$  при уровне достоверности  $p < 0,01$ . В то же время с помощью дисперсионного анализа, проведенного на основании критерия Краскела-Уоллиса, для большинства видов грибов и черники установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние типа леса, типа лесорастительных условий (ТЛУ) и породного состава на интенсивность поглощения <sup>137</sup>Cs.

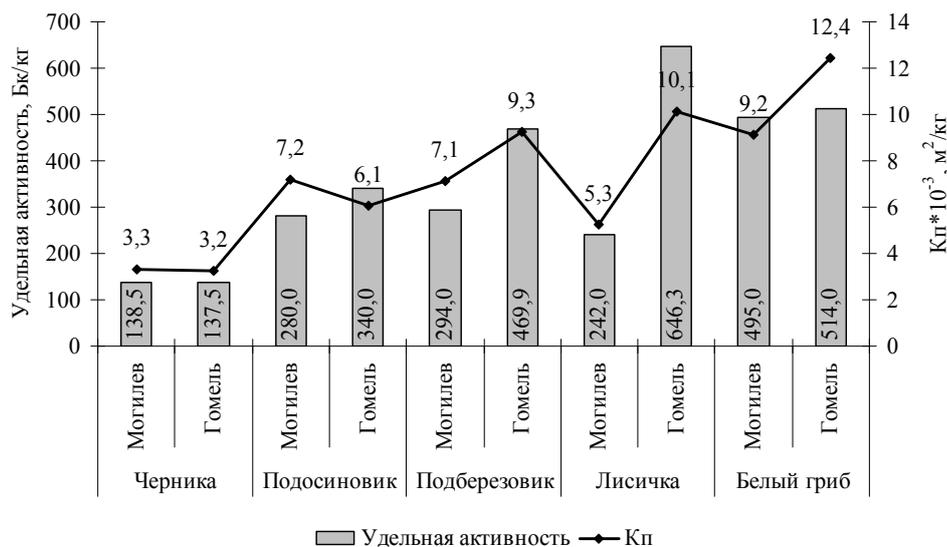


Рисунок 1 — Показатели загрязненности (медианные значения) основных видов лесной пищевой продукции, произрастающей на территории Гомельской и Могилевской области

Так, в Могилевской области выявлено, что в ряду сосняков накопление радионуклида снижается в следующей последовательности: вересковый > мшистый > черничный > кисличный. При этом у польского гриба, лисички, черники, белого гриба и сыроежки, произрастающих в мшистом типе леса, определено достоверно более высокое (в 1,2–9,0 раз) поглощение радиоцезия по сравнению с черничным. В отношении черники необходимо отметить противоположную тенденцию.

В Гомельской области определены не столь явные различия в накоплении радионуклида в зависимости от типа леса. Достоверное превышение загрязненности в мшистом типе леса по сравнению с черничным (в 1,7 раза) установлено лишь для белого гриба.

Еще более значимые различия в уровне загрязнения грибов и ягод <sup>137</sup>Cs можно выявить при оценке ТЛУ (типа лесорастительных условий) отдельных территорий. В Могилевской области наибольшей интенсивностью накопления радиоцезия характеризуется лесная пищевая продукция в условиях Д<sub>2</sub> и А<sub>2</sub>. Установлено, что у лисички, черники и сыроежки по-

глощение <sup>137</sup>Cs в более бедных и сухих условиях (А<sub>2</sub>) в 1,3–1,5 раза превышает значения, полученные в В<sub>2</sub>, а у подберезовика, лисички, черники, груздя черного, белого гриба, сыроежки и польского гриба, соответственно, в 1,3–6,2 раза выше по сравнению с ТЛУ В<sub>3</sub>. Сопоставляя накопление радионуклида в различных видах лесной пищевой продукции по разным ТЛУ, можно составить примерный ряд ТЛУ по уровню загрязненности в них грибов и ягод: Д<sub>2</sub> > А<sub>2</sub> > В<sub>2</sub> > В<sub>3</sub> > С<sub>3</sub>; С<sub>2</sub> > С<sub>4</sub>.

В Гомельской области получена аналогичная закономерность. Здесь выявлены различия между поглощением <sup>137</sup>Cs в ТЛУ А<sub>2</sub> и В<sub>2</sub> в 1,5 раза для белого гриба и подберезовика. Различия между А<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> выражены не так отчетливо, как в Могилевской области [7].

Наконец, наибольшее влияние на радиоактивность «даров леса» оказывает породный состав насаждений. В частности, на территории Могилевской области в большинстве случаев отмечено достоверно более низкое накопление радионуклида в березняках по сравнению с сосняками: у белого гриба, сыроежки, лисички — в 1,5–5 раз. Несколько противоречивые законо-

мерности получены для ельников. Так, у подберезовика, подосиновика, лисички и черники, произрастающих в них, накопление  $^{137}\text{Cs}$  достоверно ниже по сравнению с растущими на участках с другим породным составом в 1,4–7 раз. В то же время у белого гриба, масленка и опенка накопление радиоцезия в ельниках, соответственно, в 1,2; 1,9 и 2,4 раза выше относительно растущих в сосновых лесах. В сосновых насаждениях у большинства видов лесной пищевой продукции (за исключением польского гриба, масленка и черники) определено более высокое накопление радиоцезия, чем в древостоях с меньшим долевым участием сосны.

В исследованиях, проводившихся на территории Гомельской области, для белого гриба и лисички также определено достоверно большее загрязнение плодовых тел в сосняках мшистых относительно березняков. Однако в черничных типах леса отмечена противоположная тенденция.

В настоящее время разработаны модифицированные варианты методики реконструкции накопленных доз облучения населения, в которых предлагается использовать поправочный коэффициент, зависящий от удельной площади продуктивных лесных массивов в 5 км от центра населенного пункта [10]. Однако для получения более достоверных результатов логично принимать в расчет лишь лесные территории, характеризующиеся максимальной урожайностью лесной пищевой продукции. В Могилевской области ее сбор в основном осуществляется в сосняках и березняках мшистых, орляковых и черничных, а также в ельниках кисличных.

При расчете средней дозы внутреннего облучения важно также учитывать не только удельную площадь леса вблизи населенного пункта, но и преобладающий тип леса. В этом контексте наиболее целесообразно принимать во внимание находящиеся вблизи населенного пункта сосновые леса верескового и мшистого типа с ТЛУ

А<sub>2</sub>. В этом случае можно ожидать максимальный уровень загрязненности лесной пищевой продукции и наибольшие дозовые нагрузки на население, связанные с ее употреблением.

При прогнозе дозовых нагрузок в обязательном порядке необходимо ориентироваться на метеорологические условия вегетационного сезона, так как накопление радионуклидов лесной пищевой продукцией в значительной степени варьирует с течением времени и зависит от погодных факторов. Однако данная взаимосвязь носит достаточно сложный неоднозначный характер. Можно лишь предположить значительное увеличение дозы внутреннего облучения в условиях оптимального количества осадков и среднего температурного режима, которые обеспечивают максимальную урожайность грибов и ягод и одновременно самый высокий уровень накопления в ней  $^{137}\text{Cs}$ .

Для загрязненных радионуклидами территорий Могилевской области была проведена приблизительная оценка возможной дозы внутреннего облучения населения за счет употребления лесной пищевой продукции. Как видно из данных таблицы 1, этот показатель в среднем имеет значение около 0,06 мЗв/год и мало отличается от значения, полученного для Гомельского ГПЛХО [3]. Однако варьирование данного параметра между населенными пунктами Могилевской области менее существенно. Минимальное значение, полученное на территории обеих областей, составляло 0,01 мЗв/год и было определено в Октябрьском и Светлогорском районах Гомельской области и Климовичском Могилевской. В то же время максимальные показатели на территории Могилевской области составляют лишь 0,09 мЗв/год и определены для Чериковского и Чаусского районов, тогда как в Гомельской области значения, полученные в Лельчицком и Чечерском районах, достигали 0,12 и 0,18 мЗв/год соответственно [3].

Таблица 1 — Результаты обработки данных по накоплению  $^{137}\text{Cs}$  лесной пищевой продукцией и внутренней дозе, накопленной населением, проживающим на территории различных лесхозов Могилевской области, за счет потребления грибов и ягод

Лесхоз	Средняя удельная активность, Бк/кг	N	Ст. откл.	Активность, медиана, Бк/кг	Доза, мЗв/год	Вклад лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы, %
Быховский	530,2	163	592,0	239,0	0,04	30,6
Костюковичский	446,7	124	784,3	176,0	0,06	40,5
Могилевский	578,8	105	773,6	238,0	0,06	40,0
Белыничский	525,3	234	771,8	247,5	0,06	39,9
Кличевский	557,9	88	778,2	245,0	0,06	40,2
Краснопольский	671,8	81	791,5	441,0	0,06	40,9
Климовичский	107,1	48	157,8	47,0	0,01	8,2
Чериковский	934,6	135	1149,8	430,0	0,09	59,4
Чаусский	1017,6	70	1175,6	559,0	0,09	60,7

С использованием имеющихся данных по средним годовым дозам внутреннего облучения на территории Могилевской области был

сделан ориентировочный расчет возможного вклада лесной пищевой продукции в формирование внутренней дозы облучения населения.

Из данных таблицы 1 видно, что он варьирует от 8 до 61 %, в то время как на территории Гомельской области он достигал даже 82 %. Данные расчеты являются приблизительными, для наиболее достоверной оценки дозы внутреннего облучения, связанной с употреблением лесной пищевой продукции, необходима точная информация об объеме «даров леса», используемых в пищу представителями каждой возрастной категории жителей различных населенных пунктов.

В то же время дифференцированное использование лесной пищевой продукции на загрязненных территориях с учетом влияния лесоводственных и радиационных факторов позволит сориентировать субъекты хозяйствования и население на сбор и потребление лесных грибов и ягод с вероятной допустимым уровнем содержания  $^{137}\text{Cs}$ , что в итоге снизит величину дозы внутреннего облучения.

#### Заключение

Исследования, проведенные на территории Гомельской и Могилевской области, показали, что, соответственно, 45 и 46 % грибной; 32 и 47 % ягодной продукции, отобранной на разрешенных к сбору грибов и ягод территориях, не соответствует существующим нормативам по уровню содержания  $^{137}\text{Cs}$ .

На всех обследованных территориях выявлено существенное влияние лесоводственных факторов (типа леса, ТЛУ, породного состава) на уровень накопления  $^{137}\text{Cs}$  лесной пищевой продукцией, поэтому при расчете внутренней дозы облучения населения целесообразно принимать во внимание наряду с расстоянием до леса общую площадь лесных насаждений, характеризующихся наибольшей урожайностью и максимальным уровнем накопления  $^{137}\text{Cs}$  в лесной пищевой продукции.

Расчет возможной внутренней дозы облучения населения Могилевской области за счет употребления грибов и ягод показал, что среднее значение данного показателя сопоставимо с полученным на территории Гомельской области, однако варьирование значений для раз-

личных лесхозов в Могилевском ГПЛХО не столь существенно, как в Гомельском. Максимальные значения были получены для Чериковского и Чаусского районов (0,09 мЗв/год), а минимальные — для Климовичского (0,01 мЗв/год). Возможный вклад «даров леса» в формирование дозы внутреннего облучения на территории Могилевской области может достигать 60 %, тогда как в Гомельской — 82 %.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Санитарные нормы и правила. Требования к радиационной безопасности. — Введ. 01.01.2013. — Минск: Мин. здравоохранения Респ. Беларусь. — 37 с. (Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь, 2013. — № 1. — 8/26850).
2. Гигиенический норматив. Критерии оценки радиационного воздействия. — Введ. 01.01.2013. — Минск: Мин. здравоохранения Респ. Беларусь. — 231 с. (Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь, 2013. — № 1. — 8/26850).
3. Шабалева, М. А. Оценка средней дозы внутреннего облучения организма за счет лесной пищевой продукции на территории Гомельской области / М. А. Шабалева, Н. И. Булко, А. К. Козлов // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2013. — № 2(36). — С. 115–120.
4. Панов, А. В. О роли грибов в формировании доз внутреннего облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненных вследствие аварии на ЧАЭС территориях / А. В. Панов, Е. В. Марочкина, В. В. Пономаренко // Радиационная гигиена. — СПб., 2014. — Т. 7, № 1. — С. 63–70.
5. Мирончик, А. Ф. Динамика накопления  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{40}\text{K}$  съедобными грибами, произрастающими в лесах Могилевской области / А. Ф. Мирончик // Чернобыль 20 лет спустя. Стратегия восстановления и устойчивого развития пострадавших регионов: тезисы докладов междунар. конф. Минск, Гомель, 19–21 апреля 2006 г. — Гомель, 2006. — С. 203.
6. Правила ведения лесного хозяйства в зонах радиоактивного загрязнения (в редакции постановления Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь от 10 апреля 2009 г., № 11). — Введ. 15.01.2001. — Минск: Комитет лесного хозяйства при Совете Министров Республики Беларусь, 2002. — 99 с.
7. The  $^{137}\text{Cs}$  accumulation by forest-derived products in the Gomel region / N. I. Bulko [et al.] // Journal of Environmental Radioactivity. — 2014. — Vol. 127. — P. 150–154.
8. Conversion Coefficients for use in Radiological Protection against External Radiation // ICRP Publication 74. Ann. ICRP. — 1996. — № 26 (3–4). — 220 p.
9. FAOSTAT [Электронный ресурс] / Food and agriculture organization of the United Nations. — Электронный ресурс. — Режим доступа: <http://faostat.fao.org/de-fault.aspx?alias=faostatclassic>, свободный. — Загл. с экрана.
10. Чунихин, Л. А. Верификация реконструкции накопленных эффективных доз облучения населения Беларуси инструментальными методами оценки доз / Л. А. Чунихин, Д. Н. Дроздов, Н. Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. — Гомель, 2010. — № 3(25). — С. 89–94.

Поступила 31.05.2016

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616. 441-002-007-053.1

### ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Н. В. Николаенко

Гомельский государственный медицинский университет

Врожденный гипотиреоз — наиболее частая врожденная эндокринная патология, частота встречаемости у новорожденных составляет 1:2000-1:4000. Это заболевание является ведущей причиной умственной отсталости. Программа неонатального скрининга позволяет провести раннюю диагностику и начать адекватную терапию детей, благодаря которой можно избежать осложнений, связанных с недостатком гормонов.

**Ключевые слова:** врожденный гипотиреоз, новорожденный, умственная отсталость, скрининг.

## CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

N. V. Nikolayenko

Gomel State Medical University

Congenital hypothyroidism (CH) is the most common congenital endocrine disorder whose incidence in newborns is 1:2,000 to 1:4,000. It is the leading cause of mental retardation. Neonatal Screening Programs make it possible to identify the disease at an early stage and to start the adequate therapy of the children, thanks to which it is possible to avoid complications related to the hormone deficiency.

**Key words:** congenital hypothyroidism, newborn, mental retardation, screening.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — гетерогенная по этиологии группа заболеваний щитовидной железы, проявляющихся сразу после рождения и характеризующихся частичным или полным выпадением ее функции.

В регионах зобной эндемии существенно повышается риск рождения детей с врожденным гипотиреозом по сравнению с общими показателями в популяции. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к замедлению развития мозга, уменьшению количества нейронов и глиальных клеток, снижению содержания миелина, снижению плотности аксонов и синапсов, что сказывается на психомоторном, речевом и интеллектуальном развитии ребенка [2, 3].

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1 случая на 4000–5000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1 случая на 6000–7000 новорожденных в Японии. В Беларуси — 1 случай на 6000 новорожденных. Кроме того, у детей с синдромом Дауна риск развития ВГ в 35 раз выше по сравнению с общей популяцией. У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [1].

По степени выраженности проявлений гипотиреоз у детей может быть транзиторным (проходящим), субклиническим, манифестным. В зависимости от уровня нарушения выработки тиреоидных гормонов выделяют первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический) гипотиреоз у детей.

Наиболее частой причиной врожденного гипотиреоза (85–90 % случаев) является патология самой щитовидной железы вследствие дефектов в железистой формации во время эмбриогенеза. Сюда входят эктопия, агенезия и

гипоплазия, на долю которых приходится 30–45 %, 35–45 % и 5 % случаев соответственно. Спровоцировать поражение щитовидной железы плода могут неблагоприятные факторы окружающей среды (радиация, недостаток йода в пище), внутриутробные инфекции, прием беременной некоторых медикаментов (тиреостатиков, транквилизаторов, бромидов, солей лития), наличие в анамнезе аутоиммунного тиреоидита, эндемического зоба, однако точные причины этих изменений остаются неизвестными. В 10–15 % случаев гипотиреоз у детей связан с нарушением синтеза тиреоидных гормонов, их метаболизма или повреждением тканевых рецепторов, отвечающих за чувствительность тканей к их действию.

Вторичный и третичный гипотиреоз у детей может быть обусловлен врожденной аномалией гипофиза и (или) гипоталамуса либо генетическим дефектом синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреолиберина, регулирующих секрецию гормонов щитовидной железы.

**Клиническая картина**

Гипотиреоз у новорожденных детей имеет скудную клиническую картину или его симптомы вовсе отсутствуют из-за пассажа трансплацентарного гормона матери — тироксина (Т4), период полураспада которого около 7 дней. Симптомы ВГ развиваются постепенно, особенно если ребенок находится на грудном вскармливании, поскольку в материнском молоке также содержатся гормоны щитовидной железы.

Шкала Апгар (таблица 1), опираясь на ряд клинических признаков, позволяет заподозрить ВГ у новорожденного ребенка, если сумма баллов составляет более 5.

Таблица 1 — Шкала Апгар

Признаки	Баллы
Отечность лица	2
Запоры	2
Наличие пупочной грыжи	2
Бледность, сухость кожных покровов	1
Длительность желтухи более 3 недель	1
Вес при рождении более 3500 гр.	1
Гипотония	1
Открытый малый родничок	1
Увеличение языка	1
Длительность срока гестации более 40 недель	1

Полная клиническая картина развивается к 3–6 месяцам жизни ребенка. Формируются проявления микседемы: грубые черты лица, широкая переносица, узкие глазные щели, большой отечный язык, короткая шея, дистрофические изменения придатков кожи, пропорции тела приближаются к хондродиспластическим [1]. При прогрессировании заболевания возникают нарушения интеллекта, которые носят необратимый характер, замедленное окостенение эпифизов костей, позднее развитие вторичных половых признаков. Изменения затрагивают основные механизмы обмена, что проявляется снижением температуры тела, низким вольтажом электрокардиограммы, брадикардией, гипотензией.

#### Диагностика

Учитывая, что врожденный гипотиреоз довольно часто встречается, не имеет характерных симптомов при рождении ребенка, а также приводит к прогрессирующей умственной отсталости, основным методом диагностики является скрининг всех новорожденных.

Таблица 2 — Диагностический алгоритм

Уровень ТТГ	План действий
До 20 мЕд/л	Вариант нормы
20–49 мЕд/л	Повторное исследование ТТГ и определение уровня Т4. При уровне Т4 ниже 120 нмоль/л следует начать заместительную терапию
50–99 мЕд/л	Позволяет заподозрить ВГ, повторное исследование ТТГ и определение уровня Т4 через 2 недели и через 1–1,5 месяца, что позволяет дифференцировать истинный врожденный гипотиреоз от транзиторного. Следует начать заместительную терапию
Свыше 100 мЕд/л	Наличие ВГ, повторное исследование ТТГ и определение уровня Т4 в динамике на фоне заместительной терапии

#### Лечение

Врожденный гипотиреоз является абсолютным показанием для назначения заместительной терапии левотироксином. Доза подбирается индивидуально с учетом клинических и лабораторных данных. Всю дозу необходимо давать утром за 30 минут до еды. Препарат можно смешивать с водой. Уменьшение абсорбции возможно при одновременном приеме продуктов сои, препаратов кальция и железа, абсорбентов. Лечение в большинстве стран начинают на 8–9-й день жизни, но все мнения сходны на том, что заместительная терапия должна быть начата незамедлительно после установки диагноза, так как даже неделя без терапии может привести к необратимым изменениям интеллектуального уровня ребенка [2, 4].

#### Случай из клинической практики

Пациент: мальчик, возраст 1 месяц 2 недели.

Диагноз: «Врожденный гипотиреоз. Задержка темпов психомоторного развития. Пупочная грыжа. Малые аномалии сердца: открытое овальное окно, аномальная диагональная трабекула левого желудочка».

*Anamnesis vitae.* Ребенок от 1-й беременности, протекающей на фоне анемии беременных, 1-х родов в 41 неделю, через естественные родовые пути. Роды протекали без особенностей, безводный промежуток — менее 6 ч.

Массовое обследование (скрининг) по поводу врожденного гипотиреоза впервые было осуществлено в Канаде в 1973 г. [1]. На сегодняшний день это обычный метод обследования в большинстве развитых стран. В Беларуси аналогичный скрининг проводится с 1991 г. Внедрение скрининга позволило осуществить огромную экономию денежных средств, связанных с медико-социальной реабилитацией больных, за счет раннего начала лечения и повысить уровень интеллекта детей, родившихся после начала скрининга [1].

Скрининг новорожденных проводится на 4-е сутки жизни путем забора крови в объеме 6–8 капель (чаще из пятки), которые наносятся на специальную пористую, фильтровальную бумагу. Полученные и высушенные образцы отсылаются в лабораторию, где проводится исследование ТТГ, по результатам исследования решается вопрос о дальнейшем наблюдении ребенка. Диагностический алгоритм представлен в таблице 2.

Родился мальчик в удовлетворительном состоянии, с массой тела 3070 г, ростом 51 см. Группа крови матери 0 (I), Rh отрицательная, группа крови ребенка А (II), Rh положительная. Наследственность не отягощена. Находился на грудном вскармливании с 1-х суток. На 4-е сутки выписан домой. Исследование на врожденный гипотиреоз в роддоме не проводилось из-за временного отсутствия реактивов.

*Anamnesismorbid.* Родители отмечали субиктеричность кожных покровов с 4-х суток жизни, в связи с чем обратились за амбулаторной помощью к участковому педиатру. Были назначены адсорбенты, препараты урсодезоксихолевой кислоты. Учитывая неэффективность амбулаторного лечения (нарастание интенсивности желтушного синдрома, повышение уровня билирубина до 325 мкмоль/л), в возрасте 23-х суток направлен на госпитализацию в Гомельскую областную детскую клиническую больницу (ГОДКБ). В течение 10 дней ребенок получал инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, фототерапию, антиоксидантные комплексы, адсорбенты, физиотерапевтические процедуры, препараты урсодезоксихолевой кислоты. С положительной динамикой (угасание иктеричности, снижение уровня билирубина до 190 мкмоль/л) ребенок выписан домой.

Спустя 2 недели родители самостоятельно обратились за помощью в ГОДКБ с жалобами на вялость ребенка, резкое нарастание желтушного окрашивания кожных покровов, грыжевидное выпячивание в области пупка, вздутие живота, запоры.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести за счет желтушного синдрома, неврологической симптоматики. Масса тела 4010 г. Взгляд не фиксирует, за предметами не следит, голову не удерживает, мышечный тонус снижен, рефлексы вызываются с замедлением. Большой родничок —  $3 \times 3$  см, не напряжен, малый —  $0,3 \times 0,3$  см. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы сухие, чистые, розово-иктеричные, склеры и видимые слизистые субиктеричные. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет, ЧД — 40 в мин. Сердечные тоны громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца, ЧСС — 137 в мин. Живот вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, грыжевидное выпячивание в области пупка. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул желтый, кашицеобразный, 1 раз в 3–4 дня.

Учитывая затяжное течение желтухи, задержку темпов психомоторного развития, проводилась дифференциальная диагностика между внутриутробными инфекциями, прегановой желтухой, гепатитом, гематологическими заболеваниями, врожденным гипотиреозом.

Результаты клинико-лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма — все в пределах возрастной нормы. Анализ мочи на уробелин, анализ крови на TORCH, гепатиты, ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию — отрицательные. В биохимическом анализе: билирубин — 325 мкмоль/л, прямой — 110,8 мкмоль/л, остальные параметры (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, тимоловая проба, общий белок, креатинин, мочевины, триглицериды, С-реактивный белок) — в пределах возрастной нормы.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени, диффузные изменения ее паренхимы. УЗИ сердца: малые аномалии сердца: открытое овальное окно, аномальная диагональная трабекула левого желудочка. УЗИ-НСГ: без эхопатологии.

Осмотр специалистов:

- невролог: задержка темпов психомоторного развития;
- офтальмолог: патологии не выявлено;
- генетик: конъюгационная желтуха неуточненной этиологии.

Параллельно с проведением диагностических мероприятий проводилась фототерапия, инфузионная терапия, курсами назначены гепатопротекторы, адсорбенты, антиоксидантные комплексы, препараты урсодезоксихолевой кислоты, однако значимого снижения уровня билирубина не отмечалось.

С целью уточнения диагноза проведено исследование гормонов щитовидной железы: ТТГ — 20,9 (N 0,3–4 мЕд), FT4 — 7,35 (N 10–25 мЕд). Консультирован эндокринологом. Назначена заместительная терапия L-тироксином по схеме, на фоне которой уровень билирубина в течение 1,5 недели снизился до 80 мкмоль/л. Ребенок стал активнее, кратковременно начал удерживать голову и фиксировать взгляд. Выписан на амбулаторный этап спустя 3 недели с момента госпитализации, после курса реабилитации, направленного на коррекцию неврологического статуса. К 8 месяцам жизни психическое и физическое развитие ребенка соответствует возрасту. Получает L-тироксин ежедневно.

Учитывая неуклонный рост заболеваний щитовидной железы в Республике Беларусь, эндемичную зону по дефициту йода, проведение скрининга на врожденный гипотиреоз является основным методом для предотвращения развития необратимых последствий в виде прогрессирующей умственной отсталости.

Несмотря на разработанный скрининг, каждый педиатр должен знать особенности клинического течения врожденного гипотиреоза, чтобы своевременно диагностировать его у новорожденного и начать заместительную терапию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безлер, Ж. А. Врожденный и транзиторный гипотиреоз: учеб.-метод. пособие / Ж. А. Безлер, И. А. Логинова. — Минск: БГМУ, 2011. — С. 11–28 с.
2. Пальчик, А. Б. Эволюционная неврология / А. Б. Пальчик. — СПб.: Питер, 2002. — 384 с.
3. Энциклопедия детского невролога / под ред. Г. Г. Шанько. — Минск: Беларуская энцыклапедыя, 1993. — С. 89–90.
4. Третьяк, С. И. Современные методы лечения гипотиреоза: монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2011. — 150 с.

Поступила 06.06.2016

УДК 616.24-003.24-006.36

### ЛИМФАНГИОЛЕЙМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ

*В. А. Штанзе<sup>1</sup>, В. Н. Бондаренко<sup>1</sup>, Д. Ю. Рузанов<sup>1</sup>,  
А. В. Ануфриев<sup>2</sup>, С. А. Смолицкий<sup>2</sup>, Т. Т. Шебушева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская областная туберкулезная клиническая больница

Лимфангиолеймиоматоз относится к редким интерстициальным заболеваниям легких неизвестной этиологии, характеризующимся прогрессирующим инфильтративным ростом гладкомышечноподобных клеток, кистозной перестройкой паренхимы легких, облитерацией кровеносных и лимфатических сосудов.

Ключевые слова: лимфангиолеймиоматоз, интерстициальные заболевания легких, редкие системные заболевания.

## LUNG LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS

V. A. Shtanze<sup>1</sup>, V. N. Bondarenko<sup>1</sup>, D. Yu. Ruzanov<sup>1</sup>,  
V. A. Anufriev<sup>2</sup>, S. A. Smolitskiy<sup>2</sup>, T. T. Shebusheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital

Lymphangiomyomatosis is a rare interstitial lung disease of unknown etiology which is characterized by progressive diffuse infiltrating growth of neoplastic smooth muscle-like cells, cystic lung destruction, and obliteration of lymphatic and blood vessels.

**Key words:** lymphangiomyomatosis, interstitial lung diseases, rare systemic diseases.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это системное заболевание, возникающее у женщин репродуктивного возраста (средний возраст — 30 лет). Частота встречаемости ЛАМ — 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин [1].

В основе патогенеза ЛАМ лежит неопластическая пролиферация гладких миоцитов, развивающаяся по ходу бронхиол, стенок кровеносных и лимфатических сосудов легких, что приводит к мелкокистозной трансформации легочной ткани. Возможно также поражение внутригрудных, абдоминальных и периферических лимфатических сосудов и узлов [2, 3]. ЛАМ может развиваться как самостоятельное заболевание или сочетаться с туберозным склерозом (ТС) — наследственным аутосомнодоминантным синдромом, который характеризуется формированием гамартром в различных органах и системах, кальцификацией головного мозга, судорогами и снижением интеллекта. Гистологические изменения при изолированном ЛАМ и при ЛАМ, ассоциированном с ТС (ЛАМ-ТС), идентичны, что позволяет предполагать общие генетические и патофизиологические механизмы обоих заболеваний [4].

ЛАМ-клетки представляют собой либо похожие на миофибробласты веретенообразные клетки, либо эпителиоподобные клетки. Происхождение ЛАМ-клеток остается неясным, но известно, что они могут метастазировать по кровеносным или лимфатическим сосудам подобно раковым клеткам. Веретенообразные ЛАМ-клетки экспрессируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс, облегчая их метастазирование. Помимо этого оба вида ЛАМ-клеток продуцируют катепсин К, который вместе с металлопротеиназами участвует в деструкции легочной паренхимы [5].

ЛАМ-клетки экспрессируют рецепторы к эстрогену и прогестерону, что объясняет нередко ухудшение течения заболевания во время беременности и уменьшение скорости его прогрессирования после наступления менопаузы. Это позволяет предполагать влияние половых гормонов на пролиферацию ЛАМ-клеток [5].

Развитие ЛАМ в сочетании с ТС происходит вследствие мутаций в генах TSC1 и TSC2. Ген TSC1 кодирует белок гамартин, ген TSC2 — белок туберин. Основная роль комплекса этих белков состоит в ингибировании фермента киназы, которая называется «мишенью рапамицина млекопитающих» (mammalian target of rapamycin — mTOR) и является основным регулятором клеточного роста. Мутации в генах TSC2 и TSC1 приводят к активации киназы mTOR и к нерегулируемой пролиферации клеток [5].

Основными клиническими проявлениями ЛАМ являются: рецидивирующий спонтанный пневмоторакс (в 50–75 % случаев), прогрессирующая одышка (примерно у 80 % пациентов) и хилезный плевральный выпот (хилоторакс). Причинами одышки являются бронхиальная обструкция с кистозной дегенерацией легочной ткани. Спонтанный пневмоторакс нередко становится первым проявлением ЛАМ. Двусторонний пневмоторакс, развитие пневмоторакса во время беременности или рецидивирующий пневмоторакс у молодой некурящей женщины может свидетельствовать о наличии ЛАМ. Реже встречаются кашель, кровохарканье и откашливание лимфы (лимфоррея) [5, 6]. К внелегочным проявлениям ЛАМ относятся ангиомиолипомы почек, хилезный асцит, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы [4].

Диагностические критерии ЛАМ сформулированы в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по диагностике и ведению больных ЛАМ (2010 г.), согласно которым диагноз ЛАМ может иметь разную степень вероятности [1].

Бесспорный диагноз ЛАМ: женский пол плюс наличие любого из перечисленных внелегочных проявлений: ангиомиолипома почек; хилезный выпот в плевральной или брюшной полости; лимфангиолейомиома лимфоузлов; туберозный склероз. При наличии этих критериев биопсия легкого не требуется.

Вероятный диагноз ЛАМ: характерные клинические данные плюс типичные изменения на КТ легких либо типичные изменения на КТ легких у пациента с ангиомиолипомами

или хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости.

Маловероятный диагноз ЛАМ: характерные изменения на КТ легких при отсутствии соответствующих клинических проявлений. В такой ситуации требуется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, в первую очередь с помощью гистологических и иммуногистохимических методов.

В диагностике ЛАМ большое значение имеют лучевые методы обследования. На ранних стадиях заболевания при обзорной рентгенографии легких патологические изменения могут не выявляться. На более поздних стадиях обнаруживаются ретикулонодулярные изменения и буллы. Наиболее информативный метод — компьютерная томография легких. Характерными признаками ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично в обоих легких равномерно по всем полям. Размеры кист могут варьировать от едва различимых до 25–30 мм в диаметре, количество — от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки кист варьирует от почти невидимой до 2 мм, реже — до 4 мм [4].

При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани предположение о ЛАМ должно возникать в случае преобладания в препаратах легочной ткани кист, множественной узелковой пролиферации незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток. Если гистологическая картина не позволяет с уверенностью установить диагноз, необходимо иммуногистохимическое исследование биоптатов с окраской на  $\alpha$ -актин гладких мышц, а также с применением моноклональных антител пигментной меланомы человека HMB45 (ЛАМ-клетки экспрессируют гликопротеин gp100 — маркер клеток меланомы). Также при диагностике ЛАМ информативным является иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону [1].

Отсутствие патогномичных признаков ЛАМ вызывает необходимость дифференциальной диагностики с другими кистозными заболеваниями легких, прежде всего с ганглиоцитарным гистиоцитозом (гистиоцитозом Х) и буллезной эмфиземой. Также необходимо исключить синдром Шегрена, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, гиперчувствительный пневмонит, амилоидоз, лейомиосаркому, лимфангиоматоз и синдром Берта-Хогга-Дюбе (генетическое аутосомно-доминантное заболевание с поражением кожи, легочными кистами и различными опухолями почек) [5].

Лечение ЛАМ не разработано. Несмотря на патогенетическую связь ЛАМ с эстрогена-

ми, клиническая эффективность антиэстрогенной терапии при ЛАМ (тамоксифен, прогестерон, овариэктомия) не доказана [6].

Участие mTOR в патогенезе ЛАМ стало поводом для использования в терапии ингибиторов этого фермента, в частности, рапамицина (сиролимуса). Сиролимус может назначаться пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием клинической симптоматики [1]. В настоящее время ведутся клинические исследования эффективности эверолимуса — представителя II поколения ингибиторов mTOR [7]. Лекарственные средства сертирани афинитор (действующее вещество — эверолимус) зарегистрированы в Республике Беларусь.

Лечение бронходилататорами показано примерно 20 % пациентов, которые дают положительный ответ в ингаляционном тесте. Эффективность глюкокортикостероидов при ЛАМ не доказана. Оксигенотерапия применяется согласно стандартным показаниям. Терапевтический прогноз и прогноз для жизни неблагоприятен, летальный исход наступает в сроки от 3–5 до 15 лет [8].

ЛАМ является показанием для трансплантации легких (1,1 % от общего числа). По сравнению с другими показаниями для трансплантации легких ЛАМ — более благоприятное заболевание [1].

#### **Клинический случай**

Пациентка С., 44 года, была госпитализирована в пульмонологическое отделение учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» (УГОТКБ) с жалобами на одышку в течение 1 недели при умеренной физической нагрузке, ощущение тяжести в грудной клетке справа.

С вышеуказанными жалобами она обратилась в поликлинику по месту жительства. После физикального осмотра участковым терапевтом пациентка была направлена в учреждение «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», где повторно осмотрена терапевтом, ей выполнена рентгенограмма органов грудной клетки (правосторонний гидроторакс), проведено УЗИ органов брюшной полости, почек (гемангиома правой почки 6 мм), УЗИ плевральных полостей (в правой плевральной полости 500 мл свободной жидкости), УЗИ матки и придатков (заболевание тела матки?). Пациентка была осмотрена гинекологом (миома матки?), хирургом, урологом (гемангиома правой почки, рекомендована консультация онкоуролога), после чего направлена в УГОТКБ для консультации пульмонолога и торакального хирурга с диагнозом: «Правосторонний гидроторакс неуточненной этиологии».

Из перенесенных заболеваний отмечала простудные. За последние 2 года в поликлини-

ку по месту жительства не обращалась. Рентгенофлюорографическое исследование проводила ежегодно, в феврале 2014 г. — без патологии. Аллергологический и семейный анамнез не отягощен. Операций, трансфузиологических манипуляций не проводилось. Вредных привычек нет. В анамнезе — отсутствие *menses* с октября по декабрь 2014 г., в дальнейшем *menses* нерегулярные.

При объективном осмотре: состояние относительно удовлетворительное. Органы дыхания: частота дыхания — 19 в 1 мин, притупление перкуторного звука справа в средних отделах легочного поля. Аускультативно дыхание над левым легочным полем везикулярное, над правым — выраженное ослабление дыхания, хрипы отсутствуют. Другие органы и системы — без особенностей.

При обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях определялся выпот справа до уровня переднего отрезка 4-го ребра с затеком паракостально. Легочный рисунок усилен, деформирован. Корни легких неструктурны. Слева — без особенностей. Сердце в норме. Заключение: правосторонний гидроторакс.

Общий анализ крови: эритроциты —  $5,57 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 163 г/л, гематокрит — 50 %, лейкоциты —  $15,7 \times 10^9/л$ , лейкоцитарная формула — без особенностей. Общий анализ мочи: моча светло-желтого цвета, мутная, кислая, эритроциты — 15–20 п/зр., лейкоциты — 68, белок — 0,002 г/л.

Спирометрическое исследование: ОФВ<sub>1</sub> — 36 %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ — 51 %, ПОС — 31 %,

МОС<sub>25</sub> — 23 %, МОС<sub>50</sub> — 16 %, МОС<sub>75</sub> — 18 %, СОС<sub>25-75</sub> — 18 %, ЖЕЛ — 70 %, ФЖЕЛ — 60 %. Заключение: резкие нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу со снижением ЖЕЛ.

Пациентке был выставлен предварительный диагноз: «Правосторонний гидроторакс неуточненной этиологии». Была назначена антибактериальная терапия.

Пациентке был проведен ряд дополнительных исследований.

УЗИ плевральной полости: справа определялся выпот до 2500–2800 мл. Проведена пункция правой плевральной полости, получено 900 мл хилезной жидкости молочного цвета. При контрольном УЗИ плевральной полости после пункции через сутки справа был обнаружен накопившийся выпот в объеме до 2200 мл, проведена повторная пункция, получено 2000 мл хилезной жидкости. В последующем плевральные пункции неоднократно повторялись.

Анализ плевральной жидкости: хилезная, лимфоциты — 100 %, эритроциты — 10–20 в поле зрения, положительная проба Ривальты, КУБ не обнаружены, роста микрофлоры не получено.

Фибробронхоскопия: диффузный атрофический бронхит.

Осмотр гинеколога: дисфункция яичников (олигоменорея), миома матки? На УЗИ органов малого таза определялась крупная узловатая миома матки, узел размером 70 × 62 мм, субсерозный, на широком основании, изоэхогенный.

Выполнена компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК) (рисунок 1).

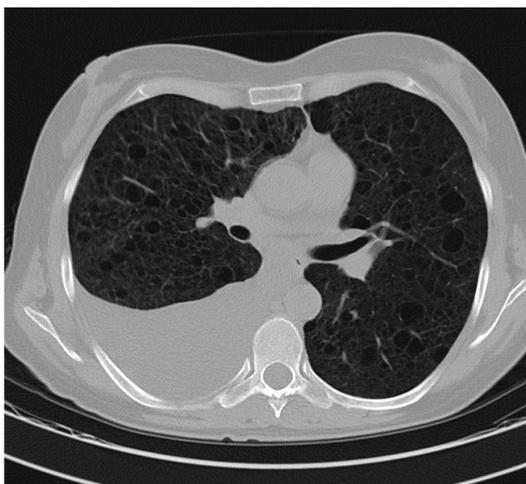


Рисунок 1 — Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки

Протокол описания: с обеих сторон по всем легочным полям визуализируются множественные, диффузные мелкие тонкостенные полости до 2 см в диаметре. В правой плевральной полости свободная жидкость общим объемом 900–950 мл с затеком по междолевой

плевре. Трахея, главные бронхи проходимы. Медиастинальные лимфоузлы доступны визуализации, без признаков гиперплазии. Костные структуры без видимых деструктивных изменений. Заключение: КТ-картина ЛАМ? Правосторонний гидроторакс.

Пациентка была осмотрена онкоторакальным хирургом. Диагноз: «Правосторонний хилоторакс неуточненной этиологии». Рекомендовано проведение видеоассистированной торакоскопии (ВТС) с биопсией плевры, легкого. ВТС справа была выполнена через 3 недели после госпитализации в УГОТКБ.

Результаты патологогистологического исследования: в париетальной плевре диффузная лимфоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, гиперплазия мезотелия. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в периплевральной ткани. В легочной ткани диффузная пролиферация гладкомышечных волокон, в интерстиции (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально) лимфоидные скопления, выраженный диффузный интерстициальный фиброз с участками по типу «сотового легкого».

На основании жалоб (одышка при умеренной физической нагрузке); анамнеза (одышка появилась на фоне полного здоровья с резким прогрессированием; сопутствующие заболевания: миома матки с дисфункцией яичников (олигоменорея), гемангиома правой почки); данных КТ ОГК (по всем легочным полям визуализируются множественные, диффузные мелкие тонкостенные полости — от мелких до 2 см, гидроторакс справа); лабораторных данных (наличие хилезного неиссякаемого плеврального выпота); данных патологогистологического исследования париетальной плевры и легких (в париетальной плевре диффузная лимфоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, гиперплазия мезотелия; выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в периплевральной ткани; в легочной ткани диффузная пролиферация гладкомышечных волокон, в интерстиции (межальвеолярно, периваскулярно, перибронхиально) лимфоидные скопления, выраженный диффузный интерстициальный фиброз с участками по типу «сотового легкого») в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии был выставлен диагноз: «ЛАМ».

Для верификации диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование в РНПЦ онкологии и медрадиологии им. Н. Н. Александрова и установлен окончательный диагноз: «ЛАМ. Правосторонний осумкованный хилоторакс. Субсерозная миома матки».

Дальнейшее лечение пациентки проводилось в торакальном отделении 10-й городской клинической больницы г. Минска, где была выполнена торакотомия и плевродез с тальком. Плевродез способствовал развитию спаечного процесса и прекращению экссудации, что позволило значительно увеличить период между пункциями, уменьшить количество эвакуированного при этом экссудата, улучшить общее состояние пациентки в результате уменьшения явлений дыхательной недостаточности и снижения потерь питательных веществ и лимфоцитов. Плевродез явился достаточно эффективным методом паллиативного лечения, позволившем добиться купирования симптомов выпота и предупредить рецидивы накопления жидкости в плевральной полости.

В дальнейшем пациентке была установлена II группа инвалидности сроком на 1 год. Она включена в лист ожидания для проведения трансплантации легких в РНПЦ трансплантации органов и тканей.

Таким образом, диагностика ЛАМ сопряжена с объективными трудностями, обусловленными спорадичностью заболевания, отсутствием специфических клинических и рентгенологических признаков. Верификация диагноза возможна посредством выполнения гистопатологического и иммуногистохимического исследований ткани легкого. ВТС с биопсией показана при всех интерстициальных заболеваниях легких неуточненной этиологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis / S. R. Johnson [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 35. — P. 14–26.
2. Черняев, А. Л. Патологическая анатомия легких: атлас / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова. — М.: Атмосфера, 2004. — С. 99–108.
3. Rosai, J. *Surgical pathology* / J. Rosai // Edinburgh: Elsevier Inc. — 2004. — Vol. 1. — P. 398–422.
4. Чикина, С. Ю. Лимфангиолейомиоматоз — описание клинических случаев и обзор литературы / С. Ю. Чикина // *Атмосфера*. — 2013. — № 2. — С. 56–60.
5. Harari, S. Lymphangioleiomyomatosis: What do we know and what we looking for? / S. Harari, O. Torre, J. Moss // *Eur. Respir. Rev.* — 2011. — Vol. 20, № 119. — P. 34–44.
6. Cordier, J. F. Orphan Lung Diseases / J. F. Cordier, S. R. Johnson // *Eur. Respir. Mon.* — 2011. — Vol. 54. — P. 46–83.
7. Kelly, J. Lymphangioleiomyomatosis / J. Kelly, J. Moss // *Am. J. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 321, № 1. — P. 17–25.
8. Редкие интерстициальные заболевания легких: лимфангиолейомиоматоз [Электронный ресурс] / В. К. Гаврисюк [и др.]. — Режим доступа: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2012\\_Respirat\\_3/36-39.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Respirat_3/36-39.pdf).

Поступила 06.06.2016

УДК 616-008.6-053.2:575.1

## СИНДРОМ КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ У ДЕТЕЙ

Т. Е. Бубневич

Гомельский государственный медицинский университет

Синдром Корнелии де Ланге — порок развития, характеризующийся мультисистемным поражением, в основе которого определяются лицевые дисморфии: низкая линия роста волос, изогнутые брови, синофриз, открытые вперед ноздри, прогнатизм, тонкие губы, рот «карпа» — в сочетании с пренатальной и постнатальной задержкой роста, умственной отсталостью и во многих случаях аномалиями верхних конечностей. Однако существуют клинические варианты этого синдрома с менее выраженными фенотипическими проявлениями.

Частота встречаемости синдрома составляет 1 случай на 10000–30000 живорожденных и не зависит от пола. По мнению многих экспертов, редкое выявление синдрома Корнелии де Ланге — это, скорее всего, следствие гиподиагностики.

Ключевые слова: синдром Корнелии де Ланге, дети, порок развития, синофрив, лицевые дисморфии, диагноз, генетическое заболевание.

## CORNELIA DE LANGE SYNDROME IN CHILDREN

*T. E. Bubnevich*

Gomel State Medical University

Cornelia de Lange syndrome is a multisystem malformation syndrome recognized primarily on the basis of characteristic facial dysmorphism, including low anterior hairline, arched eyebrows, synophrys, anteverted nares, maxillary prognathism, thin lips, «carp» mouth, in association with prenatal and postnatal growth retardation, mental retardation and, in many cases, upper limb anomalies.

However, there are clinical options with milder phenotypes in this syndrome.

The prevalence of the syndrome is 1:10,000–30,000 live births, occurs equally, regardless of gender.

Although this syndrome is considered rare, experts agree that it is likely underdiagnosed.

Key words: Cornelia de Lange syndrome, children, malformation, synophrys, facial dysmorphism, diagnosis, genetic disorder.

Впервые проявления синдрома, сопровождающегося умственной отсталостью и множественными аномалиями развития, описаны в 1916 г. немецким врачом В. Брахманом (W. R. C. Brachmann). Свое название синдром получил по имени голландского педиатра Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), которая в 1933 г. более полно описала проявления данного синдрома у 5 детей [1, 2, 3].

В СССР единичные случаи описали в 1968 г. Б. Н. Кловский с соавторами, в 1971 г. — М. И. Мартынова и Н. К. Павлова, а в 1976 г. — Г. С. Маринчева с соавторами.

За период с 1995 по 2014 гг. по данным публикаций, вошедших в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, интернет-данным, представленным на OMIM, описано 116 случаев синдрома Корнелии де Ланге [3].

Синдром Корнелии де Ланге (de Lange) известен и под другими названиями: «*tyrus degenerativus Amstelodamensis*» (по названию города, где были обнаружены три случая, описанные Cornelia de Lange); нанизм Амстердама; *status degenerativus Amstelodamensis*; дегенеративный нанизм типа «Амстердам»; синдром Брахмана-Де Ланж (код по МКБХQ87.1) [1, 3, 4].

Данные о популяционной частоте синдрома значительно варьируют — от 1:30000 рождений до 1:10000–12000 [3, 5, 6].

Синдром Корнелии де Ланге встречается на всех континентах, у людей всех рас и этнических групп, с одинаковой частотой для обоих полов. За сто лет, прошедших с момента первого описания, подробно изучено более 400 случаев данной патологии в различных странах. Большинство случаев являются спорадическими [3, 5, 6].

### Этиология

При синдроме Корнелии де Ланге патогенные мутации были обнаружены в трех генах: *NIPBL* (5p13.2) (Krantz с соавт., 2004; Tonkin с соавт., 2004), *SMC1A* (Xp11.22) (Musio с соавт., 2006; Borck с соавт., 2007; Deardorff с соавт., 2007) и *SMC3* (10q25) (Deardorff с соавт., 2007). Белки, кодируемые этими генами, вовлечены в функционирование когезинового комплекса, нарушение которого является молекулярной основой синдрома Корнелии де Ланге. Мутации в каком-либо из этих генов (чаще всего *NIPBL*) могут быть обнаружены примерно в половине случаев с установленным клиническим диагнозом [3, 5, 7].

Однако причины, вызывающие эти генные мутации, пока находятся в стадии теорий и предположений. Есть мнение, что их могут вызывать инфекционные заболевания беременной, особенно в первом триместре, некоторые лекарственные препараты, преклонный возраст отца ребенка либо возраст рожениц старше 35 лет, а также браки между родственниками. Но ни одна из перечисленных причин не является бесспорной и стопроцентно вызывающей генетические изменения. Еще прорабатывается гипотеза, что синдром Корнелии де Ланге передается по наследству, однако больше чем у половины обследованных пациентов это заболевание возникло спорадически, впервые в роду.

Синдром Корнелии де Ланге имеет многочисленные отклонения, которые могут быть как заметными, так и незаметными и выявленными только после более полного диагностического исследования [1, 2, 3, 5].

### Критерии синдрома Корнелии де Ланге

#### Большие критерии:

1. Брахимикроцефальная структура черепа.

2. Лицевые дисморфии: синофриз, загнутые ресницы, деформированные уши, нос маленьких размеров, отсутствие хоан и ноздри, которые открыты вперед, тоненькая верхняя губа, микрогения, «антимонголоидный» разрез глаз. Такие изменения носят название «причудливое лицо».

3. Отставание в росте (нанизм).

4. Недоразвитие кистей и стоп: акромикрия, фокомелия, патологическое количество пальцев на руках или ногах, кисти небольших размеров, короткий II палец и проксимально расположенный I палец, клинодактилия мизинцев; нередко отмечается синдактилия стоп (II–III, III–IV пальцев); олигодактилия, сгибабельные контрактуры.

5. Spina bifida occulta. Fovea coccygea. Деформация позвонков: люмбализация, сакрализация.

6. Умственная отсталость может варьироваться от едва заметных признаков до развития олигофрении, причем в 80 % случаев диагностируется имбецильность либо дебильность. Однако есть дети с синдромом де Ланге, которые посещают обычные дошкольные и школьные учреждения (IQ = 73–75). Это зависит от формы заболевания [2, 8, 9].

7. Нарушения поведения в виде повышенной аффективной возбудимости, двигательной расторможенности, склонности к истероформным реакциям, стремления к аутоагрессии и склонности к стереотипным движениям [2, 3, 8].

#### Малые критерии:

1. Изменения в ротовой полости: высоко расположенное небо, его расщелина, нарушения в прорезывании зубов.

2. Нарушения зрения, вплоть до миопии высокой степени, косоглазие, астигматизм, полная атрофия зрительных нервов.

3. Резко выраженный гипертрихоз в области спины и поясницы, нередко отмечается общая мраморность, характерны краснота кончика носа, цианоз носогубной области. Недоразвитие сосков.

4. Среди неврологических нарушений, как правило, наблюдается мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов, но возможен и гипертонус мышц конечностей.

5. Судорожный синдром отмечается у 25 % больных: судороги, как правило, только эпизодические, а не в виде частых и полиморфных приступов.

6. Врожденные пороки развития внутренних органов (отсутствие яичек в мошонке, наличие двурогой матки, открытый артериальный проток, наличие отверстий между предсердиями, неполный поворот кишечника, пилоростеноз, поликистоз почек, гидронефроз).

Для постановки диагноза без положительного результата молекулярного тестирования достаточно специфических черт лица в сово-

купности с двумя крупными системными критериями или одним крупным и двумя малыми системными критериями. Молекулярное тестирование, как правило, используется при диагностических дилеммах или в случае пренатальной диагностики и других целей генетического консультирования [1, 3, 7, 8].

Рентгенограммачерепа выявляет его брахимикроцефальную структуру, часто признаки внутричерепной гипертензии.

На электроэнцефалограмме отмечаются в ряде случаев замедление формирования  $\alpha$ -ритма, повышение активности срединных структур в виде билатерально-синхронных пароксизмов. Каких-либо специфических для синдрома изменений нет.

На сегодняшний день известно 2 вида заболевания. Первый, или классический — это выраженная задержка в росте и психомоторном развитии, грубые пороки внутренних органов, лица и конечностей. При втором виде присутствуют те же самые аномалии лица и скелета, но нет грубых пороков развития внутренних органов, а психомоторное и интеллектуальное развитие имеет пограничную задержку [1, 3, 7, 8].

**Патологическая анатомия** при синдроме Корнелии де Ланге изучена достаточно подробно [1, 2, 3]. Как наиболее характерное нарушение мозга описывается двусторонняя аплазия оперкулярных отделов лобных долей. Отмечают также отсутствие центральной (роландовой) борозды, гипоплазию пирамид обонятельного нерва, верхних височных извилин, задней спайки мозолистого тела, отставание миелинизации и распад миелина, глиоз и очаговую аплазию клеток наружного зернистого и пирамидного слоев во всех отделах мозга. На аутопсии обнаруживают пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и др.

#### **Диагностика во время беременности**

В настоящее время современная медицина со 100 % уверенностью не может выявить этот синдром у плода. Существуют данные о том, что во время беременности (срок гестации 11–12, до 14 недель) у женщины в крови не обнаруживается плацентарный белок PAPP-A. Это может указывать на наличие заболевания у плода, однако достоверно поставить диагноз только по этому анализу невозможно. Вероятность ложноположительных результатов составляет около 5 %. Значительное снижение PAPP-A — веское основание для проведения более серьезных исследований на выявление аномалий развития плода, таких как дородовое изучение хромосом плода [1, 2, 3].

**Дифференциальный диагноз:** S. Holt-Oram, S. Lejeune, S. Rubinstein, S. Patau, S. Edwards, S. Franceschetti, S. Bonnevie-Ullrich, S. Freeman-Sheldon, S. Ullrich-Feichtiger, S. Pfaundler-Hurler,

синдром дисморфии черепно-нижнечелюстно-лицевой, синдром Коффина-Сириса [8, 9, 10].

#### **Лечение**

В настоящее время не существует патогенетической терапии синдрома Корнелии де Ланге, однако ранняя реабилитация и симптоматическая терапия позволяют улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Хирургическое лечение проводится, если есть показания). Медикаментозная терапия: витамины, ноотропы, седативные препараты, анаболические гормоны, при необходимости — противосудорожная терапия. Показаны лечебная физкультура, массаж, дыхательная гимнастика [3, 7, 11, 12].

Терапия гормоном роста обычно не показана. Kousseff с соавт. (1993) обнаружил дефицит гормона роста у 30 % пораженных пациентов и резистентность органов-мишеней к гормону роста у остальных пациентов. Авторы пришли к выводу, что терапевтическое использование гормона роста человека при синдроме Корнелии де Ланге не оправдано [1, 3, 7].

#### **Прогноз**

Для пациентов с данной патологией прогноз всегда тяжелый. При классическом варианте заболевания новорожденный, как правило, погибает в первые месяцы жизни из-за грубых пороков развития. Чаще всего причиной является хроническая почечная недостаточность и пороки развития сердца. В случае минимального поражения внутренних органов прогноз более благоприятный в отношении продолжительности жизни [3, 6, 9, 10].

#### **Профилактика**

Профилактика заключается в предотвращении рождения детей с данным синдромом: необходимо медико-генетическое консультирование будущих родителей, а также семей, в которых имеются больные. Эмпирический риск повторного рождения ребенка с синдромом де Ланге в спорадических случаях при отсутствии хромосомных aberrаций у родителей составляет 2 % [1, 2, 3].

#### **Случай из клинической практики**

Мальчик, 8,5 лет, поступил в июне 2015 г. в кардиоревматологическое отделение (КРО) Гомельской областной детской клинической больницы (ГОДКБ), жалобы на снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, возникновение повторных синкопальных состояний. Диагноз при поступлении: «ВПС, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка с комбинированным стенозом выходного отдела правого желудочка и легочной артерии (ЛА), гипоплазия ствола и ветвей легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытое овальное окно (ООО), состояние после оперативно-

го лечения в 2008 г. СН 1 степени. Синдром Корнелии де Ланге. F 83, F 80.9».

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, вторых срочных родов в 39 недель, при рождении вес — 2150 г, рост — 49 см, окружность головы — 30 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. С первых дней жизни выявлен врожденный порок сердца.

Учитывая необходимость хирургической коррекции в дальнейшем и тяжесть состояния, разработан индивидуальный календарь профилактических прививок. На первом году жизни ребенок привит БЦЖ (у бабушки фиброзно-кавернозный туберкулез) и против вирусного гепатита В. Дальнейшая вакцинация, согласно национальному календарю профилактических прививок, продолжилась через год после оперативного лечения — радикальной коррекции ВПС.

В 2008 г. ребенку проведена радикальная коррекция порока сердца в ДХЦ РНПЦ «Кардиология».

С рождения ребенок регулярно наблюдался следующими специалистами:

- кардиологом — по поводу ВПС;
- пульмонологом — с первого года жизни у ребенка отмечались частые респираторные заболевания, которые характеризовались тяжелым течением и наличием осложнений;
- урологом — двусторонний крипторхизм, фимоз, баланопостит;
- офтальмологом — смешанный астигматизм; OS: врожденная непроходимость носослезного канала;
- неврологом — задержка психомоторного развития;
- психиатром — F 83, F 80.9.

Учитывая задержку физического развития, в 2012 г. ребенку проводилось определение костного возраста, который соответствовал 3 годам (биологический возраст — 6 лет).

Учитывая сочетание задержки психофизического развития, брахимикроцефалии, черепно-лицевых дисморфий, в 2012 г. в возрасте 6 лет ребенок был консультирован генетиком. Проводилось кариотипирование (кариотип крови — 46XY). На основании клинической картины выставлен диагноз: «Синдром Корнелии де Ланге».

Данные объективного осмотра: при поступлении в КРО состояние ребенка средней тяжести, преимущественно за счет нарушения кровообращения. Ребенок контактен, отмечается расстройство развития речи и языка; двигательная активность сохранена. Ребенок пропорционального телосложения, пониженного питания, у него значительная задержка физического развития (таблица 1).

Отмечается брахимикроцефалия, деформация грудной клетки (как следствие операции на открытом сердце), деформация паль-

цев кистей: проксимально расположенный I палец, клинодактилия мизинцев. Лицевые дисморфии: синфориз, загнутые ресницы, низко посаженные уши, широкая переносица, нос маленьких размеров, ноздри открыты вперед, тонкая

верхняя губа, микрогения, готическое небо, «антимонголоидный» разрез глаз.

Кожа бледная, акроцианоз, выраженный гипертрихоз в области спины и поясницы, недоразвитие сосков.

Таблица 1 — Параметры физического развития ребенка с синдромом Корнелии де Ланге (использовался метод сигмальных отклонений)

Возраст, лет	Показатели физического развития				
	масса, кг	рост, см	Окр. головы, см	Окр. грудной клетки, см	Оценка физ. развития
Новорожденный	2,150	49	30	28	Ниже среднего дисгармоничное
1 год	7,100	70	39	40	Низкое гармоничное
3 года	9	84	42	44	Низкое гармоничное
5 лет	12,5	92	44	50	Низкое гармоничное
7 лет	14,5	99	46	54	Низкое гармоничное
8,5 года	16	111	48	58	Низкое гармоничное

Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритмичные, интенсивный систолический шум вдоль левого края грудины, ЧСС — 110/мин, АД — 85/50 мм рт. ст. Перкуторно: расширение границ относительной сердечной тупости влево на 1 см от среднеключичной линии. В легких везикулярное дыхание, ЧД — 24/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, край закруглен, плотный, болезненный при пальпации, селезенка не увеличена. Гипоплазия гениталий. Стул, мочеиспускание — в норме.

Данные лабораторно-инструментального обследования:

Общий анализ крови, мочи — без отклонений (возрастная норма).

Биохимический анализ крови: общий белок — 65,0 г/л, мочевины — 3,68 ммоль/л, СРБ — 0,2 мг/л, АСО — 200 UI/мл, билирубин — 12,0 мкмоль/л, глюкоза — 4,61 ммоль/л, АСТ — 51 Ед/л, АЛТ — 48 Ед/л, КФК — 130 Ед/л, ЛДГ — 689 Ед/л, кальций — 2,38 ммоль/л, натрий — 138,4 ммоль/л, калий — 4,1 ммоль/л, хлор — 109,4 ммоль/л.

Кровь на гормоны щитовидной железы: АТ/ТПО — отриц. (N 0-30 ME/л), ТТГ — 1,33 (N 0,3-4 мкМЕ/мл), FT4 — 20,6 (N 10-25 пмоль/л).

Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Усиление сосудистого рисунка. В прикорневых зонах сгущение, корни расширены, деформированы, средостение расширено в поперечнике. Верхушка сердца закруглена. КТО — 0,64 (N 0,53). Синусы свободные. Грудная клетка бочкообразная. Заключение: ВПС, кардиомегалия.

Рентгенограмма левой кисти в прямой проекции: костный возраст соответствует 7 годам (биологический возраст — 8,5 лет).

УЗИ сердца. Заключение: ВПС, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка с комбинированным стенозом выходного отдела правого желудочка и легочной артерии, гипоплазия ствола и ветвей ЛА, ДМЖП, ОО, состояние после оперативного лечения в 2008 г. Дилатация правых камер сердца, умеренно выраженная трикуспидальная регургитация. Недостаточность клапана ЛА от небольшой до умеренно выраженной. Дилатация синуса Вальсальвы. Ускорение потока на клапане ЛА.

УЗИ органов брюшной полости. Печень: правая доля КВР — 85 мм, левая доля КВР — 80 мм, контуры четкие, ровные, капсула дифференцируется, паренхима: эхоструктура однородная, эхогенность — норма, очаговых образований нет; общий желчный проток — 2 мм. Воротная вена — 5 мм. Желчный пузырь изогнут в нижней трети, размер — 51 × 16 мм, стенка тонкая, содержимое прозрачное. Внутривенечные желчные протоки не расширены, дополнительных образований нет. Поджелудочная железа: 8,0 × 6,0 × 1,0 см, контуры четкие, ровные, эхогенность — норма, эхоструктура однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка: 72 × 32 мм, расположение обычное, форма полулунная, контуры четкие, ровные, эхоструктура однородная, селезеночная вена не расширена. Внутривенечные лимфоузлы не определяются. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: фиксированный изгиб желчного пузыря в нижней трети тела.

УЗИ щитовидной железы, брахицефальных артерий. Заключение: патологии нет.

Электронцефалограмма: биоэлектрическая активность головного мозга соответствует возрасту. Реакции на функциональные пробы — в пределах возрастной нормы. Пароксизмальной и локальной патологической активности не выявлено.

Холтер ЭКГ: ритм синусовый, внутрижелудочковая блокада, преходящая АВ-блокада I-й степени, эпизоды невыраженной синусовой аритмии, неустойчивые эпизоды суправентрикулярной миграции водителя ритма. Среднесуточная ЧСС — 88/мин., среднедневная ЧСС — 96/мин., средненочная ЧСС — 73/мин. Максимальная ЧСС — 182/мин в 7:48, минимальная ЧСС — 59/мин в 5:04 при норме более 40/мин. Максимальная пауза ритма — 1384 мс (N до 1500 мс). ЦИ 1,32. В течение суток 29 эпизодов синусовой тахикардии с ЧСС более 130/мин, 164 эпизода синусовой брадикардии с ЧСС 59–64/мин. Основной уровень функционирования синусового узла за сутки — в норме.

Кардиоинтервалография: исходный вегетативный тонус — гиперсимпатикотония, вегетативная реактивность — асимпатическая. Активная клиноортостатическая проба — нормальное вегетативное обеспечение.

Профиль артериального давления: 80/40–90/50 мм рт. ст.

Невролог: задержка физического и психоречевого развития.

Эндокринолог: низкорослость смешанного генеза.

Фтизиатр: На момент консультации данных о локальном туберкулезе не выявлено. Диагноз: «Туб. контакт, группа ДУ VIб, латентная туберкулезная инфекция». Проба Манту с 2ТЕ: папула — 10 мм. Диаскин-тест — отрицательный.

#### Лечение, проводимое на базе КРО:

- карнитина хлорид раствор для инъекций 10% — 5 мл № 10 в/в;
- аспаркам 0,5 г. по ½ т. × 2 р/день 2 недели;
- парацетам 0,2 г. по 1 т. × 2р/день 2 недели;
- лечебная физкультура, дыхательная гимнастика, общий массаж.

За время пребывания в стационаре состояние ребенка оставалось стабильным, синкопальных состояний не наблюдалось.

#### Рекомендации при выписке из стационара:

- продолжить наблюдение специалистами: кардиологом, неврологом, логопедом, эндок-

ринологом, офтальмологом, фтизиатром, ЛОР-врачом, стоматологом;

- продолжить кардиотрофную, метаболическую терапию;
- продолжить кинезимеханотерапию, лечебную физкультуру, массаж.

Множественные внешние микроаномалии развития являются показанием к углубленному обследованию детей с целью исключения внутренней патологии, а также для консультации генетика для исключения врожденной и наследственной патологии. Синдром Корнелии де Ланге относится к орфанным заболеваниям. Знание клинических проявлений данного синдрома позволяет своевременно диагностировать заболевание, а проведение хирургической коррекции (при необходимости), симптоматической терапии способствует стабилизации состояния и улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козлова, С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. — М.: КМК: Авторская академия, 2007. — 448 с.
2. Лазюк, Г. И. Болезни плода, новорожденного и ребенка / Г. И. Лазюк, Е. Д. Черствой, Г. И. Кравцова. — Минск: Выш. шк., 1996. — 512 с.
3. Назаренко, Л. П. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Корнелии де Ланге / Л. П. Назаренко. — М., 2015. — 27 с.
4. Генетика / В. И. Иванов [и др.]. — М.: ИКЦ Академкнига, 2006. — 638 с.
5. Бочков, Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
6. Гинтер, Е. К. Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
7. Dorsett, D. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome / D. Dorsett, I. D. Krantz // Ann. NY Acad. Sci. — 2009. — Vol. 1151. — P. 22–37.
8. Cornelia de Lange syndrome case due to genomic rearrangements including NIPBL / M. Ratajska [et al.] // Eur. J. Med. Genet. — 2010. — Vol. 53, № 6. — P. 378–382.
9. Барашнев, Ю. И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. — М: Триада-Х, 2004. — 560 с.
10. Комплексная оценка эффективности медико-генетического консультирования. Сообщение II. Эффективность обучения консультирующихся / Е. Е. Баранова [и др.] // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13, № 2 (140). — С. 31–36.
11. Kline, A. D. Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance / A. D. Kline, I. D. Krantz, A. Sommer // Am. J. Med. Genet. — 2007. — Vol. 143. — P. 1287–1296.
12. Liu, J. Cornelia de Lange syndrome / J. Liu, I. D. Krantz // Clin. Genet. — 2009. — Vol. 76, № 4. — P. 303–314.

Поступила 23.06.2016

УДК 616-006.448:616.61-005.1-08-07

## АГРЕССИВНАЯ ФОРМА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ВЫЯВЛЕННАЯ В СТАДИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ж. М. Козич

Республиканский научно практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель

Представлен клинический случай агрессивной формы множественной миеломы, протекающий с преимущественным поражением почек, желудка, печени и лимфатических узлов.

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, почечная недостаточность.

**AGGRESSIVE FORM OF MULTIPLE MYELOMA DIAGNOSED  
AT THE STAGE OF SEVERE RENAL FAILURE***Zh. M. Kozich***Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The work presents a clinical case of the aggressive form of multiple myeloma including predominant lesions of the kidneys, stomach, liver, and lymph nodes.

Key words: multiple myeloma, myeloma nephropathy, renal failure.

**Введение**

Множественная миелома — заболевание, характеризующееся медленным опухолевым ростом плазматических клеток в костном мозге с продукцией моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и (или) моче и остеолитическими поражениями костей [1, 2, 9]. Множественная миелома составляет 10 % от всех гемобластозов [1]. Болеют преимущественно лица в возрасте старше 40 лет. В последние годы, по мнению некоторых авторов, отмечается прирост заболеваемости. Возможно, это связано больше с улучшением лабораторной диагностики, чем с истинным повышением заболеваемости. Причины развития множественной миеломы до настоящего времени остаются неизвестными. В качестве возможного этиологического фактора можно рассматривать генетический, влияние других факторов, таких как ионизирующая радиация и токсические вещества подтверждения не получило.

Согласно европейско-американской классификации (REAL) и классификации ВОЗ, множественную миелому относят к медленно растущим В-клеточным неходжкинским лимфомам. Считается, что опухолевая трансформация В-лимфоцитов происходит в периферических лимфоидных органах, после чего они попадают в костный мозг, где образуют опухолевый клон, который в дальнейшем способен к пролиферации и распространению [1, 2]. Субстратом опухоли являются плазматические клетки. Поражение костного мозга носит очаговый и диффузный характер [1].

Клиническая картина множественной миеломы на первых этапах своего развития разнообразна. С одной стороны, инфильтрация костного мозга трансформированными плазматическими клетками, внестно-мозговыми поражениями, с другой — секрецией патологического парапротеина. Протеинурия, повышение СОЭ в течение многих месяцев и даже лет до момента установления диагноза могут быть единственным проявлением опухолевого процесса. Поражение костей — одно из главных проявлений болезни. Боли в костях отмечаются у 70 % больных [7]. Вначале они могут носить мигрирующий характер, в последующем воз-

никают при любом изменении положения тела. Развернутая стадия множественной миеломы складывается из ряда синдромов: почечного, анемического, геморрагического, костно-деструктивного, вторичного иммунодефицитного состояния. В основном поражаются плоские кости (кости черепа, таза, грудина, ребра и тела позвонков). Орган, который наиболее часто поражается при множественной миеломе — это почки. Поражение почек или так называемая миеломная нефропатия обусловлена нефротоксичностью легких цепей иммуноглобулинов, гиперкальциемией, гиперурикемией и отложением аномального парапротеина. Клинически миеломная нефропатия проявляется упорной, изолированной, значительной протеинурией с постепенным переходом в хроническую почечную недостаточность, не сопровождающуюся отеками, гипопроteinемией, гиперхолестеринемией [4, 5, 6].

Поражение почек может выступать как первое или единственное проявление заболевания и являться важнейшим неблагоприятным прогностическим фактором, уменьшающим выживаемость пациентов на различных стадиях заболевания [5, 6]. Установить диагноз множественной миеломы не всегда просто, так как парапротеинемия может встречаться и при других заболеваниях и реактивных состояниях. Основными критериями диагноза множественной миеломы являются три критерия [1, 8]: 1) обнаружение более 10 % плазматических клеток в костном мозге и (или) выявление плазмноклеточной опухоли в биопсийном материале пораженной ткани; 2) наличие моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче; 3) выявление нарушений функции органов или систем, связанных с миеломой (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, очаги лизиса).

Основным методом лечения является проведение стандартной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией периферической стволовой клетки. При наличии локальных очагов поражения возможно проведение лучевой терапии. Все это позволяет увеличить общую выживаемость пациентов до пяти лет и более.

В основном заболевание встречается в пожилом возрасте, до 40 лет возникает редко и протекает более злокачественно [7, 8].

#### Случай из клинической практики

Пациент А., 47 лет, заболел остро. Заболевание началось с подъема температуры до фебрильных цифр. Лечился самостоятельно в течение недели, с резким ухудшением состояния здоровья госпитализирован в терапевтический стационар. При рентгенологическом исследовании — картина 2-сторонней интерстициальной пневмонии, гидроторакса и множественных очагов деструкций костных структур на уровне исследования. При общем анализе крови — лейкоцитоз ( $16,3 \times 10^9/\text{л}$ ), нормохромная анемия средней степени тяжести (Hb — 87 г/л), тромбоцитопенический синдром (Тг —  $98,6 \times 10^9/\text{л}$ ). В лейкоцитарной формуле — появление 16 % плазматических клеток на фоне сдвига лейкоцитарной формулы до миелоцитов.

Пациент был переведен в отделение гематологии 25.02.2014 г. с жалобами на слабость, одышку, тошноту, рвоту, кашель с отделением небольшого количества мокроты по утрам, ноющую боль в грудной клетке, усиливающуюся при кашле, повышение температуры до фебрильных цифр, нарушение мочеиспускательной функции. При исследовании биохимических параметров крови выявлено нарушение функции почек: мочевины — 33,2 ммоль/л, креатинин — 932 мкмоль/л, резко положительный белок Бенс-Джонса в моче. При пункционном исследовании костного мозга обнаружено 56 % плазматических клеток с фенотипическим профилем плазматической опухоли. 25.02.2014 г. пациенту начато проведение системного гемодиализа. Одновременно при поддержке гемодиализа начат курс ХТ по схеме VAD (винкристин, адриобластин, дексаметазон). Стабилизация состояния достигнута в течение месяца. Пациент выписан 22.03.2015 г. с анемическим синдромом легкой степени (Hb — 114 г/л), с восстановленной функцией почек (мочевина — 9,0 ммоль/л, креатинин — 300 мкмоль/л) и без признаков инфильтрации легочной ткани.

Дальнейшее лечение пациент проходил по протоколу лечения множественной миеломы для лиц моложе 60 лет: проведено 2 курса ХТ

по схеме VAD (винкристин, адриобластин, дексаметазон), после которой костномозговая ремиссия не была достигнута. Проведено 3 курса ХТ бортезомиб + дексаметазон, после которых получена костномозговая ремиссия, нормализация показателей периферической крови и биохимических показателей. Пациенту выполнен забор стволовой клетки 08.09.2014 г. в 9-й клинической больнице г. Минска. Состояние резко ухудшилось 17.09.2014 г. С жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, кашель с трудно отделяемой мокротой, выраженной слабостью, болями в костях и животе пациент поступил в отделение гематологии.

В анализах крови — анемический синдром легкой степени (Hb — 112 г/л), показатели мочевины и креатинина в норме, в анализе мочи — протеинурия, резко положительная реакция на белок Бенс-Джонса. При компьютерной томографии брюшной полости выявлены очаги поражения вторичного генеза в печени, определялся конгломерат ретрокуральных лимфатических узлов справа размером до 48 мм. При исследовании желудка путем проведения эзофагогастродуоденоскопии в средней и верхней трети определяются разновеликие (до 0,8–0,9 см и больше) изъязвления с валикообразными краями, расположенные на приподнятых узловатой формы основаниях, плотных при инструментальной «пальпации». Такие же образования находились и в 12-перстной кишке. В легких — картина двусторонней плевропневмонии грибковой этиологии.

Пациенту на фоне проведения антибактериальной, противогрибковой, заместительной и дезинтоксикационной терапии начат курс химиотерапии с бортезомибом от 23.10.2014 г. На рентгенограмме от 28.10.2014 г. явных инфильтративных изменений не выявлено. 29.10.2014 г. у пациента случился спонтанный патологический перелом верхней трети плечевой кости с краевой фрагментацией отломков. 30.10.2014 г. — пароксизм фибрилляции предсердий. Пациент переведен в отделение реанимации.

В анализе крови: гемоглобин — 90 г/л, тромбоциты —  $7 \times 10^9/\text{л}$ , признаки почечной недостаточности (мочевина — 10 ммоль/л, креатинин — 402 мкмоль/л, калий — 5,3 ммоль/л).



Рисунок 1 — КТ брюшной полости

На КТ грудной полости от 31.10.2014 г. картина двустороннего гидроторакса, левосторонней полисегментарной пневмонии и специфического поражения печени.

Несмотря на проводимое лечение, нарастал анемический (Hb — 78 г/л), тромбоцитопенический синдром (Tr —  $45,2 \times 10^9$ /л), прогрессировали признаки почечной недостаточности (мочевина — 29,3 ммоль/л, креатинин — 601 мкмоль/л, калий — 6,9 ммоль/л).

При аутопсии пациента были обнаружены массивные разрастания опухоли в трубчатых костях, лимфатических узлах брюшной полости, миеломная нефропатия, миеломное поражение печени, слизистой желудка в виде полипоза и развившемся на этом фоне желудочным кровотечением с гемотампонадой просвета желудка.

#### **Заключение**

Несмотря на использование новых подходов в лечении множественной миеломы и в результате этого достижения некоторой стабилизации процесса, в остаточной опухоли могут происходить дополнительные мутации, которые приводят к пролиферации клона, и у части больных развивается резистентность к лечению.

Специфическое поражение лимфатических узлов, печени и желудка по данным Н. Е. Андреевой встречается очень редко (около 0,5 %).

Такие поражения не проявляются клинически и являются прогностически неблагоприятными.

Данный клинический случай, на наш взгляд, демонстративен как вариант течения агрессивной формы заболевания.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Волкова, М. А. Клиническая онкогематология: рук-во для врачей / М. А. Волкова. — М.: Медицина, 2007. — С. 1115–1120.
2. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma / H. Ludwig [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 1599–1605.
3. Lahuerta, J. J. Influence of pre-and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival / J. J. Lahuerta, M. V. Mateos, J. Martinez-Lopes // J Clin Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 5775–5782.
4. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia / G. A. Herrera [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2004. — Vol. 128. — P. 875–879.
5. Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance / V. Eleutherakis-Papaalakou [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2007. — № 48. — P. 337–341.
6. Рехтина, И. Г. Прогностические факторы при множественной миеломе, осложненной почечной недостаточностью / И. Г. Рехтина, Р. Б. Чавынчак // Тер. архив. — 2008. — № 1. — С. 84–88.
7. Патологические и терапевтические аспекты поражения костей при множественной миеломе / Б. И. Гельцер [и др.] // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 14–19.
8. Durie, B. G. M. Patient Handbook Multiple Myeloma. Cancer of the Bone Marrow / B. G. M. Durie // International Myeloma Foundation. Edition. — 2008. — P. 44.
9. Малаева, Е. Г. Внутренние болезни: учеб. пособие / Е. Г. Малаева, И. И. Мистюкевич. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 198 с.

Поступила 03.05.2016

УДК 616.895.8:613.816

### **ШИЗОФРЕНИЯ И УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ**

*Н. В. Хмара<sup>1</sup>, А. Н. Цитко<sup>2</sup>, Д. А. Коваленко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая психиатрическая больница

В настоящей работе приводится разбор клинического случая и обзор литературы при коморбидном сочетании злоупотребления алкоголем и шизофренией, обсуждаются сложности диагностики и лечения.

Ключевые слова: шизофрения, злоупотребление алкоголем, враждебность, коморбидность, лечение.

### **SCHIZOPHRENIA AND ALCOHOL ABUSE**

*N. V. Hmara<sup>1</sup>, A. N. Tsitko<sup>2</sup>, D. A. Kovalenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital

The present work analyzes a medical case and gives review of literature on the comorbid combination of alcohol abuse and schizophrenia, discusses the difficulties of the diagnosis and treatment.

Key words: schizophrenia, alcohol abuse, hostility, comorbidity, treatment.

#### **Введение**

Алкоголь и шизофрения — две значимые проблемы в области психического здоровья. Эти заболевания ведут не только к существенному снижению качества жизни индивидуума, но и к деструктивным нарушениям в личной и

общественной жизни. Коморбидность — термин, означающий наличие у пациента одновременно нескольких психических расстройств. Среди отечественных психиатров длительное время бытовало заблуждение, что пациенты, у которых одновременно наблюдается шизофрения и

зависимость от алкоголя, встречаются редко. С данным «двойным диагнозом» также часто связывали более благоприятный исход.

Однако в последнее время проведен ряд эпидемиологических исследований, в результате которых получены надежные данные, что лица с шизофренией злоупотребляют алкоголем в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции (Г. Т. Красильников, В. Л. Дресвянников, Н. А. Бохан, 2002; M. Hambrecht, H. Hafner, E. Fuhren, 1996).

Алкоголь и шизофрения изолированно увеличивают агрессивные тенденции у пациентов. Исследование коморбидности показало, что риск проявления агрессии имеет статистически достоверное увеличение у лиц, страдающих шизофренией, при сопутствующем употреблении алкоголя с отношением шансов 8,9, в то время как без коморбидности — с отношением шансов 2,1 (Fazel и соавт., 2009). Сочетание алкоголизма и шизофрении увеличивает риск совершения насильственных преступлений более чем в 2 раза по сравнению с лицами без «двойного диагноза» (Lindquist & Allebeck, 1989; Swanson et al. 1990) [1].

В 2014 г/ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) был проведен опрос, который выявил, что уровень потребления алкоголя в Беларуси составил 15,13 л на человека. Употребление 8 и более литров алкоголя на человека приводит к деградации нации [2]. Общий высокий уровень потребления алкоголя позволяет предположить, что люди, страдающие шизофренией, в нашей стране также употребляют алкоголь.

Важно понимать, что оба заболевания дебютируют в молодом возрасте и активно влияют на социальные когниции (исполнительные функции), в частности, функции, лежащие в основе гибкого, целенаправленного поведения: планирование, внимание, смену установок, торможение конкурирующих моделей поведения и оперативную память. Оба заболевания способствуют также формированию враждебного атрибутивного стиля мышления, который тесно связан с бредом, враждебностью и способностью распознавать эмоции. При курации пациентов с шизофренией необходимо иметь настороженность в отношении употребления алкоголя.

#### **Случай из клинической практики**

Пациентка Л., 42 года, была направлена в Гомельскую областную психиатрическую больницу в связи с появлением следующей симптоматики: подавленность, нарушение сна, появление «голосов» внутри головы, которые запугивают ее. Из анамнеза известно, что незадолго до госпитализации нанесла мужу ножевое ранение (со слов Л. — ненамеренное).

Из анамнеза жизни: наследственность Л. психопатологически неотягощена, но известно, что отец пациентки страдал алкогольной зависимостью. Раннее развитие без особеннос-

тей, образование среднетехническое. На момент поступления пациентка работала уборщицей. Проживала с мужем и двумя детьми.

Из анамнеза заболевания: патология дебютировала после 2-х родов в 2009 г.: у пациентки развился послеродовой психоз. В последующем заболевание приняло неблагоприятный характер течения, в 2010 г. был выставлен диагноз: «Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения», обострения происходили 1–2 раза в год. Во время госпитализаций преобладала галлюцинаторная симптоматика и идеи отношения. Согласно данным амбулаторной карты, на протяжении всего наблюдения враждебных тенденций не проявляла, регулярно посещала диспансер и отличалась хорошей комплаентностью. Последний год Л. находилась на поддерживающем лечении: клозапин — 25 мг/сут., галоперидол — 4,5 мг/сут., энкорат — 900 мг/сут.

При сборе анамнеза также установлено, что у пациентки на протяжении всей болезни имеются конфликтные отношения с мужем. Супруги периодами жили отдельно. Муж злоупотребляет алкоголем, часто не работает, в алкогольном опьянении неоднократно проявлял вербальную агрессию, пытался ударить. В течение последнего года после таких скандалов Л. сама стала употреблять алкоголь, чтобы «по чуть-чуть снимать стресс». Употребляла с соседом или одна, в основном пиво и (или) водку, доза доходила до 1 л пива и (или) 100–200 мл водки на человека.

Объективно при поступлении: сознание ясное. Ориентирована всесторонне правильно. Фон настроения резко снижен, речь тихая, печальная, во время беседы плачет, успокаивается самостоятельно, но с трудом. На вопросы отвечает, преимущественно односложно, старается описать свои переживания: говорит о чувстве вины и страхе, что ее осудят, высказывает идеи отношения и преследования со стороны соседей и коллег по работе. При описании своих переживаний проявляет особенности мышления в виде соскальзывания и разноплановости.

Галлюцинации характеризует как «голоса внутри головы, которые пророчат несчастья». О самой конфликтной ситуации рассказывает неохотно, акцентирует внимание на том, что это был несчастный случай. Об употреблении алкоголя также говорит только после наводящих вопросов, инцидент нападения не связывает с употреблением алкоголя. Соглашается с необходимостью приема медикаментов, однако утверждает, что «в день употребления алкоголя лекарства не пьет». Пациентка была протестирована по шкале PANSS для определения степени выраженности психопатологических симптомов. Итоги тестирования по шкале PANSS: позитивная субшкала — 25 (ср. — 22; max. — 49), галлюцинаторное поведение — 5 (ср. — 3,1; max. — 7) нарушение мышления — 12 (ср. — 11;

мах. — 28), параноидная воинственность — 10 (ср. — 10; мах. — 21), активация (возбуждение) — 12 (ср. — 6; мах. — 21), негативная субшкала — 26 (ср. — 25; мах. — 49), враждебность — 16 (ср. — 11; мах. — 28). Результаты тестирования приведены в сравнении со средними значениями у лиц с шизофренией, проходящими лечение в стационаре, и максимальными значениями, где средние (ср.) и максимальные (мах.) значения представлены в скобках.

Соматический и неврологический статус без особенностей.

*Обследование психолога (в течение 1-й недели с момента поступления):* контакт формальный, по существу, ответы после паузы. Голос тихий. В беседе вялая, пассивна, иногда негативистична. Волевые усилия снижены. Эмоционально невыразительна. Фон настроения снижен. Смысл простых пословиц понимает, более сложные — интерпретирует конкретно. Выявлено снижение продуктивности и формальность в мотивационной сфере.

Мышление: нарушения операционной стороны мышления в виде искажения процесса обобщения (ручка и сапоги были объединены в одну группу, так как «они оставляют следы»). При применении методики пиктограмм образы часто носили отвлеченный и символический характер (на «развитие» нарисовала круг — объяснила, что «все должно быть совершенно, как круг», на «дружбу» нарисовала собаку, рисунок объяснила: «собака — друг человека»). Выраженная депрессия. Низкий риск суицида, показатель агрессивности умеренный.

Целью психометрического тестирования явилось уточнение степени риска употребления алкоголя в течение последнего года, выраженности агрессии, а также выявление изменений социальных когнийций.

Согласно полученным данным, при проведении скрининга на употребление алкоголя по шкале ASSIST [3] Л. имела умеренный риск употребления. Оценка агрессивного поведения по шкале Overt Aggression Scale (OAS) [4] показала увеличение уровня на 2 единицы (7), по сравнению со средним значением — 5.

Было проведено исследование исполнительных функций. Обследование восприятия эмоциональных стимулов с помощью компьютеризированной нейропсихологической батареи (PennCNP) выявило, что Л. лучше распознает эмоции, чем в среднем лица, страдающие шизофренией, проходящие стационарное лечение. Общее количество общих корректных ответов Л. 33 из 40 по сравнению со средним значением — 27.

Изучение враждебного атрибутивного стиля проводилась по шкале «Неоднозначные враждебные намерения» (Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ)) (D. Combs, 2007) [5]. Данная шкала показала высокие индексы вра-

ждебности — 42 при среднем значении 31 и индексы злости — 15 при среднем значении 12.

*В отделении:* первое время состояние пациентки оставалось прежним. Наблюдался сниженный фон настроения, выявлялись обманы восприятия, идеи отношения, Л. старалась избегать общения с другими пациентами, враждебных тенденций не выявлено, соблюдала режим отделения, но при расспросах сообщала, что в течение последнего года постоянно ощущала несдержанность и агрессию.

В процессе лечения состояние постепенно улучшилось: выровнялся фон настроения, были купированы обманы восприятия, без враждебности говорила о соседях и коллегах по работе. Наладились сон и аппетит, стала следить за внешним видом и общаться с другими пациентами. Персонал отмечал, что пациентка стремилась участвовать в жизни отделения. Строила планы на будущее.

Перед выпиской были получены следующие результаты по шкале PANSS: позитивная субшкала — 20 (ср. — 22; мах. — 49), галлюцинаторное поведение — 2 (ср. — 3,1; мах. — 7), нарушение мышления — 10 (ср. — 11; мах. — 28), параноидная воинственность — 10 (ср. — 10; мах. — 21), активация (возбуждение) — 6 (ср. — 6; мах. — 21), негативная субшкала — 24 (ср. — 25; мах. — 49), враждебность — 11 (ср. — 11; мах. — 28). Была выписана под наблюдение врача-психиатра с рекомендациями отказа от приема алкоголя и применении поддерживающего лечения галоперидолом деконатом и карбамазепином.

#### **Обсуждение**

Характерной особенностью клинической картины болезни Л. было постепенное прогрессирование галлюцинаторно-параноидной симптоматики с появлением враждебных высказываний и агрессивного поведения в течение последнего года, что совпало с началом злоупотребления алкоголем. Этот случай демонстрирует: возраст пациентки, конфликты в семье, анализ степени выраженности психопатологических симптомов и нарушение социальных когнийций мало отличимы от наблюдений, описанных зарубежными авторами.

Анализ литературных источников показывает, что женщины совершают акты насилия в более зрелом возрасте, чем мужчины, они чаще совершают преступления, но при этом проявляют меньшую жестокость: только 1 из 7 женщин, напавших на человека, смогла убить его [6]. Алкоголь для них является одним из предикторов проявления агрессии. Женщины с враждебными тенденциями чаще проживали в семье с родственниками, имели партнера или состояли в браке, то есть они дольше сохраняют социальные связи, и у них было больше возможностей для проявления агрессии [6]. Для женщин, страдающих шизофренией и злоупотребляющих алкоголем, характерна боль-

шая степень выраженности психопатологических симптомов по шкале PANSS как в общих баллах, так, и при использовании углубленного анализа. Более высокими оказались баллы по таким позитивным симптомам, как «галлюцинаторное поведение» и таким субшкалам, как «параноидная воинственность» и «концептуальная дезорганизация». Из негативной симптоматики более высокие цифры наблюдались в пунктах «эмоциональная отстраненность», «тревога», «некооперативность». Исследование исполнительных функций показало, что для пациентов с шизофренией характерна персонализированная атрибуция, нейтральные события такие люди относят к себе лично. Наиболее выражены эти тенденции у пациентов с бредом преследования. Пациенты же, проявляющие насилие, часто используют враждебные ментализации. Предполагается, что враждебный атрибутивный стиль увеличивает риск насилия. Такие лица плохо переносят неопределенность и непредсказуемость и в стрессовых для себя ситуациях делают выбор в пользу негативных предположений [7]. В свою очередь Н. Silver и соавт. сообщают, что людям с шизофренией и агрессивными тенденциями трудно определить степень выраженности эмоций, но зато они лучше, чем другие пациенты их распознают [8]. Несмотря на достоверную информацию о насилии, ряд пациентов отрицает проявление своей агрессии. М. I. Krakowski, P. Czobor (2012) предположили, что это связано со снижением способности распознавать агрессию, показав, что рост враждебности зависит от степени уменьшения этой способности [9].

#### Заключение

Описанный клинический случай иллюстрирует, как симптомы шизофрении могут маскировать присоединение коморбидного состояния, в данном случае употребления алкоголя с вредными последствиями. На примере пациентки Л. мы видим, как алкоголь и шизофрения из-

менили профиль нарушений исполнительных функций. С одной стороны, эти изменения способствовали проявлению враждебности и агрессивному поведению, с другой — хорошее понимание эмоций скрадывало данные симптомы. В силу распространенности способа решения семейных проблем путем употребления алкоголя пациенты не воспринимают алкоголизацию как проблему для своего здоровья и часто умалчивают о данном факте, что было нами продемонстрировано. Подобные установки со стороны пациентов и отсутствие настороженности в плане их алкоголизации у врача ведут к ошибкам в дифференциальной диагностике, курации таких пациентов, что затрудняет выбор реабилитационных мероприятий и ухудшает социальный и медицинский прогноз. Своевременное выявление и профилактика алкоголизации лиц с шизофренией может являться одним из факторов сохранения их социальной адаптации.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Soyka, M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour / M. Soyka // *The British Journal of Psychiatry*. — 2000. — Т. 176, № 4. — С. 345–350.
2. World Health Organization. Global status report on alcohol and health-2014. — World Health Organization, 2014.
3. Humeniuk, R. Validation of the alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST) / R. Humeniuk // *Addiction*. — 2008. — Т. 103, № 6. — С. 1039–1047.
4. Yudofsky, S. C. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression / S. C. Yudofsky // *The American journal of psychiatry*. — 1986.
5. Combs, D. R. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia / D. R. Combs // *Cognitive Neuropsychiatry*. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 128–143.
6. Nawka, A. Gender differences in coerced patients with schizophrenia / A. Nawka // *BMC psychiatry*. — 2013. — Т. 13, № 1. — С. 257.
7. Abu-Akel, A. 'Theory of mind' in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia / A. Abu-Akel, K. Abushua'leh // *Schizophrenia research*. — 2004. — Т. 69, № 1. — С. 45–53.
8. Silver, H. Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function / H. Silver // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 2005. — Т. 66, № 3. — С. 300–308.
9. Krakowski, M. I. The denial of aggression in violent patients with schizophrenia / M. I. Krakowski, P. Czobor // *Schizophrenia research*. — 2012. — Т. 141, № 2. — С. 228–233.

Поступила 22.06.2016

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 612.766.1:612.014.11

### ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ АЭРОБНОЙ И АНАЭРОБНОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ПРИ СКОРОСТНО-СИЛОВЫХ НАГРУЗКАХ

Ю. И. Брель<sup>1</sup>, Л. А. Будько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной диспансер спортивной медицины

**Цель:** провести оценку особенностей композиционного состава тела и параметров анаэробной и аэробной работоспособности при скоростно-силовых нагрузках.

**Материалы и методы.** Обследовано 15 спортсменов-легкоатлетов мужского пола в возрасте 18–20 лет и 15 юношей контрольной группы. Состав тела оценивался по данным биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс», показатели функционального состояния — по данным АПК «D-тест».

**Результаты.** У легкоатлетов более высокие значения мышечной, активной клеточной и низкое содержание жировой массы ассоциировалось с более низкими показателями аэробной мощности по сравнению с юношами контрольной группы.

**Заключение.** Установлены особенности композиционного состава тела и параметров функционального состояния при скоростно-силовых нагрузках.

**Ключевые слова:** скоростно-силовые нагрузки, аэробная и анаэробная работоспособность, композиционный состав тела.

## BODY COMPOSITION AND PARAMETERS OF AEROBIC AND ANAEROBIC WORKING CAPACITY AT SPEED-POWER PHYSICAL EXERCISES

Y. I. Brel<sup>1</sup>, L. A. Budko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinic of Sport Medicine

**Objective:** to analyze the features of body composition and parameters of aerobic and anaerobic working capacity at speed-power physical exercises.

**Material and methods.** We examined 15 male athletes at the age of 18–20 and 15 young men of the control group. The body composition was evaluated using the parameters of bioimpedance analyzer ABC-01 «Medass», and functional state parameters by the data of the computer program complex «D-test».

**Results.** Higher parameters of muscular and active cellular mass and lower amount of fatty mass in athletes were associated with lower parameters of aerobic working capacity comparing with the control group.

**Conclusion.** The features of body composition and functional state parameters at speed-power physical exercises have been defined.

**Key words:** speed-power physical exercises, aerobic and anaerobic working capacity, body composition.

### Введение

Изучение механизмов адаптации к мышечной деятельности является одной из актуальных задач современной физиологии и спортивной медицины, поскольку в современном спорте наблюдается значительный рост объема тренировочных и соревновательных нагрузок, близких к пределам функциональных возможностей организма. В то же время предельная мобилизация функциональных резервов провоцирует снижение параметров работоспособности и эффективности адаптации в целом, а также участвует в патогенезе перетренированности, что обуславливает необходимость тщательного контроля состояния организма спортсмена с учетом вида тренировок [1].

В настоящее время одним из методов, позволяющих судить об адаптации к физическим нагрузкам и спортивной деятельности, является определение композиционного состава массы тела с помощью биоимпедансного анализа, который основывается на измерении электрической проводимости различных тканей организма [2, 3]. Перечень параметров состава тела, оцениваемых методом биоимпедансного анализа, включает абсолютные и относительные показатели. К абсолютным показателям относятся жировая и тощая (безжировая) массы тела, скелетно-мышечная масса, объем воды в организме и активная клеточная масса, представляющая собой массу мышц и внутренних органов. Наряду с ними рассчитываются относительные (приведенные к массе тела,

тощей массе или другим величинам) показатели состава тела, которые используются для сопоставления данных обследуемых лиц, различающихся по полу, возрасту, телосложению. Использование антропометрических и биоэлектрических параметров позволяет также оценить величину основного обмена, рассчитать удельный обмен как отношение величины основного обмена к площади поверхности тела, что дает возможность сопоставления интенсивности обменных процессов у людей различного телосложения [3].

Изменения характеристик состава тела спортсменов при адаптации к мышечной деятельности тесно взаимосвязаны с динамикой функциональных возможностей систем энергообеспечения мышечной работы, определяющих аэробную и анаэробную (креатинфосфатную и гликолитическую) работоспособность. Относительный вклад каждой из систем зависит от интенсивности и продолжительности выполняемой физической нагрузки. Скоростно-силовые нагрузки характеризуются кратковременной работой максимальной мощности, при которой ресинтез АТФ обеспечивается преимущественно за счет анаэробных механизмов, в то время как аэробная система является наиболее важной для спортсменов, тренирующихся на выносливость [4]. Актуальным представляется изучение особенностей изменения показателей состава тела при адаптации к физическим нагрузкам различной интенсивности и продолжительности

и их взаимосвязи с механизмами энергообеспечения мышечной деятельности, поскольку комплексная оценка данных показателей позволит эффективно корректировать стратегию тренировок в соответствии с метаболическими изменениями в организме спортсменов.

#### **Цель исследования**

Оценить особенности параметров композиционного состава тела и показателей анаэробной и аэробной работоспособности при скоростно-силовых нагрузках.

#### **Материалы и методы**

Обследование проведено на базе Научно-практического центра спортивной медицины учреждения здравоохранения «Гомельский областной диспансер спортивной медицины». В нем приняли участие 15 спортсменов мужского пола, занимающихся легкой атлетикой (специализация — спринтерский бег, метание, прыжки), в возрасте 18–20 лет. Спортивная квалификация — кандидаты в мастера спорта и мастера спорта. Контрольную группу составили 15 юношей того же возраста, не занимающихся спортом, из числа студентов УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Исследование композиционного состава тела проводилось с применением биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс». Одновременно оценивалось функциональное состояние и показатели аэробной и анаэробной работоспособности организма с применением программно-аппаратной системы «Д-тест».

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета программ «Statistica», 6.0; в связи с асимметричным распределением показателей в качестве центрального значения и диапазона распределения были использованы медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили. Достоверность различий между группами спортсменов и контрольной

группой оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между параметрами состава тела и показателями аэробной и анаэробной работоспособности применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмана.

#### **Результаты и обсуждение**

Отличительной особенностью скоростно-силовых видов спорта, к которым относятся все легкоатлетические прыжки и спринтерские дистанции, метания, тяжелая атлетика, является взрывная, короткая по времени и очень интенсивная физическая нагрузка. Физиологические механизмы, определяющие адаптацию к скоростно-силовым нагрузкам, включают как увеличение количества и размеров вовлеченных в работу мышечных волокон, так и синхронизацию возбуждения двигательных единиц в мышце, своевременное торможение мышц-антагонистов, а также повышение энергетических ресурсов мышечных волокон и адаптивную перестройку их структуры (изменение соотношения объемов медленных и быстрых волокон и др.) [2].

Одной из задач мониторинга тренировочного процесса при скоростно-силовых нагрузках является оценка изменений таких показателей состава тела как мышечная масса и активная клеточная масса, представляющая собой безжировую часть тела, состоящую из мышц, органов, костей, нервных клеток, и являющуюся показателем метаболической активности организма. Как правило, изменения компонентного состава тела сопровождаются не только изменениями уровня двигательных качеств, но и потребности в кислородном обеспечении организма, поскольку метаболическая активность различных тканей широко варьирует.

Результаты исследования показателей состава тела по данным биоимпедансного анализа у спортсменов-легкоатлетов в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели композиционного состава тела по данным биоимпедансного анализа у спортсменов-легкоатлетов в сравнении с контрольной группой

Показатели биоимпедансного анализа композиционного состава тела	Спортсмены-легкоатлеты (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Рост	182,0 (177,0; 187,0)	180 (178; 186)
Вес	81,0 (70,0; 88,0)	75,0 (67,0; 81,0)
Фазовый угол	8,45 (8,1; 9,03) *	7,84 (7,41; 8,3)
Индекс массы тела	23,7 (22,4; 25,7)	23,2 (21,0; 24,6)
Жировая масса (кг)	11,1 (8,4; 16,8)	15,1 (10,5; 18,3)
Жировая масса (%)	13,6 (12,2; 20,7) *	21,3 (15,4; 23,3)
Тошая масса (кг)	66,9 (61,0; 70,0)	57,7 (53,9; 64,5)
Мышечная масса (кг)	36,2 (33,8; 39,1) *	31,8 (29,0; 35,7)
Мышечная масса %	56,0 (54,7; 56,5) *	54,3 (53,7; 55,3)
Активная клеточная масса (кг)	43,7 (39,0; 45,1) *	35,7 (33,3; 42,0)
Доля активной клеточной массы (%)	64,0 (62,8; 66,0) *	61,8 (60,1; 63,8)
Общая жидкость (кг)	48,9 (44,6; 51,3)	42,2 (39,5; 47,2)
Основной обмен (ккал)	1996 (1849; 2040) *	1745 (1669; 1943)
Удельный обмен (ккал/м <sup>2</sup> )	972 (948; 1014) *	901 (879; 934)

*Примечание.* Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %); \* — различие статистически значимо в сравнении с контрольной группой (p < 0,05)

Как видно из данных таблицы 1, в результате исследования были выявлены значимые отличия между группой спортсменов-легкоатлетов и контрольной группой лиц, не занимающихся спортом, по большинству показателей композиционного состава тела, за исключением абсолютных величин тощей и жировой массы тела (кг). При этом по антропометрическим показателям (рост, масса тела) и индексу массы тела между группами отличий не было. В группе спортсменов наблюдались значимо более высокие значения абсолютных (кг) и относительных (%) значений мышечной, активной клеточной массы и более низкое процентное содержание жировой массы в организме. Данные особенности являются следствием адаптационных процессов у спортсменов в ответ на скоростно-силовую нагрузку, характеризующуюся кратковременной работой высокой интенсивности [2, 3].

Наиболее выраженные отличия состава тела спортсменов-легкоатлетов по сравнению с контролем наблюдались по относительному содержанию жировой массы тела (выше на 56 %) и активной клеточной массы (на 22 %), в то время как относительное содержание мышечной массы отличалось не столь значительно (на 3 %). Поскольку величина активной клеточной массы отражает активность метаболических процессов организма, полученные данные свидетельствуют о том, что при скоростно-силовых нагрузках адаптация к мышечной деятельности в значительной степени обусловлена усилением процессов метаболизма, направленных на быстрое восстановление запаса

сов АТФ и креатинфосфата в мышцах. Это согласуется с литературными данными, согласно которым адаптация к тренировкам анаэробной направленности происходит за счет повышения активности ряда ключевых гликолитических и окислительных ферментов, а увеличение в мышцах запасов гликогена более характерно для аэробных тренировок на развитие выносливости [2, 5]. Более высокие величины основного и удельного обмена также указывают на интенсификацию процессов метаболизма у спортсменов-легкоатлетов.

Наряду с оценкой композиционного состава тела в контрольной и основной группах проводилось определение показателей мощности систем энергообеспечения мышечной работы с помощью системы мониторинга тренировочного процесса «D-тест», представляющего собой аппаратно-программный комплекс контроля функционального состояния спортсменов, основанный на анализе дифференциальных кардиограмм по методике С. А. Душанина. Данная методика базируется на сопряженности скорости деполяризации миокарда правого и левого желудочков, определяемой по величинам процентного отношения амплитуд зубцов R к сумме амплитуд R и S в правых и левых грудных отведениях ЭКГ покоя, с метаболическими показателями соответственно анаэробной и аэробной физической работоспособности [6].

Результаты исследования показателей энергообеспечения мышечной деятельности по данным системы «D-тест» у спортсменов-легкоатлетов в зависимости от пола представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели мощности систем энергообеспечения мышечной деятельности по данным АПК «D-тест» у спортсменов-легкоатлетов в сравнении с контрольной группой

Показатель энергообеспечения мышечной деятельности по данным АПК «D-тест»	Спортсмены-легкоатлеты, (n = 15)	Контрольная группа, (n = 15)
Анаэробно-креатинфосфатная мощность (%)	45,7 (39,0; 50,70)	48,9 (41,8; 51,1)
Анаэробно-гликолитическая мощность (%)	41,5 (38,0; 44,0)	44,3 (39,8; 48,0)
Аэробная мощность (%)	53,7 (51,9; 55,6) *	56,1 (54,7; 58,8)
Анаэробный фонд (%)	138,6 (129,7; 148,2)	144,2 (132,8; 151,0)
W ПАНО (порог анаэробного обмена, %)	56,3 (54,7; 58,9)	56,7 (53,4; 58,6)
Общая метаболическая емкость (%)	195,4 (189,7; 204,7) *	205,3 (200,4; 209,2)
Максимальный лактат (ммоль/л)	13,8 (12,7; 14,7)	14,8 (13,3; 16,0)
Аэробный индекс (%)	30,1 (28,7; 32,2)	31,9 (29,6; 34,1)
МПК	64,4 (62,2; 66,7) *	67,3 (65,7; 70,5)

*Примечание.* Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %); \* — различие статистически значимо в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Как видно из данных таблицы 2, у спортсменов-легкоатлетов были выявлены статистически значимые отличия таких показателей работоспособности, как аэробная мощность, общая метаболическая емкость, максимальное потребление кислорода (МПК) по сравнению с контролем. В контрольной группе отмечались

более высокие показатели аэробной работоспособности (аэробная мощность, МПК) и общей метаболической емкости по сравнению со спортсменами-легкоатлетами, что объясняется преимущественно скоростно-силовыми тренировками у спортсменов-легкоатлетов, направленными на развитие анаэробной работоспо-

собности. Поскольку показатель общей метаболической емкости отражает величину общих запасов энергетических субстратов, более высокие его значения у нетренированных лиц могут также быть обусловлены отсутствием у них высокоинтенсивных физических нагрузок, в то время как у спортсменов в тренировочный период, как правило, наблюдается истощение запасов энергосубстратов, в частности, гликогена в печени и мышцах [6, 7].

Отсутствие значимых отличий между исследуемыми группами по показателям анаэробной работоспособности (анаэробно-креатинфосфатная мощность, анаэробный фонд) предположительно свидетельствует о том, что адаптация к скоростно-силовым нагрузкам в меньшей степени связана с исходным количеством запасом креатинфосфата в мышцах до нагрузки и в большей степени определяется способностью спортсменов к быстрому восстановлению запасов креатинфосфата [8]. Это указывает на необходимость проведения измерения параметров мощности систем энергообеспечения мышечной работы до и после тренировки для более точной оценки динамики показателей анаэробной работоспособности у спортсменов.

Проведение корреляционного анализа позволило определить структуру взаимосвязей между показателями мощности различных систем энергообеспечения мышц и параметрами композиционного состава тела. Была выявлена отрицательная корреляция между абсолютной величиной активной клеточной массы и показателями аэробной работоспособности (аэробная мощность, МПК). Также наблюдались отрицательные корреляционные взаимодействия между абсолютной величиной мышечной массы и показателями аэробной мощности и МПК. Результаты проведенного корреляционного анализа позволяют предположить, что содержание в организме активной клеточной массы, представляющей собой безжировую часть тела, состоящую из мышц, органов, костей, в большей степени определяет мощность анаэробных механизмов энергообеспечения и не влияет на рост показателей аэробной работоспособности. Величина мощности аэробных процессов, важным показателем которой является МПК, находится в обратной зависимости от величины активной клеточной массы, поскольку увеличение аэробной выносливости мышц в большей степени обусловлено повышением способности образования энергии с преимущественным использованием жиров для синтеза АТФ, а также адаптационными процессами в кардиореспираторной системе [5, 9]. Данное предположение согласуется с результатами анализа особенностей композиционного состава тела и параметров энергообеспечения мышц, поскольку в контрольной группе

более высокая величина процентного содержания жировой массы в организме лиц, не занимающихся спортом, была ассоциирована с более высокими значениями аэробной мощности по сравнению со спортсменами-легкоатлетами.

#### **Заключение**

Таким образом, совместное применение оценки биоимпедансного метода анализа композиционного состава тела и показателей аэробной и анаэробной работоспособности дает возможность оценить особенности адаптации систем энергетического метаболизма при скоростно-силовых нагрузках у легкоатлетов. По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. При скоростно-силовых нагрузках у спортсменов наблюдались значимо более высокие показатели абсолютных и относительных значений мышечной, активной клеточной массы и более низкое процентное содержание жировой массы в организме по сравнению с контрольной группой лиц, не занимающихся спортом.

2. В контрольной группе более высокие показатели аэробной работоспособности по сравнению со спортсменами-легкоатлетами были ассоциированы с более высоким содержанием жировой массы в организме, в то же время количество активной клеточной массы отрицательно коррелировало с мощностью аэробных процессов.

3. Отсутствие значимых отличий между спортсменами и контролем по величине анаэробной мощности диктует необходимость проведения измерения параметров систем энергообеспечения мышечной работы до и после тренировки для более точной оценки показателей анаэробной работоспособности.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Солодков, А. С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб // М: Олимпия Пресс, 2005. — 528 с.
2. Уилмор, Дж.Х. Физиология спорта и двигательной активности / Дж. Х., Уилмор Д. Л. Костилл. — Киев: Олимпийская литература, 1997. — 504 с.
3. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев [и др.]. — М.: Наука, 2009. — 392 с.
4. Gastin, P. B. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise / P. B. Gastin / Sports Med. — 2001. — Vol. 31, № 10. — P. 725–741.
5. Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise / J. S. Baker [et al.] // J. Nutr Metab. — 2010. — P. 3–17.
6. Система многофакторной экспресс-диагностики функциональной подготовленности спортсменов при текущем и оперативном врачебно-педагогическом контроле / С. А. Душанин [и др.]. — Киев, 1986. — 26 с.
7. Medbo, J. I. Effect of training on the anaerobic capacity / J. I. Medbo, S. Burgers // Med Sci Sports Exerc. — 1990. — Vol. 22. — P. 501–507.
8. Petibois, C. FT-IR spectroscopy utilization to athletes fatigability evaluation and control / C. Petibois, G. Cazorla, G. Deleris // Med Sci Sports Exerc. — 2000. — Vol. 32. — P. 1803–1808.
9. Штаненко, Н. И. Возрастная динамика многофакторных экспресс-показателей функционального состояния у гребцов на байдарках и каноэ в подготовительном периоде / Н. И. Штаненко, Л. А. Будько, П. А. Севостьянов // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3. — С. 64–70.

УДК 616.379-008.64+616-003.96  
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1  
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИНГА ГЛИКЕМИИ

Е. С. Махлина<sup>1</sup>, М. П. Каплиева<sup>1</sup>, Я. Л. Навменова<sup>2</sup>, И. Г. Савастеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** провести комплексную оценку компенсации сахарного диабета типа 1 (СД 1) с использованием системы суточного мониторинга гликемии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 162 пациента с СД 1, которым проведено комплексное обследование: анкетирование, клинико-anamnestический анализ, лабораторное исследование уровня гликированного гемоглобина, а также длительный мониторинг гликемии с использованием системы CGMS.

**Результаты.** Проведенный анализ данных показал, что адекватный контроль СД 1 выявлен только у 23 % обследованных пациентов. Качество контроля СД 1 не зависело от возраста пациентов, длительности СД 1 и индекса массы тела. Наибольшая вариабельность гликемии зависела от суммарной суточной дозы вводимого инсулина короткого действия. Выявлен высокий риск развития гипогликемических эпизодов независимо от адекватности контроля СД 1.

**Заключение.** Для правильного лечения пациентов с СД 1 кроме основных целевых критериев компенсации очень важно определение индекса риска гипо- и гипергликемии, а также наличие клинических гипогликемических реакций для оценки компенсации СД 1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, гликированный гемоглобин, индекс риска гипогликемии и гипергликемии, вариабельность гликемии, система суточного мониторинга гликемии.

COMPLEX ASSESSMENT OF COMPENSATION IN DIABETES MELLITUS TYPE 1  
ACCORDING TO THE RESULTS OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

E. S. Makhlina<sup>1</sup>, M. P. Kapliyeva<sup>1</sup>, Ya. L. Navmenova<sup>2</sup>, I. G. Savasteyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Scientific Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to give complex assessment of compensation in diabetes mellitus type 1 (DM 1) using the continuous glucose monitoring system.

**Material and methods.** The study included 162 patients with DM 1 who were examined using the complex of methods: questionnaire survey, clinical and anamnestic analysis, laboratory investigation of glycohemoglobin level, and continuous glucose monitoring using a CGMS system.

**Results.** The data analysis has showed that only 23% examined patients have adequate control of DM 1. The quality of DM 1 control did not depend on age, DM 1 duration and body mass index (BMI). The highest glycemia variability depended on the total daily dose of injected short action insulin. We have found a high risk for development of hypoglycemia episodes independently of DM 1 quality control.

**Conclusion.** In order to prescribe correct treatment for patients with DM 1, besides the main target criteria of compensation, it is very important to determine the hypoglycemia and hyperglycemia risk indices as well as clinical hypoglycemic reactions for the assessment of DM 1 compensation.

**Key words:** DM 1, glycohemoglobin, hypoglycemia and hyperglycemia risk indices, glycemia variability, continuous glucose monitoring system.

**Введение**

Адекватность терапии сахарного диабета типа 1 (СД 1) остается актуальным вопросом, поскольку установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) показало, что частота сосудистых осложнений диабета и время их манифестации четко коррелируют со степенью компенсации СД 1 [1–4]. Строгой компенсацией СД 1, то есть поддержанием нормальной (или близкой к нормальной) вариабельности гликемии в течение

длительного времени удается отсрочить время появления поздних осложнений СД 1 [5].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) является стандартным критерием для оценки компенсации СД 1 [6, 7], однако он не отражает степень вариабельности гликемии, так как является интегральным показателем средней гликемии за 3 месяца. На концентрацию HbA1C влияют различные предрасположенности к процессу гликирования, ускоренное обращение эритроцитов (при гемолизе), гипохромные состояния (анемия) [8].

«Ложное повышение HbA1C» может быть обусловлено высокой концентрацией феталь-

ного гемоглобина (HbFM), персистенцией эритроцитов при анемии. «Ложно пониженные значения HbA1c» наблюдаются при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях, связанных с уменьшением жизни эритроцитов вследствие гемолиза [8].

Наиболее значимым фактором, оказывающим влияние на компенсацию углеводного гомеостаза, является вариабельность гликемии. Так, постпрандиальная гипергликемия стимулирует продукцию иммунных медиаторов и вызывает интерлейкин-зависимые клеточные нарушения, что реципротно сопровождается замедлением провоспалительного ответа в островках Лангерганса и усугубляет нарушения остаточной секреции инсулина в бета-клетках [9].

По данным DCCT, основным барьером для достижения строгого гликемического контроля является трехкратно повышенный риск тяжелой гипогликемии [10]. При этом предиктором тяжести гипогликемии служит частота гипогликемических состояний и «синдром нераспознавания» гипогликемии. Данный синдром определяется при повышении порога возникновения автономных симптомов гипогликемии при индуцировании гипогликемии методом гипогликемического клэмп [11].

Сегодня известно, что патофизиология осложнений СД рассматривается как результат двух основных метаболических нарушений: избыточного гликирования и активации оксидативного стресса. Эти нарушения инициируются тремя основными гликемическими феноменами: тощаковой и постпрандиальной гипергликемией, а также высокой амплитудой вариабельности гликемии [12–16].

Постоянный мониторинг гликемии наряду с определением среднего уровня глюкозы и величины вариабельности гликемии позволяет новыми способами регистрировать динамику изменений гликемии. Метод непрерывного мониторинга гликемии точно оценивает изменения соотношений отрезков времени, в течение которых пациент находился в состоянии нормо-, гипо- и гипергликемии. Это более достоверно, чем интегральные показатели, такие как уровень HbA1C или фруктозамина. Увеличение длительности периода нормогликемии значительно снижает риск развития осложнений СД 1, в отличие от чередующихся состояний гипо- и гипергликемии, которые не отображаются при определении маркеров компенсации (фруктозамин и HbA1C) [17].

Приведенные данные свидетельствуют, что уровень HbA1C не является единственным абсолютно достоверным оценочным критерием компенсации СД 1. Оценка состояния гомеостаза глюкозы при СД 1 в зависимости от влияния различных факторов представляет ин-

терес именно с позиций оценки вариабельности гликемии.

#### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку компенсации СД 1 с использованием системы суточного мониторинга гликемии.

#### **Материалы и методы**

Комплексное обследование пациентов состояло из анкетирования, клинико-анамнестического, функционально-диагностического и лабораторного исследования. Лабораторное исследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) с помощью биохимического анализатора «ARCHITECT c8000», Abbot, США (нормальные значения 4–6 %). Функционально-диагностический метод исследования включал систему длительного мониторинга уровня глюкозы в интерстициальной жидкости (ИСЖ) (система CGMS System Gold™ MMT-7102W, компания Medtronic MiniMed, США). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «Statistica», 6.0 for Windows на предварительно подготовленных массивах данных, сведенных в таблицы. Использованы параметрические и непараметрические статистические критерии. Данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25–25-й перцентиль и 75–75-й перцентиль. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий.

В комплексном анализе непрерывной гликемической кривой применена методика с проведением симметризации шкалы непрерывной гликемии и оценкой вероятности риска дисгликемии (гипо- и гипергликемии), а также расчет индексов риска (ИнР) гипо- и гипергликемии за период исследования [18]. Значение ИнР гипогликемии более 4,5 указывает на высокий риск, менее 2,5 — на низкий риск развития гипогликемии. Значение ИнР гипергликемии более 9,0 указывает на высокий риск, а менее 4,5 — на низкий риск развития гипергликемии. При промежуточных значениях риски гипо- и гипергликемии умеренные. ИнР дисгликемии — разность ИнР гипер- и гипогликемии.

В исследование включены 162 пациента с СД 1, находившиеся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ». Для анализа все обследованные были разделены на две группы: группа с адекватным контролем СД 1, HbA1C  $\leq$  7,5 % (n = 38) и группа с неадекватным контролем, HbA1C > 7,5 % (n = 124).

#### **Результаты и обсуждение**

Согласно рекомендациям Европейской группы по политике СД 1 (1998), одним из критериев

риев адекватного контроля СД 1 для взрослых пациентов является уровень HbA1C 6,2–7,5 %, что считается диабетом контролируемым. Адекватный контроль СД 1 был только у 38 (23 %) обследованных пациентов, у остальных 77 %

( $p < 0,05$ ) отмечалась декомпенсация СД 1, то есть диабет неконтролируемый (с HbA1C  $>7,5$  %).

Клиническая характеристика пациентов обследованных групп и медианы показателей приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая и лабораторная характеристика пациентов обследованных групп

Показатель	Группа		p
	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	
Возраст, лет	29,81 [25,84; 35,26]	28,73 [21,94; 36,04]	0,388
Длительность СД 1, лет	7,71 [2,98; 13,53]	8,52 [3,89; 14,22]	0,289
HbA <sub>1C</sub> , %	6,75 [6,40; 7,25]	9,40 [8,30; 11,10]	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,64 [21,46; 26,00]	23,73 [21,96; 26,14]	0,541
Масса, кг	68,50 [57,50; 77,00]	65,00 [58,00; 76,00]	0,273
Количество ХЕ в сутки	16,00 [13,00; 19,00]	17,00 [14,00; 19,00]	0,313
Суточная доза инсулина, МЕ/сут.	39,50 [32,00 ; 48,00]	50,00 [40,50; 58,50]	0,001
Суточная доза ИКД, МЕ/сут.	22,00 [16,00; 26,00]	28,00 [22,00; 34,00]	0,001
Суточная доза ИПД, МЕ/сут.	16,00 [10,00; 24,00]	22,00 [16,00; 26,00]	0,009

По результатам анализа данных между группами достоверных отличий по возрастному составу, длительности СД 1, ИМТ не отмечено. Суточная доза инсулина в группе с неконтролируемым диабетом достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) за счет инсулина короткого действия, при отсутствии различий по количеству употребляемых углеводов в хлебных единицах (ХЕ) в сутки.

При сравнении групп с учетом адекватности контроля СД 1 по наличию случаев гипогликемических

реакций в анамнезе отмечено, что в группе с адекватным контролем у 82 % пациентов зарегистрированы гипогликемические эпизоды ( $p < 0,001$ ). В группе с неконтролируемым СД у 55 % пациентов отмечены гипогликемические реакции ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при сопоставлении данных частота случаев гипогликемических реакций (82 %) составила основную часть в группе с адекватным контролем СД 1 в сравнении с аналогичным показателем (55 %) в группе с неадекватным контролем ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

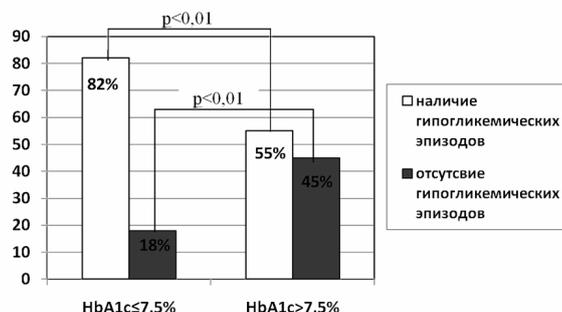


Рисунок 1 — Распределение случаев гипогликемических эпизодов с учетом адекватности контроля СД 1

Поскольку колебания гликемии зависят от влияния различных факторов, среди которых важнейшее место занимает прием пищи, нами была проведена оценка показателей глюкозы в ИСЖ в течение суток в зависимости от времени измерения и приема пищи. Медианы анализируемых показателей представлены в таблице 2.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, выявлены достоверные различия по всем показателям глюкозы в ИСЖ с учетом приема пищи в течение суток в обеих обследуемых группах.

Минимальные значения отмечались в обеих группах в ночное время (в группе с контролируемым СД — 7,25 [5,15; 9,60] ммоль/л, в группе сравнения — 9,60 [7,10; 12,60] ммоль/л). Максимальный показатель в обеих группах выявлен в постпрандиальное время (через 3 ч после завтрака в группе с контролируемым СД — 11,05 [8,05; 13,00] ммоль/л, в группе сравнения — 13,00 [10,60; 15,70] ммоль/л). При анализе показателей внутри групп отмечено, что уровень глюкозы в ИСЖ натощак выше, чем в ночное время в группе с контролируемым СД ( $p <$

0,001) и в группе сравнения ( $p < 0,01$ ), а глюкозы в ИСЖ перед сном достоверно ниже, чем в ранние утренние часы ( $p < 0,005$  vs  $p < 0,05$  соответственно).

Таким образом, при оценке показателей глюкозы в ИСЖ в течение суток с учетом приема пищи отмечено, что в группе с неадекватным контролем показатели глюкозы в ИСЖ выше, чем в группе с адекватным контролем

независимо от приема пищи, тогда как в обеих группах независимо от адекватности контроля самый низкий показатель установлен в ночное время, а самый высокий — через 3 ч после завтрака. Уровень глюкозы в ИСЖ натошак превышает ночные показатели.

Далее нами проведена оценка ИнР гипо- и гипергликемии в группах в зависимости от адекватности контроля СД 1 (таблица 3).

Таблица 2 — Показатели глюкозы в ИСЖ в течение суток с учетом приема пищи, ммоль/л

Время контроля	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	p
За 1 час до завтрака	10,45 [7,90; 12,65]	12,90 [10,25; 15,75]	< 0,001
За 1 час до обеда	8,80 [7,30; 11,00]	10,60 [7,50; 14,00]	0,034
За 1 час до ужина	7,40 [5,30; 9,30]	9,55 [7,10; 12,50]	< 0,001
Через 3 часа после завтрака	11,05 [8,05; 13,00]	13,00 [10,60; 15,70]	0,002
Через 3 часа после обеда	8,10 [6,60; 9,50]	10,00 [7,80; 12,90]	< 0,001
Через 3 часа после ужина	7,60 [5,50; 9,40]	9,50 [7,70; 12,05]	< 0,001
С 23:00 до 03:00	7,25 [5,15; 9,60]	9,60 [7,10; 12,60]	0,003
С 03:00 до 06:00	7,95 [5,70; 9,55]	10,05 [7,10; 12,60]	0,001
С 06:00 до 09:00	10,30 [7,85; 11,50]	12,10 [9,50; 13,90]	0,001

Таблица 3 — Показатели ИнР гипо- и гипергликемии с учетом адекватности контроля СД 1

Показатель	Группа		p
	СД контролируемый (n = 38)	СД неконтролируемый (n = 124)	
ИнР гипогликемии	5,60 [3,00; 10,50]	5,00 [1,60; 9,20]	0,406
ИнР гипергликемии	8,25 [4,80; 14,70]	16,24 [10,45; 20,60]	0,001
ИнР дисгликемии	2,40 [-3,00; 8,20]	9,85 [2,80; 18,55]	0,001

По результатам анализа данных между группами достоверные отличия были отмечены по ИнР гипер- и дисгликемии ( $p < 0,001$ ). В обеих группах ИнР гипогликемии превышал 4,5 (группа с контролируемым СД — 5,60 [3,00; 10,50], группа с неконтролируемым СД — 5,00 [1,60; 9,20]), что указывает на высокий риск развития гипогликемических реакций независимо от адекватности контроля СД 1. В группе с неконтролируемым СД отмечается декомпенсация СД 1 за счет феномена постгипогликемической гипергликемии (ИнР гипогликемии — 5,00 [1,60; 9,20]).

Оценивая ИнР гипо- и гипергликемии в группах с учетом степени их выраженности, мы отметили, что в группе с неконтролируемым СД ( $HbA1C > 7,5\%$ ) число случаев с высоким ИнР гипергликемии (85%) составило большую часть в сравнении с группой с адекватным контролем (48%) ( $p < 0,001$ ). По частоте случаев с высоким ИнР гипогликемии в зависимости от адекватности контроля достоверных отличий не выявлено. Процент случаев с низким ИнР гипергликемии в группе с  $HbA1C > 7,5\%$  (2%) достоверно ниже, чем в группе с адекватным контролем (23%) ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).

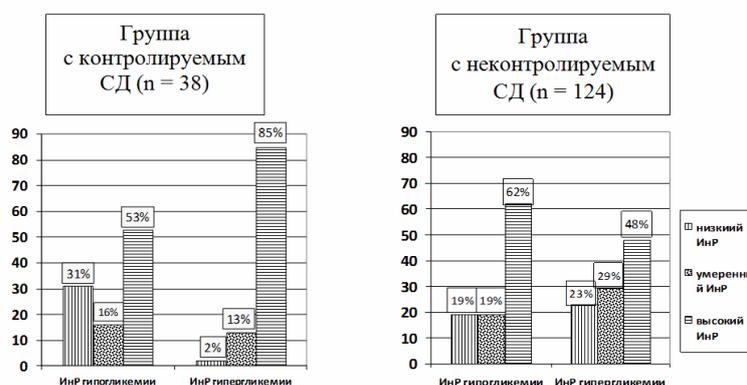


Рисунок 2 — Оценка степени выраженности ИнР гипо- и гипергликемии с учетом адекватности контроля СД 1

Основной вклад в инициацию и прогрессирование осложнений СД 1 вносит хроническая гипергликемия или отсутствие компенсации, что подтверждено масштабным исследованием СД 1 [19]. По последним рекомендациям ADA (2010), критерии адекватного контроля СД 1 включают как показатель HbA1C в пределах 6,0–7,0 %, так и уровни глюкозы в капиллярной крови: натощак — 3,9–7,2 ммоль/л, через 1–2 ч после еды — менее 10 ммоль/л [6]. Однако данные параметры, как показало наше исследование, не отражают в полной мере особенности динамики гликемии при инсулинотерапии, что обусловлено регистрацией «ложнонормальных» значений HbA1C при гипогликемических реакциях различной степени выраженности.

По результатам анализа данных нами отмечено, что адекватный контроль СД 1 имели только 23 % обследованных, у 77 % пациентов отмечалась декомпенсация СД 1. Адекватность контроля СД 1 не зависела от возрастного состава пациентов, длительности СД 1, ИМТ, но достоверно зависела от дозы вводимого инсулина короткого действия. В группе с адекватным контролем СД 1 у 82 % пациентов зарегистрированы гипогликемические эпизоды и только у 18 % гипогликемических реакций не было.

Независимо от адекватности контроля СД 1 ИнР гипогликемии превышал 4,5, что указывало на высокий риск развития гипогликемических состояний. В группе с неконтролируемым СД 1 декомпенсация была обусловлена постгипогликемической гипергликемией, как следствием возможной нерациональной схемы инсулинотерапии. Для оценки компенсации СД 1 кроме ее основных целевых характеристик важное значение имеет оценка наличия гипогликемических реакций как одной из причин декомпенсации СД 1.

#### Выводы

1. Отсутствие достижения целевых значений компенсации СД 1 у 77 % обследованных пациентов было подтверждено повышенным уровнем HbA1C, показателями глюкозы в ИСЖ натощак и после еды, а также ИнР гипо- и гипергликемии.

2. Адекватность контроля СД 1 не зависела от возрастного состава пациентов, длительности СД 1, ИМТ, но зависела от дозы вводимого инсулина короткого действия.

3. Независимо от адекватности контроля СД 1 отмечен высокий риск гипогликемических реакций, что подтверждалось ИнР гипогликемии и частотой случаев гипогликемических эпизодов. Декомпенсация СД 1 была обусловлена постгипогликемической гипергликемией.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Sustained effect on intensive treatment of type 1 diabetes Mellitus on development and progression of diabetic nephropathy // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2159–2167.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 354. — P. 2643–2653.
4. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion / C. L. Martin [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 340–344.
5. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial / N. P. White [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126. — P. 1707–1715.
6. ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2010 // *Diabetes care.* — 2010. — Vol. 33. — P. 11–61.
7. Возможно ли поддержание строгого контроля углеводного обмена у больных сахарным диабетом на протяжении длительного времени? / М. И. Балаболкин [и др.] // *Леч. врач.* — 2008. — № 3. — С. 6–10.
8. Вельков, В. В. Память о сахаре в крови: гликозилированный гемоглобин. Новые возможности для диагностики, терапии и оценки рисков / В. В. Вельков. — Пущино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2006. — 42 с.
9. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed [и др.] // *Рус. мед. журн.* — 2009. — № 9. — С. 642–650.
10. The DCCT/EDIC Study Research Group. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 18. — P. 1842–1852.
11. Streja, D. Can Continuous Glucose Monitoring Provide Objective Documentation of Hypoglycemia Unawareness? / D. Streja // *Endocr. Pract.* — 2005. — Vol. 11. — P. 83–90.
12. Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction? / J. Evans [et al.] // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 1. — P. 1–8.
13. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. The Framingham Offspring Study / J. Meigs [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2529–2535.
14. No Relevant Relationship between Glucose Variability and Oxidative Stress in Well-Regulated Type 2 Diabetes Patients / S. E. Siegelar [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 86–92.
15. Baynes, J. W. The role of oxidative stress in diabetic complications / J. W. Baynes, S. R. Thorpe // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 1–9.
16. Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / M. Brownlee // *Nature.* — 2001. — Vol. 414. — P. 813–820.
17. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use / T. M. Gross [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* — 2000. — Vol. 2, № 1. — P. 49–56.
18. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications / B. P. Kovatchev [et al.] // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20, № 11. — P. 1655–1658.
19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of longterm complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45, № 10. — P. 1289–1298.

Поступила 26.05.2016

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

*Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:*

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.
2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 21 пункт (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.
3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.
4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.
5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).
6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».
7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.
8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.
9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.
10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.
11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.
12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.
13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**
14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).
15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.
16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.
17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

### **Уважаемые коллеги!**

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.