

Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 4 (50) 2016  
(октябрь – декабрь)

*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*

*ответственного секретаря —*

*+375 232 75-51-91*

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

**Секретариат:** *В. П. Щербина*

**Редактор русского текста:** *Т. А. Соколова*

**Редактор английского текста:** *М. В. Петренко*

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

## **Редакционная коллегия:**

АНИЧКИН В. В. (Гомель)	МЕЛЬНОВ С. Б. (Минск)
БАРАНОВ О. Ю. (Гомель)	МИЦУРА В. М. (Гомель)
БЕЛЯКОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	МИХАЙЛОВА Е. И. (Гомель)
БОРТНОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	НАДЫРОВ Э. А. (Гомель)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Минск)	НОВИКОВА И. А. (Гомель)
ВОРОБЕЙ А. В. (Минск)	ПИТКЕВИЧ Э. С. (Витебск)
ГАИН Ю. М. (Минск)	ПЛАТОШКИН Э. Н. (Гомель)
ГАЛИНОВСКАЯ Н. В. (Гомель)	ПОТЕНКО В. В. (Гомель)
ГРИЦУК А. И. (Гомель)	РУЗАНОВ Д. Ю. (Гомель)
ДУНДАРОВ З. А. (Гомель)	САЛИВОНЧИК Д. П. (Гомель)
ЗАРЯНКИНА А. И. (Гомель)	СКУРАТОВ А. Г. (Гомель)
КАЛИНИН А. Л. (Гомель)	СОРОКА Н. Ф. (Минск)
КАРПОВ И. А. (Минск)	СТАРДУБЦЕВА М. Н. (Гомель)
КОЗЛОВСКИЙ А. А. (Гомель)	СТОЖАРОВ А. Н. (Минск)
КРАСАВЦЕВ Е. Л. (Гомель)	УГОЛЬНИК Т. С. (Гомель)
КРЬЛОВ Ю. В. (Витебск)	УСОВА Н. Н. (Гомель)
ЛАТЫШЕВА В. Я. (Гомель)	ФИЛОНЮК В. А. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. А. (Гомель)	ЧЕРНЯКОВА Ю. М. (Гомель)
МЕЛЬНИК В. А. (Гомель)	ЧЕШИКИ И. А. (Гомель)
	ШИЛОВА О. В. (Гомель)

## **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)
ДЕЙКАЛО В. П. (Беларусь)	СИКОРСКИЙ А. В. (Беларусь)
ДОРОСЕВИЧ А. Е. (Россия)	СНЕЖИЦКИЙ В. А. (Беларусь)
КОВАЛЕВ А. И. (Россия)	ТАКАМУРА Н. (Япония)
КОМОДО Н. (Италия)	ТАРАБАН И. А. (Украина)
КОСИНЕЦ А. Н. (Беларусь)	ТРЕТЬЯК С. И. (Беларусь)
ЛАЗАРЕНКО В. А. (Россия)	ЧИЖИК С. А. (Беларусь)
МЫШКИН Н. К. (Беларусь)	ШЕВЧУК В. Е. (Беларусь)
НЕЙЛСОН УИЛЬЯМ (США)	ЯВОРСКИЙ Я. П. (Украина)
	ЯМАСИТА С. (Япония)

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.

Подписано в печать 19.12.2016. Формат 60×84/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 13,95. Уч.-изд. л. 15,25.  
Тираж 150 экз. Заказ 481.

Отпечатано в учреждении образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»,  
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Н. Б. Кривелевич**  
Внезапная сердечная смерть у детей и подростков: предикторы, проблемы диагностики ..... 4

**В. М. Шейбак**  
Биологическое значение и регуляция гомеостаза цинка у млекопитающих ..... 11

**А. Н. Бараиш**  
Медико-социальные и законодательные вопросы глазопротезирования в Республике Беларусь ..... 16

**Н. Н. Смагина, Л. А. Порошина, Е. А. Ивашкевич**  
Дифференциальная диагностика псориазического артрита ..... 19

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**А. Ю. Крылов, Ю. В. Крылов, М. Г. Зубрицкий, И. А. Курстак, С. А. Ляликов, В. А. Басинский**  
Клинико-морфологический анализ выявления BRCA-1 с иммуногистохимической оценкой экспрессии рецепторов андрогенов и C-kit (CD117) при тройном негативном раке молочной железы у женщин Гродненской области ..... 25

**Н. А. Некрасова, Е. Л. Товажнянская, Н. В. Галиновская, А. Н. Цуканов**  
Механизм возникновения дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста со спондилогенной вертебро-базиллярной недостаточностью ..... 28

**Ж. В. Шуляк, Е. И. Михайлова**  
Патогенетическое значение полиморфизмов гена IL28B в участках rs12979860 и rs8099917 в развитии хронического вирусного гепатита С у пациентов Юго-Восточного региона Республики Беларусь ..... 32

**Н. Ф. Бакалец, О. Л. Никифорова**  
Аналитическая оценка амбулаторного лечения пациентов с ревматоидным артритом ..... 36

**Е. И. Сурмач, А. А. Дорощик, Е. М. Сурмач**  
Особенности диагностики уровня стресса у студентов высших учебных заведений ..... 40

**И. В. Михайлов, Т. Н. Нестерович, С. Л. Ачинович, В. М. Бондаренко, В. А. Кудряшов**  
Клинико-морфологическая характеристика и отделенные результаты лечения рака головки поджелудочной железы ..... 44

**Н. В. Гусакова, И. А. Новикова**  
Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с хроническими рецидивирующими инфекциями различной этиологии ..... 48

**И. А. Славников, З. А. Дундаров**  
Особенности динамики показателей гликемии в процессе хирургического лечения пациентов с локальными ранами и сахарным диабетом ..... 53

**А. М. Юрковский, И. В. Назаренко, С. Л. Ачинович**  
Диагностическое значение различий в выраженности дистрофических изменений центральных и периферических участков подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок ..... 59

**М. А. Юденко, Д. Ю. Рузанов, С. В. Гопоняко, А. А. Холявкин, И. В. Буйневич**  
Мониторинг лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов, переведенных на паллиативное лечение ..... 63

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

**В. В. Кудло, Н. И. Прокопчик, И. Г. Жук**  
Морфологические особенности раневой поверхности печени после ее закрытия различными материалами в эксперименте ..... 67

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

**А. А. Ребко, К. М. Семутенко**  
Особенности внедрения современных информационно-коммуникационных технологий в сфере медико-социального обеспечения и профилактики заболеваний среди лиц пожилого возраста ..... 73

**В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова**  
Лабораторная аллергодиагностика у работников, подвергающихся профессиональному воздействию промышленных штаммов бактерий-продуцентов ..... 80

**С. М. Зиматкин, Я. Р. Мацюк, С. Н. Мельник, А. А. Козловский, А. В. Сокол**  
Закономерности изменений широтных и обхватных показателей тела городских школьников ..... 85

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев, И. А. Разуванова**  
Случай успешного лечения распространенной формы зоонозного кожного лейшманиоза ..... 90

**И. М. Малолетникова, А. И. Зарянкина, Ю. Ю. Абдуллина**  
Причины поздней диагностики муковисцидоза ..... 93

**Н. А. Скуратова**  
Синдром ранней реполяризации желудочков у детей и подростков: диагностический алгоритм при допуске к физическим нагрузкам ..... 96

**А. М. Карамышев**  
Развитие синдрома полиорганной недостаточности у ребенка после укуса гадюки ..... 100

**И. А. Корбут, Т. Н. Захаренкова, Т. Накамура, Т. Хирома**  
Лимфангиома в практике акушера-гинеколога ..... 105

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина**  
Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии ..... 110

**Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров**  
Моделирование клинических исходов эндометриальной аденокарциномы тела матки ..... 114

## CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

- N. B. Krivelevich*  
Sudden cardiac death in children and adolescents: predictors, problems of diagnosis..... 4

- V. M. Sheibak*  
The biological significance and homeostatic regulation of zinc in mammals .....11

- A. N. Barash*  
Medical and social and legislative issues of ocular prosthetics in Belarus .....16

- N. N. Smagina, L. A. Poroshina, E. A. Ivashkevich*  
Differential diagnosis of psoriatic arthritis .....19

## CLINICAL MEDICINE

- A. Y. Krylov, Y. V. Krylov, M. G. Zubritsky, I. A. Kurstak, C. A. Lyalikov, V. A. Basinski*  
Clinical and morphological analysis of BRCA-1 identification with immunohistochemical assessment of androgen receptor and C-kit (CD117) expression in triple-negative breast cancer in women of Grodno region .....25

- N. A. Nekrasova, E. L. Tovazhnyanskaya, N. V. Galinovskaya, A. N. Tsukanov*  
The mechanism of endothelial dysfunction formation in young patients with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency .....28

- Z. V. Shuliak, E. I. Mikhailova*  
The pathogenetic significance of gene IL28B polymorphisms at sites rs12979860 and rs8099917 in the development of chronic viral hepatitis C in patients of the South-Eastern region of Belarus.....32

- N. F. Bakalets, O. L. Nikiforova*  
Analytical assessment of out-patient treatment of patients with rheumatoid arthritis.....36

- L. I. Surmach, A. A. Daroshchyk, K. M. Surmach*  
Features of diagnosis of the stress level in students of institutions of higher education .....40

- I. V. Mikhailov, T. N. Nesterovich, S. L. Achinovich, V. M. Bondarenko, V. A. Kudryashov*  
Clinical and morphological features and long-term results of surgical treatment of cancer of the pancreas head .....44

- N. V. Guskova, I. A. Novikova*  
The functional status of neutrophils in patients with chronic recurrent infections of various etiology .....48

- I. A. Slavnikov, Z. A. Dundarov*  
Features of glycemia indices dynamics in the course of surgical treatment of patients with local wounds and diabetes mellitus .....53

- A. M. Yurkovskiy, I. V. Nazarenko, S. L. Achinovich*  
The diagnostic value of differences in the intensity of dystrophic changes of central and peripheric areas of iliolumbar, long dorsal, sacroiliac and sacrotuberous ligaments.....59

- M. A. Yudenko, D. Yu. Ruzanov, S. V. Goponyako, A. A. Kholiavkin, I. V. Buinevich*  
Monitoring of drug-resistant tuberculosis in palliative care patients.....63

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- V. V. Kudlo, N. I. Prokopchyk, I. G. Zhuk*  
The morphological features of the liver wound surface after its closure with various materials in experiment ..... 67

## PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- A. A. Rebko, K. M. Semutenko*  
Main features of implementation of modern information and communication technologies in the sphere of medical and social welfare and disease prevention among elderly persons..... 73

- V. A. Filanyuk, V. V. Shevlaykov, G. I. Erm, E. V. Chernyshova*  
Laboratory allergological diagnostics in workers exposed to occupational effects of industrial strains of bacteria-producers ..... 80

- S. M. Zimatkin, Ya. R. Matsiuk, S. N. Melnik, A. A. Kozlovsky, A. V. Sokal*  
The regularities of the changes of width and circumference body sizes of city school children ..... 85

## CLINICAL CASE

- V. M. Mitsura, E. L. Krasavtsev, I. A. Razuvanova*  
The case of successful treatment of disseminated form of zoonotic cutaneous leishmaniasis..... 90

- I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, Yu. Yu. Abdullina*  
Reasons for late diagnosis of cystic fibrosis..... 93

- N. A. Skuratova*  
Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise ..... 96

- A. M. Karamyshev*  
Development of multiple organ dysfunction syndrome in a child after a viper's bite .....100

- I. A. Korbut, T. N. Zaharenkova, T. Nakamura, T. Hiroma*  
Lymphangioma in the practice of an obstetrician-gynecologist .....105

## NEW TECHNOLOGIES

- A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina*  
Interleukin-6 as an indicator of severity of liver cirrhosis and portal hypertension .....110

- 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 .....114

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 616.12-053.2-036.886]:037-07

**ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:  
ПРЕДИКТОРЫ, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ  
(обзор литературы)***Н. Б. Кривелевич***Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре представлена информация о наиболее частых причинах развития внезапной сердечной смерти у детей и подростков, предикторах развития внезапной сердечной смерти при данных заболеваниях, о современных методах обследования пациентов, которым угрожает развитие внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, предикторы, кардиомиопатия, нарушение ритма сердца, диагностика, генетическое исследование.

**SUDDEN CARDIAC DEATH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:  
PREDICTORS, PROBLEMS OF DIAGNOSIS  
(literature review)***N. B. Krivelevich***Gomel State Medical University**

The review presents information about the most common causes of sudden cardiac death in children and adolescents, predictors of sudden cardiac death in these diseases, modern methods of examination of patients threatened by the development of sudden cardiac death.

Key words: predictors for sudden cardiac death, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, diagnosis, genetic testing.

**Введение**

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из важнейших нерешенных кардиологических проблем во всем мире. ВСС уносит жизни множества активных, трудоспособных людей, около 20 % умерших не имеют явного кардиологического заболевания. Внезапная сердечная смерть — это смерть, которая наступает в течение от нескольких минут до 24 ч с момента первого появления симптомов и происходит в результате остановки сердечной деятельности на фоне внезапной асистолии или фибрилляции желудочков у пациентов, находящихся до этого в физиологически и психологически стабильном состоянии [1].

Основной причиной ВСС у взрослых является ишемическая болезнь сердца (ИБС) (80–85 %), причем более 65 % случаев связаны с остро возникшими нарушениями коронарного кровообращения, от 5 до 10 % — с дилатационной кардиомиопатией и около 5–10 % — с другими заболеваниями сердца. Среди лиц молодого возраста внезапная смерть наступает в 20 % случаев во время занятий спортом, в 30 % — во время сна, в 50 % — при различных обстоятельствах в период бодрствования [2]. Основные механизмы ВСС у детей и подростков

полностью не раскрыты, хотя некоторые этапы тонотогенеза достаточно ясны. Непосредственной причиной смерти у детей старшего возраста и у детей с органической патологией независимо от возраста в 80 % случаев является фибрилляция желудочков, чаще всего спровоцированная желудочковой тахикардией, реже — брадикардией и асистолией, в младших возрастных группах в 88 % случаев первично регистрируется асистолия [1–3].

Данный обзор является попыткой идентификации, анализа факторов риска внезапной сердечной смерти у детей и подростков, а также современных диагностических методов обследования.

**Эпидемиология**

Внезапная сердечная смерть составляет около 5 % от всех случаев смерти детей и подростков (от 1,5 до 8,0 на 100 тыс. в год). В США ежегодно 5–7 тыс. внешне здоровых детей и подростков умирают внезапно. Кроме того, ВСС регистрируется у 1 из 50–100 тыс. спортсменов. По данным патологоанатомических исследований, на ВСС приходится 2,3 % умерших в возрасте до 22 лет и 0,6 % — в возрасте от 3 до 13 лет. В России распространенность ВСС у детей составляет от 1 до 13 на 100 тыс.

в год, а у подростков, занимающихся спортом — 0,5 на 100 тыс. Ежегодно на уроках физкультуры в России умирает 10–12 школьников; в Республике Беларусь на занятиях физической культурой и спортом погибают 4–5 человек в год [1, 2].

### **Причины возникновения внезапной сердечной смерти**

В отличие от взрослых, у которых доминирующей причиной ВСС являются атеросклеротические изменения коронарных артерий, причины внезапной сердечной смерти у детей более разнообразны. Внезапная смерть как исход сердечно-сосудистой патологии занимает особый раздел кардиологии. Предрасполагающими факторами, способствующими появлению жизнеугрожающего состояния у детей, могут быть:

1. Врожденная патология сердечно-сосудистой системы:

- врожденные пороки сердца (до и после хирургической коррекции);
- фиброэластоз эндокарда;
- диспластические изменения мышечно-клапанных структур сердца (пролапсы клапанов, аритмогенная дисплазия правого желудочка, аневризмы сосудов).

2. Приобретенная патология сердечно-сосудистой системы:

- миокардит;
- приобретенный порок сердца;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

3. Ишемические поражения миокарда в результате:

- аномалии коронарной артерии;
- спазма коронарной артерии;
- тромбоза коронарной артерии;
- аневризмы сосудов.

4. Нарушение возбудимости и проводимости миокарда:

— синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта (WPW-синдром) с развитием жизнеугрожающих аритмий;

— синдром Клерка — Леви — Кристеско (CLC-синдром);

- синдром удлиненного интервала QT;
- аритмии с наличием желудочковых экстрасистол;
- внутрижелудочковые блокады.

Также ВСС можно представить как:

1. ВСС у детей с известными, ранее распознанными сердечными заболеваниями.

2. ВСС у считающихся здоровыми детей, когда жизнеугрожающее состояние является первым симптомом болезни.

3. Синдром внезапной детской смерти.

Среди детей первого года жизни внезапная сердечная смерть обычно вызвана сложными цианотическими врожденными пороками сердца. 10 % «смертей в колыбели» (синдром внезапной смерти младенца) являются результатом

нераспознанных сердечных причин, в частности, скрытых аритмий, в том числе аритмий, связанных с удлиненным интервалом QT. У детей старше 1 года к наиболее распространенным причинам внезапной сердечной смерти относят такие заболевания, как кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная правожелудочковая), аномалии коронарных артерий (мышечные «мостики»), аномалии проводящей системы сердца (синдром удлиненного и укороченного QT, WPW-синдром; CLC-синдром, синдром Brugada), аортальный стеноз, пролапс митрального клапана, сотрясение сердца [1–4].

В данном обзоре представлены наиболее значимые патологические состояния, которые могут служить субстратом для возникновения ВСС у детей и подростков.

### **Кардиомиопатии**

Ведущее место в структуре жизнеугрожаемых заболеваний занимают кардиомиопатии. Они характеризуются прогрессирующим течением и резистентностью к терапии. В случае позднего выявления неизбежно развиваются осложнения с высокой вероятностью развития внезапной сердечной смерти. Выделяют 3 фенотипических класса кардиомиопатий: гипертрофические, дилатационные и рестриктивные.

*Дилатационная кардиомиопатия* проявляется необструктивной дилатацией левого желудочка, значительным снижением сократительной способности миокарда и выраженной прогрессирующей сердечной недостаточностью [5]. В последние годы появилась необходимость изучения факторов (предикторов) риска синдрома ВСС, в том числе и при кардиомиопатиях. Сформировалась концепция предикторов риска, основанная на данных эпидемиологических исследований о наличии тесной связи между определенными факторами внутренней и внешней среды и развитием ВСС. Данный подход является основой для разработки мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В результате многочисленных исследований [6–8] выявлено, что предикторами неблагоприятного исхода дилатационной кардиомиопатии является дисфункция левого желудочка, включающая:

— увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка более 6 см;

— фракцию выброса (ФВ) левого желудочка менее 35 %;

— возникновение блокады левой ножки пучка Гиса;

— выявление при суточном мониторинге ЭКГ желудочковых аритмий высоких градаций;

— наличие постоянной формы фибрилляции предсердий.

В настоящее время дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является основным предиктором риска развития ВСС и показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [8, 9]. В разных странах, по подсчетам ученых, ежегодно как минимум 50 тыс. пациентов, в том числе молодых нуждаются в постановке ИКД. Выраженная дисфункция ЛЖ была идентифицирована как прогностический фактор ВСС уже более двух десятилетий назад. Она используется как главный критерий во множестве проспективных рандомизированных исследований [8–10]. В опубликованных результатах исследования Oregon Sudden Unexpected Death Study (Ore-SUDS) показано, что выраженная дисфункция левого желудочка была предиктором ВСС, однако она имела место только в одной трети случаев общей внезапной сердечной смертности в популяции, а у 65 % умерших пациентов не отмечалось выраженной левожелудочковой дисфункции и показаний для постановки ИКД не было. Почти в половине случаев ВСС функция ЛЖ была нормальной, а в 20 % — незначительно снижена ( $35\% < \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$ ). Подобные исследования были проведены в Маастрихт (Нидерланды) [10]. Среди 200 случаев ВСС у 101 (51 %) пациента отмечена нормальная ФВ ЛЖ ( $>50\%$ ) и у 38 (19 %) — выраженное снижение ФВ ЛЖ ( $< 30\%$ ). Данные исследования включали все возрастные группы, в том числе детское население, и полученные результаты на разных континентах были примерно одинаковыми. Хотя ФВ ЛЖ остается важным предиктором риска ВСС, вышеупомянутые исследования показали необходимость выявления других предикторов, которые могли бы быть использованы самостоятельно или в комбинации со сниженной ФВ ЛЖ.

*Гипертрофическая кардиомиопатия* — чаще первично наследственное (более чем в 60 % случаев) заболевание сердечной мышцы, проявляющееся гипертрофией миокарда левого желудочка и выраженным повышением диастолического наполнения в отсутствие дилатации его полости. Встречается в 0,2 % случаев. Большинство случаев ВСС составляют пациенты молодого возраста с малосимптомным течением заболевания. Поэтому крайне важной задачей врача является выявление данной патологии и идентификация пациентов с повышенным риском ВСС. С учетом того, что у большинства заболевание имеет наследственный характер, обязательным становится обследование всех близких родственников пробанда. Выявлено уже 9 генов, обуславливающих возникновение болезни. Предполагается, что мутация 2 генов, кодирующих тропонин Т и тяжёлую цепь b-миозина, сопровождается наиболее высоким риском ВСС [11]. Основными

предикторами внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии считают:

- молодой возраст пациента;
- случаи внезапной смерти у ближайших родственников;
- наличие пароксизмов желудочковой тахикардии (в том числе короткие «пробежки» желудочковой тахикардии), выявляемых при холтеровском мониторировании ЭКГ;
- синкопальные состояния, особенно повторно возникающие;
- толщина межжелудочковой перегородки 3 см и более;
- снижение артериального давления или неадекватное его повышение (менее 20 мм рт. ст.) в ответ на нагрузку в вертикальном положении;
- наличие другой врожденной патологии сердца (мышечные «мостики» над коронарными артериями, дополнительные пути проведения импульсов возбуждения).

Наиболее неблагоприятный прогноз следует ожидать у пациентов, имеющих 2 и более из перечисленных факторов.

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным независимым фактором риска развития сердечных событий и общей смертности. Мета-анализ 20 исследований (48 545 участников разного возраста) показал прямую взаимосвязь между степенью гипертрофии и неблагоприятным исходом заболевания. Риск смертности ассоциирован со степенью гипертрофии и колеблется от 1,5 до 8 (отношение рисков — 2,5). Гипертрофия левого желудочка является субстратом развития желудочковых аритмий. Длительная продолжительность потенциала действия независимо от причин развития гипертрофии [12] может привести к возникновению феномена ранней постдеполяризации и триггерной активности, которая, в свою очередь, поддерживает желудочковую тахикардию типа «пируэт» («torsades de pointes») [13]. Кроме того, наблюдаемый при гипертрофии миокардиальный фиброз и миофибрильное «разобщение» предрасполагают к прерыванию проведения импульса в связи с разрушением межклеточного сцепления. Такое ремоделирование интерстициума при ГЛЖ также действует на свойства возбуждения ионных каналов, их восстановление, приводящее к негомогенности иннервации симпатической нервной системы, и изменяет ее механические и электрические свойства [14, 15, 16].

*Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия* является одной из наиболее частых причин ВСС у лиц моложе 35 лет, в том числе и у детей. Ее распространенность в популяции составляет 0,01–0,1 %, но выявляемость пока очень низкая. По данным литературных источников, среди 60 % юношей при-

званного возраста, у которых при суточном мониторинге ЭКГ была зарегистрирована очень частая желудочковая экстрасистолия и (или) короткие пароксизмы желудочковой тахикардии, почти у 10 % была диагностирована с помощью магнитно-резонансной томографии малая форма правожелудочковой аритмогенной кардиомиопатии [17]. Данное заболевание также является наследственным, но у большинства носителей патологического гена отсутствуют клинические проявления болезни. По-видимому, болезнь формируется под влиянием других факторов (инфекционных, токсических). Группу повышенного риска ВСС составляют пациенты, имеющие диффузное поражение правого желудочка (особенно в сочетании с вовлечением левого желудочка) и отягощенный семейный анамнез. Заболевание длительное время протекает бессимптомно. Манифестирует на втором десятилетии жизни, когда внезапно появляются жалобы на сердцебиение, эпизоды потери сознания при физической и (или) эмоциональной нагрузке, немотивированное чувство нехватки воздуха, одышку. Характерным, но не специфическим признаком аритмогенной дисплазии правого желудочка является нерегулярный сердечный ритм в межприступный период [17].

#### **Врожденные электрофизиологические аномалии**

Заболевания, характеризующиеся первичными электрофизиологическими нарушениями, называют каналопатиями. К первичным каналопатиям относят синдром удлиненного интервала Q-T (LQTS), укороченного интервала Q-T (SQTS), синдромы Бругада и Лева — Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа — Паркинсона — Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусного узла, синдром детской внезапной смерти.

*Синдром удлиненного интервала Q-T.* В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала Q-T привлекает пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти [18]. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала Q-T являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных. Синдром удлинения интервала Q-T представляет собой сочетание удлиненного интервала стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий «torsades de pointes». Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и

нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти. Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма аритмий при синдроме удлиненного интервала Q-T. Первый механизм — внутрисердечные нарушения реполяризации миокарда, а именно повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Второй патофизиологический механизм — дисбаланс симпатической иннервации (снижение правосторонней симпатической иннервации вследствие слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия). В последние годы большое внимание уделяется не только удлинению интервала Q-T, но и изучению variability (дисперсии) величины интервала Q-T — неомогенности процессов реполяризации, что также приводит к развитию фатальных аритмий. Причины удлинения интервала Q-T условно делят на 2 группы: врожденные и приобретенные [19]. Врожденные формы синдрома удлинения интервала Q-T являются одной из причин смерти детей. Смертность при нелеченых врожденных формах данного синдрома достигает 75 %, при этом 20 % детей умирают в течение года после первой потери сознания и около 50 % — в первое десятилетие жизни. К врожденным формам синдрома удлинения интервала Q-T относят синдром Gervell и Lange Nielsen и синдром Romano Ward. Синдром Gervell и Lange Nielsen — редкое заболевание, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, представляет собой сочетание врожденной глухоноты с удлинением интервала Q-T на ЭКГ, эпизодами потери сознания и нередко заканчивается внезапной смертью детей в первое десятилетие жизни. Синдром Romano Ward имеет аутосомно-доминантный тип наследования с популяционной частотой от 1:15 000 до 1:10000 и пенетрантностью гена 0,9. Он имеет сходную клиническую картину: нарушения ритма сердца, в ряде случаев с потерей сознания, на фоне удлиненного интервала Q-T у детей без нарушения слуха и речи. Для диагностики врожденных форм синдрома удлинения интервала Q-T в случае пограничного удлинения и (или) отсутствия симптомов предложен набор диагностических критериев. «Большие» критерии — это удлинение интервала Q-T более 0,44 мс, наличие в анамнезе эпизодов потери сознания и наличие синдрома удлинения интервала Q-T у членов семьи. «Малые» критерии — это врожденная нейросенсорная тугоухость, эпизоды альтернации T-волн, медленный сердечный ритм (у детей) и патологическая желудочковая реполяризация. Наибольшее диагностическое значение имеют достоверное удлинение интервала Q-T,

пароксизмы желудочковой тахикардии и эпизоды синкопе. Всем пациентам с удлинением интервала QT и членам их семей без удлинения QT (возможные носители патологического гена) рекомендуется избегать приема препаратов, удлиняющих QT, снижающих содержание калия в крови, а также занятий спортом [19, 20].

**Синдром укороченного интервала QT.** Синдром был открыт Gussak и соавторами в 2000 г. Это генетическое заболевание, передающееся аутосомно-доминантным путем. Характеризуется определенным симптомокомплексом, включающим укорочение интервала QT ( $< 300$  мс), и высокими и заостренными зубцами Т. Анатомическая структура миокарда при этом остается нормальной. Проявляется в раннем детском возрасте эпизодами пароксизмальной предсердной фибрилляции. Увеличен риск развития внезапной смерти вследствие фибрилляции предсердий [21–23].

**WPW-синдром.** Анатомическим субстратом WPW-синдрома являются дополнительные предсердно-желудочковые пути проведения (пучки Кента, или так называемые «мышечные мостики»), существующие помимо специализированной области предсердно-желудочкового соединения — атриовентрикулярного узла. Примерно в 50 % случаев при WPW-синдроме возникает тахикардия. Распространенность WPW-синдрома среди детей составляет около 0,1 %. Он обычно не ассоциируется со структурными заболеваниями сердца, но иногда наблюдается в совокупности с врожденными пороками сердца (аномалией Эбштейна, корригированной транспозицией магистральных сосудов, другими ВПС). У пациентов с WPW-синдромом имеется риск внезапной смерти, которая может наступить в результате быстрого проведения импульса по дополнительным путям с развитием фибрилляции предсердий или желудочков [24].

Недавно описанный *синдром Brugada* характеризуется синкопальными состояниями и эпизодами внезапной смерти у пациентов без органических изменений в сердце. Диагноз устанавливается на основании наличия в семье случаев ВСС, блокады правой ножки пучка Гиса (включая переходящую блокаду) и подъема сегмента ST в V1–V3 сводчатой или седловидной формы. Зарегистрированы случаи ВСС преимущественно среди лиц мужского пола в возрасте от 6 месяцев. Генетические исследования выявили у таких больных наличие мутации гена (LQT3), регулирующего транспорт ионов натрия через клеточную мембрану (SCN5A) [25].

**Катехоламинзависимая полиморфная желудочковая тахикардия,** как показали последние исследования, также обусловлена нали-

чием мутации гена (hRyR2). Аритмия проявляется у многих в детском возрасте. Характеризуется возникновением двунаправленной или полиморфной желудочковой тахикардии при катехоламинергической стимуляции (физическая нагрузка и (или) эмоциональный стресс). Группу повышенного риска ВСС составляют пациенты с отягощенным семейным анамнезом, обмороками в анамнезе, особенно в случае их возникновения в раннем детском возрасте [26].

#### **Внезапная кардиальная смерть в спорте**

От 10 до 25 % случаев скоропостижной смерти среди населения в целом связаны с физическим напряжением. Большие физические нагрузки увеличивают риск внезапной смерти в 7–10 раз. Ежегодно в странах СНГ происходит от 10 до 25 связанных с занятиями спортом смертельных случаев от сердечных причин, и у 5 молодых спортсменов из 100 тыс. имеются предрасполагающие факторы. Ежегодный показатель скоропостижной смерти составляет 1 на 250 тыс. среди необследованных молодых бегунов.

Если исключить из рассмотрения случаи внезапной смерти, связанные со спортивной травмой, то можно выделить две группы причин, ее вызывающих. К первой относятся нераспознанное или недооцененное врачом патологическое состояние, имевшее место до начала занятий спортом. Здесь в первую очередь следует назвать аномалии и пороки сердца и сосудов, кардиомиопатии, синдром удлиненного QT. Ко второй группе причин относятся случаи острых патологических состояний, возникающих у здоровых людей под влиянием чрезмерных физических нагрузок. В эту группу входят случаи смерти от острого перенапряжения здорового сердца, проявляющегося острой дистрофией миокарда.

Говоря о внезапной сердечной смерти у детей и подростков во время занятий спортом, нельзя не упомянуть о таком понятии, как *сотрясение сердца* (синдром «commotio cordis»). Это патофизиологический процесс, при котором в результате низкоинтенсивного, непроникающего воздействия на прекардиальную область человека развивается фибрилляция желудочков и наступает смерть, при этом отсутствуют значимая предшествующая сердечно-сосудистая патология и морфологическое повреждение сердца, которое могло бы само по себе служить причиной смерти [27–29]. Наиболее часто такой синдром возникает у пациентов с особой конфигурацией грудной клетки, то есть с узким переднезадним диаметром, что предрасполагает к электрическим нарушениям со стороны сердца, которые развиваются даже при небольшой травме прекардиальной области. Люди, получившие сотрясение сердца —

преимущественно молодые, здоровые мужчины. У пострадавших обычно нет в анамнезе заболеваний сердца или других хронических патологий. Удар приходится в область грудной клетки на уровне сердца, скорость удара — обычная для спортсменов. Как правило, возникает потеря сознания, но иногда бывают моменты ясности, во время которых пострадавший жалуется на головную боль. Наиболее часто изначально возникает фибрилляция желудочков; однако были описаны полная атрио-вентрикулярная блокада, учащенный идиовентрикулярный ритм, электромеханическая диссоциация и асистолия. Вскрытие не выявляет аномалий сердца или грудной клетки. У этих пострадавших наиболее вероятный механизм внезапной смерти — фибрилляция желудочков в результате удара в «электрически ранимый период» сердечного цикла [30–32].

Распространенность синдрома ВСС и малая вероятность выживания, в том числе детей заставляют искать новые подходы для разработки оптимальных высокотехнологичных диагностических и лечебных методик.

#### **Диагностика заболеваний, имеющих риск развития внезапной сердечной смерти**

Выявление и динамический контроль факторов риска развития ВСС у детей — трудная клиническая задача, решение которой требует четких последовательных действий на всех этапах, начиная с анамнестических данных и заканчивая применением современного лабораторно-инструментального исследования. Немедленное кардиологическое обследование показано детям или молодым взрослым, имеющим:

— боль в груди при физическом напряжении, на которую не влияют движение, вдох или пальпация, при отсутствии явных некардиологических причин, особенно если у пациента имеется патология сердца с высоким риском летального исхода;

— внезапную смерть в семейном анамнезе;

— связанное с физическим напряжением неясное синкопе без продромы или с предшествующим учащением сердечного ритма.

Помимо тщательного сбора анамнеза, который должен включать детальный опрос о семейных случаях внезапной или неожиданной смерти, лабораторно-инструментальную диагностику (общеклинические исследования, определение кардиоспецифических биохимических маркеров, оценка уровня электролитов, глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, гормонов щитовидной железы; показателей липидного профиля, содержание фибриногена, стандартная электрокардиография, эхокардиография) с целью усовершенствования стратификации риска в настоящее время предложен ряд дополнительных предикторов,

призванных выявить возможный миокардиальный субстрат синдрома ВСС. Это — электрокардиографические параметры (альтернация Т-волны, электрокардиография высокого разрешения с расчетом поздних желудочковых потенциалов, длительность и дисперсия интервала Q-T), тесты на основе холтеровского мониторирования (вариабельность и турбулентность сердечного ритма), внутрисердечное электрофизиологическое исследование, высокотехнологичные методики визуализации миокарда (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, тканевый доплер) и различные нейрогуморальные маркеры (маркеры перегрузки миокарда: мозговой натрийуретический пептид — B-type natriuretic peptide (BNP) и его неактивный аналог — NT-proBNP, сывороточные маркеры фиброза: С-терминальный пропептид коллагена типа 1 (C1CP), С-терминальный телопептид коллагена типа 1 (C1TP), матриксная металлопротеиназа 1 (MMP-1)).

В последние десятилетия молекулярно-генетические методы все шире входят в клиническую практику [33, 34]. Проводятся крупные многоцентровые исследования, создаются международные регистры пациентов с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержащие результаты клинических и генетических исследований, отдаленные результаты терапии. В настоящее время описано около 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и (или) сосудов. Исследователи из Кардиффского университета (Cardiff University) в Уэльсе открыли одну из причин внезапной сердечной смерти у детей и подростков. По мнению британских ученых, к ВСС приводит мутация кальциевых каналов в сердце. В результате мутации каналы полностью не закрываются, что приводит к повышенному высвобождению кальция и, как следствие, развитию жизнеугрожаемых аритмий [33, 34]. По данным S. Priory и соавт. [35], около 30 % пациентов с синдромом удлиненного интервала Q-T имеют скрытое течение заболеваний, при которых отсутствуют характерные изменения на ЭКГ, но пациенты имеют, тем не менее, высокий риск внезапной смерти во время первого в жизни синкопального эпизода. Поэтому пресимптоматическая диагностика в этой группе пациентов позволяет сформировать оптимальную тактику наблюдения для каждого из них с учетом генетических, анамнестических и электрокардиографических данных.

#### **Заключение**

В настоящее время проблема ВСС у детей и подростков далека от своего окончательного

решения, что обусловлено целым комплексом факторов теоретического, методического и практического характера. На сегодняшний день известно большое количество показателей, обладающих той или иной прогностической способностью относительно фатальных аритмий. Наиболее значимыми из них до сих пор являются сниженная фракция выброса левого желудочка, гипертрофия миокарда, удлинение или укорочение интервала QT, наличие дополнительных путей проведения импульса и др. Именно эти параметры служат в настоящее время основанием для клинических решений согласно международным рекомендациям. В течение последних лет выполнено множество исследований, призванных определить значимость дополнительных предикторов, способных улучшить современный подход к стратификации риска внезапной сердечной смерти. Однако «идеальный» предиктор все еще не найден. Необходимо проведение проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, способных доказать влияние результатов каждого из тестов в отдельности или их комбинации на прогноз. Только такой подход способен приблизить использование дополнительных маркеров риска к клинической практике, а именно отбору пациентов для имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Зубов, Л. А.* Внезапная сердечная смерть у детей и подростков / Л. А. Зубов // Медицина неотложных состояний. — 2008. — № 2(X). — С. 281–306.
2. Внезапная сердечная смерть у детей: причины и возможные пути профилактики / Н. В. Нагорная [и др.] // Здоровье ребенка. — 2009. — № 1(16). — С. 13–19.
3. *Бережной, В. В.* Внезапная смерть при физических нагрузках у детей и подростков / В. В. Бережной, Т. В. Марушко // Современная педиатрия. — 2009. — № 6(28). — С. 29–34.
4. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца / М. А. Школьникова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 1(87). — С. 8–25.
5. *Целуйко, В. И.* Дилатационная кардиомиопатия / В. И. Целуйко // Здоров'я України. — 2008. — № 11/1. — С. 77–79.
6. Outofhospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry / A. P. Gorgels [et al.] // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24, № 13. — P. 1204–1209.
7. *Jauhar, S.* The economics of ICDs / S. Jauhar, D. J. Slotwiner // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, № 24. — P. 2542–2544.
8. *Myerburg, R. J.* Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death / R. J. Myerburg // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2002. — Vol. 13, № 7. — P. 709–723.
9. *Hunter, J. J.* Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure / J. J. Hunter, K. R. Chien // NEJM. — 1999. — Vol. 341, № 17. — P. 1276–1283.
10. *Stevenson, L. W.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden death in heart failure: Are there enough bangs for the bucks? / L. W. Stevenson // Circulation. — 2006. — Vol. 114, № 2. — P. 101–103.
11. *Maron, B. J.* Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron // Lancet. — 2007. — № 350. — P. 127–133.
12. *Pourmoghaddas, A.* The relationship between Q-Tc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus / A. Pourmoghaddas, A. Hekmatnia // Mol. Cell. Biochem. — 2003. — Vol. 249, № 1–2. — P. 125–128.
13. *East, M. A.* The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease: Do race and gender matter? / M. A. East, J. G. Jollis, C. L. Nelson // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, № 6. — P. 949–954.
14. *El-Sherif, N.* Risk stratification and management of sudden cardiac death: A new paradigm / N. El-Sherif, G. Turitto // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14, № 10. — P. 1113–1119.
15. *Haider, A. W.* Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death / A. W. Haider, M. G. Larson, E. J. Benjamin // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32, № 5. — P. 1454–1459.
16. *Elliott, P. M.* Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients / P. M. Elliott, J. Poloniecki, S. Dickie // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — № 36. — P. 2212–2218.
17. *Целуйко, В. И.* Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия / В. И. Целуйко, К. Л. Крейндел // Здоров'я України. — 2008. — № 5/1. — С. 44–45.
18. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения Q-T интервала. Методические рекомендации / А. М. Шилов [и др.]. — М., 2001. — 28 с.
19. *Schwartz, P. J.* The long QT Syndrome / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Napolitano // Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. — Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2000. — P. 597–615.
20. *Dorostkar, P. C.* Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing / P. C. Dorostkar, M. Eldar // Circulation. — 1999. — № 100. — P. 2431–2436.
21. *Бокерия, Л. А.* Синдром укороченного интервала Q-T / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия // Анналы аритмологии. — 2010. — № 4. — С. 23–31.
22. Short QT interval syndrome: a case report / A. Kirilmae [et al.] // J. Electrocardiol. — 2005. — С. 371–374.
23. *Kirilmae, A.* Short QT interval syndrome: a case report / A. Kirilmae, R. Uluso, E. Kardesoglu // J. Electrocardiol. — 2005. — С. 371–374.
24. Синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение / А. В. Ардашев [и др.] // Кардиология. — 2009. — № 10. — С. 84–94.
25. *Wathen, M.* Initiation of atrial fibrillation in the Wolff — Parkinson — White syndrome: the importance of the accessory pathway / M. Wathen, A. Natale, K. Wolfe // Am. Heart J. — 1993. — № 125. — P. 753–759.
26. *Бова, А. А.* Первичные электрические заболевания сердца: синдром Бругада — подходы к диагностике и лечению / А. А. Бова // Военная медицина. — 2011. — № 1. — С. 18–23.
27. *De Paola, A. A.* Control of multiform ventricular tachycardia by propranolol in a child with no identifiable cardiac disease and sudden death / A. A. De Paola, L. N. Horowitz, F. B. Margues // Am. Heart J. — 1990. — № 119. — P. 1429–1432.
28. *Anderson, R. N.* Commotio cordis. When sudden death isn't a sporting term / R. N. Anderson // Emerg. Med. Serv. — 2003. — Vol. 32(7), № 46. — P. 50–53.
29. *Орджоникидзе, З. Г.* Сотрясение сердца (commotio cordis) как причина внезапной сердечной смерти в спорте / З. Г. Орджоникидзе, В. И. Павлов, А. Е. Дружинин // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3. — С. 48–55.
30. *Abrunzo, T. J.* Commotio cordis. The single, most common cause of traumatic death in youth baseball / T. J. Abrunzo // Am. J. Dis. Child. — 1991. — № 145(11). — P. 1279–1282.
31. *Anderson, R. N.* Commotio cordis. When sudden death isn't a sporting term / R. N. Anderson // Emerg. Med. Serv. — 2003. — Vol. 32(7), № 46. — P. 50–53.
32. *Steven, M.* Commotio cordis / M. Steven // E-Medicine Journal. — 2004. — № 19. — P. 28–33.
33. *Vincent, G. M.* Commotio cordis: a deadly consequence of chest trauma / G. M. Vincent, H. McPeak // Phys. Sportsmed. — 2000. — № 28(11). — P. 31–39.
34. *Antzelevitch, C.* Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias / C. Antzelevitch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1259–1272.
35. *Priori, S. G.* Risk stratification in the long Q-T syndrome / S. G. Priori, P. J. Schwartz, C. Napolitano // NEJM. — 2003. — Vol. 348. — P. 1866–1874.

УДК 612.014.463:546.47

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ЦИНКА  
У МЛЕКОПИТАЮЩИХ***В. М. Шейбак***Гродненский государственный медицинский университет**

Представлен обзор данных литературных источников и собственных исследований о биологическом значении и регуляции гомеостаза цинка в организме животных и человека.

Ключевые слова: цинк, млекопитающие, гомеостаз.

**THE BIOLOGICAL SIGNIFICANCE  
AND HOMEOSTATIC REGULATION OF ZINC IN MAMMALS***V. M. Sheibak***Grodno State Medical University**

The article presents a review of literature works and personal studies on the biological significance and homeostatic regulation of zinc in animals and humans.

Key words: zinc, mammals, homeostasis.

Цинк — второй по распространенности микроэлемент в организме человека после железа. Он является компонентом более чем 2700 ферментов, включая гидролазы, трансферазы, оксидоредуктазы, лигазы, изомеразы и лиазы [1]. Приблизительно в 70 % этих ферментов цинк выполняет каталитическую функцию. Помимо этого он входит в структуру белков, действует как субстрат, или как регулятор ферментативной активности [2]. Такое большое число ферментов объясняет необходимость цинка для синтеза ДНК, РНК, белков и липидов. Он необходим для стабилизации генома [2]. Одновременно антиоксидантные свойства цинка реализуются при репарации ДНК после ее повреждения, в синтезе биологически активных молекул (например, метионина), который необходим для метилирования ДНК [2]. Цинк может участвовать в нейротрансмиссии [3], он накапливается и высвобождается из везикул, локализованных на синаптических окончаниях глутаматергических нейронов.

Пациенты с мальнутрицией, алкоголизмом, воспалительными заболеваниями кишечника и синдромами мальабсорбции имеют повышенный риск развития недостаточности цинка. Симптомы дефицита цинка являются неспецифическими, включают задержку роста, диарею, алопецию, глоссит, дистрофию, снижение иммунитета и гипогонадизм у мужчин. В развивающихся странах добавки цинка эффективно предупреждают инфекции верхних дыхательных путей, диарею, а также используются как вспомогательное средство для лечения диареи и недостаточности питания у детей [4]. В используемых в настоящее время цинк-содержащих ле-

карственных препаратах обычно содержится 7–80 мг элементарного цинка в форме диоксида или солей — ацетата, глюкуроната или сульфата. Мультивитамины, которые ежедневно или периодически используют 62 % взрослого населения, содержат 7,5–15 мг элементарного цинка [5].

Абсорбция цинка во многом определяется присутствием или отсутствием соединений, влияющих на биодоступность этого микроэлемента. Некоторые соединения образуют крупные, нерастворимые комплексы с цинком и, таким образом, ингибируют его всасывание. Другие, напротив, формируя растворимые соли, повышают всасывание цинка. На абсорбцию влияет и конкуренция за места связывания с другими микроэлементами. Мясо, печень, яйца, морская рыба и морепродукты являются наиболее доступными источниками цинка, поскольку практически не содержат соединений, ингибирующих абсорбцию катионов цинка. Напротив, в них содержатся большие количества аминокислот, которые улучшают всасывание этого микроэлемента [4, 6, 7].

Тонкий кишечник является основным органом абсорбции и одновременно экскреции цинка. На него приходится 90–95 % от общего количества цинка, выводимого из организма. Однако основным регуляторным механизмом в гомеостазе обмена цинка является его всасывание. Абсорбция цинка происходит в верхнем отделе тонкого кишечника и зависит от состава пищи, содержания в ней белка, а также от состояния мукозного слоя тонкой кишки [7, 8].

Концентрация цинка в плазме составляет около 15 мкмоль/л. Повышенные концентрации  $Zn^{2+}$  у рабочих, контактирующих с парами

ZnO, предполагают возможность адсорбции ZnO легкими, но нельзя исключить и некоторое всасывание частиц цинка в желудочно-кишечном тракте. Используя  $^{65}\text{Zn}$  показано, что всасывается, в среднем,  $\cong 20\text{--}40\%$  поступающего с пищей  $\text{Zn}^{2+}$ . Наличие в пищевых продуктах следов других металлов (Cd, Cu, Hg) и фосфатов снижает всасывание  $\text{Zn}^{2+}$ . Подобно другим катионам металлов  $\text{Zn}^{2+}$  индуцирует выработку металл-связывающего белка металлотронеина. Этот белок связывает  $\text{Zn}^{2+}$  в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта. Экскреция подобного комплекса белка и  $\text{Zn}^{2+}$  вместе с эпителиоцитами кишечника способствует предотвращению всасывания чрезмерного количества этого микроэлемента. Данные по всасыванию цинка через кожу ограничены. Некоторое всасывание  $\text{Zn}^{2+}$  через поврежденную кожу возможно у больных, применяющих для лечения мази или спреи, содержащие цинк [4].

$\text{Zn}^{2+}$  присутствует во всех тканях и жидкостях организма, однако в нем не накапливается. Мышцы и кости содержат, соответственно,  $\cong 63$  и  $\cong 28\%$  от общего количества цинка в организме. В организме взрослых общее содержание микроэлемента составляет  $\cong 1,4\text{--}2,3$  г. Предстательная железа содержит сравнительно высокие концентрации  $\text{Zn}^{2+}$ , вероятно, из-за наличия в ней Zn-содержащего фермента кислотной фосфатазы. В плазме  $\cong 2/3$   $\text{Zn}^{2+}$  связывается с альбумином, а остальное количество — главным образом с глобулинами [4, 6, 7].

Выведение цинка из организма осуществляется преимущественно с фекалиями —  $90\%$ , остальное количество — с мочой и потом (до  $2\text{--}10\%$ ). В фекалиях в основном содержится неабсорбированный цинк и небольшое количество эндогенного цинка, причем количество последнего отражает уровень поступления этого микроэлемента с пищей и играет важную роль в его гомеостазе [4, 6].

Судя по элиминации энтерально вводимого радиоактивного  $\text{Zn}^{2+}$ , средняя дневная элиминация цинка составляет  $\cong 1\%$  от его абсорбируемой дозы. По мере роста потребления цинка увеличивается и его фекальная экскреция. После парентерального введения  $\text{Zn}^{2+}$  срок его полураспада в организме млекопитающих колеблется от 100 до 500 дней. При стрессе экскреция цинка может увеличиваться в  $2,5\text{--}3$  раза. В условиях повышенной температуры окружающей среды могут наблюдаться значительные потери цинка с потом —  $1$  мг/л. Заметный вклад в выведение цинка из организма (до  $1,5$  мг/сут) может оказывать и поджелудочная железа, секреторная двенадцатиперстную кишку необходимые для пищеварения ферменты, многие из которых в качестве кофактора содержат катионы цинка [6, 7].

Экскреция цинка происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, однако наиболее интенсивно ( $80\%$ ) в тонкой кишке. В тонкой кишке и особенно в клетках Панета сосредоточен и наиболее развит регуляторный аппарат поглощения и выведения цинка, активность которого регулируется вегетативной нервной системой [4].

Обычно около  $6\text{--}9$  мкмоль ( $400\text{--}600$  мкг) цинка экскретируется ежедневно с мочой. До  $95\%$  цинка из ультрафильтрата реабсорбируется обратно в почечных канальцах. Количество выводимого с мочой  $\text{Zn}^{2+}$  коррелирует со скоростью продукции мочи (или объемом мочи). Катаболические состояния характеризуются заметным увеличением потерь цинка [6].

Потери вследствие десквамации эпителия кожи, роста волос, выделения пота составляют до  $15$  мкмоль ( $1$  мг) микроэлемента ежедневно. Кроме того, цинк теряется с семенной жидкостью и при менструальных кровотечениях. Эякулят содержит до  $15$  мкмоль ( $1$  мг)  $\text{Zn}^{2+}$ . Общие потери за менструальный период оцениваются в  $1,5\text{--}8,0$  мкмоль ( $0,1\text{--}0,5$  мг) [4].

Балансовые исследования показывают, что в нормальных условиях количество выводимого и потребляемого человеком цинка практически равно. Положительный баланс характерен для детей, что связано с процессами роста и полового созревания. При получении детьми дошкольного возраста  $4\text{--}6$  мг цинка в день выведение его с мочой составляет  $0,04\text{--}6\%$  дозы, с калом —  $42\text{--}164\%$ . При поступлении в организм ребенка  $0,3$  мг цинка/кг массы там задерживается  $0,135$  мг. Отрицательный баланс отмечается при дефиците цинка в рационе или на фоне патологических состояний организма [4].

Биологические и токсические эффекты цинка являются результатом его участия в физиологических процессах, а также следствием биохимических превращений активных цинк-содержащих соединений [9, 10, 11]. В кинетических исследованиях, посвященных метаболизму данного микроэлемента, выделяют два компонента: активный компонент T1 (отражает относительно быструю элиминацию  $^{65}\text{Zn}$  в основном с мочой и фекалиями) и более медленный компонент — T2 (отражает оборот  $^{65}\text{Zn}$ , включаемого в ткани и связанного с некоторыми белками). После введения в организм  $^{65}\text{Zn}$  распределяется между этими двумя кинетическими пулами, которые, в свою очередь, включают первоначальный плазменный пул и медленно обмениваемый печеночный пул. Большая часть цинка в клетках находится в связанной форме и соединена с ферментами или иными белками, которые выполняют самые разные функции и только небольшая часть цинка находится в свободной форме катионов  $\text{Zn}^{2+}$  [4].

Исследования, проведенные на экспериментальных животных и добровольцах, показали, что общее содержание цинка в организме длительное время сохраняется постоянным даже при широком количественном диапазоне колебаний его поступления с пищей. Абсорбция и эндогенная экскреция являются основными способами поддержания гомеостаза цинка. Тем не менее гомеостаз этого микроэлемента нарушается при некоторых заболеваниях или физиологических дисфункциях. Динамический баланс между двумя пулами также может быть нарушен в результате системного перераспределения, накопления в тканях, мобилизации цинка [4].

Несмотря на общность химической структуры многих функционально различающихся цинк-содержащих белков, токсикологические последствия металл-белкового взаимодействия неизвестны. Ни один из множества физиологически важных цинк-фингерных белков сам по себе не проявляет токсических свойств [12]. Более того, болезни накопления в отношении цинка, сравнимые с теми, что имеют место при болезни Вильсона (накопление меди) или при гемохроматозе (накопление железа), неизвестны. Фактически, гомеостатические механизмы, регулирующие абсорбцию цинка и его ретенцию, действуют с такой оперативностью, что перегрузка организма цинком при его поступлении в физиологических дозах чрезвычайно маловероятна [7].

Печень обладает максимальным средством к цинку, что доказывается повышенным потреблением  $^{65}\text{Zn}$  по сравнению с другими органами [13]. Цинк накапливается в печени сразу после абсорбции в кишечнике и затем распределяется по другим органам через кровь [14]. При этом физиологические состояния или патологические процессы могут оказывать модулирующее действие. Так, повышение потребления  $^{65}\text{Zn}$  печенью наблюдается при сахарном диабете [15]. Цинк необходим, в частности, для стимуляции синтеза печенью различных ферментов или белков типа металлотионеинов. Индукция экспрессии низкомолекулярного пептида тионеина, способного переносить помимо цинка и другие катионы металлов, может приводить к связыванию до 7 моль цинка/моль белка. Следовательно, белок тионеин можно рассматривать в качестве основного участника регуляции метаболизма цинка [4, 15].

Очевидно, что микроэлемент, обеспеченность которым необходима для предупреждения генетических аномалий, стимуляции развития, роста и дифференцировки клеток, не может быстро становиться токсичным, что имело бы негативные последствия для развития и эволюции многих видов. Вместе с тем, учитывая его важность в процессах жизнедеятельности, следует ожидать, что метаболизм

цинка подвергается особо тщательной регуляции. Так, долговременные эффекты воздействия катионов цинка на эволюционное развитие путем вхождения в структуру факторов транскрипции и белков-регуляторов клеточного цикла (большинство из которых относится к так называемым цинк-фингерным белкам) должны кардинально отличаться от кратковременного его влияния на метаболизм белков, углеводов, липидов и азот-содержащих соединений, которое также имеет место при назначении препаратов цинка. Фактически цинк в организме является пре-, пост-, и собственно транзиторным элементом, для которого доказана его нетоксичность [7, 15].

Распределение поступающего в организм цинка изучено, главным образом, на животных с помощью радиоактивного изотопа  $^{65}\text{Zn}$ . Введенный в кровеносное русло изотоп быстро исчезает из плазмы, накапливаясь в ближайшие часы после введения в печени, почках, поджелудочной железе, слизистой кишечника. В последующие часы и дни происходит перераспределение поступившего цинка. Постепенно повышается его количество в костях, форменных элементах крови, скелетных мышцах и коже [4].

На основании экспериментов на животных, которым вводили радиоактивный цинк, общую картину распределения цинка в организме можно представить следующим образом. После всасывания через слизистую кишечника цинк попадает в кровь и разносится по всему организму. В транспорте микроэлемента участвуют не только белки плазмы крови, но и эритроциты. В плазме постоянно циркулирует около 0,05 ммоль (3 мг) цинка. Этот связанный цинк распределен между  $\alpha$ -2-макроглобулином (40 %), альбумином (57 %) и аминокислотами (3 %). Из крови основная масса цинка быстро поглощается печенью, поджелудочной железой, почками, слизистой кишечника. Эти органы частично выводят поступивший цинк с желчью, панкреатическим соком, мочой, калом, а оставшийся цинк активно обменивается с находящимся в плазме, откуда он поступает в мышцы, кости, кожу и другие органы. Содержание цинка в тканях животных и человека обычно составляет 20–30 мг/кг массы тела. Суммарно наибольший пул цинка приходится на костную ткань [4].

98 % цинка локализовано в организме в основном внутриклеточно (мышцы, печень, костная ткань, простата, сетчатка). В сыворотке крови содержится не более 2 % микроэлемента. Концентрация цинка в клетках поддерживается в относительно узких пределах. При этом физиологически значимые изменения концентрации катионов цинка или микроэлемента, связанного со специфическими лигандами, могут наблюдаться без существенного колебания его

общего содержания. Цинк относится к тем элементам, которые в интактной печени концентрируются в основном в ядерной фракции. Далее по содержанию этого металла следуют комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум и цитозольная фракция. При дополнительном поступлении цинка в клетку характер распределения сохраняется. При условии высоких концентраций в клетке катионы цинка способны соединяться с ядром и митохондриями клетки, оказывая сильный мутагенный эффект и угнетающее действие на клеточное дыхание. Уже при концентрации 1 мкМ цинк снижает деятельность дыхательных ферментов, а также ингибирует активность лактатдегидрогеназы [6].

Вследствие своей незаменимости как микроэлемента ежедневное потребление цинка необходимо для нормальной жизнедеятельности. Рекомендуемое пищевое потребление цинка (RDA) составляет 11 мг/день для мужчин и 8 мг/день для женщин. Более низкое количество цинка рекомендуется новорожденным (2–3 мг/день) и детям (5–9 мг/день), поскольку они имеют меньшую массу тела [4]. Это значительно меньше LD<sub>50</sub>, которое составляет около 27 г цинка в день для людей на основании сравнения с данными, полученными на крысах и мышах [5].

Длительный прием большого количества цинка сопряжен с возможностью развития дефицита меди в организме. Эта корреляция, по-видимому, вызвана конкурентными взаимоотношениями при всасывании цинка и меди в энтероцитах, осуществляемая при участии металлотионеинов. Экспрессия металлотионеинов повышается при высоком содержании цинка в пище. Поскольку металлотионеины имеют большее сродство к меди, чем к цинку доступность ионов меди для метаболических процессов снижается и они в большей степени экскретируются с содержимым кишечника [16]. При этом вариации употребления с пищей различного количества меди и цинка не значительно изменяют абсорбцию других металлов, независимо от длительности приема их в одинаковых соотношениях [17]. Тем не менее абсорбция меди подавляется, когда цинк принимают в гораздо большем количестве, чем медь. Наиболее частые симптомы недостаточности меди — гипокупремия, нарушение мобилизации железа, анемия, лейкопения, нейтропения, снижение активности супероксиддисмутазы (особенно в эритроцитах), церулоплазмина и цитохром С оксидазы, одновременно в плазме повышаются уровни общего холестерина и холестерина в липопротеинах низкой плотности и нарушается функция сердечно-сосудистой системы. Механизм недостаточности меди и возникновения анемии основан на потребности в меди некоторых ферментов, участвующих в

транспорте и утилизации железа и, следовательно, в синтезе гема [18, 19].

Описан случай у 19-летней женщины, которая принимала ежедневно 121 мг цинка в течение более чем 5 лет, что в 15 раз больше рекомендуемой дозы. Одновременно она принимала 2 мг меди, что вдвое выше рекомендуемой дозы. В результате у нее развилась выраженная анемия и тяжелая нейтропения. Индуцируемый цинком дефицит меди подтверждался повышенным содержанием цинка в сыворотке и сниженными уровнями меди и церулоплазмина. Через 4 недели после прекращения лечения цинком все гематологические показатели и микроэлементные параметры имели тенденцию к нормализации и полностью нормализовались через 8 месяцев [20].

В то время как ряд катионов металлов обладает канцерогенными свойствами, цинк не способствует развитию рака. Напротив, замещение цинка из цинк-содержащих структур, например, в цинковых пальцах ДНК-репарирующих ферментов, может быть основным механизмом канцерогенеза, индуцируемого другими катионами металлов, включая кадмий, кобальт, никель, мышьяк [1, 21].

Люди с умеренным или высоким потреблением цинка имеют более низкий риск возникновения рака простаты, хотя отмечено, что чрезвычайно высокие дозы и длительный прием оказывают противоположное действие [22]. Добавки цинка в дозе до 100 мг/день не являются фактором риска развития рака простаты, тогда как длительный прием более высоких доз увеличивал относительный риск в 2,9 раза [23]. Этот повышенный риск не был следствием прямого канцерогенного действия катионов цинка, а поскольку известно, что иммуносупрессия значительно увеличивает частоту рака, эти данные обсуждаются с точки зрения иммуносупрессивного действия высоких доз цинка [5, 24, 25].

Нормальная обеспеченность цинком особенно важна для иммунной системы. Цинк влияет на ответ лимфоцитов на митогены и цитокины, служит кофактором гормона тимуса тимулина, участвует в трансдукции сигналов у лейкоцитов. Влияние избытка цинка на функцию Т-лимфоцитов отмечено в исследованиях *in vitro*. В клеточной культуре высокие концентрации цинка (свыше 100 мкМ) в среде без сыворотки стимулируют моноциты к секреции провоспалительных цитокинов [26]. Т-лимфоциты, имеющие изначально более низкие концентрации цинка, являются более чувствительными к повышенному количеству цинка, чем моноциты [3, 27]. Так, *in vitro* аллореактивность ингибировалась в смешанной лимфоцитарной реакции после обработки клеток более чем 50 мкМ цинка [28]. Подобное ингибирование наблюдали, когда клеточную культуру готовили *ex vivo* с клетками от индиви-

дуумов, которые получали 80 мг цинка в течение одной недели. Это указывает, что добавки цинка потенциально подавляют аллогенный иммунный ответ при относительно низких дозах [29].

Исследование *in vivo* также показало, что избыток цинка может влиять на функцию лимфоцитов. В исследовании на добровольцах (83 здоровых волонтера) назначали 330 мг цинка в день в три приема на протяжении месяца. Показан незначительный эффект цинка на пролиферацию лимфоцитов в присутствии митогенов — фитогемагглютинаина или конканавалина А. при этом отмечено, что цинк оказывал иммунорегуляторный эффект, то есть снижал ответ лимфоцитов при высоких дозах и повышал при низких дозах [29].

В дополнение к системным метаболическим эффектам цинк также участвует в регуляции клеточного цикла. Исследования показывают, что в зависимости от концентрации цинк может обладать про- или антиапоптотическим действием и депривация или избыток цинка могут индуцировать апоптоз в одной и той же культуре клеток [30–33].

Индукция апоптоза высокими дозами внутриклеточного цинка показана в различных тканях и типах клеток. Накопление внутриклеточного цинка в результате экзогенного введения или высвобождения из внутриклеточных депо приводит к активации проапоптотических молекул, таких как p38 и активации калиевых каналов, ведущих к гибели клетки [33–35]. Повышенные концентрации цинка могут вызывать гибель клеток путем ингибирования энергетического метаболизма [36].

Чувствительными мишенями токсичности цинка является антиапоптотический белок Bcl-2 и проапоптотические Вах-подобные митохондриальные мембранные белки. Дополнительное введение  $Zn^{2+}$  может повышать экспрессию Вах, приводя к снижению соотношения Bcl-2/Вах [37]. Как следствие, возникающие разрывы митохондриальной мембраны потенциально приводят к высвобождению цитохрома С из митохондрий в цитозоль и индуцируют возникновение окислительного стресса [3, 38–40].

Антиапоптотические свойства цинка, вероятно, реализуются по двум основным механизмам. Первый: физиологическое количество цинка ограничивает степень повреждения, вызываемого окислительным стрессом, подавляя сигнальные пути, способствующие развитию апоптоза. Второй: катионы цинка непосредственно влияют на ряд белков, которые индуцируют апоптоз. В подтверждение первого механизма показано, что недостаточность цинка сопровождается индукцией окислительного стресса [41, 43, 44]. Механизмы, посредством которых цинк защищает клетку от окислительного повреждения, могут включать защиту сульфгид-

рильных групп в белках от окисления [4]. Более того, стабилизируя конформацию липидных структур и белков, цинк может осуществлять протекцию клеточных мембран и макромолекулярных структур от окислительного повреждения. С другой стороны, повышенные концентрации цинка могут также индуцировать развитие окислительного стресса, и очевидно, что его воздействие на редокс-гомеостаз может быть протективным, либо способствовать индукции гибели клетки, то есть эффект определяется внутриклеточной концентрацией свободного  $Zn^{2+}$  [45].

Взаимодействие цинка с некоторыми регулирующими апоптоз белковыми молекулами также исследовалось. Показано, что цинк является сильным ингибитором каспазы-3 [8, 7]. Более того, ингибирование каспаз-6, 7 и 8 при низких концентрациях цинка также имеет место, и из этих трех каспаза-6 наиболее чувствительна к катионам цинка [15, 35].

Влияние цинка на апоптоз многофакторное, и имеющиеся данные достаточно противоречивы. Различия касаются, в частности, тканей и типов клеток, эффективной концентрации цинка, степени экспрессии цинк-транспортных белков, цинк-связывающих белков, других факторов внешнего и внутреннего воздействия, таких как окислительный или нитрозативный стресс, тканеспецифичность, определяющая вовлечение в этот процесс множества молекул-мишеней с противоположными функциями.

Таким образом, литературные данные и собственные исследования [42–50] указывают на «жесткую» регуляцию гомеостаза цинка в организме животных и человека, направленную на обеспечение физиологической потребности в этом микроэлементе и одновременно обеспечивающую максимально возможную защиту клеток от избыточного накопления свободных катионов цинка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andreini, C. A bioinformatics view of zinc enzymes / C. Andreini, I. Bertini // *J. Inorg. Biochem.* — 2012. — Vol. 111. — P. 150–156.
2. The role of zinc in genomic stability / R. Sharif [et al.] // *Mutat Res.* — 2012. — Vol. 733. — P. 111–121.
3. Bitanirhwe, B. K. Zinc: the brain's dark horse / B. K. Bitanirhwe, M. G. Cunningham // *Synapse.* — 2009. — Vol. 63. — P. 1029–1049.
4. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак. — Гродно, 2003. — 82 с.
5. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events / B. B. Timbo [et al.] // *J. Am. Diet Assoc.* — 2006. — Vol. 106, № 12. — P. 1966–1974.
6. Stefanidou, M. Zinc: a multipurpose trace element / M. Stefanidou, C. Maravelias, A. Dona // *Arch. Toxicol.* — 2006. — Vol. 80, № 1. — P. 1–9.
7. Vallee, B. L. The biochemical basis of zinc physiology / B. L. Vallee, K. H. Falchuk // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73, № 1. — P. 79–118.
8. Plum, L. M. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health / L. M. Plum, L. Rink, H. Haase // *Int J. Environ Res Public Health.* — 2010. — Vol. 7, № 4. — P. 1342–1365.
9. Aimo, L. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through naph oxidase and nitric oxide synthase activation / L. Aimo, G. N. Cherr, P. I. Oteiza // *Free Radic Biol Med.* — 2010. — Vol. 48. — P. 1577–1587.

10. Zn<sup>2+</sup> inhibits alpha-ketoglutarate-stimulated mitochondrial respiration and the isolated alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex / A. M. Brown [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 13441–13447.
11. Fraker, P.J. Roles for cell death in zinc deficiency / P. J. Fraker // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 359–362.
12. Klug, A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. / A. Klug // *Annu Rev Biochem.* — 2010. — Vol. 79. — P. 213–231.
13. Sidhu, P. Effect of zinc on biological half-lives of 65Zn in whole body and liver and on distribution of 65Zn in different organs of rats following nickel toxicity / P. Sidhu, M. L. Garg, D. K. Dhanwan // *Biol Trace Elem Res.* — 2004. — Vol. 102. — P. 173–188.
14. Kinetic of zinc metabolism: variation with diet, genetics and disease / M. E. Wastney [et al.] // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1355–1365.
15. Supplementation of zinc mitigates the altered uptake and turnover of 65Zn in liver and whole body of diabetic rats / A. Pathak [et al.] // *Biomaterials.* — 2011. — Vol. 24. — P. 1027–1034.
16. Toxic effects associated with consumption of zinc / P. G. Igic [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2002. — Vol. 77. — P. 713–716.
17. Oestreicher, P. Copper and zinc absorption in the rat: mechanism of mutual antagonism / P. Oestreicher, R. J. Cousins // *J. Nutr.* — 1985. — Vol. 115. — P. 159–166.
18. Prohaska, J.R. Biochemical changes in copper deficiency / J.R. Prohaska // *J. Nutr. Biochem.* — 1990. — Vol. 1. — P. 452–461.
19. Sandstead, H. H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper / H. H. Sandstead // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 61. — P. 621–624.
20. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation / J. A. Irving [et al.] // *CMAJ.* — 2003. — Vol. 169. — P. 129–131.
21. Beyersmann, D. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms / D. Beyersmann, A. Hartwig // *Arch. Toxicol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 493–512.
22. Jarrard, D. F. Does zinc supplementation increase the risk of prostate cancer? / D. F. Jarrard // *Arch. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 123. — P. 102–103.
23. Zinc supplement use and risk of prostate cancer / M. F. Leitzmann [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95. — P. 1004–1007.
24. Шейбак, В. М. Количественные и функциональные изменения лейкоцитов при введении таурина, лейцина и цинка сульфата / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая, Л. Е. Виноградова // *Иммунология, аллергология, инфектология.* — 2007. — № 2. — С. 22–27.
25. Uriu-Adams, J. Y. Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development / J. Y. Uriu-Adams, C. L. Keen // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* — 2010. — Vol. 89. — P. 313–325.
26. Wellinghausen, N. Stimulation of human peripheral blood mononuclear cells by zinc and related cations / N. Wellinghausen, C. Driessen, L. Rink // *Cytokine.* — 1996. — Vol. 8. — P. 767–771.
27. Wellinghausen, N. Zinc inhibits interleukin-1-dependent T cell stimulation / N. Wellinghausen, M. Martin, L. Rink // *Eur. J. Immunol.* — 1997. — Vol. 27. — P. 2529–2535.
28. Zinc inhibits the mixed lymphocyte culture / C. A. Campo [et al.] // *Biol. Tr. Elem. Res.* — 2001. — Vol. 79. — P. 15–22.
29. Zinc in pharmacological doses suppresses allogeneic reaction without affecting the antigenic response / C. Faber [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2004. — Vol. 33. — P. 1241–1246.
30. Cummings, J. E. The ubiquitous role of zinc in health and disease / J. E. Cummings, J. P. Kovacic // *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* — 2009. — Vol. 19. — P. 215–240.
31. Formigari, A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects / A. Formigari, P. Irato, A. Santon // *Comp. Biochem. Physiol. Pt. C.* — 2007. — Vol. 146. — P. 443–459.
32. Haase, H. Zinc induces apoptosis that can be suppressed by lanthanum in C6 rat glioma cells / H. Haase, W. Watjen, D. Beyersmann // *Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 382. — P. 1227–1234.
33. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death / A. Q. Truong-Tran [et al.] // *Biomaterials.* — 2001. — Vol. 14. — P. 315–330.
34. p38 activation is required upstream of potassium current enhancement and caspase cleavage in thiol oxidant-induced neuronal apoptosis / B. McLaughlin [et al.] // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 3303–3311.
35. Endothelial response to stress from exogenous Zn<sup>2+</sup> resembles that of NO-mediated nitrosative stress, and is protected by MT-1 overexpression / D. A. Wiseman [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 555–568.
36. Sheline, C. T. Zinc-induced cortical neuronal death: contribution of energy failure attributable to loss of NAD(+) and inhibition of glycolysis / C. T. Sheline, M. M. Behrens, D. W. Choi // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 3139–3146.
37. The involvement of Bax in zinc-induced mitochondrial apoptosis in malignant prostate cells / P. Feng [et al.] // *Mol. Cancer.* — 2008. — Vol. 7. — P. 25.
38. Dineley, K. E. Zinc inhibition of cellular energy production: implications for mitochondria and neurodegeneration / K. E. Dineley, T. V. Votyakova, I. J. Reynolds // *J. Neurochem.* — 2003. — Vol. 85. — P. 563–570.
39. Direct effect of zinc on mitochondrial apoptosis in prostate cells / P. Feng [et al.] // *Prostate.* — 2002. — Vol. 52. — P. 311–318.
40. Membrane potential-controlled inhibition of cytochrome c oxidase by zinc / D. A. Mills [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 14894–14901.
41. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling / T. Fukada [et al.] // *J Biol Inorg Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1123–1134.
42. Применение лейцина и цинка сульфата для коррекции нарушений метаболизма, вызванных парацетамолом / В. М. Шейбак [и др.] // *Эксп. и клиническая фармакология.* — 2007. — Т. 70, № 3. — С. 40–42.
43. Nitric oxide synthase inhibitor attenuates inflammatory lesions in the skin of zinc-deficient rats / L. Cui [et al.] // *Nutrition.* — 2000. — Vol. 16. — P. 34–41.
44. Oteiza, P. I. Zinc and the modulation of redox homeostasis / P. I. Oteiza // *Free Radic Biol Med.* — 2012. — Vol. 53, № 9. — P. 1748–1759.
45. Maret, W. Redox biochemistry of mammalian metallothioneins / W. Maret // *J Biol Inorg Chem.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1079–1086.
46. Уровень свободных аминокислот в плазме крови и отделах головного мозга после однократного введения таурина и цинка сульфата / В. М. Шейбак [и др.] // *Журнал ГрГМУ.* — 2006. — № 4. — С. 92–95.
47. Влияние аспартата цинка и таурина на пул свободных аминокислот в головном мозге крыс / В. М. Шейбак [и др.] // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.* — 2012. — № 3. — С. 77–81.
48. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы) / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая, А. Ю. Павлюковец // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2013. — № 2. — С. 14–20.
49. Шейбак, В. М. Оценка влияния курсового введения крысам цинка аспартата и цинка сульфата на показатели метаболизма аминокислот в тканях и состоянии тонкого кишечника / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2013. — № 8. — С. 31–34.
50. The role of zinc in the modulation of neuronal proliferation and apoptosis. / A. M. Adamo [et al.] // *Neurotox Res.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1–6.

Поступила 17.11.2014

УДК 617.7-089.28:[301+34] (476)

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЛАЗОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

А. Н. Бараш

Гомельский государственный медицинский университет

На современном этапе развития медицины качество жизни является важнейшим критерием общего благосостояния и здоровья населения [1, 2]. В статье представлены основные проблемы глазопротезирования как одного из главных этапов реабилитации пациентов с анофтальмом [3]. Глазное протезирование позволяет наиболее полно адаптировать пациента к состоянию отсутствия глазного яблока, вернуть привычную асимметрию лица и реабилитировать человека в общественно-социальном плане.

**Ключевые слова:** глазное протезирование, анофтальм, подборочное протезирование, индивидуальное протезирование.

## MEDICAL AND SOCIAL AND LEGISLATIVE ISSUES OF OCULAR PROSTHETICS IN BELARUS

*A. N. Barash*

Gomel State Medical University

Quality of life is one of the important criteria for general welfare and health of population at the present-day stage of development of medicine [1, 2]. The article presents the issues of ocular prosthetics as one of the main stages of rehabilitation of patients with anophthalmos [3]. Ocular prosthetics makes it possible to adapt the patient to the absence of the eyeball most completely, to restore the habitual facial asymmetry and rehabilitate the person in terms of public and social life.

**Key words:** ocular prosthetics, anophthalmia, selective prosthetics, individual prosthetics.

По данным литературных источников, на территории СНГ более 600 тыс. человек пользуются глазными протезами после удаления глазного яблока. Число нуждающихся в глазном протезировании составляет в среднем 20,7–22, 3 на 10 тыс. городского и сельского населения [4].

Известно, что к развитию анофтальма чаще всего приводят травмы глаза, некомпенсированная болящая глаукома, воспалительные и врожденные процессы, злокачественные новообразования глаза. Удаление глазного яблока (энуклеация, эквисцерация) является тяжелой психологической, моральной и физической травмой для пациента. Внезапная потеря зрения у данной категории пациентов оказывает значительное негативное влияние на весь комплекс социального функцио-

нирования человека (личного, профессионального, семейно-бытового), затрудняя его последующую реадаптацию к повседневной жизни, нередко приводя к необходимости смены своей профессии и даже к инвалидизации. [5, 6, 7].

Медико-социальная реабилитация пациентов с анофтальмом заключается в следующем: определение четких показаний к удалению глазного яблока; реконструктивно-пластическая хирургия с использованием имплантата для формирования опорно-двигательной культи; поэтапное глазное протезирование; соблюдение сроков замены протезов; проведение реконструктивных и пластических операций в области орбиты (при показаниях); психологическое консультирование (рисунок 1) [4, 6, 8–11].



Рисунок 1 – Схема этапов глазного протезирования

Глазное протезирование является важным этапом медико-социальной реабилитации у данной категории пациентов, который включает клинические, научно-практические, правовые, методологические направления. Применение данной схемы является обязательным, уменьшая психологическую травму, способст-

вует быстрой реабилитации инвалидов с данной патологией [4, 11, 12].

Известно, что формирование полости конъюнктивного мешка происходит в течение первых 4–6 месяцев после операции удаления глазного яблока. Наиболее оптимальным является вариант ступенчатого протезирования, то

есть периодический подбор наиболее подходящего глазного протеза из числа имеющихся (или его индивидуальное изготовление) и его замена в зависимости от изменений размеров и формы глазной полости. Такая тактика раннего послеоперационного периода способствует достижению наилучших косметических показателей протезирования, благоприятно сказывается на процессе заживления и оказывает положительное воздействие на психику пациента.

К сожалению, в настоящее время этот вариант первичного протезирования не всегда возможен в силу социально-экономических причин. На основании данных из литературных источников рекомендуется придерживаться следующей тактики:

1. Этап лечебного протезирования. На операционном столе сразу после удаления глаза и ушивания раны в конъюнктивальную полость необходимо ввести лечебный протез или конформер, который способствует формированию полости для последующего глазного протезирования. Роль его — лечебная, задача — правильно сформировать конъюнктивальные своды, положение век и полость в целом. Невыполнение этих рекомендаций способствует сокращению конъюнктивальных сводов, может привести к длительно текущему воспалению тканей, а в последующем стать причиной серьезных осложнений (несостоятельность швов, обнажение и отторжение имплантата).

2. Этап подборочного (временного) протезирования. Как правило, проводится через 4–6 недель после операции. За этот период происходят выраженные изменения в тканях глазницы на стороне анофтальма: уменьшается воспаление и отек тканей, формируются своды и конфигурации полости конъюнктивального мешка в целом. Этот протез также, как и первичный является временным и имеет лечебно-функциональное значение. Таким лечебно-косметическим протезом пациент пользуется до момента окончательного формирования полости конъюнктивального мешка, то есть до 3–4 месяцев со времени операции удаления глазного яблока. После этого пациенту необходимо подобрать наиболее подходящий стандартный глазной протез либо изготовить его. Подбор глазного протеза должен проводить специалист, знакомый с основами глазопротезной помощи и особенностями глазной полости на стороне анофтальма. Он подбирает временный протез по цвету радужке и форме конъюнктивальной полости из имеющихся в лаборатории. По истечении 2–3 месяцев после операции удаления глаза первичный протез становится мал, нередко — переворачивается в глазной полости. Появляются показания для его замены (изготовления) на больший по раз-

меру в соответствие с изменившимися размером и формой полости конъюнктивального мешка.

3. Этап индивидуального протезирования. Включает изготовление глазных протезов в соответствии с индивидуальными особенностями пациента с анофтальмом. Индивидуальное глазное протезирование наиболее полно отвечает требованиям лечебной, косметической, профессиональной, социальной и психологической реабилитации лиц с анофтальмом, так как глазной протез изготавливают в соответствии с цветовыми и рельефными характеристиками парного глаза, с учетом особенностей состояния тканей орбиты.

Важным этапом является периодическая коррекция или замена глазного протеза. Слабощелочное отделяемое глазной полости постоянно воздействует на поверхность используемого глазного протеза, которая постепенно становится шероховатой, на ней появляются микрокавины и борозды, травмирующие слизистую оболочку глазной полости. Использование «старого» протеза приводит к постепенному воспалению конъюнктивы и субконъюнктивальных тканей орбиты, развитию необратимых изменений: уменьшению размеров глазной полости и ее деформации, изменению положения и рельефа век и ресниц, атрофии остатков ретробульбарной клетчатки, сокращению и зарастанию конъюнктивальных сводов и т. п. [11].

Основополагающим моментом организации и работоспособности глазопротезной помощи является диспансеризация лиц с анофтальмом, которая включает электронный учет пациентов, то есть данные об их количестве, месте проживания, их потребности в глазопротезной помощи, распространенности дефектов тканей орбиты на стороне анофтальма. В базе данных в обязательном порядке фиксируются: адрес, паспортные данные, поло-возрастная характеристика, наличие или отсутствие льгот, причины и время потери глаз, состояние тканей орбиты. Специалистом при каждом последующем обращении отмечают косметические показатели протезирования, их изменения в динамике, оказывается помощь, даются рекомендации. Диспансеризация дает возможность изучать клинический и социальный статус лиц с анофтальмом, его распространенность, а также качество и своевременность оказываемой глазопротезной помощи. Такой электронный учет пациентов позволяет изучать потребность в глазопротезной помощи. [11, 12].

В Республике Беларусь в соответствии с Постановлением Совета Министров от 11.12.2007 г. №1722 «О порядке обеспечения граждан техническими средствами социальной реабилитации государственными организациями здравоохранения» инвалидам с анофтальмом предоставляется возможность 1 раз в год получать гла-

зопротезную помощь бесплатно. Закупка средств реабилитации происходит в государственных организациях здравоохранения по месту жительства граждан, осуществляется за счет средств местного бюджета [13, 14].

В соответствии с указом Президента Республики Беларусь от 19 января 2012 г. № 41 «О государственной адресной социальной помощи», социальное пособие на оплату технических средств социальной реабилитации — глазных протезов предоставляется детям в возрасте до 18 лет, не признанным инвалидами, но нуждающимся по медицинским показаниям в таких средствах, а также инвалидам III группы, кроме лиц, инвалидность которых наступила в результате противоправных действий, по причине алкогольного, наркотического, токсического опьянения, членовредительства. Размер данного социального пособия равен стоимости технических средств социальной реабилитации.

Для оптимизации глазопротезной помощи населению необходима координация всех направлений глазопротезной службы: организационных, научных, лечебно-диагностических, реабилитационных, а также производственных по изготовлению глазных протезов, что позволит обеспечивать медико-социальную помощь нуждающимся на достаточном уровне.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Калинина, Т. В. Качество жизни населения как важнейшая составляющая общественного здоровья / Т. В. Калинина // Медицина. — 2008. — № 4. — С. 7–9.
2. Бараш, А. Н. Медико-социальные проблемы при анофтальмическом синдроме / А. Н. Бараш, Т. М. Шаршакова, Г. Ф. Малиновский // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 2 (44). — С. 4–7.
3. Принципы и методы реабилитации больных с глазной патологией: сб. науч. тр. / Е. Н. Вериги [и др.]. — М., 1988. — С. 38–42.
4. Разумовский, М. И. Медико-социальные проблемы офтальмопротезирования / М. И. Разумовский // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2004. — № 2. — С. 50–53.
5. Бараш, А. Н. Анализ данных обращений пациентов после эвисцероэнуклеации глазного яблока, обратившихся на медико-социальную экспертизу (МРЭК) / А. Н. Бараш, О. С. Авласенко // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. VIII Республикан. науч.-практ. конф. с междунар. участ. студент. и молод. учен., Гомель, 28 апр. 2016 г. / Гомельск. гос. медиц. ун-т; редкол.: А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель, 2016. — С. 10–12.
6. Филатова, И. А. Анофтальм. Патология и лечение / И. А. Филатова. — М., 2007. — 213 с.
7. Шиф, Л. В. Глазное протезирование / Л. В. Шиф. — М.: Медицина, 1981. — 16 с.
8. Красильникова, В. Л. Анофтальм и косметическое протезирование глазного яблока: учеб. пособие / В. Л. Красильникова; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, БелМАПО. — Минск, 2009. — 30 с.
9. Бараш, А. Н. Социальные аспекты медицинской реабилитации пациентов с анофтальмическим синдромом / А. Н. Бараш, Т. М. Шаршакова, Г. Ф. Малиновский // Сб. матер. Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновации в офтальмологии», Минск, 11–12 дек. 2015 г. / Международный науч.-практ. журнал Офтальмология Восточная Европа. — С. 23–24.
10. Jasmine, T. Patient support and counselling: an interview with Jasmine Thomsand Louise de Board / T. Jasmine // International Journal of Ophthalmic Practice. — 2014. — Vol. 5, № 3. — P. 112–115.
11. Тихонов, С. Г. Характеристика анофтальма и тактика оказания глазопротезной помощи в современных условиях: метод. пособие для врачей-офтальмологов / С. Г. Тихонов. — Красноярск: Акад. последиплом. образования, 2008. — С. 5–37 с.
12. Бараш, А. Н. Европейский подход к проблеме анофтальма на примере Мурфилдской глазной клиники / А. Н. Бараш // Современные подходы к продвижению здоровья: сб. научн. ст. VI Международн. науч.-практ. конф. 13 окт. 2016 г. / Гомельск. гос. медиц. ун-т; редкол.: А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель, 2016. — С. 7–10.
13. О Государственном реестре (перечне) технических средств социальной реабилитации и порядке обеспечения ими отдельных категорий граждан: постановление совета министров Республики Беларусь, 11 декабря 2007 г., № 1722 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Минск, 2016.
14. О государственной адресной социальной помощи: Указ Президента Республики Беларусь, 19 янв. 2012 г., № 41 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Минск, 2016.

Поступила 16.11.2016

УДК 616.72-002-07:616.517

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (обзор литературы)

*Н. Н. Смагина, Л. А. Порошина, Е. А. Ивашкевич*

Гомельский государственный медицинский университет

Своеобразие псориатического артрита (ПсА) состоит в сочетанном поражении суставов конечностей и позвоночника, большом разнообразии клинических симптомов, вариабельности начальных проявлений, серологической и рентгенологической негативности на ранних стадиях. В связи с этим возникают сложности в диагностике данного заболевания. В статье отображены критерии постановки диагноза ПсА, а также приведены принципы дифференциальной диагностики заболевания.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, спондилоартрит.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PSORIATIC ARTHRITIS (literature review)

*N. N. Smagina, L. A. Poroshina, E. A. Ivashkevich*

Gomel State Medical University

The specific features of psoriatic arthritis include the combined lesion of the joints of limbs and the spine, diversity of the clinical symptoms, variability of the initial manifestations, serological and X-ray negativity at the early

stages. This causes difficulties in the diagnosis of the disease. The article presents the diagnostic criteria of psoriatic arthritis and principles of the differential diagnosis of the disease.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, spondylitis.

Псориатический артрит является типичным представителем серонегативных спондилоартритов и представляет собой прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом [1]. Данная патология характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений и течения, причем по этим параметрам не имеет себе равных среди других заболеваний суставов и позвоночника. ПсА по своей клинической картине близко стоит к ревматоидному артриту, анкилозирующему спондилиту и другим спондилоартритам [2].

Распространенность ПсА колеблется от 0,05 до 1,2 % [3]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто, исключение составляет псориатический спондилоартрит, который в 2 раза чаще обнаруживают у мужчин [4]. Распространенность ПсА среди больных псориазом весьма высока и достигает 30 %. Исследования, выполненные National Psoriasis Foundation (США), показали тесную связь тяжести псориаза и возникновения ПсА. Так, у пациентов с ограниченным псориазом артрит развивался только в 6 %, а тяжелым псориазом с площадью поражения более 10 % — в 56 % случаев. По европейским исследованиям, корреляция между тяжестью псориаза и артрита отсутствует [5, 6].

В основном заболевание начинается в возрасте от 20 до 50 лет, хотя нередки случаи ПсА у детей.

Причины развития ПсА остаются невыясненными, среди факторов формирования можно выделить генетические, иммунологические и факторы внешней среды. Так, при ПсА наиболее часто определяются HLA-B13, B16, B17, B27, B38, B39, DR4, DR7, HLA-B27, а по некоторым данным и B39 ассоциируются с поражением позвоночника и (или) крестцово-подвздошных суставов. HLA-DR4 определяется преимущественно при полиартикулярном эрозивном процессе. Достаточно тяжелое течение артрита выявляется у носителей HLA-B17 и B38 [7], вместе с тем наличие HLAB22 рассматривается как защитный фактор [6].

В качестве средовых факторов обсуждается возможная роль в этиологии ПсА инфекции. Доказано более тяжелое течение ПсА у больных, страдающих хроническим тонзиллитом, и очень тяжелое — у больных СПИДом. В 60 % случаев существует связь псориаза с психоастеническими и невропатическими состояниями. Нередко наблюдается обострение или даже дебют ПсА после травмы сустава [8].

При этом заболевании наблюдаются существенные нарушения жирового, белкового и

углеводного обмена [2]. По сравнению с популяционным уровнем у больных ПсА чаще встречаются гиперлипидемия с ранним развитием атеросклероза сосудов сердца и головного мозга, гиперурикемия и вторичная подагра, инсулинорезистентность и сахарный диабет.

Поражение кожи при псориазе характеризуется монотипной сыпью, локализованной преимущественно на разгибательной поверхности конечностей, волосистой части головы, туловище, представленной в виде эпидермально-дермальных папул округлой формы, склонных к периферическому росту и слиянию в географические бляшки. Границы очагов четкие, цвет красный или розовый, на поверхности имеется шелушение серебристо-белыми чешуйками. Характерна положительная псориазная триада и феномен Кебнера. Явления ониходистрофии наиболее часто выявляются в виде симптомов масляного пятна, наперстка, явлений подногтевого гиперкератоза, онихолизиса, онихогрифоза [9, 10, 11].

Выделяют пять клинических субтипов ПсА: асимметричный олигоартрит (70 %), мутилирующий артрит (5 %), артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5 %), ревматоидоподобный полиартрит (15 %), псориатический спондилит (5 %) [12].

В основном ПсА развивается постепенно, гораздо реже — остро. У большинства высыпания на коже возникают раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов. Характерные признаки — артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит (воспаление пальца с одновременным поражением сухожилий и суставов), «сосискообразная» и «редискообразная» деформация пальцев. Острый дактилит считают прогностически неблагоприятным фактором в плане развития эрозий и остеолита [13]. Часто выявляют энтезиты, сакроилиит, спондилит.

Стандартное обследование — это рентгенография кистей, стоп, таза и позвоночника. Характерные изменения — сужение или расширение суставной щели [14]. Отсутствие околосуставного остеопороза встречается при ПсА и является важным симптомом, отличающим его от артритов при других ревматических заболеваниях. Отличительный признак для ПсА — разнонаправленные деформации суставов. Костная ремодуляция проявляется в виде резорбции концевых фаланг, крупных эксцентрических эрозий, остеолита (деформация по типу «ка-

рандаш в стакане»). Прролиферации обнаруживаются вокруг эрозий костей, часто наблюдаются периоститы, костные анкилозы, энтезофиты.

Для ранней диагностики спондилита и сакроилеита используют КТ и МРТ, энтезита — УЗИ высокого разрешения [15].

При ПсА отсутствуют специфические лабораторные тесты. Они лишь отражают наличие и выраженность воспалительного процесса. В активный период заболевания отмечается повышение С-реактивного белка (СРБ), серомукоида, наблюдается лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, также могут выявляться геморрагические нарушения [7].

Диагноз ПсА базируется на наличии ряда признаков: псориазическое поражение кожи или ногтей у пациента или кровных родствен-

ников. Определенные трудности возникают при отсутствии у пациентов кожного процесса. В этих случаях следует тщательно обследовать его с целью поиска даже минимальных проявлений псориаза [1, 2].

В настоящее время единых международных диагностических критериев ПсА нет. Показана высокая диагностическая ценность классификационных критериев CASPAR, которые позволяют классифицировать ПсА, несмотря на положительный тест на РФ и отсутствие псориаза [12] (таблица 1).

Чтобы соответствовать критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и три или более баллов из пяти категорий (таблица 2).

Таблица 1 — Опросник для выявления суставных жалоб у пациентов, страдающих псориазом

Вопрос	Балл (если есть) жалобы
1. Вы когда-нибудь думали, что у Вас воспалены суставы?	1
2. У Вас когда-нибудь был припухший сустав (суставы)?	2
3. Вам когда-нибудь говорил врач, что у Вас воспалены суставы?	0
4. У Вас когда-нибудь была утренняя скованность в суставах? 4а. Если да, то как долго она длилась?	1, если более 60 мин
5. У Вас когда-нибудь болела спина?	0
6. У Вас когда-нибудь была скованность в спине? 6а. Если да, то как долго она длилась?	1, если более 60 мин.
7. Были ли у Вас вдавления на ногтях?	По 1 баллу за любые два положительных ответа, максимум — 2
8. У Вас когда-нибудь отслаивались ногти?	
9. У Вас когда-нибудь было необычное утолщение ногтей?	
10. В Вашей семье у кого-нибудь был артрит?	

Таблица 2 — Критерии постановки диагноза: «Псориазический артрит»

Критерий	Балл
1. Псориаз: псориаз в момент осмотра; псориаз в анамнезе; семейный анамнез псориаза	2
2. Псориазическая дистрофия ногтей точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит: припухлость всего пальца в момент осмотра; дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Проблема дифференциальной диагностики ПсА в настоящее время не утратила своей актуальности. Это объясняется тем, что ПсА — заболевание чрезвычайно разнообразное по своим клиническим проявлениям и не всегда укладывается в разработанные критерии. Дифференциальную диагностику ПсА необходимо проводить с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагра, палиндромный ревматизм, паранеопластические артриты, системная красная волчанка (СКВ), склеродермия, дерматомиозит и другими.

Для ревматоидного артрита характерно, что в дебюте заболевания преимущественно поражаются мелкие суставы и чаще всего сус-

тавы кистей, возникают боль при пальпации и движении, припухлость, ослабление силы сжатия кисти, утренняя скованность в суставах. Поражение чаще всего симметричное [12]. В развёрнутой стадии заболевания деформации крупных и мелких суставов; подвывихи в области атлантаксиального сустава, тендосиновиты и бурситы суставов конечностей [16].

Для РА характерно развитие широкого спектра внесуставных проявлений: ревматоидный васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая невропатия, поражение глаз, гломерулонефрит [12]. Ревматоидные узелки — характерное проявление РА. Для них свойственны плотная консистенция, безболезненность, отсутствие изменений кожи, отсутствие спаян-

ности с подлежащими тканями, локализация в области локтей, сухожилий кисти, ахилловых сухожилий, волосистой части головы, крестца.

К рентгенологическим симптомам РА относятся околосуставной остеопороз, единичные или множественные кистовидные просветления костной ткани, сужение суставных щелей, единичные или множественные эрозии, деформации эпифизов костей. Появление костных анкилозов — отличительный признак РА, особенно если развиваются множественные и симметричные анкилозы межзапястного и 2–4 запястнопястных суставов.

Лабораторно: анемия, лейкоцитоз, нейтропения, повышение СОЭ, снижение концентрации альбумина, повышение СРБ.

Иммунологическое исследование крови: определение концентрации РФ; антител к циклическому цитруллиновому пептиду, что является маркером ранней диагностики РА (чувствительность его на ранней стадии болезни достигает 75 %) [16].

Реактивные артриты (РеА) — воспалительные заболевания суставов, развивающиеся обычно через 4–6 нед. после острой кишечной или урогенитальной инфекции. В преобладающем большинстве случаев РеА ассоциируются с острой кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями, и с острой урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*. Заболевания развиваются преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA-B27) [12].

Синдром Рейтера характеризуется помимо типичного поражения суставов такими системными проявлениями, как конъюнктивит и уретрит, а нередко и другими симптомами. Для заболевания характерен несимметричный артрит с поражением небольшого количества суставов, преимущественно нижних конечностей. Воспаление носит восходящий характер.

Поражения кожи проявляются цирциарным баланитом, кератодермией ладоней и подошв, диссеминированными псориазиформными высыпаниями. Могут наблюдаться поражения ногтей в виде продольной исчерченности, онихолизиса, утолщения ногтевой пластинки [11, 17].

Рентгенологические изменения чаще отсутствуют. В случае хронического течения РеА возможны околосуставной остеопороз пораженных суставов, изменения в области пораженных энтезисов, сакроилиит [18].

Лабораторные специфические изменения отсутствуют. Возможно увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, появление СРБ, выявление возбудителя (чаще хламидий). HLA-B27 обнаруживают приблизительно у 60–80 % пациентов с РеА [12].

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — хроническое воспалительное забо-

левание позвоночника (спондилит) и крестцово-подвздошных суставов (сакроилиит), нередко также периферических суставов (артрит) и энтезисов (энтезит), а в ряде случаев глаз (увеит) и корня аорты (аортит). Более чем в 90 % случаев выявляют генетический маркер HLA-B27 [19, 20]. Заболеванию характеризуется преимущественно поражением суставов позвоночника. Начинается постепенно с нарастающих по интенсивности болей и скованности в нижней части спины, ягодицах или грудной клетке, односторонних, усиливающихся при движениях. Боли сопровождаются скованностью, усиливаются в покое и уменьшаются при физической нагрузке. Типичен восходящий характер поражения позвоночника. Со временем формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и кифотические деформации грудного и шейного отделов. Поражение периферических суставов клинически не очень заметно. Характерно воспаление энтезисов различной локализации [3].

Рентгенологически характеризуется нечеткостью контуров сочленений, расширением, а затем сужением суставных щелей, субхондральным склерозом, эрозиями, анкилозом крестцово-подвздошных сочленений [12].

Нередко обнаруживают увеличение СОЭ, концентрации СРБ и IgA в крови, анемию и тромбоцитоз.

Подагра — системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами [12]. Основными клиническими проявлениями подагры являются: рецидивирующие атаки острого артрита, накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов, нефролитиаз и подагрическая нефропатия.

Рентгенологически возможны неспецифические признаки — сужение суставной щели, деструкция суставной поверхности. Симптом «пробойника» — типичный, но поздний рентгенологический феномен [12].

В сыворотке крови выявляют гиперурикемию, в период острого приступа подагрического артрита происходит увеличение количества лейкоцитов.

Диагноз устанавливают на основании выявления кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах с характерным отрицательным двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии [21].

СКВ — системное, аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное повреждение

внутренних органов (поражение сердечно-сосудистой, нервной системы, почек, ретикулоэндотелиальной системы, мышечной и др.) [12].

Артрит при СКВ — симметричный неэрозивный полиартрит, чаще затрагивающий мелкие суставы кистей. Возможно поражение лучезапястных и коленных суставов. Поражение суставов носит мигрирующий, рецидивирующий характер. Утренняя скованность не характерна. Хронический волчаночный артрит характеризуется стойкими деформациями и контрактурами.

Рентгенологические изменения в кистях при СКВ включают симметричный неэрозивный полиартрит, деформирующую неэрозивную артропатию, остеонекрозы, кальцификаты мягких тканей и остеосклероз дистальных фаланг пальцев [22, 23]. Возможен асептический некроз головки бедренной и плечевой костей [22]. При СКВ могут быть обнаружены линейные и округлые кальцификаты в периартикулярных мягких тканях в области запястий и пястно-фаланговых суставов [24].

Высыпания при красной волчанке локализуются чаще на лице в виде бабочки, могут распространяться и на другие участки кожи и слизистые. Сыпь представлена в виде эритемы в ряде случаев с явлениями фолликулярного гиперкератоза и атрофии [9, 10, 11].

Лабораторно определяется панцитопения, Кумбс-положительная аутоиммунная гемолитическая анемия (у 10 % больных); в общем анализе мочи выявляют протеинурию, гематурию, лейкоцитурию. Отмечают высокие титры антинуклеарного фактора, антитела к нативной ДНК, у многих пациентов обнаруживают LE-клетки [12].

Полиартралгии и утренняя скованность — частые проявления системной склеродермии, особенно на ранних стадиях болезни. Артриты не характерны, в то же время у 20 % пациентов выявляют эрозивную артропатию. Характерны акроостеолиты, сгибательные контрактуры суставов.

Кожные проявления представлены в виде бляшек или линейных очагов с явлениями атрофии, уплотнения и эритемы фиолетового цвета [9, 10, 11].

Рентгенологически обнаруживаются изменения мягких тканей, незначительные изменения костно-хрящевой ткани, деструкция костной ткани: субхондральный остеопороз, сужение суставных щелей, реже узурация, в поздней стадии процесса возникают анкилозы [25].

Лабораторные исследования: увеличение СОЭ в пределах 30–50 мм/ч, увеличение содержания гамма-глобулинов, наличие антинуклеарного фактора [26].

Поражение суставов при дерматомиозите двустороннее симметричное, иногда предшествует развитию мышечной слабости. Обычно имеет преходящий характер. Чаще поражаются

мелкие суставы кистей и лучезапястные, реже — локтевые и коленные.

На поздних стадиях дерматомиозита развивается кальциноз [13]. Эритема на открытых участках кожи, папулы Готтмана, отек и гиперемия ладоней, отек и телеангиоэктазии ногтевых валиков, пойкилодермия — кожные проявления при дерматомиозите [9, 11].

При рентгенологическом исследовании со стороны костей и суставов обнаруживается лишь умеренный остеопороз [12, 25].

Для дерматомиозита характерны нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилия, увеличение СОЭ. Наблюдаются гаммаглобулинемия и креатининемия, повышение активности фосфокреатинкиназы, трансаминаз, альдолазы, гиперкреатинурия [11, 12].

Палиндромный ревматизм — хроническое заболевание, проявляющееся повторными кратковременными приступами мигрирующего преходящего артрита одного или нескольких суставов без нарушения общего состояния пациента [26]. У 30 % пациентов палиндромный ревматизм может трансформироваться в ревматоидный артрит (чаще у носителей HLA DR4) или другое системное заболевание (болезнь Шегрена, системная красная волчанка, болезнь Уиппла) [26]. Атака палиндромного ревматизма протекает с вовлечением одного, реже — двух суставов. Наиболее часто поражается коленный сустав. Отличительной особенностью является миграция воспаления от одного сустава к другому при каждом новом приступе. Типично внезапное и острое начало заболевания. Появляются быстро прогрессирующие воспалительные симптомы: покраснение, припухлость, повышение местной температуры и болезненность пораженного сустава. Приступ длится несколько часов, как правило, не более 2–3 дней. Период между атаками может занимать от нескольких дней до 2–3 месяцев. В межприступном периоде симптомы артрита полностью исчезают. В 1/3 случаев палиндромного ревматизма наблюдается появление подкожных ревматических узелков небольшого размера.

Рентгенологическое исследование и УЗИ суставов не обнаруживают никаких патологических отклонений. Лабораторные данные, иммунологический анализ крови патологии не выявляют, ревматоидный фактор не обнаруживается или может быть в низком титре. Во время приступа в синовиальной жидкости и ткани можно обнаружить признаки острого воспаления.

Паранеопластический артрит (ПаА). Злокачественные опухоли могут протекать под маской паранеопластических синдромов [27], обусловленных неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем [28–30]. У 15–63 % пациентов со злокачественными

ми опухолями обнаруживаются паранеопластические проявления [31, 32]. В большинстве случаев причинами ПаА служат бронхогенный рак легкого и нефрокарцинома. ПаА является одним из наиболее распространенных паранеопластических синдромов. Он может проявляться в виде моно-, олиго- и полиартрита, иногда наблюдаются и артралгии. Наблюдается тесная корреляция между состоянием опухоли и клиникой артрита. На фоне радикального лечения зачастую отмечается полное купирование артрита. При рецидиве опухолевого процесса может вновь появляться артрит [12, 33–39].

Отличительными признаками ПаА являются: возраст старше 50 лет; асимметричное поражение суставов; острое начало артрита; уплотнение периартикулярных тканей; отсутствие ревматоидных узелков, отсутствие деформации; высокий уровень СОЭ; симптомы астенизации; отсутствие типичных маркеров; отсутствие полового диморфизма; резистентность к специфической противовоспалительной терапии.

Также могут встречаться и паранеопластические дерматозы в виде неспецифических поражений кожи и слизистых оболочек, в том числе и псориазиформных.

Таким образом, диагностика ПсА требует тщательного проведения дифференциального диагноза с другими полиартритами.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадюкин, В. В. Терапия поражения периферических суставов при псориазическом артрите / В. В. Бадюкин // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 354–360.
2. Галлямова, Ю. А. Псориазическая артропатия / Ю. А. Галлямова // Лечащий врач. — 2008. — № 3. — С. 28.
3. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece / Y. Alamanos [et al.] // J Rheumatol. — 2003. — Vol. 30. — P. 2641–2644.
4. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden / M. K. Soderlin [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 911–915.
5. Dactylitis in patients with seronegative spondyloarthritis. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging / I. Oliveri [et al.] // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol. 39. — P. 1524–1528.
6. Лукьянов, А. М. Псориаз: объективизация выбора рациональной терапии: метод. пособие / А. М. Лукьянов. — Минск: Доктор Дизайн, 2011. — 192 с.
7. Taunton, R. Psoriatic arthritis / R Taunton // Textbook of pediatric rheumatology / J. T. Cassidy, R. E. Petty. — Toronto, 2002. — P. 345–354.
8. Бунчук, Н. В. Псориазический артрит / Н. В. Бунчук, В. В. Бадюкин, Т. В. Коротаева // Ревматология национальное руководство / Е. Л. Насонова. — М., 2008. — С. 355–366.
9. Адашкевич, В. П. Кожные и венерические болезни: учеб. руководство / В. П. Адашкевич, В. М. Козин. — М.: Медицинская литература, 2009. — 672 с.
10. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, В. Н. Мордовцев. — М., 1996. — 655 с.
11. Иванов, О. Л. Кожные и венерические болезни: справочник / О. Л. Иванов. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
12. Насонова, Е. Л. Ревматология: клинические рекомендации / Е. Л. Насонова. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 752 с.
13. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis / D. Kane [et al.] // J. Rheumatol. — 1999. — Vol. 5, Suppl. 59. — P. 686–691.
14. Смирнов, А. В. Рентгенологическая диагностика изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп при ревматических заболеваниях / А. В. Смирнов // Лечебное дело. — 2012. — № 5 (27). — С. 49–57.
15. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study / M. A. D'Agostino [et al.] // Arth. Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 523–533.
16. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide / G. A. Schellekens [et al.] // Arth. Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 155–163.
17. Агабабова, Э. П. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) / Э. П. Агабабова // Научно-практическая ревматология. — 2003. — С. 82–83.
18. Steinbach, H. Roentgenographic changes in the arthritides Reiter's syndrome. Seminars / H. Steinbach, P. Jensen // Arth. Rheum. — 1976. — Vol. 5. — P. 203–246.
19. Lee, W. Women With Ankylosing Spondylitis: A Review / W. Lee, J. D. Rteville, M. H. Weisman // Arth. & Rheum. — 2008. — Vol. 59, № 3. — P. 449–454.
20. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging / X. Baraliakos [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 730–734.
21. Schlesinger, N. Serum uric acid during bouts of acute gouty arthritis / N. Schlesinger, D. G. Baker, H. R. Jr. Schumacher // J. Rheum. — 1997. — Vol. 24, Suppl. II. — P. 2265–2266.
22. Иванова, М. М. Системная красная волчанка / М. М. Иванова // Диффузные болезни соединительной ткани. — М., 1994. — С. 231–301.
23. Radiograph: findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus / B. N. Weissman [et al.] // Radiology. — 1978. — Vol. 126. — P. 313.
24. Budin, J. A. Soft Tissue calcification in systemic lupus erythematosus / J. A. Budin, F. Feldman // Am. J. Roentgenol. — 1975. — Vol. 124. — P. 358.
25. Научная электронная библиотека Elibrary. ru [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. — М., 2005. — Режим доступа: <http://elibrary.ru>. — Дата доступа: 15.02.2013.
26. Бортная, Т. Н. Ревматология / Т. Н. Бортная. — Эсмо, 2010. — 624 с.
27. Николаева, С. С. Случай дерматомиозита, обусловленного рецидивом гипернефроидного рака / С. С. Николаева, Т. В. Аснер, А. А. Перетинская // Сибирский медицинский журнал. — 1994. — Т. 1, № 1–2. — С. 41–42.
28. Абдурасулов, Д. М. Паранеопластические синдромы / Д. М. Абдурасулов. — Ташкент: Медицина, 1983. — 309 с.
29. Гогин, Е. Е. Сложность распознавания паранеопластических синдромов / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, № 4. — С. 73–76.
30. Дворецкий, Л. И. Паранеопластические синдромы / Л. И. Дворецкий // Consilium medicum. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 12–18.
31. Кузнецова, Н. П. Паранеопластические дерматозы / Н. П. Кузнецова, С. А. Цыренова // Сибирский медицинский журнал. — 1994. — Т. 1, № 1–2. — С. 39–41.
32. Райцева, С. С. Паранеопластические изменения кожи: распространенность, клиническое значение, дифференциальная диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / С. С. Райцева. — Екатеринбург, 2003. — 21 с.
33. Лисенко, С. А. Структурні особливості плоскоклітинних карцином у хворих на рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом / С. А. Лисенко, Б. А. Боллох, В. Н. Стрижалковский // Світ медицини та біології. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 120–122.
34. Мазуров, В. И. Клиническая ревматология: рук-во для врачей / В. И. Мазуров. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. — 389 с.
35. Мороз, Н. Г. Паранеопластическая реакция типа ревматоидного артрита и аллергического синдрома при опухолевых заболеваниях / Н. Г. Мороз, Т. Н. Бызова, Н. М. Мазина // Терапевтический архив. — 1985. — Т. 18. — С. 130–132.
36. Ивашкин, В. Т. Паранеопластический артрит: этиопатогенез — клинко-диагностические параллели / В. Т. Ивашкин // Клиническая геронтология. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 27–33.
37. Ревматические маски паранеопластического синдрома. / А. П. Ребров [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 2. — С. 18–21.
38. Фомина, Л. Л. Паранеопластические синдромы в ревматологии / Л. Л. Фомина // Научно-практическая ревматология. — 2002. — № 2. — С. 4.
39. Паранеопластический артрит / А. Н. Калягин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 5. — С. 139–141.

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

УДК 618.19-006.6(476.6)

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЫЯВЛЕНИЯ BRCA-1  
С ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ  
АНДРОГЕНОВ И C-KIT (CD117) ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

*А. Ю. Крылов, Ю. В. Крылов, М. Г. Зубрицкий,  
И. А. Курстак, С. А. Ляликов, В. А. Басинский*

**Институт повышения квалификации и переподготовки кадров  
Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, г. Минск  
Витебский государственный медицинский университет  
Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро  
Гродненский государственный медицинский университет**

В Гродненской области в 2010–2015 гг. проведено иммуногистохимическое обследование 2008 пациенток с раком молочной железы с определением Her2/neu, рецепторов эстрогена и прогестерона. Тройной негативный рак молочной железы, отрицательный к этим маркерам, выявлен в 19,8 % случаев при ежегодных колебаниях его доли в пределах 16,4–21,6 %.

В базе данных по определению BRCA-1 (449 женщин с раком молочной железы) у 39 был установлен тройной негативный рак молочной железы. Мутация BRCA-1 выявлена в 5 из 39 (12,8 %) наблюдений. Гистологически эти опухоли были представлены инвазивным протоковым раком, G2–G3 — у 3 пациенток, а также медулярным раком, G3 — 2 случая. При ИГХ-исследовании 23 случаев экспрессия CD117 различной интенсивности выявлена в 11 (47,8 %), а очаговая ядерная экспрессия (< 1 %) андроген рецепторов — в 1 (4,35 %) случае.

Наличие случаев гиперэкспрессии C-kit (CD-117) предполагает изучение возможности таргетной терапии иматинибом по аналогии с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Это, в свою очередь, требует включения C-kit (CD-117) в список обязательных ИГХ-маркеров при тройном негативном раке молочной железы, а установление в послеоперационном диагнозе тройного негативного рака молочной железы, предполагает необходимость определения мутации BRCA-1.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, BRCA-1 мутации, экспрессия рецепторов андрогенов и C-kit.

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF BRCA-1 IDENTIFICATION  
WITH IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT OF ANDROGEN RECEPTOR  
AND C-KIT (CD117) EXPRESSION IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER  
IN WOMEN OF GRODNO REGION**

*A. Y. Krylov, Y. V. Krylov, M. G. Zubritsky,  
I. A. Kurstak, S. A. Lyalikov, V. A. Basinski*

**Institute of In-service Training and Staff Retraining  
of the State Committee of the Republic of Belarus Legal Expertise, Minsk  
Vitebsk State Medical University  
Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau  
Grodno State Medical University**

We conducted the immunohistochemical examination of 2008 patients with breast cancer determining Her2/neu, receptor estrogene, and progesterone in Grodno region over 2010–2015. We revealed triple negative breast cancer to be negative to these markers in 19.8 %, with annual fluctuations of its share within 16.4–21.6 %.

39 women from the BRCA-1 database (449 women with breast cancer) detected triple negative breast cancer. Mutation of BRCA-1 was identified in 5 out of 39 (12.8 %) cases. Histologically, these tumors were presented by invasive ductal carcinoma, by G2–G3 and also medullary cancer in 3 cases, by G3 — in 2 cases. During the immunohistochemical study of 23 cases, CD-117 expression of varying intensity was detected in 11 (47.8 %) and focal nuclear expression of androgen receptors (< 1 %) in 1 case (4.35 %).

The presence of C-kit (CD-117) hyperexpression presupposes the study of the possibility of the targeted therapy with imatinib by analogy with gastrointestinal stromal tumors, which, in turn, requires the inclusion of C-kit (CD 117) into the list of mandatory immunohistochemical markers in triple negative breast cancer, and the postoperative diagnosis of triple negative breast cancer presupposes the necessity for BRCA-1 mutation identification.

Key words: triple-negative breast cancer, BRCA-1 mutations, expression of androgen receptor and C-kit.

**Введение**

О большей частоте мутаций BRCA-1 в тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) по сравнению с остальными случаями рака молочной железы (РМЖ) сообщают, в частности, N. M. Tun et al. (2014) [1].

Отсутствие возможности использования для лечения ТНРМЖ таргетной и гормональной терапии диктует необходимость поиска иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для определения возможности разработки таргетной терапии ТНРМЖ. Недавно появились публикации об экспрессии в ряде случаев ТНРМЖ рецепторов андрогенов (AR). По данным литературных источников, AR экспрессируется в 10–43 % ТНРМЖ [2, 3, 4].

В наших предыдущих исследованиях AR определялись в ТНРМЖ в 11 случаях из 50, что составило 22 %, и характеризовались отсутствием регионарных и отдаленных метастазов [5]. В последние годы появились публикации, в которых описаны попытки таргетной терапии AR + РМЖ [6].

Кроме того, по данным литературных источников, в части случаев ТНРМЖ определяется экспрессия C-kit (CD-117). M. Tahany et al. (2011) в 54 из 72 (75 %) случаев ТНРМЖ обнаружили позитивные C-kit (CD-117), причем отчетливо окраска была в 20 (37,1 %) наблюдениях [7]. Sara Janssan et al. (2014) при анализе 34 случаев ТНРМЖ обнаружили позитивную реакцию C-kit (CD-117) в 16 (49 %) наблюдениях, негативную — в 17 (51 %) [8]. Все вышесказанное указывает на возможность проведения ИГХ-анализа экспрессии AR и C-kit (CD-117) клетками опухолей пациенток с ТНРМЖ, которым проводилось определение мутации гена BRCA-1.

**Цель исследования**

Провести клиничко-морфологический анализ выявления BRCA-1 при ТНРМЖ с оценкой экспрессии AR и C-kit (CD-117).

**Материал и методы**

Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК на наличие мутаций в генах BRCA-1 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 449 пациенток с РМЖ. При анализе базы данных установлено, что BRCA-1 исследовался в 39 случаях ТНРМЖ, где был проведен клиничко-морфологический анализ. ИГХ-исследование экспрессии AR и C-kit (CD-117) проведено у 23 больных, так как часть материала была выдана на руки пациенткам. Для морфологического исследования из архивных парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировали в ксилоле, спиртах и окрашивали гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического исследования использовались стандартные методики и наборы антител фирмы «ДАКО». Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axioscop 40 при увеличении в 100, 200 и 400.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета «Statistica», 7.0. При необходимости сравнения частот встречаемости признаков в различных группах использовали таблицы сопряжения — тест  $\chi^2$ , а при малом ( $n \leq 10$ ) размере сравниваемых групп — точный тест Фишера (Fisher's exact test).

**Результаты и обсуждение**

В Гродненской области в 2010–2015 гг. проведено иммуногистохимическое (ИГХ) обследование 2008 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) с определением Her2/neu, рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR). Тройной негативный рак (ТНРМЖ), отрицательный к этим маркерам, выявлен в 398 (19,8 %) случаях при ежегодных колебаниях его доли в пределах 16,4–21,6 % (таблица 1).

Таблица 1 — Выявление ТНРМЖ в Гродненской области 2010–2015 гг.

Показатель	2010	$\chi^2$ , p	2011	$\chi^2$ , p	2012	$\chi^2$ , p	2013	$\chi^2$ , p	2014	$\chi^2$ , p	2015	всего
ТНРМЖ (абс./%)	34/16,4 %	0,79 0,3748	65/19 %	0,07, 0,7858	67/20 %	0,22, 0,6397	58/17,4 %	0,22, 0,6381	77/20 %	0,22, 0,6368	97/21,6 %	398/ 19,8 %
РМЖ	207	—	334	—	330	—	308	—	380	—	449	2008

Анализ данных таблицы 1 показывает, что удельный вес ТНРМЖ колебался в пределах 16,4–21,6 %, составляя в среднем за изученный период 19,8 %, и статистически значимых различий ежегодно не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Пик заболеваемости РМЖ регистрировался у женщин в возрасте 60–65 лет [9]. По нашим данным, в 2010 г. средний возраст составил 52,8, в 2011 г. — 56,4, в 2012 г. — 57,2, в 2013 г. — 56,6, в 2014 г. — 56,5, в 2015 г. — 58 лет.

Средний возраст пациенток с ТНРМЖ в нашем исследовании составил 56,2 года. Данные литературных источников также свидетельствуют о более молодом возрасте выявления опухоли при ТНРМЖ: 50 лет [10], 55,6 лет [11].

В наших предыдущих исследованиях мутаций BRCA-1 у населения Гродненской области их частота у пациенток без учета наследственной отягощенности с диагнозом РМЖ составила 3,8 %. Частота встречаемости мутаций

BRCA-1 у пациенток с первично-множественным раком (ПМР) молочной железы составила 8,6 % и была достоверно выше, чем у пациенток без ПМР молочной железы — 2,7 % ( $p < 0,02$ ). Процент выявления BRCA-1 не зависел от степени экспрессии ER, PR и HER2/neu [12–15].

В клинико-диагностической лаборатории Гродненской областной клинической больни-

цы в 2010–2014 гг. проведено определение мутации BRCA-1 в 449 случаях РМЖ, при этом 39 случаев были представлены ТНРМЖ (средний возраст этих пациенток составил  $54,8 \pm 11,7$  лет). Всего за этот период в группе из 449 наблюдений РМЖ выявлено 17 (3,8 %) женщин с мутацией в генах BRCA-1 (12 из 410 — не ТНРМЖ и 5 из 39 — ТНРМЖ) (таблица 2).

Таблица 2 — Частота определения мутации в генах BRCA-1 при ТНРМЖ и других РМЖ

Показатель	Не ТНРМЖ (абс./%)	ТНРМЖ (абс./%)	$\chi^2$ ; p
Мутация BRCA-1	12/2,9 %	5/12,8 %	7,05; 0,0079
Всего	410	39	—

Анализ данных таблицы показывает, что при ТНРМЖ данная мутация встречается чаще, чем в группе пациенток с не ТНРМЖ.

При морфологическом анализе ТНРМЖ был представлен в 29 (74,4 %) случаях инвазивной протоковой карциномой (G2–3), в 4 (10,3 %) — инвазивной дольковой карциномой (G2–3), в 5 (12,8 %) случаях — медуллярным (G3) и в 1 (2,5 %) — недифференцированным раком (G3).

Мутация гена BRCA-1 выявлена в 5 (12,8 %) случаях ТНРМЖ из 39. Средний возраст пациенток составил  $52,6 \pm 11,8$  года. Гистологически эти опухоли были представлены: в 2 случаях медуллярным раком G3, в 3 — инвазивным протоковым раком G2–G3. 2 наблюдения были представлены первично-множественными злокачественными опухолями. Так, в одном случае имело место метакронное билатеральное поражение молочных желез, а в другом — метакронное поражение молочной железы и эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к AR и CD-117 проведено в 23 случаях, так как часть материала была выдана пациенткам. При анализе экспрессии этих маркеров установлено, что экспрессия CD-117 различной интенсивности выявлена в 11 (47,8

%) случаях, а очаговая ядерная экспрессия AR ( $< 1$  %) — в 1 (4,35 %) случае.

В материале, исследованном иммуногистохимически, было 2 наблюдения с наличием мутации BRCA-1. Оба были AR негативны. В одном случае (пациентке 61 год), гистологически представленном медуллярным раком G3 с метастатическим поражением одного из подмышечных лимфатических узлов, обнаружена очаговая цитоплазматическая экспрессия C-kit (CD-117) (метакронное билатеральное поражение молочных желез). В другом (67 лет) — выявлялась гиперэкспрессия C-kit (CD-117). Гистологически — медуллярный рак G3, без метастазов в лимфатические узлы (метакронное поражение молочной железы и эндометрия) (рисунок 1).

Наличие в нашем материале случаев гиперэкспрессии C-kit (CD-117) клетками ТНРМЖ предполагает (по аналогии с позитивными к C-kit (CD-117) гастроинтестинальными стромальными опухолями) изучение возможности применения иматиниба. Это определяет необходимость включения в набор обязательных ИГХ-маркеров при ТНРМЖ маркера C-kit (CD-117). Кроме того, относительно высокая частота мутаций BRCA-1 в ТНРМЖ предполагает при его выявлении в послеоперационном материале определение мутаций BRCA-1.

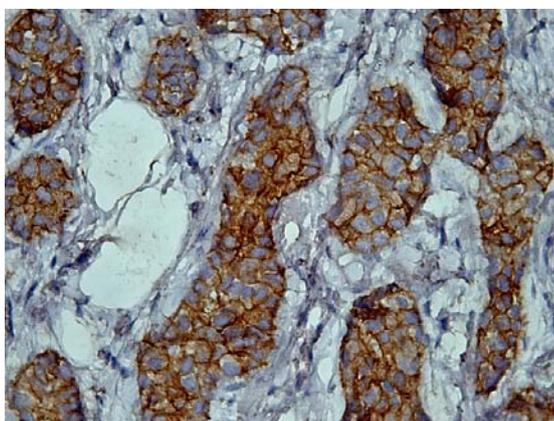


Рисунок 1 — Медуллярный рак молочной железы.  $\times 400$ , опухоль солидного строения. Экспрессия C-kit (CD-117), интенсивное цитоплазматическое и мембранное окрашивание в различные оттенки коричневого цвета

**Выводы**

1. В 2010–2015 гг. в Гродненской области выявление ТНРМЖ колебалось в пределах 16,4–21,6 %, составляя в среднем 19,8 % от всех РМЖ.

2. Мутации BRCA-1 были выявлены в 5 из 39 (12,8 %) случаев ТНРМЖ.

Гистологически эти опухоли представлены: в 2 случаях медулярным раком G3, в 3 — были инвазивным протоковым раком G2–G3. В двух наблюдениях отмечены первично-множественные злокачественные опухоли. В одном случае имело место метакхронное билатеральное поражение молочных желез, а в другом — метакхронное поражение молочной железы и эндометрия.

3. Иммуногистохимическое исследование экспрессии AR и C-kit (CD-117), проведенное в 23 случаях РМЖ, выявило экспрессию CD-117 различной интенсивности в 11 (47,8 %), а очаговую ядерную экспрессию (< 1 %) AR — в 1 (4,35 %) случае.

4. Наличие в нашем материале случаев гиперэкспрессии C-kit (CD-117) клетками ТНРМЖ, предполагает (по аналогии с позитивными к C-kit (CD-117) гастроинтестинальными стромальными опухолями) изучение возможности применения иматиниба. Это определяет необходимость включения в набор обязательных ИГХ-маркеров при ТНРМЖ C-kit (CD-117). Кроме того, относительно высокая частота мутаций BRCA-1 в ТНРМЖ предполагает при его выявлении в послеоперационном материале определение мутаций BRCA-1.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis / N. M. Tun [et al.] // Clin. Genet. — 2014. — Vol. 85(1). — P. 43–48.

2. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2011. — Vol. 17(7). — P. 1867–1874.

3. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas / I. Mrklic' [et al.] // Acta Histochemica. — 2013. — Vol. 115. — P. 344–348.

4. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by Fox A1 / J. L. Robinson [et al.] // EMBO Journal. — 2011. — Vol. 30. — P. 3019–3027.

5. Определение андрогеновых рецепторов в клетках тройного негативного рака молочной железы / А. Ю. Крылов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 1. — С. 32–36.

6. Multiple Molecular Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer Critically Rely on Androgen Receptor and Respond to Enzalutamide in vivo / V. N. Barton [et al.] // Molecular Cancer Therapeutics. — 2015. — С. 769–778.

7. Overexpression of c-KIT (CD-117) in triple-negative breast cancer / Sh. M. Tahany [et al.] // Egyptian Journal of Pathology. — 2011. — Vol. 31, Is. 2. — P. 113–117.

8. The Three Receptor Tyrosine Kinases c-KIT, VEGFR2 and PDGFR $\alpha$ , Closely Spaced at 4q12, Show Increased Protein Expression in Triple-Negative Breast Cancer / S. Jansson [et al.] // Open access Freely available online. — 2014. — Vol. 9, № 7. — P. 54–62.

9. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В. И. Чисова, С. Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.

10. Single Centre Clinical of a Greek Patient Population with Triple-Negative Breast Cancer / D. Panousis [et al.] // Hellenic Journal of Surgeru. — 2014. — Vol. 86, № 5. — С. 280–286.

11. Identificaaion of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her 2-neu protein expression / G. Schmidt [et al.] // Arch Gynecol Obster. — 2014. — Vol. 209. — P. 1221–1229.

12. Особенности рецепторного статуса у пациенток с наследственным раком молочной железы в белорусской популяции / И. А. Курстак [и др.] // Матер. науч.-практ. конф., посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Актуальные проблемы медицины», Гродно, 3–4 октября 2013 г. — Гродно: ГрГМУ, 2013. — С. 384–387.

13. Частота мутаций гена BRCA и клинический риск при наследственных опухолях женской репродуктивной системы / О. Е. Кузнецов [и др.] // Здравоохранение. — 2011. — № 4. — С. 71–74.

14. Прогностическая значимость клинико-генетических признаков в диагностике предрасположенности к наследственному раку молочной железы и яичников у здоровых лиц в белорусской популяции / И. А. Курстак [и др.] // Журнал Гродн. гос. мед. университета. — 2013. — № 1 (41). — С. 34–36.

15. Прогнозирование мутации в генах BRCA у пациенток с раком молочной железы / И. А. Курстак [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2014. — № 1(9). — С. 24–30.

Поступила 12.10.2016

УДК 616.831:616.134.9:[616.13:611.018.74]-008.6-053.81

## МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА СО СПОНДИЛОГЕННОЙ ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Н. А. Некрасова<sup>1</sup>, Е. Л. Товажнянская<sup>1</sup>, Н. В. Галиновская<sup>2</sup>, А. Н. Цуканов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский Национальный медицинский университет, Украина

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

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** оценить характер изменения напряжения сдвига в сосудах вертебрально-базиллярной системы у пациентов молодого возраста с синдромом вертебро-базиллярной недостаточности (ВБН).

**Материал и методы.** Обследован 131 пациент (70 женщин и 61 мужчина) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст  $29,8 \pm 3,8$  года) с проявлениями синдрома ВБН на фоне мышечно-рефлекторных, нейрососудистых и корешковых синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров. Всем пациентам выполнялись радиологические исследования шейного отдела с функциональными пробами, доплерографическое исследование и дуплексное сканирование сосудов шеи и магистральных артерий головы с функциональными пробами; проводилось определение эндотелина-1 (ЭТ-1), оксида азота (NO) сыворотки крови. Изменение напряжения сдвига в сосудах вертебрально-базиллярной системы (ВББ) оценивали, анализируя индекс Стюарта (ISD), систоло-диастолический показатель.

**Результаты.** Выявлено, что спондилогенная ВБН сопровождается наличием эндотелиальной дисфункции (ЭД), характеризующейся увеличением концентрации ЭТ-1 на фоне уменьшения активного метаболита оксида азота — S-NO. Одним из механизмов развития ЭД у данного контингента больных является изменение напряжения сдвига.

**Заключение.** С целью прогнозирования развития ЭД у пациентов с синдромом ВБН рекомендовано уделять особое внимание состоянию сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, напряжение сдвига, систоло-диастолический показатель.

## THE MECHANISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FORMATION IN YOUNG PATIENTS WITH SPONDYLOGENIC VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY

N. A. Nekrasova<sup>1</sup>, E. L. Tovazhnyanskaya<sup>1</sup>, N. V. Galinovskaya<sup>2</sup>, A. N. Tsukanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

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

<sup>3</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine  
and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to determine the type of changes of shear stress in vessels of the vertebrobasilar system in patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency (SVI).

**Material and methods.** We examined 131 patients (70 women and 61 men) aged 18–40 (average age was  $29.8 \pm 3.8$ ) with manifestations of spondylogenic vertebrobasilar insufficiency associated with muscular reflex, neurovascular and radicular syndromes of osteochondrosis of the cervical part of the vertebral column. 25 healthy donors made the control group. All the patients underwent radiological examination of the cervical part of the vertebral column with functional probes, doppler and duplex ultrasound of vessels of the neck and arteries of the head with functional probes; we performed the detection of endothelin-1, nitric oxide (NO) of blood serum. The changes of the shear stress in vessels of the vertebrobasilar system were assessed analyzing the Stuart index (ISD), systolic and diastolic parameter.

**Results.** It has been found that development of spondylogenic vertebrobasilar insufficiency is accompanied by signs of endothelial dysfunction (ED), which is characterized by increased concentration of endothelin-1 related to the reduction of active metabolite of nitrogen oxide — S-NO. One of the mechanisms of ED in this cohort of patients is changes of the shear stress.

**Conclusion.** In order to predict the development of ED in patients with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency, it is recommended to pay particular attention to the state of the vascular wall.

**Key words:** endothelial dysfunction, shear stress, systolic and diastolic parameter.

### Введение

Под дисфункцией эндотелия (ЭД) понимают нарушение равновесия концентраций медиаторов, обеспечивающих оптимальное течение эндотелийзависимых процессов в норме. Нормально функционирующий эндотелий путем выработки биологически активных веществ обеспечивает адекватную регуляцию тонуса сосудистой стенки, поддерживает ее анатомическую сохранность и регулирует процессы ремоделирования сосудов, влияет на процессы свертывания крови и тромбообразования, участвует в местных воспалительных реакциях [1, 11]. В основе развития ЭД лежит дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. К причинам ЭД относят ишемию и гипоксию тканей, гипертензию, гипергликемию, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов, нарушение липидного обмена, другие местные и общие процессы, которые усиливают гибель эндотелиоцитов, вызывают неполноценную их регенерацию [16, 17]. Результатом ЭД является развитие вазоспазма, нарушение сосудистой

реактивности, изменение структуры и роста сосудов, нарушение регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов, усиление тромбообразования и, в конечном итоге, развитие и прогрессирование цереброваскулярной патологии и процессов атерогенеза [13, 17]. Поэтому ЭД следует рассматривать как начальное звено сосудистого поражения. Однако механизмы ее возникновения и развития изучены недостаточно, а роль скорости кровотока в патогенезе данных нарушений требует дальнейшего рассмотрения.

Известно, что в классическом представлении напряжение сдвига (shear stress) — это сила, прикладываемая к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы [5, 14]. При этом разность в скорости движения слоев по отношению к глубине их залегания определяется как скорость сдвига [15]. Эндотелий рассматривается как пласт ламинарного потока, не способный к движению вместе с кровью, но деформирующийся в ответ на воздействие. Под перманентным действием однонаправленного

напряжения сдвига при ламинарном кровотоке эндотелий изменяет свою морфологию: приобретает эллипсоидную форму, вытягивается в направлении движения крови, внутри клеток изменяется ориентация органелл (Dewey, 1981, Helmlinger, 1991, Vyalov, 1996). Поток крови деформирует эндотелиальную мембрану, что приводит к активации ионных каналов, изменению гликокаликса, белков цитоскелета, возбуждению тирозинкиназных механорецепторов на поверхности клетки (Ngai, 2010). Это потенцирует запуск систем внутриклеточных мессенджеров и синтез биологически активных веществ, оказывающих широкий спектр местных и системных регуляторных воздействий. При этом характер ответа эндотелия зависит от величины, направления и постоянства напряжения сдвига, которое напрямую связано со скоростью сдвига, скоростью потока, вязкостью крови и формой (кривизной) сосуда.

Таким образом, кровь, движущаяся по сосуду, контактирует с эндотелием, и на границе этого взаимодействия возникает внутреннее трение, описываемое в терминах напряжения и скорости сдвига. При ламинарном потоке напряжение сдвига стенок сосуда пропорционально скорости потока через данный сосуд [6]. Следовательно, эндотелиальные клетки, выстилающие сосуд, способны ощущать, а следовательно, реагировать, на скорость движения потока крови через сосуд, улавливая изменения напряжения сдвига, которое воздействует на них [5, 10]. В этой связи научный интерес в первую очередь направлен на выявление роли гемодинамических факторов в ЭД. Учитывая универсальную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, полученные данные могут иметь существенное значение в понимании патогенеза ЭД и эффективности методов ее профилактики.

Изучение вертебро-базилярной недостаточности (ВБН) у пациентов молодого возраста представляет значительный научный интерес. В работах отечественных и зарубежных авторов [2, 3, 7, 9], было показано, что у лиц молодого возраста (до 44 лет) наиболее часто мозговые дисциркуляции формируются в вертебро-базилярном бассейне, что в определенной степени связано со спондилогенными нарушениями. Также известно, что спондилогенный фактор, негативно влияя на сосудистую систему мозга (за счет раздражения сосудистого сплетения или непосредственно механического воздействия) [3, 8], может вызывать в дальнейшем развитие ЭД. Таким образом, может закрепляться патологический круг формирования сосудистой патологии мозга, включая не только внешний негативный (спондилогенный) фактор, но и дисбаланс различных эндо-

генных систем (эндотелиальной, липидной), влияющих на гемодинамику мозга. Следовательно, дальнейшее изучение этих взаимосвязей имеет не только теоретическое, но и важное практическое значение.

#### **Цель исследования**

Оценить характер изменения напряжения сдвига в сосудах вертебрально-базилярной системы у пациентов молодого возраста с синдромом ВБН.

#### **Материал и методы**

Нами был обследован 131 пациент (женщин — 70, мужчин — 61) в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст  $29,8 \pm 3,8$  года) с проявлениями синдрома ВБН на фоне мышечно-рефлекторных, нейрососудистых и корешковых синдромов остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Всем пациентам выполнялась функциональная рентгенография шейного отдела позвоночника со сгибанием и разгибанием, магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, а также ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов шеи и магистральных артерий головы: основной артерии (ОА), позвоночных артерий (ПА), заднемозговых артерий (ЗМА) с правой и левой стороны с применением функциональных нагрузок с ротацией головы (Sonomed-320), а также дуплексное сканирование сосудов шеи на аппарате «Эхокардиограф-320» (Москва, РФ). Концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, содержание активного метаболита NO, обладающего вазодилатирующим эффектом — S-NO, определяли спектрофлуориметрическим методом [4]. Для оценки характера изменения напряжения сдвига в сосудах вертебрально-базилярной системы [15] анализировали индекс Стюарта (ISD) — систоло-диастолический показатель, который рассчитывается путем вычисления отношения между максимальной и минимальной скоростью кровотока.

Контрольную группу составили 25 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Результаты исследований подвергались статистическому анализу с использованием пакета статистических программ «Statistica», 6.0. Рассчитывались средние значения и ошибки средних показателей с последующим определением критерия вероятности Стьюдента, коэффициента парной корреляции Пирсона.

#### **Результаты и обсуждение**

При изучении гемодинамики в вертебрально-базилярной системе у обследованных по данным доплерографического исследования было выявлено снижение скорости кровотока в ПА на 21,6 %, в ОА — на 26 % по отношению к показателям в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Также были обнаружены признаки повышения сосудистого тонуса в сосудах вертебрально-базиллярного бассейна (ВББ) по данным повы-

шения индекса пульсации (PL) и циркуляторного сопротивления (RL) в среднем в 3,1 и 1,8 раза (таблица 1).

Таблица 1 — Гемодинамические показатели кровотока в артериях ВББ

Сосуд	ЛСК (см/с)		PL, ус. ед.		RL, ус. ед.	
	ВБН	контроль	ВБН	контроль	ВБН	контроль
ЗМА правая	31,7 ± 1,8*	34,2 ± 6,9	0,89 ± 0,13*	0,86 ± 0,17	0,55 ± 0,06*	0,54 ± 0,17
ЗМА левая	32,6 ± 1,67	37,1 ± 5,3	0,87 ± 0,12*	0,85 ± 0,18	0,56 ± 0,04*	0,53 ± 0,15
ПА правая	29,3 ± 1,98*	37,6 ± 7,8	2,39 ± 0,15*	0,78 ± 0,11	0,94 ± 0,08*	0,52 ± 0,08
ПА левая	28,2 ± 2,1*	38 ± 8,7	1,01 ± 0,07*	0,74 ± 0,10	0,59 ± 0,02*	0,52 ± 0,07
ОА	34,0 ± 2,52*	46 ± 5,6	0,82 ± 0,06*	0,54 ± 0,19	0,51 ± 0,02*	0,56 ± 0,09

\* p < 0,01 по отношению к показателю в контроле

Вазодилатирующая функция эндотелия обеспечивает продукцию эндотелиальных факторов релаксации, среди которых основное значение имеет метаболит оксида азота S-NO, секретируемый эндотелием в покое и поддерживающий нормальный тонус. В то же время ЭД меняет направление эндокринной активности эндотелиоцитов, что приводит к преобладанию синтеза и выделению вазоконстрикторов и проагрегантов (эндотелинов). Одним из наиболее активных и изученных эндотелинов является ЭТ-1 [16].

В группе обследованных пациентов с ВБН было выявлено увеличение концентрации ЭТ-1

в сыворотке крови (2,84 ± 0,09 фентамоль/мл против 1,25 ± 0,08 фентамоль/мл в контроле, p < 0,05) на фоне снижения уровня NO (0,18 ± 0,07 мкМ/л против 0,45 ± 0,02 мкМ/л в контроле, p < 0,05), что свидетельствовало о вазоконстрикторной наклонности эндотелиальной вазорегуляции. Оценка индекса Стюарта (ISD) выявила следующие особенности: повышение данного показателя относительно контроля по левой ПА в среднем на 31,6 ± 0,69 %, по правой ПА — на 20,7 ± 0,64 %, по ОА — на 15,6 ± 0,37 % (p < 0,05), что указывало на наличие увеличения напряжения сдвига в сосудах ВББ у данной категории пациентов (рисунок 1).

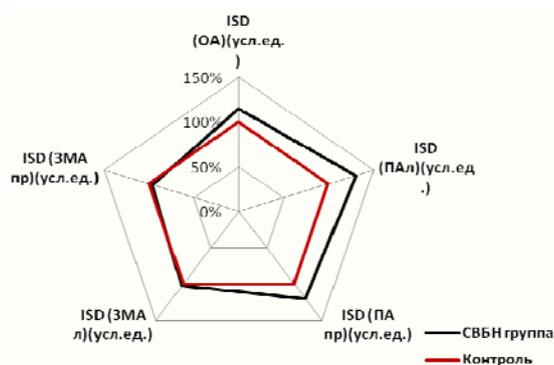


Рисунок 1 — Состояние систоло-диастолического показателя (ISD) в сосудах ВББ у пациентов с ВБН и в контрольной группе

Проведенный корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь состояния напряжения сдвига на основании оценки систоло-диастолического показателя и нарушения эндотелиальной функции у пациентов с ВБН, выявив положительную корреляционную зависимость между систоло-диастолическим показателем по ОА и уровнем ЭТ-1 (r = 0,41; p < 0,05) и отрицательную корреляционную зависимость между уровнем NO и ISD по ОА (r = -0,22, p < 0,05). Также у обследованных выявлена достоверная (p < 0,05) положительная корреляционная зависимость между уровнем содержания ЭТ-1 и показателем

циркуляторного сопротивления (RL) (r = 0,89), что также подтверждает правильность общеизвестного мнения о вкладе эндотелина в развитие вазоконстрикторных реакций.

**Выводы**

1. Одним из механизмов развития ЭД у пациентов молодого возраста с синдромом ВБН является изменение напряжения сдвига, для оценки которого необходимо учитывать индекс систоло-диастолического показателя (ISD).

2. ЭД у пациентов молодого возраста с ВБН характеризуется увеличением концентрации ЭТ-1, являющегося вазоконстрикторным фактором, на

фоне уменьшения активного метаболита NO, обладающего вазодилатирующими свойствами.

3. С целью прогнозирования развития ЭД у пациентов с синдромом ВБН рекомендовано уделять особое внимание состоянию сосудистой стенки.

4. Необходимо учитывать выраженность ЭД для оценки степени нарушений эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов, определения уровня декомпенсации и прогнозирования течения заболевания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волошин, П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Загородняя. — Харьков, 2006. — 92 с.
2. Волков, С.К. Вертебрально-базиллярная недостаточность: клинические и диагностические аспекты / С. К. Волков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 2. — С. 33–39.
3. Калашников, В. И. Синдром позвоночной артерии / В. И. Калашников // Theoria. — 2007. — № 10. — С. 31–33.
4. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 928 с.
5. Мелькумянц, А. М. Механочувствительность артериального эндотелия / А. М. Мелькумянц, С. А. Балашов. — Тверь: Триада, 2005. — 208 с.
6. Мелькумянц, А. М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии / А. М. Мелькумянц, С. А. Балашов, В. М. Хаютин // Физиол. журн. Сеченова. — 1992. — Т. 78. — С. 70–78.
7. Ратнер, А. Ю. Шейный остеохондроз и церебральные нарушения / А. Ю. Ратнер. — Казань.: Изд-во Казанского университета, 1970. — 231 с.
8. Тянь, В. Н. Современные подходы к лечению ранних форм сосудистой патологии мозга / В. Н. Тянь // Рефлексология. — 2007. — № 1–2 (13–14). — С. 30–34.
9. Яковлев, Н. А. Вертебрально-базиллярная недостаточность. Синдром вертебробазиллярной артериальной системы / Н. А. Яковлев. — М., 2001. — 396 с.
10. Barakat, A. I. Dragging along: the glycocalyx and vascular endothelial cell mechanotransduction / A. I. Barakat // Circulation research. — 2008. — № 102. — P. 747–748.
11. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis [et al.] // Front. Biosci. — 2011. — Vol. 16(1). — P. 1733–1745.
12. Forstermann, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular diseases / U. Forstermann // Pflugers Arch. — 2010. — Vol. 459(6). — P. 923–939.
13. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi [et al.] // Circ. J. — 2009. — Vol. 73(3). — P. 411–419.
14. Ngai, C. Y. Vascular Responses to Shear Stress: The Involvement of Mechanosensors in Endothelial Cells / C. Y. Ngai, X. Yao // Open Circ. Vasc. J. — 2010. — Vol. 3. — P. 85–94.
15. Papaioannou, T. G. Vascular wall shear stress: basic principles and methods / T. G. Papaioannou, C. Stefanadis // Hellenic J Cardiol. — 2005. — Vol. 46(1). — P. 9–15.
16. Urso, C. Oxidative stress and endothelial dysfunction / C. Urso, G. Caimi // Minerva Med. — 2011. — Vol. 102(1). — P. 59–77.
17. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // Circ. J. — 2009. — Vol. 73(4). — P. 595–601.

Поступила 17.06.2016

### УДК 575.113+616-092]:616.36-002+036.12(476.2) ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА IL28B В УЧАСТКАХ RS12979860 И RS8099917 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ЮГО-ВОСТОЧНОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*Ж. В. Шуляк, Е. И. Михайлова*

Гомельский государственный медицинский университет

С целью изучения роли полиморфизмов гена интерлейкина-28В в развитии хронического вирусного гепатита С у 21 пациента с этим заболеванием с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов в режиме реального времени проведено определение полиморфных вариантов гена в участках rs12979860 и rs8099917.

Установлена ассоциация хронического вирусного гепатита С с наличием неблагоприятного генотипа ТТ полиморфизма rs12979860 гена интерлейкина-28В, который можно считать предиктором развития данной патологии. Благоприятные генотипы СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена интерлейкина-28В чаще встречаются у здоровых индивидуумов, а у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С ассоциированы с более высокой активностью воспалительного процесса. Следовательно, полиморфизмы гена интерлейкина-28В могут оказывать влияние не только на исход острой вирусной инфекции, но и на дальнейшее течение хронического вирусного гепатита С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, полиморфизм гена IL28B.

### THE PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF GENE IL28B POLYMORPHISMS AT SITES RS12979860 AND RS8099917 IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN PATIENTS OF THE SOUTH-EASTERN REGION OF BELARUS

*Z. V. Shuliak, E. I. Mikhailova*

Gomel State Medical University

To study the role of IL28B gene polymorphisms in the development of chronic hepatitis C, we have determined polymorphic types of the gene at sites rs12979860 and rs8099917 using allele-specific polymerase chain reaction with real-time product detection in 21 patients with this disease. We have found the association of chronic hepatitis C with the presence of unfavorable TT genotype of gene IL28B polymorphism rs12979860, which can be regarded as a predictor of the development of this pathology. Favorable genotypes of CC rs12979860 and TT polymorphism

of rs8099917 of gene IL28B are more common in healthy individuals and they are associated with higher activity of the inflammatory process in patients with chronic hepatitis C. Therefore, gene IL28B polymorphisms can affect not only the outcome of an acute viral infection but also the further course of chronic hepatitis C.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, IL28B gene polymorphism.

### **Введение**

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. Это обусловлено, в первую очередь, значительной распространенностью данного заболевания, которая составляет по разным оценкам от 169,7 млн (3,1 % населения) [1] до 500–700 млн человек (10 % населения земного шара), и поражением молодой социально активной части общества [2].

В последние годы изучение течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), привело к серьезному изменению терапевтической тактики ведения пациентов с ХВГС. Длительность противовирусной терапии в настоящее время определяется не только генотипом вируса, но и скоростью снижения вирусной нагрузки, на которую оказывают влияние как факторы вируса (генотип ВГС и вирусная нагрузка), так и факторы хозяина (раса, возраст, масса тела, сопутствующая патология и др.) [3]. Среди многочисленных факторов хозяина значительную роль в последние годы отводят генетическим особенностям пациента. В настоящее время выявлено несколько групп человеческих генов с доказанной связью их полиморфизмов с вариантами течения ХВГС. Наибольшее значение придают единичным нуклеотидным полиморфизмам (SNP) в гене интерлейкина-28В (IL28В) — rs12979860 и rs8099917. Показано, что SNP в зоне IL28В оказывает значительное влияние как на предрасположенность к развитию ХВГС, так и на эффективность его терапии интерферонами [4–6].

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в изучении взаимосвязи SNP в гене IL28В с течением и эффективностью лечения пациентов с ХВГС, эта проблема по-прежнему сохраняет свою актуальность, так как многие ее аспекты изучены недостаточно, а полученные результаты зачастую противоречивы. Острота проблемы усугубляется также разнообразным составом генофонда отдельных популяций в различных географических зонах земного шара, в которых генотипические отличия представляются в настоящее время весьма значительными [6].

### **Цель исследования**

Изучить частоту встречаемости и значение полиморфизмов гена IL28В в участках rs12979860 и rs8099917 в развитии ХВГС у пациентов из Юго-Восточного региона Республики Беларусь в сравнении с литературными данными отечественных и зарубежных авторов.

### **Материал и методы исследования**

С целью анализа частоты встречаемости SNP 39738787C > T (rs12979860) и SNP 39743165T > G (rs8099917) гена IL28В (классификация NCBI) обследован 21 пациент с ХВГС Юго-Восточного региона Республики Беларусь в возрасте от 20 до 59 лет (Me = 36,0; 95 % ДИ: 29,3–41,8), из них мужчин — 6 (28,6 %), женщин — 15 (71,4 %). Среди пациентов генотип 1b ВГС выявлен у 9 (42,9 %) пациентов, генотип 3 ВГС — у 12 (57,1 %).

С целью подтверждения вирусной этиологии заболевания методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле проводилось выявление рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС. Для выявления точечных мутаций SNP rs12979860 и rs8099917 гена IL28В у пациентов с ХВГС использовали аллель-специфическую ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени. Материалом для исследования являлись лимфоциты периферической крови.

Инструментальное обследование внутренних органов пациентов для оценки размеров и структуры печени, селезенки, поджелудочной железы, желчевыделительной системы включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение стадии фиброза печени проводилось у 19 пациентов на аппарате «FibroScan», EchoSens (Франция) на базе лечебно-диагностического центра «Клиника эфферентной терапии доктора Черномыза» (г. Киев, Украина). Полученные результаты позволили оценить стадию заболевания от F0 до F4 по системе METAVIR. Среди пациентов с ХВГС по данным фибросканирования печени фиброз отсутствовал (F0) у 9 (52,6 %). Минимальные и умеренные изменения в печени (F1–F2) имели 5 (26,3 %) пациентов, выраженные изменения и цирроз печени (F3–F4) — 4 (21,1 %).

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде «Windows-XP» с использованием прикладной программы «MedCalc», Бельгия. Показатели, характеризующие количественные признаки, представлялись в виде медианы (Me) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качественного (бинарного) признака в 2 независимых выборках использовался критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков проводилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с оп-

ределением коэффициента ранговой корреляции ( $\tau$ ). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что в полиморфизме rs12979860 гена IL28B генотип СТ встречался у 9 (42,9 %) пациентов, ТТ — у 7 (33,3 %), генотип СС выявлен у 5 (23,8 %) человек. Неблагоприятные варианты генотипа (СТ и ТТ), отвечающие за сниженный

ответ на интерферонотерапию, встречались в 76,2 % случаев, а благоприятный (СС) — в 23,8 % случаев.

Результаты сравнения частот встречаемости генотипов СС, СТ и ТТ в полиморфизме rs12979860 у пациентов с ХВГС, проживающих в Юго-Восточном регионе Республики Беларусь, и 92 здоровых добровольцев, исследованных в 2011 г. А. Козиной и соавторами [7], представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота встречаемости различных генотипов в полиморфизме rs12979860 гена IL28B у пациентов с ХВГС и здоровых добровольцев

Показатели	Частота генотипов (%); 95% ДИ		$\chi^2$ , p
	группа пациентов с ХВГС	группа здоровых добровольцев	
СС	23,8; 8,2–47,2	56,0; 45,3–66,3	5,56; 0,02
СТ	42,9; 21,8–66,0	37,0; 27,2–47,7	0,00; 0,95
ТТ	33,3; 14,6–57,0	7,0; 2,7–38,7	13,47; 0,04

Частота встречаемости неблагоприятного генотипа ТТ полиморфизма rs12979860 гена IL28B достоверно выше среди пациентов с ХВГС, в то время как благоприятный вариант генотипа СС данного полиморфизма регистрируется достоверно чаще у здоровых добровольцев. Полученные данные согласуются с результатами исследований D. Thomas [8] и H. Tilmann [9] и демонстрируют, что у пациентов с ХВГС реже выявляется благоприятный генотип СС по сравнению со здоровыми добровольцами. Вероятно, у пациентов с наличием такого генотипа чаще происходит спонтанная элиминация вируса и реже — хронизация инфекции.

У пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом СС полиморфизма rs12979860 уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) находился в пределах от 11 до 281 Ед/л (Ме = 90 Ед/л). Пациенты с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 имели значения АЛТ в диапазоне от 20 до 224 Ед/л (Ме = 50 Ед/л; 95 % ДИ: 25,6–68). При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлена ассоциация благоприятного генотипа СС полиморфизма rs12979860 с более высокими уровнями АЛТ ( $\tau = -0,30$ ;  $p = 0,04$ ).

У пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом СС полиморфизма rs12979860 уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) находился в пределах от 23 до 197 Ед/л (Ме = 56 Ед/л). Пациенты с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 имели значения АСТ в диапазоне от 12 до 144 Ед/л (Ме = 34 Ед/л; 95 % ДИ: 28,3–51,3). При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлена ассоциация благоприятного генотипа СС полиморфизма rs12979860 с более высокими уровнями АСТ ( $\tau = -0,37$ ;  $p = 0,02$ ).

Среди 4 пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом СС полиморфизма rs12979860 по данным фибросканирования минимальные изменения в печени выявлены в 1 (25 %) случае. Фиброз печени отсутствовал у 3 (75 %) пациентов. Выраженные изменения и цирроз печени не были выявлены ни у одного пациента. Среди 15 пациентов с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ минимальные и умеренные изменения в печени выявлены у 4 (26,7 %), выраженные изменения и цирроз печени — также у 4 (26,7 %) человек. Фиброз печени отсутствовал у 7 (46,6 %) пациентов. При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлено отсутствие ассоциации степени фиброза печени с благоприятными и неблагоприятными генотипами полиморфизма rs12979860 ( $\tau = 0,31$ ;  $p = 0,08$ ).

Таким образом, благоприятный генотип СС полиморфизма rs12979860 характеризуется более высокой активностью воспалительного процесса. Данные нашего исследования согласуются с результатами других исследований. Например, в исследовании В. Мицеры с соавторами установлено, что более высокие значения АЛТ характерны для пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом СС в полиморфизме rs12979860 по сравнению с соответствующими значениями показателя у пациентов с неблагоприятными генотипами СТ и ТТ данного полиморфизма, что может свидетельствовать о более эффективном иммунном ответе у пациентов с генотипом СС [10].

В полиморфизме rs8099917 гена IL28B генотип TG встречался у 8 (38,1 %) пациентов, генотип GG — у 2 (9,5 %), генотип ТТ — у 11 (52,4 %) человек. Неблагоприятные варианты генотипа (TG и GG), отвечающие за сниженный ответ на интерферонотерапию, встреча-

лись в 47,6 % случаев, а благоприятный (ТТ) — в 52,4 % случаев.

Результаты сравнения частот встречаемости генотипов ТТ, TG и GG в полиморфизме rs8099917 у пациентов с ХВГС, проживающих в Юго-Восточном регионе Республики Беларусь, и 92 здоровых добровольцев, исследованных в 2011 г. А. Козиной и соавторами [7], представлены в таблице 2.

Частота встречаемости благоприятного генотипа ТТ полиморфизма rs8099917 гена

IL28B регистрируется достоверно чаще у здоровых добровольцев. Полученные данные согласуются с результатами исследований D. Thomas [8] и H. Tilmann [9] и демонстрируют, что у пациентов с ХВГС реже выявляется благоприятный генотип ТТ по сравнению со здоровыми добровольцами, очевидно, за счет того, что именно у пациентов с наличием такого генотипа чаще происходит спонтанная элиминация вируса и реже — хронизация инфекции.

Таблица 2 — Частота встречаемости различных генотипов в полиморфизме rs8099917 гена IL28B в группе пациентов с ХВГС и здоровых добровольцев

Показатели	Частота генотипов (%); 95%ДИ		$\chi^2$ , p
	группа пациентов с ХВГС	группа здоровых добровольцев	
ТТ	52,4; 29,8–74,3	77,0; 67,1–85,1	4,02; 0,04
TG	38,1; 18,1–61,6	21,0; 13,2–30,7	1,87; 0,17
GG	9,5; 1,2–30,4	2,0; 0,2–7,4	1,09; 0,30

Уровень АЛТ у пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом ТТ полиморфизма rs8099917 находился в пределах от 11 до 281 Ед/л (Me = 58 Ед/л; 95 % ДИ: 26,3–199,4). Пациенты с неблагоприятными генотипами TG и GG полиморфизма rs8099917 имели значения АЛТ в диапазоне от 20 до 129 Ед/л (Me = 45 Ед/л; 95 % ДИ: 20,5–69,8). При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлена ассоциация благоприятного генотипа ТТ полиморфизма rs8099917 с более высокими уровнями АЛТ ( $\tau = -0,36$ ;  $p = 0,02$ ).

У пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом полиморфизма rs8099917 уровень АСТ находился в пределах от 23 до 197 Ед/л (Me = 42 Ед/л; 95 % ДИ: 27–105,5). Пациенты с неблагоприятными генотипами полиморфизма rs8099917 имели значения АСТ в диапазоне от 12 до 81 Ед/л (Me = 38 Ед/л; 95 % ДИ: 24,8–55,1). При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлено отсутствие ассоциации уровня АСТ с благоприятными и неблагоприятными генотипами полиморфизма rs8099917 ( $\tau = -0,20$ ;  $p = 0,18$ ).

По данным фибросканирования среди пациентов с ХВГС и благоприятным генотипом ТТ полиморфизма rs8099917 минимальные и умеренные изменения в печени выявлены в 2 (20 %) случаях, выраженные изменения и цирроз печени — также в 2 (20 %). Фиброз печени отсутствовал у 6 (60 %) пациентов. Среди пациентов с неблагоприятными генотипами TG и GG данного полиморфизма минимальные и умеренные изменения в печени выявлены у 3 (33,3 %) пациентов, выраженные изменения и цирроз печени — у 2 (22,3 %). Фиброз печени отсутствовал у 4 (44,4 %) пациентов. При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлено отсутствие ас-

социации степени фиброза печени с благоприятными и неблагоприятными генотипами полиморфизма rs8099917 ( $\tau = 0,15$ ;  $p = 0,41$ ).

#### Заключение

Таким образом, частота встречаемости неблагоприятного генотипа ТТ полиморфизма rs12979860 гена IL28B достоверно выше среди пациентов с ХВГС по сравнению со здоровыми людьми, что, возможно, способствует хронизации процесса. Благоприятные генотипы CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена IL28B чаще встречаются у здоровых индивидуумов, а у пациентов с ХВГС ассоциированы с более высокой активностью воспалительного процесса. Следовательно, SNP гена IL28B могут оказывать влияние не только на исход острой вирусной инфекции, но и на дальнейшее течение ХВГС.

#### Выводы

1. Частота встречаемости благоприятных генотипов CC полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена IL28B выше среди здоровых добровольцев ( $p = 0,02$  и  $p = 0,04$  соответственно), в то время как неблагоприятный генотип ТТ полиморфизма rs12979860 гена IL28B встречался достоверно чаще у пациентов с ХВГС ( $p = 0,04$ ).

2. Установлена ассоциация благоприятного генотипа CC в полиморфизме rs12979860 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ( $\tau = -0,30$ ;  $p = 0,04$ ), АСТ ( $\tau = -0,37$ ;  $p = 0,02$ ), а также благоприятного генотипа ТТ в полиморфизме rs8099917 гена IL28B с более высокими уровнями АЛТ ( $\tau = -0,36$ ;  $p = 0,02$ ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The natural history of chronic hepatitis / W. K. Seto [et. al.] // Journal of Hepatology. — 2010. — Vol. 53. — P. 444–448.
2. Баранов, А. В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 2. — С. 32–35.

3. Покровский, В. И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор / В. И. Покровский, А. Б. Жербунов. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2011. — 5 с.

4. Craxi, A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. — 2011. — № 2. — P. 245–264.

5. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin / E. Ridruejo [et al.] // Ann. Hepatol. — 2011. — Vol. 10, № 4. — P. 452–457.

6. IL28B genomic based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies / P. J. Clark [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106, № 1. — P. 38–45.

7. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена IL-28B человека / А. Н. Козина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 39–43.

8. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D. L. Thomas [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 461, № 7265. — P. 798–801.

9. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / H. L. Tillmann [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139. — P. 1586–1592.

10. Полиморфизм генов интерлейкина-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В. М. Мицура [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 2. — С. 86–97.

Поступила 12.04.2016

УДК 616.72-002.77-08-039.57

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АМБУЛАТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Н. Ф. Бакалец, О. Л. Никифорова*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** провести аналитическую оценку амбулаторного ведения пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике и изучить структуру коморбидной патологии.

**Материал и методы.** Проведен анализ 88 медицинских карт амбулаторных пациентов в 6 поликлиниках г. Гомеля. Для количественной оценки коморбидного статуса применялся индекс коморбидности Charlson.

**Результаты.** Наиболее частыми провоцирующими факторами развития ревматоидного артрита были респираторные и обострения хронических заболеваний, а фоновыми заболеваниями — тиреоидная патология. Наиболее частыми осложнениями ревматоидного артрита являлись полиостеоартрит, анемия хронического воспаления, остеопороз, ИБС. Коморбидная патология встречалась у 97,7 % пациентов с ревматоидным артритом.

**Заключение.** В настоящее время проблемами ведения пациентов с ревматоидным артритом являются: поздняя диагностика; несоответствие реального лечения современным рекомендациям EULAR; недостаточное использование болезнь-модифицирующих препаратов; отсутствие индивидуального подхода с целью раннего выявления коморбидной патологии и ее адекватного лечения.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, диспансерное наблюдение, болезнь-модифицирующие препараты.

## ANALYTICAL ASSESSMENT OF OUT-PATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*N. F. Bakalets, O. L. Nikiforova*

Gomel State Medical University

**Objective:** to carry out the analytical assessment of outpatient management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice and study the structure of comorbid pathology.

**Material and methods.** The medical records of 88 patients have been analyzed at 6 outpatient clinics of Gomel. The Charlson comorbidity index was applied for the quantitative assessment of the comorbid status.

**Results.** The most common provoking factors of the development of rheumatoid arthritis were acute respiratory viral infections and exacerbation of chronic diseases; and the background disease was thyroid pathology. The most frequent complications of rheumatoid arthritis were osteoarthritis, anemia of chronic inflammation, osteoporosis, coronary heart disease. Comorbid pathology occurred in 97.7 % of the patients with rheumatoid arthritis.

**Conclusion.** At present, the problems of management of patients with rheumatoid arthritis are late diagnostics; discrepancy of real treatment to the modern recommendations of EULAR; insufficient use of disease-modifying antirheumatic drugs; absence of individual approach aimed at early detection of comorbid pathology and its adequate treatment.

**Key words:** rheumatoid arthritis, follow-up examination, disease-modifying antirheumatic drugs.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Распространенность РА

достигает от 0,6 до 1,3 % населения. Женщины болеют в 2,5 раза чаще мужчин, преимущественно в возрасте 35–50 лет. На конец 2014 г. по данным официальной статистики в Республике Беларусь было зарегистрировано 20768 пациентов с РА. Ежегодно в нашей стране регист-

рируется около 1500 новых случаев болезни. Среди ревматических заболеваний РА занимает третье место в структуре общей заболеваемости [2]. В Российской Федерации в 2002 г. зарегистрировано 280 тыс. пациентов, страдающих достоверным РА (из них 20 тыс. — дети и подростки), около 2,1 млн — в США [3, 4]. Продолжительность жизни у пациентов с РА ниже популяционного уровня на 3 года у женщин и на 7 лет — у мужчин. У пациентов РА кардиоваскулярная патология является самой важной причиной смертности и увеличения заболеваемости [5]. По данным многочисленных исследований сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с РА в 2–4 раза выше, чем в общей популяции [6]. Риск развития атеросклероза значительно увеличивается при РА [7]. Статины в результате снижения уровня интерлейкина-6 могут предотвращать или замедлять развитие атеросклероза и положительно влиять на течение РА [8]. В настоящее время целью лечения РА являются улучшение качества и продолжительности жизни пациента и предотвращение неблагоприятных исходов заболевания. В лечении РА используют базисную терапию, направленную на замедление прогрессирования костно-деструктивных изменений в суставах. Патогенетическая терапия включает препараты стандартной базисной и биологической генно-инженерной терапии [9].

#### **Цель исследования**

Провести аналитическую оценку амбулаторного ведения пациентов с РА, состоящих на диспансерном учете у врача-терапевта участкового поликлиник г. Гомеля; изучить структуру коморбидной патологии.

#### **Материал и методы**

Материалами исследования были учетно-отчетные документы 6 поликлиник г. Гомеля: медицинские карты амбулаторных больных формы

№ 025/у. В исследовании включены 88 пациентов с РА. Преобладали женщины — 90,9 %, что соответствует литературным данным, остальные 9,1 % — мужчин. Средний возраст женщин составил  $62,2 \pm 15,8$  года, мужчин —  $60,9 \pm 15$  лет. Средняя продолжительность заболевания у женщин составила  $6,7 \pm 6,4$  года, у мужчин —  $12 \pm 7,4$  года. Диагноз РА был установлен с использованием критериев АРА 1987 г., при раннем артрите — с использованием классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. «Обследование пациентов включало оценку активности РА с использованием DAS28, наличие внесуставных проявлений, рентгенологическое подтверждение поражения суставов, общий и биохимический анализы крови, определение ревматоидного фактора (РФ), скрининг антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АССР)». Для количественной оценки коморбидного статуса применялся индекс коморбидности Charlson [10]. Составление баз данных и обработка полученных результатов проводились с использованием программы «Microsoft Excel 2010».

#### **Результаты и обсуждение**

Средний возраст, в котором заболели женщины, составил  $53,4 \pm 15,6$  года, мужчины —  $48,9 \pm 13,3$  года.

Данные о распределении преморбидной патологии представлена в таблице 1.

Таким образом, у 44 % пациентов провоцирующими факторами были инфекционные заболевания либо обострения хронических вследствие присоединения интеркуррентной инфекции. Среди вышеназванных заболеваний наиболее частыми были ОРВИ и обострение хронического пиелонефрита. Полученные данные подтверждают теорию о запусковой роли вирусов и бактерий в аутоиммунном процессе.

Таблица 1 — Структура преморбидной патологии у пациентов с ревматоидным артритом

Преморбидная патология	Абсолютное число (n=88)	%
Карцинома щитовидной железы	1	1,1
Аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб	8	9,1
Полимиозит	5	5,7
Хронический пиелонефрит	10	11,4
Генерализованная форма иерсиниоза	1	1,1
Острый мастит	1	1,1
ОРВИ, Грипп	20	22,8
Хронический тонзиллит	6	6,8
Хронический бронхит	1	1,1
Бронхиальная астма	4	4,6
Силикоз, фиброзирующий альвеолит	2	2,2
Гастрит, энтероколит	6	6,8
ИБС, АГ	17	19,4
Не известна	6	6,8

По клиническим стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом: с очень ранней стадией — 2,7 %, ранней стадией — 6,6 %, развернутой стадией — 6,6 % и поздней стадией — 84,1 %.

По РФ преобладали серопозитивные пациенты (59,1 %), серонегативных — 40,9 %. Скрининг АССР выполнен лишь 13,6 % пациентов, из них 8 % были серопозитивными, 5,6 % — серонегативными. Проведена оценка С-реактивного белка (СРБ), в том числе количественное определение СРБ — 38,6 % пациентам, качественное — 56,8 %. Следует отметить, что у 4,5 % пациентов СРБ не определялся.

По результатам радиологического исследования было определено количество пациентов с различными стадиями поражения: I стадия — 20,5 %, II — 35,2 %, III — 31,8 %, IV — 12,5 % пациентов. Таким образом, у 44,3 % пациентов имеются далеко зашедшие III и IV стадии РА.

По функции нарушения сустава (ФНС) пациенты распределились следующим образом: ФНС I степени — 10,2 %, II степени — 56,8 %, III степени — 29,6 % и IV степени — 3,4 % пациентов. Таким образом, утрата трудоспособности наблюдалась у каждого третьего пациента.

Из висцеральных проявлений присутствовали: ревматоидное легкое — у 1 пациента, нефропатии — у 3 пациентов. Практически все

пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и вероятность лекарственных интерстициальных нефритов у них была высокой. Следовательно, нефропатии у пациентов с РА диагностируются недостаточно. Системные проявления в виде лимфаденопатии, лихорадочного синдрома, глоссалгии были у 1 пациента, синдром Рейно — у 1 пациента, болезнь Стилла у взрослых — у 1, сопутствующий синдром Шегрена — у 2, полимиозит — у 1 одного пациента. Наиболее часто наблюдалась анемия хронического воспаления — 30,7 %, из них у 3,4 % пациентов средней степени тяжести, онкологические заболевания — у 3,4 % пациентов.

Среди осложнений наиболее часто наблюдались полиостеоартрит — у 43,2 %, остеопороз — у 19,3 % пациентов. Следует отметить, что препараты кальция совместно с бифосфонатами получали 14,8 % пациентов из 19,3 %.

ИБС диагностирована у 10,2 % пациентов, что не соответствует литературным данным [6]. Необходима тщательная оценка риска с помощью модели SCORE, а также более тщательное обследование пациентов в плане ранней диагностики атеросклероза коронарных сосудов.

Данные о распределении пациентов по шкале коморбидности Charlson [10] приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Оценка продолжительности жизни пациентов по индексу коморбидности Charlson

Баллы	Количество пациентов с РА	10-летняя выживаемость, %
1	8 %	96
2	10,2 %	90
3	11,3 %	77
4	25 %	53
5 и более	45,5 %	21

Сопутствующая патология имела у 97,7 % пациентов, причем у 69,3 % — отмечалась полиморбидность, а у 2,7 % пациентов не было сопутствующей патологии. Средний балл коморбидности составил  $4,8 \pm 1,7$ , что соответствует 60 % 10-летней выживаемости.

Среди 88 исследуемых болезнь-модифицирующие препараты получали 75 % пациентов. Большинство, а именно 73,9 % пациентов получали синтетические болезнь-модифицирующие препараты, 1,1 % — биологические болезнь-модифицирующие препараты (актепра). Наиболее часто используемым базисным препаратом остается метотрексат [11]. Он назначался 44,4 % пациентов. Метотрексат в дозировке 2,5 мг в неделю принимали 4,6 % пациентов, 5 мг в неделю — 4,6 %, 7,5 мг — 15,9 %, 10 мг — 10,2 %, 12,5 мг — 6,8 %, 15 мг в неделю — 2,3 % пациентов.

Другие препараты использовались реже: лефлуномид принимали 15,8 % пациентов в дозе 20 мг в сутки, гидроксихлорохин — 8 %

пациентов в дозе 200 мг в сутки, сульфасалазин — 5,7 % пациентов. Сульфасалазин в дозировке 0,5 г в сутки принимали 1,1 % пациентов, 1,0 г в сутки — 2,3 %, 1,5 г в сутки — 1,1 %, 2,0 г в сутки — 1,1 % пациентов. Комбинированная терапия болезнь-модифицирующими препаратами ни в одном случае назначена не была. Активность оценивалась по клинико-лабораторным исследованиям и критериям DAS28 (таблица 3).

Таким образом, ремиссия была достигнута у 38,6 % пациентов, что является весьма недостаточным. Возможными причинами недостаточного достижения цели являются: низкие дозы метотрексата; появление побочных эффектов в лечении, отсутствие применения комбинации базисных препаратов; недостаточное применение биологических болезнь-модифицирующих препаратов. В рекомендуемой дозировке метотрексат (12,5-25 мг в неделю) принимали 9,1% пациентов из 44,4 %.

Таблица 3 — Оценка активности ревматоидного артрита у исследуемых пациентов на фоне лечения

Степень активности	Абсолютное число (n = 88)	%
Ремиссия DAS 28 < 2,6	34	38,6
Низкая (2,6 < DAS 28 < 3,2)	30	34,1
Средняя (DAS 28 = 3,2–5,1)	15	17,1
Высокая (DAS 28 > 5,1)	9	10,2

НПВП принимали 93,2 % пациентов. Мелоксикам принимали 48,9 % пациентов, диклофенак — 15,9 %, нимесулид — 10,2 %, ацеклофенак — 9,1 %, кеторолак — 5,7 %, комбинацию мелоксикам + нимесулид — 3,4 % пациентов. В связи с выраженным болевым синдромом у 2,3 % пациентов применялся опиоидный анальгетик трамадол. Не принимали НПВП 6,8 % пациентов. Следует отметить, что 3 пациентам назначалась недопустимая комбинация одновременно 2 НПВП.

Примечательно, что 70,4 % пациентов принимали глюкокортикостероиды (ГКС), причем 6,8 % пациентов принимали их менее года, 63,6 % пациентов — больше года от начала базисной терапии. Постоянный прием ГКС у пациентов указывает на то, что цель лечения не достигнута. Кроме того, выявленное достаточно большое количество пациентов с остеопорозом, возможно, говорит о вкладе развития стероидного остеопороза как осложнения РА. Из ГКС пациенты принимали метилпреднизолон — 60,2 % и преднизолон — 10,2 % пациентов. Метилпреднизолон в дозировке 2 мг в сутки принимали 2,3 % пациентов, 4 мг в сутки — 33 %, 6 мг в сутки — 9 %, 8 мг в сутки — 14,8 %, 32 мг в сутки — 1,1 % пациентов. Рекомендуемые дозы метилпреднизолона — 8 мг в сутки принимали 14,8 % пациентов, причем он назначался вместе с метотрексатом 5,7 % пациентам, с НПВП — 2,3 %, с лефлуномидом — 5,7 %, с сульфасалазином — 1,1 % пациентам. Прием метилпреднизолона в дозировке 32 мг в сутки был обусловлен наличием коморбидной патологии в виде вторичной аутоиммунной гемолитической анемии. Преднизолон в дозировке 5 мг в сутки принимали 5,7 %, 10 мг в сутки — 4,5 % пациентов.

Производилась оценка качества диспансеризации по лабораторным показателям у обследуемых пациентов за последний год наблюдения. Так, ни одного контроля лабораторных показателей не было у 4,6 % пациентов, 1 раз в год лабораторные показатели контролировались у 10,2 % пациентов, 2 раза в год — у 40,9 %, 3 раза в год — у 5,7 %, 4 раза в год — у 9,1 %, 7 раз в год — у 2,3 %, 10 раз в год — у 1,1 % пациентов. Полученные данные говорят о том, что контроль лабораторных показателей на амбулаторном этапе был недостаточным и проводился в рекомендуемой кратности у 12,5 % пациентов из 73,9 %, принимающих базисную терапию.

### Заключение

В настоящее время проблемой ведения ревматологических пациентов являются: несвоевременная диагностика РА, что препятствует как можно раннему назначению болезнь-модифицирующих препаратов; несоответствие реального лечения пациентов современным рекомендациям EULAR; недостаточное проведение высокоэффективных реабилитационных мероприятий. Каждому пациенту с РА должен быть разработан индивидуальный подход с целью раннего выявления коморбидной патологии и ее адекватного лечения, что значительно увеличивает выживаемость пациентов. А пока терапия РА в реальной практике далека от оптимальной, что ведет к ухудшению прогноза жизни.

### Выводы

1. Наиболее частыми провоцирующими факторами развития ревматоидного артрита являются ОРВИ и обострения хронических заболеваний с присоединением интеркуррентных инфекций, а фоновыми заболеваниями — заболевания щитовидной железы.

2. Наиболее частыми осложнениями ревматоидного артрита являются полиостеоартрит (43,2 %), анемия хронического воспаления (30,7 %), остеопороз (19,3 %), ИБС (10,2 %).

3. Коморбидная патология встречается у 97,7 % пациентов с ревматоидным артритом. Средний индекс коморбидности по Charlson составил  $4,8 \pm 1,7$ , что соответствует 60 % 10-летней выживаемости.

4. Использование болезнь-модифицирующих препаратов в амбулаторной практике является недостаточным, что в конечном итоге приводит к быстрому прогрессированию ревматоидного артрита, увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и уменьшению продолжительности жизни.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 90.
2. Ревматоидный артрит: учеб.-метод. пособие / Е. В. Кундер [и др.]. — Минск, 2014. — С. 6.
3. Каратеев, Д. Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев // Лечащий врач. — 2007. — № 2. — С. 40–46.
4. Алексеев, В. В. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите / В. В. Алексеев, Е. С. Филатова, Ш. Ф. Эрдес // Лечащий врач. — 2011. — № 4. — С. 37–40.
5. Wolfe, F. The mortality of Rheumatoid arthritis / F. Wolfe, D. M. Mitchell, J. T. Sibley // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 481–494.

6. Аничков, Д. А. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск: перспективы применения статинов / Д. А. Аничков, Д. А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2005. — № 3. — С. 47–53.

7. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis / Z. Ozbalkan [et al.] // Atherosclerosis. — 2010. — Vol. 212. — P. 377–382.

8. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Е. В. Удачкина [и др.] // Современная ревматология. — 2013. — № 3. — С. 25–29.

9. Internaldiseases (Внутренние болезни): учеб. пособие / Е. Г. Малаева, И. И. Мистюкевич. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 198 с.

10. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // J Chron Dis. — 1987. — Vol. 40(5). — P. 373–383.

11. Каратеев, Д. Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике / Д. Е. Каратеев, Ю. А. Олюнин, Е. Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 1. — С. 10–15.

Поступила 09.06.2016

УДК 159.944.4:616-07]-057.875

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ УРОВНЯ СТРЕССА У СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Е. И. Сурмач, А. А. Дорощик, Е. М. Сурмач

Гродненский государственный медицинский университет

**Цель:** определить уровень стресса у студентов разных курсов медицинского и аграрного университетов, оценить степень его выраженности, преобладающие симптомы.

**Материалы и методы.** Уровень и структура стресса оценивались с использованием шкалы PSM-25 в адаптации Н.Е.Водопьяновой. Определен уровень стресса в группах студентов первого и четвертого курсов высших учебных заведений (вузов), проведена оценка преобладающих симптомов в разных возрастных группах.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о низком уровне стресса у студентов разных курсов и вузов. Выявлено, что уровень стресса выше среди студентов первого курса медицинского университета в сравнении с аграрным. Установлено, что у студентов первого курса медицинского университета преобладают симптомы, связанные с более высоким уровнем тревоги, у студентов четвертого — связанные с физическим недомоганием.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сформулировать практические рекомендации, способствующие успешной адаптации студентов в вузе.

**Ключевые слова:** шкала PSM-25, уровень стресса, студенты вуза.

## FEATURES OF DIAGNOSIS OF THE STRESS LEVEL IN STUDENTS OF INSTITUTIONS OF HIGHER EDUCATION

L. I. Surmach, A. A. Daroshchyk, K. M. Surmach

Grodno State Medical University

**Objective:** to determine the level of stress in students of different years of studies of medical and agrarian universities, to estimate the level of stress expressiveness and prevailing symptoms.

**Material and methods.** The level and structure of stress were estimated using the scale of PSM-25 adapted by N. E. Vodopyanova. The level of stress in groups of first and fourth year students was determined, the prevailing symptoms in different age groups were assessed.

**Results.** The obtained data confirm the low level of stress in different year students of different universities. It has been found that first year medical students had higher level of stress than those of agrarian universities. It has been revealed that first year medical students had prevailing symptoms related to higher level of anxiety and fourth year medical students had prevailing symptoms related to physical ailment.

**Conclusion.** The obtained results make it possible to formulate practical recommendations promoting successful adaptation of students at institutions of higher education.

**Key words:** stress scale PSM-25, level of stress, students of institutions of higher education.

### Введение

В современном обществе стресс определяется как неотъемлемая часть существования. Холмс и Рэй в своих публикациях еще в 1967 г. отметили, что любые изменения в повседневной жизни как позитивные, так и негативные могут быть стрессом для человека [1]. Стресс — привычный компонент в жизни любого индивида. Продолжительные стрессорные ситуации могут вызвать дисрегуляцию в эмоциональной,

физической и социальной сферах, что приведет к проблеме социальной адаптации, возможно, формированию болезни. Особенности восприятия тех или иных событий зависят от пола, возраста, расы, религиозной принадлежности, культуральных особенностей. Молодой возраст представляется особым периодом в становлении человека. В студенческие годы происходит самоопределение, поиск жизненных ценностей и смысла жизни, молодые люди по-

падают в новую среду, на них возлагают новые обязанности, изменяются семейные взаимоотношения, появляется финансовая ответственность и необходимость принимать самостоятельные решения. Изменение стереотипов при поступлении в университет, ритма жизни, условий труда и отдыха могут вызывать фрустрацию и стресс у студентов первого курса [2, 3, 4]. Система высшего образования существенно отличается от школьной системы, что может привести к возникновению дистресса. Студенты, пытаясь объединить учебу, работу, возможность общения с друзьями, близкими, часто испытывают эмоциональный и физический дискомфорт, для некоторых сам стиль жизни становится стресс-провоцирующим [5].

Академический стресс является обязательной частью учебного процесса [6]. Важна правильная реакция на него, определенный его уровень, чтобы предотвратить развитие нежелательных реакций. Получение медицинского образования приводит к возникновению особо высокого уровня напряжения у студентов. Большие объемы новой информации с отсутствием возможности продуктивного отдыха приводят к негативным физическим и психическим реакциям, изменению когнитивных функций, снижению концентрации внимания и академической успеваемости, формированию хронических заболеваний. Согласно литературным данным, высокий уровень стресса испытывают более 1/3 студентов американских колледжей, у 10 % молодых людей диагностируют депрессивный эпизод, у 7 % – тревожные расстройства. Сравнивая уровень стресса среди студентов медицинских и других специальностей, ряд исследователей указывает на более высокий его уровень у студентов-медиков, особенно у студентов начальных курсов [7]. Отмечено, что уровень стресса высок среди студентов разных курсов в период сессии [8]. Исследования в данном направлении позволяют разработать стратегии управления стрессорными факторами среди студентов [9, 10].

Шкала психологического стресса PSM-25 (Лемур — Тесье — Филлион) может быть использована для измерения феноменологической структуры переживания стресса. Шкала позволяет оценить уровень стресса, используя соматические, поведенческие и эмоциональные показатели. Авторы стремились устранить недостатки шкал, используемых ранее, поэтому оценка уровня стресса по данной шкале осуществляется косвенно, через «измерение» уровня проявлений фрустрации, тревоги, депрессии. Методика валидизирована в странах Европы, Японии, русскоязычный вариант адаптирован Н. Е. Водопьяновой. Доказано, что PSM-25 обладает достаточными психомет-

рическими свойствами. Были обнаружены корреляции интегрального показателя PSM со шкалой тревожности Спилбергера ( $r = 0,73$ ), с индексом депрессии шкалы Бека ( $r = 0,75$ ) [11].

#### **Цель работы**

Оценить уровень стресса у студентов первого и четвертого курсов университетов, а также особенности клинических проявлений стресса в разных группах.

#### **Материалы и методы**

Работа выполнена на базе Учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет» и «Гродненский аграрный университет». Для участия в исследовании были приглашены 115 студентов первого и четвертого курсов лечебного, экономического факультетов и факультета биотехнологий. У всех участников было получено информированное согласие, отказавшихся принять участие в тестировании не было. Участники не имели различий в поло-возрастном составе. Средний возраст студентов первых курсов —  $17 \pm 1,6$  года, четвертых курсов —  $20 \pm 0,5$  года. Группу аграрного университета составили 14 юношей и 43 девушки, медицинского — 13 юношей и 45 девушек. Для выявления структуры стресса использовали шкалу PSM-25 в адаптации Н. Е. Водопьяновой. Студенты были разделены на четыре группы: группа 1 — студенты первого курса аграрного университета, 2 — первого курса медицинского, группа 3 — студенты четвертого курса аграрного и группа 4 — четвертого курса медицинского университета. Сравнивали суммарные значения по шкале стресса у студентов первого и четвертого курсов разных вузов. Помимо этого были выполнены оценка и парные сравнения ответов на 25 вопросов шкалы PSM. Интенсивность переживаний (симптомов) оценивалась с помощью аналоговой шкалы от 1 до 8 баллов. Статистическая обработка данных выполнена с применением программы «Statistica», 8.0, использовался критерий Манна — Уитни для сравнения исходных значений в группах, а также критерий согласия Пирсона. Уровень  $p < 0,05$  был принят как статистически значимый. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

#### **Результаты и обсуждение**

Полученные данные по шкале PSM-25 представлены в таблице 1.

Выполнен анализ результатов тестирования по шкале стресса, получено, что суммарный балл уровня стресса в группе 1 составил 79 [55–94]; в группе 2 — 91 [81–107], в группе 3 — 75 [62–87] и в группе 4 — 86 [69–104]. Значения нервно-психической напряженности по данной шкале ниже 100 баллов считают низкими. Низкий уровень стресса свидетельствует о состоянии психологической адаптации к ра-

бочим нагрузкам. Полученные результаты согласуются с частью литературных данных. Возможно, такие результаты связаны с тем, что исследование проводилось сразу после каникул, во время которых студенты смогли от-

дохнуть. Найдены различия между уровнем стресса у студентов первого курса аграрного и медицинского университетов (студенты медицинского университета имели более высокие значения по шкале,  $p = 0,037$ ).

Таблица 1 — Оценка уровня стресса (в баллах) по шкале PSM-25

Вопросник шкалы PSM-25	Группа 1, n = 28	Группа 2, n = 28	Группа 3, n = 29	Группа 4, n = 30
Состояние крайней взволнованности	4,0 [2,0–5,0]	6,0 [4,0–6,0]*	4,0 [3,0–5,0]	5,0 [4,0–6,0]#*
Ощущение «кома в горле», сухости во рту	2,0 [2,0–3,0]	2,0 [1,0–4,0]	2,0 [1,0–4,0]	2,5 [2,0–3,0]
Перегруженность работой	5,0 [3,0–5,5]	6,0 [4,0–7,0]*	5,0 [3,0–6,0]	5,0 [3,0–6,0]
Прием пищи второпях, забываю поесть	5,0 [3,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]*	4,0 [2,0–5,0]	2,0 [2,0–6,0]*
Навязчивые мысли о незавершенных делах, планах, проблемах	4,0 [2,5–5,0]	5,0 [4,0–6,0]*	5,0 [4,0–6,0]	5,0 [3,0–6,0]
Чувство одиночества	3,0 [2,0–5,0]	2,0 [1,0–4,0]	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]
Физическое недомогание (головные боли и т. п.)	2,5 [1,5–5,0]	3,0 [2,0–5,0]	2,0 [2,0–5,0]	4,0 [3,0–5,0]#*
Поглощенность мрачными мыслями, тревога	3,0 [2,0–4,0]	3,0 [2,0–5,0]	2,0 [2,0–4,0]	3,0 [2,0–4,0]
Чувство жара и (или) холода	1,5 [1,0–3,0]	1,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–3,0]
Забывчивость	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–4,0]
Изменения настроения (плаксивость, агрессия)	4,0 [2,0–5,5]	3,0 [2,0–4,0]	2,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]
Чувствую себя уставшим	4,0 [3,0–5,0]	4,0 [3,0–6,0]	3,0 [2,0–4,0]	4,5 [3,0–6,0]
Чрезмерное напряжение в трудных ситуациях	3,0 [1,5–5,0]	3,0 [1,0–4,0]	2,0 [1,0–3,0]	4,0 [2,0–6,0]#
Спокойствие и безмятежность;	6,0 [5,0–7,0]	6,0 [3,0–6,0]	5,0 [3,0–6,0]	5,0 [3,0–6,0]
Одышка, чувство нехватки воздуха	2,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–4,0]
Проблемы с пищеварением	1,0 [1,0–2,0]	2,0 [1,0–3,0]	2,0 [1,0–4,0]	3,0 [2,0–5,0]*
Волнение, беспокойство, возбуждение	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [3,0–5,0]	3,0 [2,0–4,0]	4,0 [2,0–5,0]
Пугливость	3,0 [2,0–5,0]	2,0 [2,0–3,0]	2,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]
Трудности засыпания	3,0 [2,0–4,0]	2,0 [1,0–5,0]	2,0 [2,0–5,0]	2,0 [1,0–4,0]
Нарушение концентрации внимания	2,0 [2,0–4,0]	2,0 [1,0–4,0]	3,0 [2,0–4,0]	3,0 [2,0–4,0]
Выгляжу уставшим	3,0 [1,5–5,5]	4,0 [3,0–6,0]	3,0 [1,0–5,0]	3,5 [2,0–5,0]
Чувство «тяжести»	2,5 [1,0–4,0]	3,0 [1,0–5,0]	2,0 [2,0–3,0]	2,5 [2,0–3,0]
Неусидчивость	4,0 [2,0–5,0]	4,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]
Трудности в контроле поступков, эмоций	3,0 [2,0–4,0]	2,0 [1,0–3,0]	3,0 [2,0–5,0]	3,5 [2,0–5,0]
Напряженность	2,5 [2,0–4,0]	5,0 [3,0–6,0]*	3,0 [2,0–4,0]	4,0 [2,0–5,0]
Сумма	79 [55–94]	91 [81–107]*	75 [62–87]	86 [69–104]

\* — Статистически значимые различия по сравнению с группой 1; # — между группами 3 и 4, где  $p$  — вероятность ошибки для критерия Манна — Уитни

Из групп наблюдения выделены подгруппы студентов, имевших средний уровень стресса по шкале (100–154 балла): 4 студента первого курса (14,3 % группы) и 6 — четвертого курса (21 %) аграрного университета, 8 — первого курса (27,6 %) и 8 — четвертого курса медицинского университета (26,7 %), различий по количеству студентов со средним уровнем стресса не найдено. У данных студентов независимо от курса и факультета выявлен высокий уровень тревоги (отмечали состояние крайней взволнованности, неусидчивости, нарушение засыпания и концентрации внимания, напряженность на уровне 6–8 баллов по шкале опросника).

Выяснилось, что у студентов первого курса медицинского университета также преобладают специфические симптомы тревоги в срав-

нении со студентами первого курса аграрного университета. Найдены более высокие значения уровня чрезмерного напряжения, взвинченности, крайней взволнованности ( $p = 0,03$ ), чувства перегруженности работой ( $p = 0,04$ ), беспокойства и напряжения ( $p = 0,04$ ), результаты представлены на рисунке 1.

Несмотря на отсутствие различий суммарного балла по шкале стресса между группами 1, 2, 3 и группой 4 при выполнении парных сравнений, получили более высокие значения по шкале при ответе на вопросы, связанные с физическим недомоганием (проблемы с пищеварением, головные боли) в группе четвертого курса медицинского университета (группа 4) в сравнении с группами первого курса (группы 1 и 2). Данные представлены на рисунке 2.

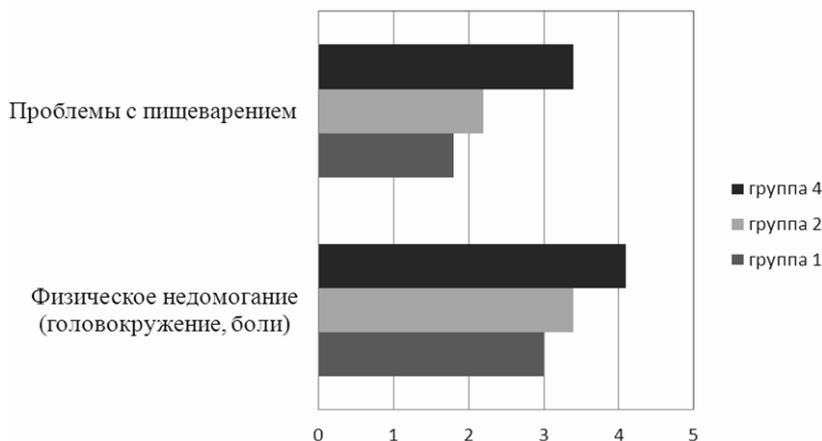


Рисунок 1 — Сравнение результатов PSM-25 в группах первого курса

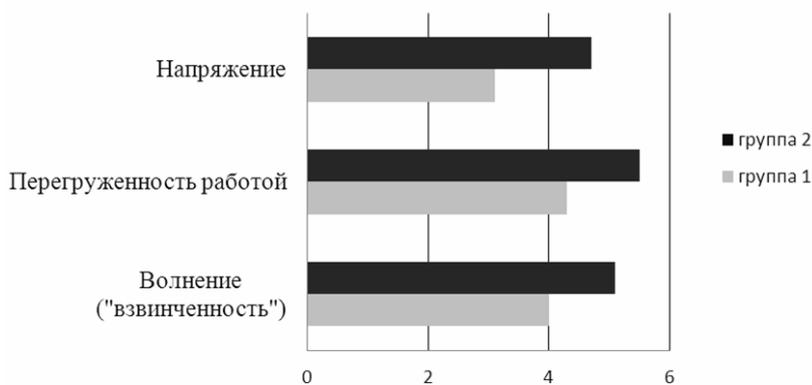


Рисунок 2 — Сравнение результатов PSM-25 в группах первого и четвертого курсов

### Заключение

Согласно полученным данным, большинство респондентов испытывали низкий уровень стресса, находились в стабильном психологическом и физическом (соматическом) состоянии. 1/5 часть студентов разных курсов и факультетов имела средний уровень стресса, что позволит использовать средства для снижения его уровня. Уровень стресса у студентов первого курса медицинского университета выше, чем у студентов-первокурсников аграрного университета. В структуре симптомов у первокурсников медицинского университета преобладают связанные с более высоким уровнем тревоги в сравнении со студентами аграрного университета. У студентов четвертого курса медицинского университета отмечено преобладание симптомов, связанных с физическим недомоганием (соматизация симптомов). У студентов разных курсов и вузов со средним уровнем стресса отмечено преобладание симптомов тревоги. Особенности проявления стресса в группах студентов разного возраста (преобладание тревоги у первокурсников, студентов со средним уровнем стресса и соматизация симптомов у студентов четвертого курса медицинского университета) могут быть

основой для разработки системы рекомендаций по его предотвращению и коррекции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Holmes, T. H. The Social Readjustment Rating Scale / T. H. Holmes, R. H. Rahe // J. Psychosom. Res. — 1967. — № 1 (2). — P. 213–218.
2. Щербатых, Ю. В. Психология стресса и методы коррекции / Ю. В. Щербатых. — СПб.: Питер, 2006. — 256 с.
3. Parenting and depressive symptoms among adolescents in four Caribbean societies / G. Lipps [et al.] // Ch. Ad. Psychiatry. Mental Health. — 2012. — № 6. — P. 31–39.
4. Предэкзаменационный стресс и эмоциональная дезадаптация у студентов младших курсов / Н. Г. Гаранян [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — № 2. — P. 38–42.
5. Stress and its association with working efficiency of junior doctors during three postgraduate residency training programs / H. M. Abdulghani [et al.] // Neurop. Dis. Treat. — 2015. — № 11. — P. 3023–3029.
6. Stress manifestations of medical students and its relation with gender and life style changes / D. Hoe [et al.] // Int. Med. J. Stud. Res. — 2012. — № 2. — P. 37–45.
7. Stress and its effects on medical students: across-sectional study at a college of medicine in Saudi Arabia / H. M. Abdulghani [et al.] // J. Health. Pop. Nutr. — 2011. — № 29. — P. 516–522.
8. Щербатых, Ю. В. Экзаменационный стресс / Ю. В. Щербатых. — Воронеж: ИАН, 2000. — 120 с.
9. Краснова, М. В. Личностные факторы эмоциональной дезадаптации студентов в предэкзаменационный период / М. В. Краснова // Извест. Российск. Гос. пед. университета им. А. И. Герцена. — 2008. — № 49. — P. 136–139.
10. Краснова, В. В. Социальная тревожность и студенческая дезадаптация / В. В. Краснова, А. Б. Холмогорова // Психологическая наука и образование. — 2011. — № 1. — P. 2–15.
11. Водопьянова, Н. Е. Психодиагностика стресса / Н. Е. Водопьянова. — СПб.: Питер, 2009. — 336 с.

Поступила 26.05.2016

УДК 616.37-006.6-08

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***И. В. Михайлов, Т. Н. Нестерович, С. Л. Ачинович,  
В. М. Бондаренко, В. А. Кудряшов***Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

**Цель:** провести сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования (ПБД).

**Материал и методы.** Одномоментное хирургическое лечение проведено 39 пациентам (I группа), ПБД выполнено в 41 случае (при уровне общего билирубина более 200 мкмоль/л).

**Результаты.** Распространенность РГПЖ в исследуемых группах не отличалась, протоковая аденокарцинома G3 выявлена у пациентов I и II групп в 43 и 79 % соответственно ( $p = 0,003$ ), медиана выживаемости составила 14 и 13 мес., 3-летняя выживаемость —  $28,9 \pm 8,4$  и  $3,5 \pm 3,4$  %, 5-летняя —  $19,3 \pm 7,9$  и 0 % ( $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Целесообразно расширение показаний к одномоментному хирургическому лечению РГПЖ, осложненного механической желтухой.

**Ключевые слова:** рак головки поджелудочной железы, механическая желтуха, билиарное дренирование, хирургическое лечение, отдаленные результаты.

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF CANCER OF THE PANCREAS HEAD***I. V. Mikhailov, T. N. Nesterovich, S. L. Achinovich,  
V. M. Bondarenko, V. A. Kudryashov***Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary**

**Objective:** to carry out the comparative analysis of clinical and morphological pathologic factors and long-term results of surgical treatment of cancer of the pancreas head (CPH) depending on prior biliary drainage (PBD).

**Material and methods.** 39 patients (group I) were performed single-step surgery, PBD was performed in 41 cases (group II) at a total bilirubin level of more than 200  $\mu\text{mol/l}$ .

**Results.** The prevalence of cancer of the pancreas head in the surveyed groups did not differ, patients of groups I and II revealed low-grade ductal adenocarcinoma in 43 and 79 %, respectively ( $p = 0.003$ ), the survival median was 14 and 13 months, 3-year survival rate was found in  $28.9 \pm 8.4$  and  $3.5 \pm 3.4$  %, 5-year —  $19.3 \pm 7.9$  and 0 % ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion.** It is advisable to expand the indications for single-step surgical treatment for CPH complicated by obstructive jaundice.

**Key words:** cancer of the pancreas head, jaundice, biliary drainage, surgical treatment, long-term results.

**Введение**

Рак поджелудочной железы (РПЖ) характеризуется самыми низкими среди злокачественных новообразований показателями выживаемости пациентов. Соотношение смертности и заболеваемости колеблется от 0,84 до 0,98, 1-годовая летальность — 79,1 % [1]. Высокая смертность больных обусловлена чрезвычайной биологической агрессивностью наиболее частого гистологического варианта РПЖ — протоковой аденокарциномой. Резектабельность РПЖ, по данным большинства авторов, колеблется от 5 до 15 % [2, 3]. Послеоперационная летальность в специализированных клиниках не превышает 5 %, при этом отдаленные результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными [2, 3, 4]. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о поражении регио-

нарных лимфоузлов у 90 % пациентов с локализованным в пределах органа (по данным стандартного гистологического исследования) РПЖ [5], более чем у 50 % имеется периневральная опухолевая инвазия [6, 7]. 5-летняя выживаемость после стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), по данным разных авторов, колеблется в пределах 8-11 %, медиана выживаемости составляет 14 мес. [3, 4]. Расширение объема лимфодиссекции, по данным мета-анализа рандомизированных исследований, сопровождается повышением частоты и осложнений, и летальности и не приводит к улучшению отдаленной выживаемости [8]. В качестве стандарта лечения РПЖ в настоящее время применяется адъювантная химиотерапия [9, 10]. У большинства пациентов на момент диагностики рака головки ПЖ име-

ется механическая желтуха, при уровне билирубина выше 60–100 мкмоль/л перед радикальной операцией, как правило, выполняются дренирующие вмешательства [11]. В то же время некоторые авторы сообщают об отсутствии существенного влияния гипербилирубинемии до 275 мкмоль/л на частоту послеоперационных осложнений и летальность при одномоментном выполнении ГПДР [12]. При этом влияние факторов, связанных с выполнением дренирующей операции, на отдаленные результаты лечения изучено недостаточно.

#### **Цель исследования**

Провести сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения рака головки ПЖ в зависимости от выполнения предварительного билиарного дренирования (ПБД) по поводу механической желтухи.

#### **Материалы и методы**

Сравнительный анализ клинико-морфологических факторов и отдаленных результатов хирургического лечения проведен у 79 пациентов с раком головки ПЖ, оперированных в период с марта 1994 по март 2015 г. I группу составили 38 пациентов, которым ГПДР выполнена без ПБД, II группу — 41 человек, пациен-

там этой группы перед ГПДР проведены дренирующие операции по поводу механической желтухи. Основным показанием к проведению ПБД являлся уровень общего билирубина более 200 мкмоль/л. Статистический анализ проведен с применением программы «Statistica», 6,0 (Statsoft), использовались лог-ранговый критерий,  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, корреляция Спирмена. При анализе отдаленных результатов оценивалась медиана выживаемости и наблюдаемая актуальная выживаемость методом Каплана — Мейера.

#### **Результаты и обсуждение**

Распределение пациентов в группах по полу и возрасту статистически значимо не различалось: средний возраст в обеих группах составил  $57,9 \pm 10,8$  и  $54,7 \pm 9,7$  года ( $p = 0,16$ ), мужчин было 18 (47 %) и 28 (68 %) соответственно ( $p = 0,09$ ). Распространенность опухолевого процесса в исследуемых группах была практически идентичной (таблица 1). Учитывая, что уровень общего билирубина у большинства пациентов II группы на момент выполнения дренирующей операции превышал 200 мкмоль/л, полученные данные свидетельствует об отсутствии корреляции уровня холемии со степенью распространенности рака головки ПЖ.

Таблица 1 — Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса

Стадия	I группа		II группа		Статистические критерии
	n	%	n	%	
IA	1	3			Корр. Спирмена $R_s = 0,007$ , $p = 0,95$  $\chi^2 = 2,25$ , $p = 0,69$
IB	5	13	7	17	
IIA	17	45	18	44	
IIB	15	39	15	37	
III					
IV			1	2	
Всего	38	100	41	100	

У пациентов I группы механическая желтуха имела место в 25 (66 %) случаях, у 14 (37 %) уровень общего билирубина превышал 100 мкмоль/л, в том числе у 2 (5 %) превышал 200 мкмоль/л (составлял 237 и 239 мкмоль/л). Средний уровень билирубина перед выполнением ГПДР у пациентов I и II групп составил  $77,6 \pm 70,7$  и  $33,6 \pm 31,4$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,01$ ).

Среди вариантов ПБД у пациентов II группы преобладала холецистэнтеростомия — 28 (68 %), в том числе с гастроэнтеростомией — 1 (2 %). Данные вмешательства у всех пациентов сопровождалась пункцией опухоли (чаще тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли, в отдельных случаях — трепанбиопсией), а у значительной части больных (при сомнительной резектабельности) — и обратимой мобилизацией панкреатодуоденального комплекса. Холедоходуоденостомия произведена 4 (10 %)

и холедохостомия — 1 (2 %) пациенту (в неонкологических лечебных учреждениях). Учитывая, что факторы, связанные с выполнением дренирующей операции, потенциально могут повышать риск диссеминации опухолевого процесса, в последние 2 года мы практически отказались от пункции опухоли, чаще прибегаем к минимально инвазивным способам ПБД. Холецистостомия мини-доступом выполнена в 7 (17 %) и чрезкожная чрезпеченочная холангиостомия (ЧЧХС) под контролем ультразвукового исследования — в 1 (2 %) случае. Интервал между дренирующей операцией и ГПДР колебался от 8 до 673 дней, медиана интервала составила 28 дней. При наружном дренировании данный интервал не превышал 14 дней.

Морфологическая картина РПЖ у пациентов исследуемых групп имела определенные различия (таблица 2). При общем преоблада-

нии протоковой аденокарциномы среди пациентов I группы на долю других морфологических вариантов РПЖ приходится 21 %, тогда как среди пациентов II группы — лишь 5 %. Данные различия можно объяснить тем, что протоковая аденокарцинома чаще других морфологических форм сопровождается высокой

холемией: у пациентов I группы при протоковой аденокарциноме уровень билирубина выше 100 мкмоль/л наблюдался в 14 (47 %) случаях, в то время как при других гистологических формах РПЖ ни в одном случае не превышал 45 мкмоль/л (точный критерий Фишера,  $p = 0,0006$ ).

Таблица 2 — Морфологические формы РПЖ у пациентов исследуемых групп

Гистологические формы	I группа		II группа		Статистическая значимость различий
	n	%	n	%	
Протоковая аденокарцинома (включая коллоидный и аденосквамозный рак)	30	79	39	95	$\chi^2 = 5,42, p = 0,14329$ Корр. Спирмена $R_s = 0,24, p = 0,03$
Нейроэндокринные опухоли (включая нейроэндокринные опухоли G1, G2, нейроэндокринный рак, протоково-нейроэндокринный рак)	4	11	1	2	
Муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивным раком	3	8	1	2	
Серозная цистаденокарцинома	1	2	—	—	

При анализе степени дифференцировки протоковой аденокарциномы выявлено почти двукратное повышение частоты ее низкодифференцированного варианта среди пациентов, перенесших дренирующую операцию, в срав-

нении с перенесшими одномоментную ГПДР (таблица 3). Аналогичные данные получены и в подгруппах с одинаковой стадией заболевания (статистически значимая корреляция — при IV стадии).

Таблица 3 — Степень дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов исследуемых групп в зависимости от стадии

Стадия	Степень дифференцировки	I группа		II группа		Статистические критерии
		n	%	n	%	
IA + IB	G1					$X^2 = 1,7, p = 0,19$ Корр. Спирмена $R_s = 0,40, P = 0,24$
	G2	3	75	2	33	
	G3	1	25	4	67	
IIA	G1	1	7			$X^2 = 2,5, p = 0,28$ Корр. Спирмена $R_s = 0,23, p = 0,21$
	G2	6	43	5	29	
	G3	7	50	12	71	
IIB	G1	1	8			$X^2 = 8,6, P = 0,01$ Корр. Спирмена $R_s = 0,56, P = 0,002$
	G2	6	50	1	7	
	G3	5	42	14	93	
IV стадия	G1					
	G2					
	G3			1	100	
Все стадии	G1	2	7			$X^2 = 11,3, P = 0,003$ Корр. Спирмена $R_s = 0,38, P = 0,001$
	G2	15	50	8	21	
	G3	13	43	31	79	

Проведено сравнение степени дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов I группы с уровнем общего билирубина до и более 100 мкмоль/л (таблица 4). Зависимости степени дифференцировки опухоли от степени выраженности холемии при этом не выявлено, низкая дифференцировка наблюдалась у 44 и 43 % пациентов соответственно. Отсутствие корреляции между степенью дифференцировки опухоли и уровнем холемии позволяет предпо-

ложить, что резкое повышение частоты низкодифференцированной протоковой аденокарциномы у пациентов II группы по сравнению с больными I группы обусловлено влиянием факторов, связанных с выполнением ПБД. Травматизация опухоли при пункции, проведении ревизии брюшной полости гипотетически может способствовать ускорению в ней пролиферативных процессов. Полученные результаты являются предварительными и требуют дальнейшего изу-

чения, однако они согласуются с приведенными ниже данными о крайне неудовлетворительных

отдаленных результатах ГПДР у пациентов с раком головки ПЖ, перенесших ПБД.

Таблица 4 — Степень дифференцировки протоковой аденокарциномы у пациентов I группы в зависимости от уровня общего билирубина

Степень дифференцировки	Билирубин до 100 мкмоль/л (n = 16)		Билирубин более 100 мкмоль/л (n = 14)		Статистические критерии
	n	%	n	%	
G1	2	12			X <sup>2</sup> = 2,02, P = 0,36 Корр. Спирмена Rs = 0,06, P = 0,75
G2	7	44	8	57	
G3	7	44	6	43	

Структура оперативных вмешательств у пациентов исследуемых групп (таблица 5) статистически значимо не различалась (p > 0,05). В раннем послеоперационном периоде умер 1 (3 %) пациент I группы и 3 (7 %) — II группы (p = 0,66). В послеоперационном периоде курсы химиотерапии (ХТ), в большинстве случаев в виде моноте-

рапии гемцитабином по стандартной схеме, были проведены 14 (37 %) пациентам I группы и 14 (34 %) — II группы (p = 0,82). Лучевая терапия (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр проводилась в послеоперационном периоде после нерадикальных (R2) операций у 1 (3 %) пациента I группы и 3 (7 %) — II группы (p = 0,34).

Таблица 5 — Структура операций у пациентов исследуемых групп

Пациенты	ГПДР				Комбинир. операции		В т. ч. с резекцией магистр. вен		Нерадикальные (R2) операции	
	стандартная		радикальная							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа	37	97,4	1	2,6	8	21,1	6	15,8	1	2,6
II группа	39	95,1	2	4,9	7	17,1	2	4,9	3	7,3

Отдаленные результаты лечения были лучше при выполнении ГПДР без ПБД. У пациентов I и II группы медиана выживаемости с учетом послеоперационной летальности составила 15 и 11,5 мес., 3-летняя выживаемость — 33,4 ± 7,8 и 3,2 ± 3,1 %, 5-летняя — 26,7 ± 7,5 и 0 % соответственно (p = 0,006). Среди пациен-

тов с протоковой аденокарциномой выживаемость в исследуемых группах также различалась (таблица 6). При анализе с учетом степени распространенности статистически значимое повышение выживаемости при одномоментных операциях наблюдалось при ПА стадии протоковой аденокарциномы.

Таблица 6 — Показатели выживаемости пациентов исследуемых групп с протоковой аденокарциномой

Стадия	Показатели выживаемости пациентов I группы		Показатели выживаемости пациентов II группы		P (лог-ранговый критерий)
	5-летняя (%)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	5-летняя (%)	медиана (25; 75 перцентили), мес.	
IA + IB	37,5 ± 28,6	26,0 (9,0; 62,0)	0	15,0 (10,5; 23,0)	0,27
IIA	32,1 ± 13,6	13,0 (8,0; 89,3)	0	10,0 (5,3; 18,8)	0,04
IIIB	0	14,0 (9,0; 21,0)	0	10,5 (5,5; 16,0)	0,84
Все стадии	19,3 ± 7,9	14,0 (9,0; 42,9)	0	12,0 (6,0; 19,7)	0,04

Полученные результаты позволяют предположить, что низкая выживаемость у пациентов II группы обусловлена факторами, связанными с выполнением дренирующей операции, практически во всех случаях сопровождавшейся лапаротомией, ревизией брюшной полости и тонкоигольной аспирационной биопсией опухоли. В пользу данного предположения свидетельствует отсутствие негативного влияния механической желтухи на прогноз у одномоментно

оперированных пациентов I группы. При уровне билирубина до 100 мкмоль/л (n = 16) и более 100 мкмоль/л (n = 14) 5-летняя выживаемость составила 18,8 ± 9,8 и 24,5 ± 12,1 %, медиана выживаемости — 14,0 и 22,6 мес. (p = 0,22).

**Выводы**

1. Низкодифференцированный (G3) вариант протоковой аденокарциномы почти в 2 раза чаще наблюдался у пациентов, которым выполнялось ПБД по поводу механической желтухи

(II группа), чем у перенесших одномоментную ГПДР (I группа) — 79 и 43 % соответственно ( $\chi^2 = 11,3$ ,  $p = 0,003$ ;  $R_s = 0,38$ ,  $p = 0,001$ ). При этом степень распространенности опухолевого процесса в исследуемых группах не отличалась ( $R_s = 0,007$ ,  $p = 0,95$ ). Отсутствовала также связь между степенью дифференцировки протоковой аденокарциномы и уровнем холестерина у пациентов I группы: при уровне билирубина до 100 и более 100 мкмоль/л удельный вес опухолей G3 составил 44 и 43 % соответственно ( $R_s = 0,06$ ,  $p = 0,75$ ). Полученные данные позволяют предположить, что повышение частоты низкодифференцированной протоковой аденокарциномы у пациентов II группы обусловлено усилением пролиферативных процессов в опухоли под влиянием факторов, связанных с выполнением ПБД — травматизации опухоли при пункции, обратимой мобилизации панкреатодуоденального комплекса.

2. Отдаленные результаты были значительно лучше при выполнении ГПДР без ПБД. Медиана выживаемости у пациентов I и II групп составила 14 и 13 мес., 3-летняя выживаемость —  $28,9 \pm 8,4$  и  $3,5 \pm 3,4$  %, 5-летняя —  $19,3 \pm 7,9$  и 0 % соответственно ( $P = 0,04$ ). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности расширения показаний к одномоментному выполнению ГПДР на фоне механической желтухи, отказа от пункции опухоли при ПБД.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сидоренко, А. М. Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века / А. М. Сидоренко, А. И. Шевченко, И. С. Кугаенко // Патология. — 2013. — № 1 (27). — С. 10–13.
2. Патютко, Ю. И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников, М. Г. Абгарян // Практ. онкол. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 94–107.
3. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy / J. P. Duffas [et al.] // Am. J. Surg. — 2005. — Vol. 189, № 6. — P. 720–729.
4. Shrikhande, S. V. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: The impact of a standardized technique of pancreaticojejunostomy / S. V. Shrikhande, S. G. Barreto, P. J. Shukla // Langenbecks Arch. Surg. — 2008. — Vol. 393. — P. 87–91.
5. Adenocarcinoma of the Pancreas. Detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction-based assay / M. J. Demeure [et al.] // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 1328–1334.
6. Results of Pancreaticoduodenectomy in Patients With Periapillary Adenocarcinoma Perineural Growth More Important Prognostic Factor Than Tumor Localization / M. H. van Roest [et al.] // Ann. Surg. — 2008. — Vol. 248, № 1. — P. 97–103.
7. Beger, H. G. Pancreatic cancer. The relative importance of neoadjuvant therapy / H. G. Beger [et al.] // Chirurg. (Germany). — 2003. — Vol. 74(3). — P. 202–227.
8. Meta-analysis of the efficacy of pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic cancer / X. Xu [et al.] // World. J. Surg. Onc. — 2013. — Vol. 311.
9. Лекарственная терапия в современном лечении рака поджелудочной железы / И. С. Базин [и др.] // Онкология, гематология и радиология. — 2011. — № 3. — С. 30–34.
10. Современные возможности комбинированного лечения рака поджелудочной железы / А. И. Шмак [и др.] // Медицинские новости. — 2010. — № 9. — С. 23–29.
11. Панкреатодуоденальная резекция в лечении хронического панкреатита и рака поджелудочной железы / Г. Д. Гунзынов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 4(86), Ч. 1. — С. 25–27.
12. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой / Ю. И. Патютко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 2. — С. 25–32.

Поступила 04.07.2016

УДК 616–091.818:616.155.34–074]:616.9–036.12–0.36.87

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Н. В. Гусакова, И. А. Новикова*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** комплексная оценка функционального статуса нейтрофилов у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) и рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ).

**Материал и методы.** У 103 пациентов с ХРФ и 238 пациентов с РГИ, обследованных в стадии ремиссии и обострения, изучен функциональный статус нейтрофилов: АФК-, NO- и NET-образующая активность, показатели апоптоза, фагоцитарная и бактерицидная способность.

**Заключение.** У обследованных пациентов в стадии ремиссии выявлены однотипные изменения функционального статуса нейтрофилов в сравнении со здоровыми лицами, исключение составили показатели бактерицидной активности, сниженные у пациентов с ХРФ. В стадии обострения отмечаются максимальные изменения нетоза и апоптоза, определена возможность использования данных показателей для более точной дифференциации обострения и ремиссии у пациентов с ХРФ и РГИ.

**Ключевые слова:** рецидивирующие инфекции, нетоз, апоптоз, НСТ-тест.

### THE FUNCTIONAL STATUS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT INFECTIONS OF VARIOUS ETIOLOGY

*N. V. Gusakova, I. A. Novikova*

Gomel State Medical University

**Objective:** complex assessment of the functional status of neutrophils in patients with chronic recurrent furunculosis (CRF) and recurrent herpetic infection (RHI).

**Material and methods.** We have studied the functional status of neutrophils: ROS-, NO-production and NET-generation, apoptosis, phagocytosis, and bactericidal ability of 103 patients with CRF and 238 patients with RHI examined during remission and exacerbation stages.

**Conclusion.** The patients examined during remission showed the same type of the functional status changes of neutrophils in comparison with healthy individuals. The exception was the parameters of the bactericidal activity of neutrophils decreased in the patients with CRF. During the acute stage we marked the maximum changes of netosis and apoptosis. We have defined the possibility of using these data for more precise differentiation of exacerbation and remission in patients with CRF and RHI.

**Key words:** recurrent infections, netosis, apoptosis, NBT-test.

### Введение

Известно, что характер течения хронических рецидивирующих инфекций в значительной степени определяется иммунологическими механизмами, лежащими в основе возникновения инфекционного процесса, причем эти механизмы могут быть стереотипны и существенно не зависят от природы возбудителя [1, 2]. Установлена ведущая роль дисфункции компонентов врожденного иммунитета и особенно нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в формировании рецидивирующих форм инфекционно-воспалительных процессов [3].

Функциональную активность НГ принято характеризовать по комплексу показателей, основанных на оценке различных аспектов реактивности этих клеток. В последнее время важное значение придается таким параметрам НГ, как апоптоз и нетоз [3, 4]. Однако их особенности при рецидивирующих инфекциях различного генеза в соотношении с другими функциональными свойствами НГ изучены недостаточно.

### Цель исследования

Комплексная оценка функционального статуса нейтрофилов у пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) и рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ).

### Материал и методы

В исследование включены 103 пациента (41 мужчина и 62 женщины в возрасте 18–49 лет) с ХРФ и 238 пациентов (211 женщин и 27 мужчин в возрасте 18–50 лет) с клинически и лабораторно верифицированной РГИ тяжелого течения. Пациенты обеих групп обследованы в стадии ремиссии и обострения заболевания. Среди обследованных пациентов с ХРФ 67 человек находились в стадии ремиссии, 36 — в стадии обострения фурункулеза. Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 17 лет, частота рецидивирования 6 и более раз в год. На момент обследования 72 пациента с РГИ находились в стадии обострения заболевания, 166 — в стадии ремиссии. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 19 лет с частотой рецидивирования 6 и более раз в год. Контрольную группу составили 73 сопоставимых по возрасту и полу практически здоровых лиц.

Комплекс тестов для оценки функционального статуса НГ включал определение по-

казателей апоптоза, нетоза, NO-образования, продукции активных форм кислорода (АФК), а также оценку фагоцитарной и бактерицидной активности. Исследования проводили в суспензии лейкоцитов, которую получали из гепаринизированной (10 Ед/мл) венозной крови путем отстаивания в течение 45 минут при 37 °С. Использование лейкоконцентрата, полученного путем отстаивания, является наиболее физиологичным, позволяя свести к минимуму травмирование и изменение функциональных свойств клеток. Дополнительным преимуществом данного метода является возможность оценки функциональной активности НГ с учетом межклеточной регуляции, поскольку используется смешанная суспензия лейкоцитов, содержащая гранулоциты, агранулоциты, а также тромбоциты, образующие единую взаимосвязанную систему [5].

Для оценки интенсивности процессов апоптоза, нетоза и NO-продуцирующей активности лейкоциты (концентрация НГ  $5 \times 10^6$  клеток/мл) инкубировали в питательной среде RPMI-1640 в течение 150 минут при 37 °С без стимулятора (спонтанный уровень; Асп, NETсп, NOсп) и в присутствии растворимых продуктов *S. aureus* (стимулированный уровень; Аст, NETст, NOст). Способ получения растворимых продуктов *S. aureus* и подбор оптимальной концентрации для стимуляции функциональных свойств НГ описан нами ранее [6]. После инкубации клеточную суспензию центрифугировали 5 минут при 250 g. Надосадочную жидкость использовали для определения NO-продуцирующей активности НГ по методике J. P. Crow в нашей модификации [7]. В клеточном осадке изучали параметры апоптоза по методике M. Cendoroglo [8] и нетоза по методике И. И. Долгушина [9] в нашей модификации. Дополнительно рассчитывали индексы функционального резерва апоптозной готовности (ФРА), NET-образующей (ФРNET) и NO-продуцирующей активности НГ (ФРNO) по следующим формулам:  $ФРА = Аст/Асп$ ;  $ФРNET = (NETст - NETсп) / NETст$  и  $ФРNO = NOст / NOсп$ .

АФК-продуцирующую активность НГ оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) по общепринятой методике [10]. Дополнительно рассчитывали индекс респираторного резерва (ФРАФК = (НСТст –

НСТсп) / НСТст)), где НСТсп и НСТст — уровень спонтанной и стимулированной АФК-продуцирующей активности соответственно.

Бактерицидную (БАН) и фагоцитарную активность НГ определяли в реакции фагоцитоза с использованием суспензии живых и убитых нагреванием *S. aureus* [11] соответственно. Индекс БАН рассчитывали по формуле:  $БАН = ФЧкил / ФЧ$ , где ФЧкил — число микроорганизмов, подвергнувшихся внутриклеточному киллингу, ФЧ — общее количество поглощенных микроорганизмов.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, результаты выражали в виде Ме (25 %; 75 %), где Ме — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку линейных связей между переменными и их направленность проводили с применением корреляционного анализа по методу Спирмена ( $r_s$ ). С помощью логистического регрессионного анализа оценивали вклад показателей функционального статуса НГ в дискриминирование клинических групп («ремиссия – обострение»). Для оценки клинической информативности и выбора пороговых значений показателей функционального статуса НГ проводили ROC-анализ.

#### Результаты исследования

Полученные результаты суммированы в таблице 1. Как видно из представленных в таблице данных, у пациентов с ХРФ и РГИ, несмотря на обследование в стадии ремиссии заболевания, отмечались выраженные изменения показателей функционального статуса НГ. Так, у пациентов с ХРФ выявлено увеличение спонтанной способности к выработке кислородных радикалов (повышение НСТсп,  $p < 0,001$ ), что приводило к снижению индекса респираторного резерва ( $p < 0,001$ ) в сравнении с аналогичными показателями здоровых лиц. NO-продуцирующая активность в спонтанном тесте была повышена (НОсп,  $p = 0,008$ ), но способность клеток отвечать на стимулятор, напротив, снижалась (НОст,  $p < 0,001$ ), в результате чего наблюдалось значимое ( $p < 0,001$ ) подавление NO-продуцирующего резерва относительно контрольной группы (инверсная реакция). Отмечалась более высокая способность к образованию NET нейтрофилами пациентов с ХРФ в ответ на стимуляцию (NETст,  $p < 0,001$ ). Апоптотная готовность НГ пациентов в стимулированном тесте (Аст) была значимо ниже соответствующего значения контрольной группы ( $p = 0,045$ ). На фоне этих изменений обнаруживалось угнетение бактерицидной активности НГ пациентов: снижение ФЧкил ( $p < 0,001$ ) и, соответственно, индекса БАН ( $p = 0,002$ ).

У пациентов с РГИ в период клинической ремиссии показатели АФК- и NO-продуцирующей

активности, а также способность НГ к образованию NET изменялись аналогичным образом. Апоптотная готовность клеток оказалась снижена как в спонтанном, так и стимулированном тестах (Асп, Аст,  $p < 0,001$ ). Однако на фоне этих изменений не было выявлено нарушений бактерицидных свойств НГ (ФЧкил, БАН).

Как показали проведенные исследования, изменения проявлений реактивности НГ у пациентов с инфекциями бактериальной этиологии (на примере ХРФ) и вирусной этиологии (на примере РГИ) во многом сходны, однако только у пациентов с ХРФ выявлено снижение бактерицидной способности НГ.

На следующем этапе работы мы проанализировали особенности отклонений показателей функционального статуса НГ в период обострения инфекционно-воспалительного процесса. У пациентов с ХРФ изучаемые параметры в целом соответствовали описанным выше изменениям, характерным для стадии ремиссии, однако их степень выраженности по показателям NETст, Асп и Аст была значимо выше ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в стадии ремиссии). В то же время сниженные в период ремиссии показатели бактерицидной активности НГ (ФЧкил, БАН) в стадию обострения процесса соответствовали диапазону референсных значений. Возможно, существует компенсаторный характер снижения апоптотной готовности НГ, направленный на сохранение пула активных клеток, способных к фагоцитозу в условиях обострения инфекционно-воспалительного процесса, на что также указывают некоторые авторы [12]. Наше предположение дополнительно подтверждается наличием обратной взаимосвязи между показателями апоптоза и индексом БАН как у пациентов с ХРФ в период обострения (Асп ↔ БАН;  $r_s = -0,41$ ,  $p = 0,023$ ), так и у здоровых лиц (Аст ↔ БАН;  $r_s = -0,53$ ,  $p = 0,005$ ).

У пациентов с РГИ в стадии обострения векторотклонений параметров АФК-, NO- и NET-образующей активности НГ соответствовал аналогичным показателям периода ремиссии (таблица 1). Однако как и у пациентов с ХРФ степень изменения показателей NET-образующих свойств НГ при стимуляции была выше ( $p < 0,001$ ). Так, прирост уровня NETст в стадию ремиссии относительно здоровых лиц составлял лишь 33 %, тогда как при обострении — 50 %. Интересно отметить, что апоптотная готовность НГ (Асп) у пациентов с РГИ при обострении процесса повышалась относительно аналогичных значений периода ремиссии ( $p < 0,001$ ), хотя и оставалась ниже параметров контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Учитывая выявленные особенности изменения отдельных показателей функционального статуса НГ при обострении процесса у па-

циентов с ХРФ и РГИ, мы проанализировали возможность их использования для более точной дифференциации обострения и ремиссии заболевания. Методом пошагового логистиче-

ского регрессионного анализа были отобраны наиболее значимые показатели функциональной активности НГ для стратификации пациентов в ремиссии и обострении (таблица 2).

Таблица 1 — Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с ХРФ и РГИ

Показатель, единицы измерения	Здоровые лица, n = 73	ХРФ		РГИ	
		ремиссия, n = 67	обострение, n=36	ремиссия, n = 166	обострение, n = 72
НСТсп, %	7,0 (5,0; 10,0)	18,0 (15,0; 21,0)*	18,0 (14,0; 20,0)*	18,0 (15,0; 21,0)*	20,0 (16,0; 23,0)*
НСТст, %	52,0 (47,0; 57,0)	51,0 (48,0; 57,0)	50,0 (44,0; 55,0)	52,0 (46,0; 56,0)	52,0 (46,0; 57,0)
ФРАФК	0,8 (0,8; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)*	0,6 (0,6; 0,7)*	0,6 (0,6; 0,7)*	0,6 (0,5; 0,7)*
НОсп, мкмоль/л	15,0 (12,0; 22,0)	20,0 (15,0; 26,0)*	17,0 (13,0; 21,0)	16,0 (13,0; 22,0)	16,0 (12,0; 21,0)
НОст, мкмоль/л	30,0 (23,0; 40,0)	16,0 (13,0; 22,0)*	16,0 (12,0; 21,0)*	15,0 (13,0; 19,0)*	14,0 (11,0; 17,0)*
ФРНО	1,9 (1,6; 2,1)	0,9 (0,7; 1,0)*	0,9 (0,7; 1,1)*	0,9 (0,8; 1,0)*	0,8 (0,7; 1,0)*
NETсп, %	5,0 (4,0; 7,0)	4,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)
NETст, %	10,0 (9,0; 12,0)	14,0 (12,0; 17,0)*	18,0 (16,0; 22,0)*▲	15,0 (13,0; 19,0)*	20,0 (17,0; 24,0)*▲
ФРNET	0,5 (0,4; 0,5)	0,7 (0,6; 0,8)*	0,8 (0,7; 0,8)*	0,8 (0,7; 0,9)*	0,8 (0,7; 0,8)*
Асп, %	11,0 (8,0; 14,0)	12,0 (9,0; 15,0)	8,0 (6,0; 11,0)*▲	7,0 (6,0; 9,0)*	8,5 (7,0; 12,0)*▲
Аст, %	31,0 (26,0; 34,0)	28,0 (24,0; 32,0)*	20,0 (17,0; 24,0)*▲	24,0 (21,0; 27,0)*	25,0 (22,0; 28,0)*
ФРА	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,6)	0,5 (0,5; 0,6)	0,7 (0,6; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)
ФИ, %	70,0 (64,0; 75,0)	70,0 (66,0; 76,0)	69,0 (65,0; 72,0)	70,0 (64,0; 77,0)	70,0 (64,0; 74,0)
ФЧ	7,0 (5,0; 8,0)	7,0 (5,0; 8,0)	7,0 (5,0; 7,0)	7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 8,0)
ФЧкил	5,0 (4,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)*	4,0 (3,0; 5,0)▲	5,0 (4,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)
БАН	0,7 (0,6; 0,8)	0,4 (0,4; 0,7)*	0,6 (0,4; 0,8)▲	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,5; 0,8)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25 %; 75 %); p < 0,05, U критерий Манн — Уитни; \* — значимые различия относительно группы здоровых лиц; ▲ — значимые различия между ремиссией и обострением в каждой из выделенных групп пациентов

Таблица 2 — Уровень значимости параметров функционального статуса нейтрофилов для дискриминации между ремиссией и обострением при ХРФ и РГИ

Критерии включения	ХРФ (ремиссия/обострение)		РГИ (ремиссия/обострение)	
	Аст, %	NETст, %	Асп, %	NETст, %
Бета-коэффициент	-0,21	0,32	0,37	0,31
Стандартная ошибка	0,05	0,09	0,08	0,11
Критерий Вальда	15,0	11,0	21,0	7,9
Критерий значимости	< 0,001	0,001	< 0,001	0,005

Как видно из данных таблицы, согласно рассчитанным стандартизированным коэффициентам регрессионной функции наибольший вклад в дискриминацию зависимой переменной (ремиссия/обострение) при ХРФ вносит показатель Аст, несколько меньший — NETст, тогда как при РГИ — NETст и Асп соответ-

ственно. Далее мы провели оценку клинической информативности данных показателей при отдельном и совместном их применении на основании правильно оцененных стадий заболевания по специфичности (истинная ремиссия) и чувствительности (истинное обострение). Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Клиническая информативность параметров функционального статуса нейтрофилов при отдельном и совместном их применении

Шаг	ХРФ	РГИ
	% корректных показателей	% корректных показателей
Шаг 1	Аст	NETст
специфичность	82	64
чувствительность	70	75
суммарный процентный показатель	78	70
Шаг 2	Аст; NETст	NETст; Асп
специфичность	95	83
чувствительность	60	79
суммарный процентный показатель	82	81

Примечание. Шаг — последовательное увеличение числа параметров (от одного к двум); разделяющее значение — 0,50

Как видно из данных таблицы 3, у пациентов с ХРФ после добавления показателя NETст к Аст, а у пациентов с РГИ — показателя Асп к NETст (от шага 1 до шага 2) происходило возрастание процента верных оценок по выборке в целом. Для определения оптимального сочетания чувствительности и специфичности отобранных параметров в клинической практике были построены характеристические ROC-кривые. Результаты представлены на рисунке 1.

Анализ полученных ROC-кривых позволил нам определить пороговые значения (cut-

offvalue) изучаемых показателей функционального статуса НГ исходя из точки оптимального сочетания чувствительности и специфичности. Так, для пациентов с ХРФ оптимальные пороговые значения Аст — 24,5 % (чувствительность — 75 %, специфичность — 77 %), для NETст — 16,5 % (чувствительность — 68 %, специфичность — 70 %). Оптимальные пороговые значения при РГИ для показателя NETст — 19,5 % (чувствительность — 75 %, специфичность — 65 %), для Асп — 7,5 % (чувствительность — 67 %, специфичность — 54 %).

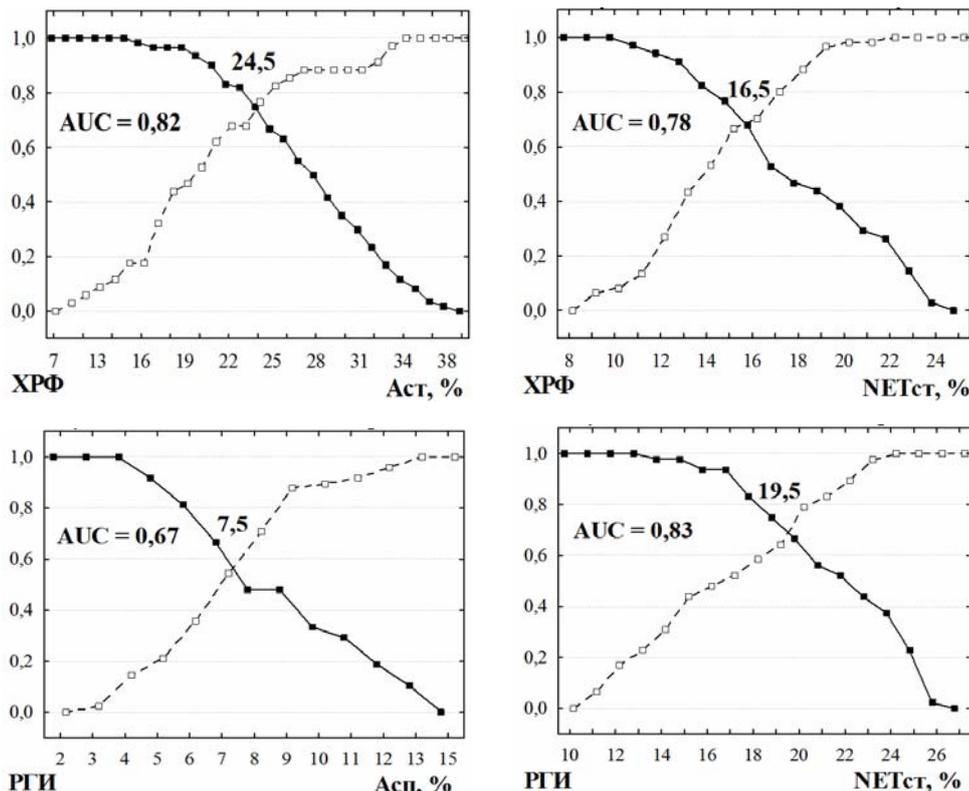


Рисунок 1 — Точка баланса между чувствительностью и специфичностью по результатам ROC-анализа показателей Асп, Асти NETст:

—■— чувствительность; -□- специфичность

**Примечание.** По оси ординат отложены значения чувствительности и специфичности (в ед.); по оси абсцисс — значения показателей функционального статуса нейтрофилов

Проведенный анализ показал возможность использования показателей Аст и NETст для лабораторной стратификации пациентов с ХРФ в ремиссии и обострении. Построенная модель обладает достаточно высокой специфичностью (95 %) и несколько меньшей чувствительностью (60 %), что обеспечивает информационную способность на уровне 82 %. Для разделения пациентов с ХРФ в зависимости от стадии заболевания («ремиссия-обострение») по одномерным критериям наибольшую диагностическую ценность демонстрирует Аст как показатель с максимальной чувствительностью и специфичностью — 70 и 82 % соответственно. В свою очередь, показатели NETст и Асп мож-

но использовать для лабораторной дискриминации стадии ремиссии и обострения у пациентов с РГИ. Совместное применение этих показателей обеспечивает информационную способность модели на уровне 81 % (чувствительность — 79 % и специфичность — 83 %). При этом максимальную диагностическую ценность имеет определение NETст как показатель с максимальной чувствительностью и специфичностью — 75 и 64 % соответственно.

**Выводы**

1. У пациентов с хроническим рецидивирующим фурункулезом (ХРФ) и рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) в стадии клинической ремиссии обнаружены

сходные изменения показателей функционального статуса нейтрофилов относительно контрольной группы: повышение АФК-продуцирующей активности (НСТсп) и способности к нетозу на фоне инверсии NO-зависимого ответа снижения готовности к апоптозу. У пациентов с ХРФ, но не с РГИ выявлена сниженная бактерицидная активность нейтрофилов (ФЧкил ( $p < 0,001$ ), БАН ( $p = 0,002$ )), нормализующаяся при обострении процесса до значений здоровых лиц.

2. В стадии обострения воспалительного процесса как у пациентов с ХРФ, так и с РГИ векторотклонения параметров АФК-, NO- и NET-образующей активности НГ соответствует аналогичным показателям периода ремиссии, но степень выраженности изменений нетоза и апоптоза значимо выше ( $p < 0,001$ ).

3. Для более точной дифференциации обострения и ремиссии заболевания у пациентов с ХРФ и РГИ показана возможность использования показателей Асп, Аст и NETст. При значениях Аст ниже 24,5% с одновременным ростом NETст выше 16,5 % у пациентов с ХРФ констатируется обострение заболевания. Изменение значений NETст и Асп выше пороговых (19,5 и 7,5 % соответственно) указывает на стадию обострения, ниже — ремиссию РГИ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями / О. И. Желтова [и др.] // Иммунология. — 2011. — Т. 32, № 4. — С. 205–209.

2. Соловьев, А. М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта / А. М. Соловьев, Ю. Н. Перламутров, И. М. Корсунская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2013. — № 4. — С. 49–56.

3. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury / P. Kruger [et al.] // PLOS Pathogens. — 2015. — № 12. — P. 1–23.

4. Remijsen, Q. Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality / Q. Remijsen, T. W. Kuijpers, E. Wirawan // Cell Death and Differentiation. — 2011. — № 18. — P. 581–588.

5. Фрейдлин, И. С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревью классических догм) / И. С. Фрейдлин // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, № 3. — С. 199–206.

6. Гусакова, Н. В. Образование экстрацеллюлярных сетей нейтрофилами периферической крови / Н. В. Гусакова, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — Т. 29, № 3. — С. 27–31.

7. Manganese and iron porphyrins catalyze peroxynitrite decomposition and simultaneously increase nitration and oxidant yield: implications for their use as peroxynitrite scavengers in vivo / J. P. Crow [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. — 1999. — № 371. — P. 41–52.

8. Gendoroglo, M. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia / M. Gendoroglo, B. Jaber // The J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — № 10. — P. 93–100.

9. Долгушин, И. И. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите / И. И. Долгушин, Ю. С. Шишкова, А. Ю. Савочкина // Вестник РАМН. — 2010. — № 4. — С. 26–30.

10. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils / B. H. Park [et al.] // The Lancet. — 1968. — № 292. — P. 532–534.

11. Effect of immunoglobulin light chains from hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear leucocyte functions / G. Cohen [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 1995. — № 6. — P. 1592–1599.

12. Luo, H. R. Constitutive neutrophil apoptosis: mechanisms and regulation / H. R. Luo, F. Loison // Am J Hematol. — 2008. — Vol. 83, № 4. — P. 288–295.

Поступила 29.09.2016

УДК 616.379-008.64+616-001.4]:616-089

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИИ В ПРОЦЕССЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ РАНАМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И. А. Славников, З. А. Дундаров

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** определить закономерности динамики показателей углеводного обмена при использовании различных методик лечения локальных раневых дефектов у пациентов с сахарным диабетом.

**Материал и методы.** Изучена динамика гликемии у 83 пациентов с разными типами и длительностью существования сахарного диабета с наличием локальных ран различного генеза и срока давности. В условиях стационара применялись различные способы консервативной терапии и оперативного лечения раневых дефектов, а также их сочетания. В качестве сахароснижающей терапии применялись гипоуглеводная диета, различные схемы инсулинотерапии препаратами короткого и длительного действия, прием пероральных сахароснижающих препаратов групп бигуанидов и сульфонил мочевины, а также их комбинации.

**Результаты.** Ликвидация локальных раневых дефектов с небольшим количеством некротических масс или их отсутствием у пациентов с различными типами сахарного диабета путем использования различных методик консервативной терапии и оперативного лечения приводит к снижению прандиальной концентрации глюкозы в капиллярной крови. У пациентов со значительным объемом раневого детрита такой взаимосвязи не выявлено.

**Заключение.** Некротизированные ткани в области локального раневого дефекта у пациентов с нарушением углеводного обмена служат причиной персистирующей гипергликемии. Это является неблагоприятным фактором в отношении медикаментозной компенсации углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипергликемия, локальная рана, сахароснижающая терапия.

## FEATURES OF GLYCEMIA INDICES DYNAMICS IN THE COURSE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCAL WOUNDS AND DIABETES MELLITUS

I. A. Slavnikov, Z. A. Dundarov

Gomel State Medical University

**Objective:** to determine regularities of the dynamics of carbohydrate metabolism indices in the application of various techniques of the treatment for local wounds in patients with diabetes mellitus.

**Material and methods.** We studied the glycemia dynamics in 83 patients with different types and duration of diabetes mellitus who had local wounds of various genesis and limitation period. We applied various ways of conservative therapy and surgical treatment of wound defects and also their combinations in the out-patient conditions of hospital. Hypocarbohydrate diet, various schemes of insulin therapy with short and long acting preparations, oral application of antihyperglycemic preparations of biguanide and sulfonylurea groups, and also their combination were applied as antihyperglycemic therapy.

**Results.** Elimination of local wound defects with a small amount of necrotic mass or its absence in patients with different types of diabetes mellitus by means of various conservative techniques and operative treatment leads to the decrease of prandial glucose concentration in capillary blood. Patients with significant volume of wound detritus did not reveal such a relation.

**Conclusion.** Necrotizing tissues in the area of a local wound defect in patients with impaired glucose metabolism are the cause of persistent hyperglycemia in these patients. This is an unfavorable factor for medicinal compensation of carbohydrate metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus, hyperglycemia, local wound, antihyperglycemic therapy.

### Введение

В настоящее время сахарный диабет является наиболее распространенным эндокринным заболеванием. По данным экспертов международной ассоциации диабета количество людей, страдающих этим недугом, в 2011 г. составило 366 млн, а по данным ВОЗ к 2030 г. число людей, болеющих сахарным диабетом 2 типа, составит 552 млн [1]. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа составляют не менее 90 % в популяции страдающих данным недугом, остальные составляют лица, у которых имеется сахарный диабет 1 типа и другие более редкие разновидности диабета [2]. В Республике Беларусь примерно у 4 % населения диагностирован сахарный диабет, при этом у 3 % из них выполняются ампутации нижних конечностей на различном уровне [3].

Наличие персистирующей гипергликемии является одним из факторов, препятствующих нормальному процессу раневого заживления. Механизмы, вызывающие нарушение процесса репарации тканей, на данный момент точно не известны, имеются лишь некоторые экспериментальные данные, позволяющие предполагать наличие тех или иных причин. Так, известно, что длительно существующая гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом является причиной нарушения функции полиморфно-ядерных лейкоцитов, проявляющейся в нарушении хемотаксиса, фагоцитоза и внутриклеточного киллинга [4]. В эксперименте отмечен также момент большей восприимчивости крыс, страдающих диабетом, к определенным видам микроорганизмов, в частности,

пневмококков, по сравнению со здоровыми животными [5]. Имеющиеся научные данные говорят о том, что у пациентов с длительным повышением уровня глюкозы крови происходит активная эндотелиальная пролиферация, увеличивается толщина базальной мембраны капилляров, что приводит к возрастанию сосудистой проницаемости, развитию микроангиопатии, выраженности атеросклеротического поражения сосудов [6]. Известно также, что повышенный уровень глюкозы крови приводит к уменьшению количества фибробластов, нарушению процесса коллагенового и неколлагенового синтеза, что является причиной снижения механической прочности рубца после заживления ран у вышеуказанной группы пациентов [7].

Таким образом, персистирующая гипергликемия приводит к повышенной восприимчивости пациентов с диабетом к различным микроорганизмам, хронической гипоксии тканей и несостоятельности всех фаз раневого заживления, хронизации ран в ранние сроки после их возникновения. Гипергликемия и глюкозурия могут являться симптомами сахарного диабета, однако могут быть и проявлениями реакции организма на стрессовую ситуацию, которой может являться возникновение ран различного генеза. Большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа находится на сахароснижающей терапии пероральными препаратами, что приводит к сложностям при адекватной коррекции гипергликемии, особенно постпрандиальной, однако ситуация еще больше осложняется при наличии раны, что, в свою очередь, требует назначения инсулинотерапии для нормализации угле-

водного обмена [8, 9, 10]. Однако даже назначение препаратов инсулина не всегда приводит к компенсации углеводного обмена и нормализации процесса раневого заживления.

Факт негативного влияния персистирующей гипергликемии на процесс раневого заживления является общепризнанным. Раны с длительностью существования более 4 недель характеризуются массивной бактериальной обсемененностью, что способствует пролонгации воспаления, приводящего к повреждению тканей, возникновению очагов некроза и детрита, которые, в свою очередь, являются питательной средой для микроорганизмов [11]. Наличие очага воспаления в организме становится пусковым механизмом для синтеза цитокинов и гормонов стресса, что в итоге приводит к возникновению гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [12].

Также известно, что дефекты покровных тканей на площади менее 10 % общей поверхности тела оказывают минимальный эффект на регуляцию метаболизма и состояние нутритивного гомеостаза [13].

Таким образом, получение пациентами, страдающими сахарным диабетом, случайных ран постнекротического и посттравматического генеза на различных сегментах тела приводит к большим сложностям в их лечении, которые нельзя объяснить только лишь наличием синдрома трофических поражений стоп у диабетиков, а также к сложностям при компенсации углеводного обмена.

#### **Цель исследования**

Изучить особенности динамики показателей гликемии у пациентов с локальными ранами и сахарным диабетом при использовании различных методик консервативной терапии и оперативного лечения раневых дефектов.

#### **Материал и методы**

В ожоговом отделении ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» за период с 2011 по 2016 гг. было пролечено 83 пациента с локальными ранами и нарушением углеводного обмена. Среди них было 37 (44,58 %) мужчин и 46 (55,42 %) женщин. Возраст пациентов колебался от 23 до 79 лет, медиана возраста составила 61 (56; 67) лет. Из общего числа пациентов у 77 (92,77 %) диагностирован сахарный диабет 2 типа (у 23 из них (29,87 %) имелась инсулинозависимость), у 3 (3,61 %) — сахарный диабет 1 типа, у 1 (1,20 %) — глюкокортикоид-индуцированный сахарный диабет, у 2 (2,40 %) выявлено нарушение толерантности к углеводам. Стаж диабета варьировал от впервые выявленного до 35 лет, медиана длительности существования нарушения углеводного обмена составила 10 (5; 14) лет. До госпитализации в ожоговый стационар 46 пациентов

(55,42 %) находились на сахароснижающей терапии пероральными сахароснижающими препаратами, 22 (26,50 %) — на инсулинотерапии, 10 (12,05 %) — на комбинированной сахароснижающей терапии путем приема пероральных гипогликемических препаратов и инъекций инсулина, 5 пациентов (6,02 %) не принимали никаких препаратов, соблюдая гипогликемическую диету. В группе пациентов, получавших пероральные сахароснижающие препараты, 11 (25,30 %) человек принимали препараты группы бигуанидов, 21 (45,65 %) — препараты сульфонилмочевины, 14 (30,43 %) — препараты бигуанидов и сульфонилмочевины. Среди пациентов, находившихся на инсулинотерапии, 4 (18,18 %) получали инъекции препаратов инсулина короткого действия, 18 (81,82 %) — короткого и пролонгированного действия. У 50 пациентов (60,24 %) был диагностирован синдром диабетической стопы, причем у 42 человек из данной когорты (84 %) имелась нейропатическая форма данного синдрома, а у 8 (16 %) — нейроишемическая. У 16 (19,27 %) пациентов имелись раны посттравматического генеза, по 20 (24,09 %) пациентов из групп были госпитализированы в стационар ввиду наличия постнекротических ран и ожогов, у 18 (21,68 %) пациентов имелись трофические язвы, у 5 (6,02 %) была гангрена, у 2 (2,40 %) — остеомиелит, по 1 (1,20 %) пациенту находились в стационаре по поводу лечения пролежня и нагноившейся атеромы. Раневые дефекты у 40 (48,19 %) пациентов локализовались на стопах, у 23 (27,71 %) — на голенях и бедрах, у 7 (8,43 %) — на туловище, у 5 (6,02 %) — на верхних конечностях, у 1 (1,20 %) на голове и шее, у 7 (8,43 %) пациентов раневые дефекты локализовались на 2 и более сегментах тела. Среди всех пациентов с синдромом диабетической стопы у 30 (60 %) имелись дефекты покровных тканей, являющиеся проявлением данного синдрома, у 10 (20 %) пациентов из данной группы раны на стопе были случайного генеза (механические и ожоговые травмы), у 10 (20 %) пациентов с данным синдромом раны постнекротического и посттравматического генеза локализовались на прочих участках тела, исключая стопы.

Длительность существования ран составляла от 1 дня до 13 лет, медиана длительности — 48 (16; 97) дней. 18 (21,68 %) пациентов после возникновения раневого дефекта были первично госпитализированы в ожоговое отделение, у 21 (25,30 %) пациента был предшествующий этап амбулаторного лечения, 23 (27,71 %) человека были переведены в ожоговое отделение из других стационаров, 21 (25,30 %) пациент до госпитализации в ожоговое отделение лечился амбулаторно и стационарно. 76 (91,56 %) пациентов были впервые госпитализированы в ожоговое отделение, 7 (8,44 %) — повторно в

течение одного года по причине рецидива раневого дефекта. У 76 (91,56 %) пациентов были диагностированы различные сопутствующие заболевания: у 72 (86,75 %) — кардиальная патология, у 14 (16,87 %) — заболевания артериальных и венозных сосудов, у 12 (14,46 %) — заболевания почек, у 11 (13,25 %) — желудочно-кишечного тракта, у 10 (12,05 %) имелись ревматоидные поражения суставов. У 43 (51,81%) пациентов была диагностирована патология 2 и более систем органов.

Всем пациентам, госпитализированным в стационар, проводилось обследование по стандартной схеме, включающее общеклинические лабораторные и инструментальные исследования, при необходимости — консультации узкопрофильных специалистов. Для контроля гликемии пациентам выполнялся забор капиллярной крови в течение дня (08:00; 12:00; 16:00; 20:00), таким образом утренний анализ верифицировал уровень тощакового сахара крови, а последующие три исследования в течение дня — постпрандиальную гликемию. Определение уровня глюкозы в капиллярной крови проводилось глюкозооксидазным методом реактивом производства фирмы «АнализМЕД» (Республика Беларусь) на 6-канальном автоматическом фотометре «SOLAR 2600» (Республика Беларусь) по конечной точке (нормы глюкозы в капиллярной крови при использовании данного метода — 3,5–6,1 ммоль/л). Данное исследование выполнялось при поступлении пациента, в день проведения каждого оперативного вмешательства, на третий день после выполнения оперативного вмешательства, за день до выписки пациента; кроме того, профиль сахара выполнялся при возникновении лизиса аутодермотрансплантата в день, когда клинические признаки лизиса пересаженного кожного лоскута становились явными.

На основе собранной информации сформирована электронная база данных. Данные сведены в таблицы и обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica», 10.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро — Уилка. Так как распределение большинства изучаемых показателей отличалось от нормального, применяли непараметрические методы и критерии.

Анализ различий по количественным показателям в нескольких независимых группах проводили с использованием критерия Крускала — Уоллиса (H), в двух независимых группах — с использованием критерия Манна — Уитни (U, Z). Анализ различий количественных показателей во взаимосвязанных группах проводили с использованием парного критерия Вилкоксона (T, Z).

Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Анализ взаимосвязи проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

Параметры описательной статистики по количественным показателям представлены в виде медианы и квартилей — Me ( $Q_{25\%}$ ;  $Q_{75\%}$ ), по качественным — в виде абсолютных значений и процентов (%). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Все пациенты в период лечения в стационаре находились на гипогликемической диете, причем у 6 из них (7,23 %) она являлась монотерапией нарушения углеводного обмена. 25 (30,12 %) пациентов получали сахароснижающую терапию в виде подкожных инъекций инсулина короткого действия, 46 (55,42 %) находились на базис-болюсной терапии путем подкожных инъекций инсулинов короткого и продленного действия, 3 (3,61 %) — на комбинированной сахароснижающей терапии путем приема пероральных гипогликемических препаратов группы сульфанилмочевины и инсулинов короткого и продленного действия, 2 (2,40 %) принимали препараты бигуанидов, 1 (1,20 %) пациент получал препараты бигуанидов и инсулин короткого действия. При выборе внутриведомственной схемы сахароснижающей терапии учитывались рекомендации Американской Коллегии Врачей 2011 г., основными положениями которых является использование «мягких» протоколов инсулинотерапии в целях достижения целевого уровня глюкозы от 7,8 до 11,1 ммоль/л в целях минимизации риска возникновения гипогликемий. Кроме сахароснижающей терапии все пациенты с наличием синдрома диабетической стопы получали этиотропную и патогенетически обусловленную консервативную терапию, направленную на улучшение периферического кровотока и нейротрофики; всем пациентам с сопутствующей патологией проводилась консервативная терапия, направленная на коррекцию имеющихся заболеваний. 74 (89,15 %) пациентам было выполнено оперативное лечение, выбор варианта которого, также как сроки и этапность выполнения зависели от морфологического и микробиологического статуса раны, компенсации углеводного обмена и сопутствующих заболеваний. Среди группы пациентов, которым проводилось оперативное лечение, у 46 такое вмешательство было единственным, при этом первой и единственной операцией у 5 пациентов была некрэктомия, а 41 пациенту одномоментно выполнено пластическое закрытие раны. У 28 пациентов оперативное лечение было двухэтапным: во время первого выполнялась санация раны путем проведения

сеанса ультразвукового дебридмента, во время повторного — еще один сеанс ультразвукового дебридмента с одномоментным пластическим закрытием раневого дефекта.

Пациентам выполнялись некрэктомии, ультразвуковой дебридмент и пластическое закрытие ран с помощью различных методик, среди которых преобладали аутодермопластика и пластика местными тканями. Применение вышеуказанных способов оперативного лечения позволило добиться полной ликвидации раневых дефектов у 67 пациентов (90,54 % от общего числа пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства). У 9 (10,84 %) пациентов применялись различные варианты консервативного лечения, что привело к полному заживлению ран у 7 человек (77,77 % от общего числа пациентов, которым проводилась консервативная терапия). Данные методы применялись как самостоятельный вариант лечения ран, так и при подготовке ран к пластическому закрытию, при этом использовались перевязки с мазями на водорастворимой основе, аппли-

кации раневых покрытий и терапия контролируемым отрицательным давлением. Медиана длительности пребывания в стационаре составила 24 (18; 31) дня.

В день выписки из стационара все пациенты с сахарным диабетом 2 типа, получавшие временную инсулинотерапию, были переведены на сахароснижающую терапию оральными сахароснижающими препаратами в дозировках, соответствующих таковым в период до возникновения раневого дефекта либо скорректированных эндокринологом во время стационарного лечения пациента.

При проведении анализа различий между группами пациентов, которым проводили некрэктомию, ультразвуковой низкочастотный дебридмент и аутодермопластику как вариант закрытия раневого дефекта, выявлена тенденция к наличию статистически значимых различий по прандиальной концентрации глюкозы в капиллярной крови в день первого оперативного вмешательства. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Прандиальная концентрация глюкозы в капиллярной крови у пациентов с различными видами оперативных вмешательств

Операция	Глюкоза, ммоль/л	N	p
Некрэктомия (n = 5)	8,6 (6,0; 10,1)	4,564	0,098
Аутодермопластика (n = 41)	5,4 (4,6; 7,3)		
УЗ-дебридмент (n = 28)	6,1 (5,3; 8,0)		

Данные различия можно объяснить большим количеством некротизированных тканей в ране у пациентов, которым в дальнейшем предстояло выполнить некрэктомию, а значит, большей выраженностью воспаления в ране, что в конечном итоге привело к большей выработке цитокинов и гормонов стресса у пациентов данной группы по сравнению с пациентами, которым в дальнейшем выполняли ультразвуковой дебридмент (у этих пациентов было меньшее количество раневого детрита в ране, что не требовало выполнения механиче-

ской некрэктомии), и с пациентами, которым выполняли аутодермопластику во время первой операции (у данных пациентов раневая поверхность не имела макроскопических очагов некроза).

В группе пациентов, которым в дальнейшем проводили ультразвуковой дебридмент, выявлено статистически значимое ( $T = 113,0$ ;  $Z = 2,049$ ;  $p = 0,040$ ) повышение концентрации глюкозы в капиллярной крови в день поступления на временном отрезке с 8 до 12 ч. Результаты расчетов приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Динамика концентрации глюкозы в капиллярной крови при поступлении у пациентов, которым в дальнейшем проводили УЗ-дебридмент

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	8:00	12:00	16:00	20:00
Некрэктомия	7,7 (7,0; 8,0)	8,0 (7,2; 9,1)	8,4 (4,7; 10,8)	7,7 (6,6; 13,4)
Аутодермопластика	6,0 (4,5; 8,2)	6,5 (4,8; 9,2)	6,8 (5,2; 9,0)	6,6 (5,4; 8,7)
УЗ-дебридмент	6,3 (4,3; 9,1)	7,9 (5,4; 9,8)*	6,9 (5,6; 7,9)	7,7 (5,7; 9,8)

\* — Различия статистически значимы по сравнению со значением в 8:00 ( $p < 0,05$ )

Выявленная закономерность может быть связана со сменой сахароснижающей терапии в день госпитализации с приема оральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию.

В группе пациентов, которым проводили ультразвуковой дебридмент, на 3-й день после выполнения данного вмешательства выявлено статистически значимое ( $T = 107,5$ ;  $Z = 2,175$ ;

$p = 0,030$ ) повышение концентрации глюкозы в капиллярной крови на временном отрезке с

8 до 12 ч. Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика концентрации глюкозы в капиллярной крови у пациентов, которым проводили УЗ-дебридмент на 3-й день после выполнения вмешательства

Концентрация глюкозы, ммоль/л			
8:00	12:00	16:00	20:00
6,1 (4,9; 8,2)	7,0 (5,3; 8,7)*	6,8 (5,2; 9,4)	7,7 (5,4; 9,2)

\* — Различия статистически значимы по сравнению со значением в 8:00 ( $p < 0,05$ )

Данные изменения можно объяснить тем, что это было первое определение уровня гликемии у пациентов после оперативного вмешательства, во время которого выполнялось удаление поверхностных некрозов с помощью ультразвукового диссектора, в результате чего рана была лишена участков детрита, покрывавшего ранее ее дно и снижавшего болевую чувствительность; временной интервал забора капиллярной крови совпадает со временем выполнения перевязок, во время которых происходило воздействие на рану, что могло являться стрессовым фактором.

При проведении корреляционного анализа у пациентов, которым выполнялся ультразвуковой дебридмент для удаления поверхностных некрозов, выявлена обратная слабая статистически значимая взаимосвязь между дли-

тельностью пребывания в стационаре и прандиальной концентрацией глюкозы в капиллярной крови ( $r_s = -0,214$ ;  $p = 0,032$ ).

В группе пациентов, которым проводилась аутодермопластика, выявлено статистически значимое ( $T = 270,5$ ;  $Z = 2,073$ ;  $p = 0,038$ ) снижение концентрации глюкозы в капиллярной крови в день оперативного вмешательства на временном отрезке с 16 до 20 ч. Результаты расчетов представлены в таблице 4.

Предполагается, что изменение концентрации глюкозы в вечернее время в день оперативного вмешательства у пациентов, которым проводилась аутодермопластика, обусловлено невозможностью полноценного приема пищи в ближайшем послеоперационном периоде (пациент, как правило, пропускает прием пищи).

Таблица 4 — Динамика концентрации глюкозы в капиллярной крови в день оперативного вмешательства у пациентов с аутодермопластикой

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	8:00	12:00	16:00	20:00
Некрэктомия	8,6 (6,0; 10,1)	6,4 (6,0; 11,7)	6,8 (5,2; 9,6)	8,3 (6,7; 9,8)
Аутодермопластика	5,4 (4,6; 7,3)	7,1 (4,5; 8,8)	7,0 (5,4; 9,0)	5,5 (5,0; 8,3)*
УЗ-дебридмент	6,1 (5,3; 8,0)	5,2 (4,8; 8,4)	6,8 (4,7; 9,3)	6,1 (4,5; 7,0)

\* — Различия статистически значимы по сравнению со значением в 16:00 ( $p < 0,05$ )

В группе пациентов, которым проводилась аутодермопластика, выявлено статистически значимое ( $T = 187,0$ ;  $Z = 3,155$ ;  $p = 0,002$ ) повышение

концентрации глюкозы в капиллярной крови в день выписки на временном отрезке с 8 до 12 ч. Результаты расчетов приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Динамика концентрации глюкозы в капиллярной крови в день выписки у пациентов с аутодермопластикой

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	8:00	12:00	16:00	20:00
Некрэктомия	7,2 (6,8; 10,6)	10,3 (8,2; 11,2)	6,0 (5,7; 10,9)	7,0 (6,9; 13,9)
Аутодермопластика	5,5 (4,5; 7,2)	6,5 (5,2; 8,6)*	6,8 (5,9; 8,5)	6,0 (5,2; 8,8)
УЗ-дебридмент	6,1 (5,0; 7,8)	7,3 (5,0; 9,4)	6,8 (5,6; 9,1)	6,5 (4,8; 8,0)

\* — Различия статистически значимы по сравнению со значением в 8:00 ( $p < 0,05$ )

Возможно, данные отличия можно объяснить сменой в день выписки схемы сахароснижающей терапии с инсулинотерапии на прием оральных сахароснижающих препаратов.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов, которым была выполнена аутодермопластика, обнаружена обратная слабая статистически значимая взаимосвязь меж-

ду длительностью пребывания в стационаре и прандиальной концентрацией глюкозы в капиллярной крови ( $r_s = -0,168$ ;  $p = 0,031$ ).

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов, которым проводилось консервативное лечение (пациенты с поверхностными, самостоятельно заживающими ожогами), выявлена обратная слабая статистически значимая взаимосвязь между длительностью пребывания в стационаре и прандиальной концентрацией глюкозы в капиллярной крови ( $r_s = -0,174$ ;  $p = 0,019$ ).

Не отмечено статистически значимых различий в динамике прандиальной и постпрандиальной концентраций глюкозы между группами пациентов, имевших морфологически сходные локальные раневые дефекты различных сроков давности.

Таким образом, у пациентов с небольшим объемом некротизированных тканей в ране или их отсутствием прослеживается обратная взаимосвязь между длительностью пребывания в стационаре и прандиальной концентрацией глюкозы в капиллярной крови. У пациентов со значительным объемом раневого детрита такой взаимосвязи не выявлено.

Полученные результаты можно объяснить тем, что наличие в ране значительного количества некротизированных тканей может являться причиной развития воспалительной реакции, что, в свою очередь, приводит к синтезу избыточного количества цитокинов и гормонов стресса, которые блокируют инсулинзависимый транспортер глюкозы в клетки, а также нарушают работу гипоталамуса, что в конечном итоге вызывает центральную дисрегуляцию метаболизма глюкозы на продолжительный срок [14].

#### Заключение

1. Применение методик оперативного лечения и консервативной терапии локальных ран с небольшим количеством раневого детрита либо его отсутствием у пациентов с сахарным диабетом приводит к снижению прандиальной концентрации глюкозы в капиллярной крови после заживления раневого дефекта.

2. Некротизированные ткани в области локального раневого дефекта у пациентов с на-

рушением углеводного обмена являются источником воспаления и причиной персистирующей гипергликемии у данной группы пациентов.

3. Наличие значительного объема некротизированных тканей в области раневого дефекта у пациентов с сахарным диабетом является неблагоприятным фактором в отношении медикаментозной компенсации углеводного обмена.

4. Для коррекции углеводного обмена у пациентов с локальными раневыми дефектами и сахарным диабетом необходима не только полноценная медикаментозная терапия нарушений углеводного обмена, но и применение всего спектра методик санации ран.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сунцов, Ю. И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа / Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. — 2012. — № 1. — С. 6–10.
2. World Health Organisation: «The World Health Report 1998. Life in 21st Century — a Vision for ALL». — Geneva: World Health Organisation, 1998.
3. Чур, Н. Н. Лечение больных с синдромом диабетической стопы / Н. Н. Чур // Здоровоохранение. — 1998. — № 3. — С. 8–11.
4. Абаев, Ю. К. Сахарный диабет и раневое заживление / Ю. К. Абаев // Медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 107–118.
5. Drachman, R. H. Studies of the effect of experimental nonketonic diabetes mellitus on antibacterial defense — I demonstration of a defect in phagocytosis / R. H. Drachman, R. K. Root, W. B. Wood // J. Exp. Med. — 1966. — Vol. 124. — P. 227–236.
6. Siperstein, M. D. Diabetic microangiopathy / M. D. Siperstein // West J. Med. — 1974. — Vol. 121. — P. 404–416.
7. Villie, D. B. Effect of glucose and insulin on collagen secretion by human skin fibroblasts in vitro / D. B. Villie, M. L. Powers // Nature. — 1977. — Vol. 268. — P. 156–162.
8. Drug treatment of type 2 diabetes / A. Tielmans [et al.] // Presse Med. — 2007. — Vol. 36. — P. 269–278.
9. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes / E. A. Nyenwe [et al.] // Metab. Clin. and Experim. — 2011. — Vol. 60. — P. 1–23.
10. Аметов, М. Е. Роль Мильгаммы комpositum в лечении диабетической полинейропатии / А. С. Аметов, Е. В. Карпова // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 23. — С. 1437–1440.
11. Рубанов, Л. Н. Клинико-лабораторное подтверждение эффективности использования ультразвукового дебридмента хронической раны в процессе подготовки пациентов к аутодермопластике / Л. Н. Рубанов, Ю. И. Ярец, З. А. Дундаров // Новосты хирургии. — 2012. — Т. 20, № 5. — С. 70–76.
12. Клыпа, Т. В. Гипергликемия критических состояний / Т. В. Клыпа, М. С. Орехова, Л. И. Заброева // Сахарный диабет. — 2015. — № 1. — С. 33–41.
13. Почепень, О. Н. Профилактика и интенсивная терапия полиорганной недостаточности у больных с тяжелой термической травмой / О. Н. Почепень. — Минск: БелМАПО, 2006. — 50 с.
14. Pitas, A. G. Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. G. Pitas, R. D. S. J. Lau // Journal of parenteral and enteral nutrition. — 2006. — Vol. 30(2). — P. 164–172.

Поступила 18.07.2016

УДК 616.75-007.17-07

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧИЙ В ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ УЧАСТКОВ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНОЙ, ЗАДНЕЙ ДЛИННОЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ И КРЕСТЦОВО-БУГОРНОЙ СВЯЗОК

А. М. Юрковский, И. В. Назаренко, С. Л. Ачинович

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель:** определить выраженность возраст-зависимых дистрофических изменений на различных участках подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок.

**Материал исследования.** Изучены подвздошно-поясничные и задние длинные крестцово-подвздошные связки от 81 трупа: 39 мужчин (средний возраст  $62,6 \pm 8,8$  года) и 20 женщин (средний возраст  $58,0 \pm 11,8$  года), а также крестцово-бугорные связки от 15 трупов мужчин (средний возраст —  $69,2 \pm 5,8$  года) и 10 — женщин (средний возраст —  $57,8 \pm 11,9$  года).

**Результаты.** Выявлено наличие статистически значимых различий между показателями, характеризующими выраженность дистрофических изменений в центральных и периферических участках (то есть на участках, соприкасающихся с энтезами) подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок. Отмечена тесная взаимосвязь между возрастом и выраженностью дистрофических изменений на различных участках подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок.

**Заключение.** Дистрофические изменения в подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связках развиваются в различных отделах неравномерно: ранние и более выраженные изменения возникают в зонах, соприкасающихся с энтезами; ассоциированные с возрастом дистрофические изменения подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок тесно взаимосвязаны, а потому любые изменения, нарушающие это правило, (например, появление асимметричных по выраженности или локализации изменений) уместно рассматривать в качестве потенциального патоморфологического субстрата синдрома боли в нижней части спины.

**Ключевые слова:** гистопатологические изменения, подвздошно-поясничная связка, задние длинные крестцово-подвздошные связки, крестцово-бугорные связки.

## THE DIAGNOSTIC VALUE OF DIFFERENCES IN THE INTENSITY OF DYSTROPHIC CHANGES OF CENTRAL AND PERIPHERIC AREAS OF ILIOLUMBAR, LONG DORSAL, SACROILIAC AND SACROTUBEROUS LIGAMENTS

A. M. Yurkovskiy, I. V. Nazarenko, S. L. Achinovich

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Oncological Clinic

**Objective:** to determine the intensity of age-related dystrophic changes in different areas of iliolumbar, long dorsal sacroiliac ligament, and sacrotuberous ligaments.

**Materials.** We have studied iliolumbar and long dorsal sacroiliac ligaments of 81 corpses: 39 men (the average age was  $62.6 \pm 8.8$ ) and 20 women (the average age was  $58.0 \pm 11.8$ ) and sacrotuberous ligaments of 15 male corpses (the average age was  $69.2 \pm 5.8$ ) and 10 women (the average age was  $57.8 \pm 11.9$ ).

**Results.** We have revealed statistically significant differences between the parameters characterizing the intensity of dystrophic changes in the central and peripheral areas (i.e. in the areas adjacent to enthesitis) of iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments. There was a strong relation between the age and intensity of dystrophic changes in various areas of iliolumbar, long dorsal sacroiliac, and sacrotuberous ligaments.

**Conclusion.** Dystrophic changes in the iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments develop unevenly in different parts (earlier and more pronounced changes appear in the areas adjacent to enthesitis); age-related dystrophic changes of iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments are closely linked, and therefore any changes that break this rule (for example, the emergence of asymmetrical expression or localization changes) are appropriate to consider as a potential pathological substrate of the lower back pain.

**Key words:** histopathological changes, iliolumbar ligament, long dorsal sacroiliac ligament, sacrotuberous ligament.

### Введение

Под синдромом боли в нижней части спины (СБНС) понимают боль, локализирующуюся между нижней границей XII пары ребер и ягодичными складками [1]. Возникновение СБНС связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [2, 3]. Структурами, потенциально способными (в случае их повреждения) инициировать СБНС, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника, в частности, подвздошно-поясничные (ППС), задние крестцово-подвздошные (ЗДКПС) и крестцово-бугорные связки (КБС) [2–4].

Риск повреждения указанных связок зависит от выраженности имеющихся в них на мо-

мент перегрузки дистрофических изменений [2–7]. Отсюда и необходимость в своевременном выявлении дистрофических изменений и их адекватной интерпретации.

Ранее уже был предпринят ряд шагов, направленных на решение указанной проблемы: определена сила взаимосвязи между возрастом и выраженностью дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС; определены средние значения показателей, характеризующих выраженность дистрофических изменений в конкретные возрастные периоды для ППС, ЗДКПС и КБС; оценено влияние избыточной массы тела на выраженность дистрофических изменений; определен характер сонографического паттерна при определенных параметрах шкалы, характе-

ризующей выраженность дистрофических изменений (Bonar) [6–8]. Однако непроработанным остался вопрос о возможных различиях гистопатологического паттерна (и как следствие, сонографического паттерна) на разных участках одной и той же связки в различные возрастные периоды.

**Цель исследования**

Определить степень выраженности ассоциированных с возрастом дистрофических изменений на различных, за исключением энтезов, участках подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок, а также оценить степень взаимосвязи данных изменений с возрастом.

**Материал и методы**

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных морфологических исследований *in vitro*. Для этого на первом этапе была выполнена аутопсия: ППС, ЗДКПС — от 52 мужчин (средний возраст  $62,6 \pm 8,8$  года) и 29 женщин (средний возраст  $58 \pm 11,8$  года), а также КБС — от 15 мужчин (средний возраст —  $69,2 \pm 5,8$  года) и 10 женщин (средний возраст —  $57,8 \pm 11,9$  года).

На втором этапе производилось приготовление гистологических препаратов, при этом материал брался из средних латеральных третей связок: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином. Кроме того, проводилась ШИК-реакция и окраска по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете на большом увеличении ( $\times 400$ ).

Оценка патогистологических изменений проводилась в баллах по шкале Bonar по следующим критериям: оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализи-

руется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной цитоплазмой и формирующимися углублениями); оценка межучточного вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межучточного вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с незаметным прокрашиванием волокон коллагена); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — четкая дифференцировка волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межучточного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до 1 в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более чем 2 в 10 полях зрения).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладного программного обеспечения IBM SPSS «Statistics», 20.0. Для оценки взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена; для сравнения коллатеральных связок — U-тест Манна — Уитни; для сравнения выраженности дистрофических изменений сопредельных участков связок — тест Вилкоксона; для сравнения выраженности дистрофических изменений связок у мужчин и женщин — тест Колмогорова-Смирнова.

**Результаты и обсуждение**

Гистологические признаки дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС разной степени выраженности были выявлены во всех образцах. При этом статистически значимых различий между контралатеральными связками выявлено не было ( $p < 0,05$ ; U-Test). Итоговые оценки, характеризующие выраженность дистрофических изменений, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительные данные по критерию «выраженность дистрофических изменений» с различных участков ППС, ЗДКПС и КБС

Исследованный материал	Итоговая оценка по шкале Bonar				p-level		Соотношение оценок по Bonar (периферическая/средняя часть)	
	средняя часть связки		смежная с энтезом часть связки					
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
ППС (n = 162)	$7,4 \pm 1,37$	$7,1 \pm 1,5$	$8,4 \pm 1,0$	$8,1 \pm 1,4$	$< 0,001$	$< 0,001$	1:1,13	1:1,14
ЗДКПС (n = 162)	$6,9 \pm 1,4$	$6,8 \pm 1,7$	$7,8 \pm 1,2$	$7,7 \pm 1,6$	$< 0,001$	$< 0,001$	1:1,13	1:1,13
КБС (n = 50)	$7,0 \pm 0,8$	$6,0 \pm 1,0$	$8,0 \pm 0,6$	$7,0 \pm 1,0$	$< 0,007$	$< 0,04$	1:1,14	1:1,16

Как следует из данных таблицы 1, различия в степени выраженности дистрофических изменений между средней частью связки и

участком, сопредельным с энтезом, были статистически значимыми как у мужчин, так и у женщин. При этом каких-либо гендерных раз-

личий при сопоставлении средних и периферических частей ППС, ЗДКПС и КБС выявлено не было ( $p > 0,1$ ). Также не было выявлено и статистически значимых различий между выраженностью дистрофических изменений сопоставимых участков коллатеральных связок ( $p > 0,05$ ). При статистически значимой разни-

це в величине показателей, отражающих степень выраженности дистрофических изменений на различных участках связок, коэффициенты, характеризующие силу взаимосвязи между возрастом и итоговой оценкой по шкале Bonar, оказались практически одинаковыми (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка взаимосвязи показателей, характеризующих выраженность дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС с возрастом (с учетом локализации изменений и гендерной принадлежности материала)

Исследованный материал		Коэффициент корреляции (Spearman's rho)	
		м	ж
ППС (n = 162)	Средняя часть связки	R = 0,7 (p < 0,001)	R = 0,83 (p < 0,001)
	Латеральная часть связки	R = 0,7 (p < 0,001)	R = 0,89 (p < 0,001)
ЗКПС (n = 162)	Средняя часть связки	R = 0,7 (p < 0,001)	R = 0,9 (p < 0,001)
	Проксимальная часть связки	R = 0,73 (p = 0,002)	R = 0,9 (p = 0,001)
КБС (n = 50)	Средняя часть связки	R = 0,7 (p < 0,001)	R = 0,86 (p = 0,001)
	Дистальная часть связки	R = 0,73 (p = 0,002)	R = 0,9 (p < 0,001)

Возможно, что большая (на 13–16 %) выраженность дистрофических изменений на участках, сопредельных с энтезами (таблица 1), обусловлена эффектом суммации ассоциированных с возрастом дистрофических изменений и изменений, вызванных функциональной перегрузкой ППС, ЗДКПС и КБС. В практическом плане это означает, что дистрофические изменения чаще, видимо, ранее всего будут обнаруживаться в зонах, сопредельных с энтезами.

Как известно, ППС, ЗДКПС и КБС тесно связаны функционально: речь идет об их участии в обеспечении стабильности пояснично-крестцового перехода, а также крестцово-подвздошного сочленения [9, 10]. Следовательно, была оценена сила взаимосвязи дист-

рофических изменений, возникающих в описанных структурах (таблица 3).

Как следует из приведенных в таблице 3 данных, имеется тесная взаимосвязь между выраженностью дистрофических изменений в ППС, ЗДКПС и КБС и возрастом. А это означает, что наличие ассоциированных с возрастом дистрофических изменений в одних связках будет подразумевать и наличие близких по выраженности изменений в других. Естественно, что в этой ситуации любые изменения, нарушающие данную закономерность (например, появление асимметричных по выраженности или локализации изменений), должны будут рассматриваться как возможная (непосредственная либо косвенная) причина СБНС.

Таблица 3 — Взаимосвязь показателей, отражающих выраженность дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС (Spearman's rho,  $p < 0,05$ )

Исследованный материал	Пол	ППС				ЗДКПС				КБС			
		сред. часть		лат. часть		сред. часть		прокс. часть		сред. часть		лат. часть	
		м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
ППС (n = 162)	Средн. часть	—	—	0,96	0,98	0,9	0,95	0,9	0,94	0,6	0,9	0,5	0,9
	Латер. часть	0,96	0,98	—	—	0,9	0,94	0,9	0,95	0,6	0,9	0,6	0,9
ЗКПС (n = 162)	Средн. часть	0,9	0,95	0,9	0,94	—	—	0,98	0,99	0,7	0,9	0,7	0,9
	Прокс. часть	0,9	0,94	0,9	0,95	0,98	0,99	—	—	0,7	0,9	0,7	0,9
КБС (n = 50)	Средн. часть	0,6	0,9	0,6	0,9	0,74	0,88	0,74	0,9	—	—	0,9	0,9
	Дист. часть	0,5	0,9	0,6	0,9	0,7	0,9	0,7	0,9	0,9	0,9	—	—

Такой подход выглядит вполне оправданным, поскольку даже незначительные (одномоментные либо возникшие в результате кумулятивной микротравмы) повреждения связок могут привести к повреждению механорецепторов и, как следствие, к нарушению двигательного стереотипа и перегрузке структурных элементов позвоночных двигательных сегментов и СБНС [2].

**Выводы**

Дистрофические изменения в ППС, ЗДКПС и КБС развиваются в различных отделах неравномерно: ранние и более выраженные изменения следует ожидать в зонах, сопредельных с энтезами.

Ассоциированные с возрастом дистрофические изменения ППС, ЗДКПС и КБС тесно

взаимосвязаны, а потому любые изменения, нарушающие данное правило (например, появление асимметричных по выраженности или локализации изменений), следует рассматривать как возможный патоморфологический субстрат СБНС.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies / С. Е. Dionne [et al.] // Spine. — 2008. — Vol. 33, № 1. — P. 95–103.
2. Panjabi, M. M. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction / М. М. Panjabi // Eur. Spine J. — 2006. — Vol. 15. — P. 668–676.
3. Ombreg, L. System of orthopaedic medicine / L. Ombregt. — 2013. — Edinburgh: Churchill Livingstone. — P. 473–481.
4. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 4. — P. 27–32.
5. Юрковский, А. М. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in

vitro) / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, А. И. Кушнеров // Военная медицина. — 2014. — № 4. — С. 66–69.

6. Михайлов, А. Н. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro) / А. Н. Михайлов, А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович // Известия НАН Беларуси (серия медицинских наук). — 2014. — № 4. — С. 9–13.

7. Юрковский, А. М. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro) / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3. — С. 33–37.

8. Юрковский, А. М. Есть ли взаимосвязь между выраженностью дистрофических подвздошно-поясничной и задней длинной крестцово-подвздошной связки и индексом массы тела / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 3. — С. 68–72.

9. Юрковский, А. М. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 4. — С. 84–89.

10. Юрковский, А. М. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, В. Я. Латышева // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 4. — С. 67–72.

Поступила 17.10.2016

УДК 616-002.5-08:615.2

### МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕВЕДЕННЫХ НА ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

М. А. Юденко, Д. Ю. Рузанов, С. В. Гопоняко, А. А. Холявкин, И. В. Буйневич

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая туберкулезная больница

**Цель:** оценить результаты клинического мониторинга лекарственно устойчивого туберкулеза у пациентов, переведенных на паллиативное лечение.

**Материал и методы.** Изучены клинические данные и результаты мониторинга лекарственно устойчивого туберкулеза у 165 пациентов, переведенных на паллиативное лечение.

**Результаты.** Отмечено преобладание клинических форм с подострым течением и вторичной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза, в течение первых 12–18 месяцев наблюдения у абациллованных пациентов возобновление бактериовыделения, как правило, не происходит.

**Заключение.** Анализ результатов мониторинга позволит оптимизировать стандарты ведения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом, переведенных на паллиативное лечение.

**Ключевые слова:** лекарственно устойчивый туберкулез, паллиативное лечение.

### MONITORING OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN PALLIATIVE CARE PATIENTS

M. A. Yudenko, D. Yu. Ruzanov, S. V. Goponyako, A. A. Kholiavkin, I. V. Buinevich

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Tuberculosis Hospital

**Objective:** to assess the results of clinical monitoring of drug-resistant tuberculosis in palliative care patients.

**Material and methods.** We have analyzed the clinical data and results of the monitoring of drug resistant tuberculosis in 165 patients who were changed to palliative treatment.

**Results.** Clinical forms with subacute course and secondary drug resistance of tuberculosis mycobacterium were found to predominate, within the first 12–18 months of the observation of palliative care patients as a rule no bacterioexcretion was detected.

**Conclusion.** The analysis of the monitoring results will make it possible to optimize standards of management of patients with drug resistant tuberculosis who are changed to palliative care.

**Key words:** drug resistant tuberculosis, palliative care.

#### Введение

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (к изониазиду

и рифампицину) в настоящее время является глобальной проблемой (МЛУ-ТБ). По оценкам ВОЗ, на глобальном уровне МЛУ-ТБ составля-

ет около 3,3 % от числа новых случаев и 20 % от числа ранее леченных пациентов, причем у 9,7 % пациентов с МЛУ-ТБ определяется также устойчивость микобактерии туберкулеза (МБТ) к нескольким противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) резервного ряда — респираторными фторхинолонами и амикацину/канамицину/капреомицину, то есть широчайшая лекарственная устойчивость (ШЛУ). Согласно данным ВОЗ, только 50 % пациентов с МЛУ-ТБ проходят успешное лечение. В Республике Беларусь первичная МЛУ определяется у 34 % впервые заболевших туберкулезом легких, это самый высокий уровень в мире, ШЛУ определяется практически у 4 % пациентов из числа новых случаев. Среди ранее леченных пациентов вторичная приобретенная МЛУ возбудителя определяется в 69 % случаев. Показатель успешности лечения МЛУ-ТБ в Республике Беларусь в 2015 г. составил 54 % при объеме когорты более 2500 случаев [1, 2].

До настоящего времени арсенал ПТЛС, доступный для применения в практической медицине, остается ограниченным. Амплификация лекарственной устойчивости МБТ в процессе лечения увеличивает вероятность неудачи. Назначение комбинации достаточно токсичных ПТЛС на длительный срок нередко приводит к возникновению у пациентов побочных эффектов. Сочетание резистентности МБТ с плохой переносимостью лечения при ограниченном выборе ПТЛС нередко делает невозможным подбор эффективной комбинации химиотерапии. Это вынуждает переводить пациентов на паллиативное лечение [3, 4].

ВОЗ отмечает, что обеспечение паллиативного ухода с целью максимально возможного улучшения качества жизни пациентов с некурабельными формами М/ШЛУ-ТБ должно являться обязательным компонентом национальных программ по борьбе с туберкулезом. Другой стороной проблемы является необходимость длительной изоляции пациентов с бактериовыделением, без чего невозможно ожидать положительной эпидемической динамики. Потребность совершенствования подхода к паллиативному лечению диктует необходимость тщательно изучить результаты мониторинга заболевания у данных пациентов [1].

При невозможности воздействовать на МБТ течение туберкулеза становится таким же, как во время, предшествовавшее появлению ПТЛС. Известно, что до начала применения химиотерапии выживаемость пациентов с туберкулезом оценивалась в 50 %, в 25 % случаев болезнь приобретала хроническое течение, и продолжительность жизни составляла десятки лет. Особенности М/ШЛУ-ТБ требуют внимательного изучения, так как не исключено выявление законо-

мерностей, связанных с приобретением микобактерией наряду с лекарственной резистентностью и некоторых других качеств, сказывающихся на клиническом течении заболевания.

С 2014 г. в Гомельской области с целью достижения наиболее эффективного контроля над эпидситуацией в государственный регистр «Туберкулез» включены пациенты, переведенные на паллиативное лечение. Имеющаяся на данный момент информация позволяет проанализировать некоторые результаты мониторинга лекарственно устойчивого туберкулеза у данной категории пациентов.

#### **Цель исследования**

Изучить причины перевода пациентов с М/ШЛУ-ТБ на паллиативное лечение, особенности клинического течения заболевания и результаты клинического мониторинга в первые 12–18 месяцев наблюдения.

#### **Материал и методы**

В исследование были включены все пациенты Гомельской области, состоящие на диспансерном учете с М/ШЛУ-ТБ, которые были переведены на паллиативное лечение в 2014–2015 гг., всего 168 пациентов (141 мужчина и 27 женщин). Первичная М/ШЛУ была определена у 14 пациентов, вторичная — у 154 пациентов. ВИЧ-позитивный статус имели 45 пациентов исследуемой группы, ВИЧ-негативный — 123 пациента. Среди мужчин минимальный возраст составил 19 лет, максимальный — 76 лет, средний возраст мужчин —  $44,9 \pm 10,3$  года. Среди женщин минимальный возраст составил 26 лет, максимальный — 89 лет, средний возраст женщин —  $38,8 \pm 7,2$  года. Были изучены некоторые социальные характеристики (гендерно-возрастное распределение, проживание в городской/сельской местности, стойкая утрата трудоспособности, занятость пациентов трудоспособного возраста). Был проанализирован спектр лекарственной устойчивости МБТ на момент перевода пациентов на паллиативное лечение (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и возможность подбора индивидуальной схемы ПТЛС, изучены клинические данные: клинкорентгенологическая форма туберкулеза легких, наличие бактериовыделения, определяемого микроскопическим и культуральными методами, количество предшествовавших курсов химиотерапии, причины отмены ПТЛС, данные клинического мониторинга в течение 12–18 месяцев.

При проведении исследования использованы данные государственного регистра «Туберкулез», проанализированы медицинские карты стационарных и амбулаторных пациентов, а также карты лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом. Обработка результатов проведена при помощи программы «Statistica», 6.0, использованы стандартные ме-

тоды описательной статистики (вычисление среднего значения и его стандартной ошибки, стандартного отклонения, 95 % доверительного интервала — ДИ). Для оценки значимости различий использовали t-критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди пациентов, переведенных на паллиативное лечение, значительно преобладали мужчины, их доля составила 83,9 % (95 % ДИ 77,4–89,1), что статистически достоверно выше, чем доля мужчин от общего числа пациентов с туберкулезом легких, состоящих на диспансерном учете ( $p < 0,05$ ). Доля женщин составила, соответственно, 16,1 % (95 % ДИ 10,8–22,5). Достоверно чаще, чем в целом ( $p < 0,05$ ), пациенты мужского пола относились к возрастной группе 45–54 лет — 65,3 % (95 % ДИ 56,7–73,0). Женщины достоверно чаще относились к группе 35–44 лет ( $p < 0,05$ ).

подавляющее число пациентов — 92,2 % (95 % ДИ 86,4–96) мужчин и 88,9 % (95 % ДИ 70,8–97,6) женщин были трудоспособного возраста, при этом лишь 5,2 % (95 % ДИ 2,2–9,9) относились к числу работающих. Из общего числа 26,7 % (95 % ДИ 20,2–34,7) пациентов были признаны стойко утратившими трудоспособность, из них у 68,8 % (95 % ДИ 50,3–81,8) была определена 2-я группа инвалидности, у 31,2 % (95 % ДИ 18,1–46,6) — 3-я группа инвалидности. Доля городских жителей составила 51,7 % (95 % ДИ 43,9–59,5), сельских жителей — 48,3 % (95 % ДИ 40,4–56).

Доля пациентов с первичной лекарственной устойчивостью МБТ составила 8,3 % (95 % ДИ 4,6–13,6), со вторичной — 91,7 % (95 % ДИ 86,4–95,4). Из числа пациентов с первичной лекарственной устойчивостью у 16,6 % (95 % ДИ 20,8–48,1) изначально определялась ШЛУ, в связи с чем назначение эффективной комбинации ПТЛС было невозможным. У остальных 83,3 % (95 % ДИ 51,5–97,9) пациентов определялась или МЛУ (5 случаев), или пре-ШЛУ (также 5 случаев) и имелась возможность подбора индивидуальной схемы лечения. Причиной перевода на паллиативное лечение у 8 из

этих пациентов являлся отказ от приема ПТЛС, у 2 пациентов, возраст которых составлял 68 и 76 лет — наличие медицинских противопоказаний к назначению химиотерапии, то есть тяжелые сопутствующие заболевания.

Из группы со вторичной лекарственной устойчивостью 6 пациентов, что составило 3,9 % (95 % ДИ 1,4–8,2), были переведены на паллиативное лечение вскоре после выявления у них рецидива туберкулеза легких и определения вторичной М/ШЛУ возбудителя, лечение резервными ПТЛС по ряду причин им не назначалось. У 2 пациентов подбор эффективной схемы лечения оказался невозможным в связи с ШЛУ. У 4 пациентов имелась возможность подбора индивидуальной схемы химиотерапии с учетом теста лекарственной чувствительности МБТ (у 3 пациентов определялась МЛУ, у 1 — пре-ШЛУ), из их числа у 3 причиной перевода на паллиативное лечение послужил отказ от приема ПТЛС и 1 пациенту в возрасте 85 лет назначению химиотерапии препятствовало наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Остальные 148 пациентов (95 % ДИ 91,7–98,5) со вторичной лекарственной устойчивостью до момента перевода на паллиативное лечение получили курс химиотерапии той или иной продолжительности. Из их числа 35,1 % (95 % ДИ 28,7–44,7) пациентов были переведены на паллиативное лечение после одного неэффективного курса ПТЛС, 36,4 % (95 % ДИ 28,7–44,7) — после повторного неэффективного курса (дважды была зафиксирована неудача в лечении), 23,6 % (95 % ДИ 17,0–31,3) — после отрыва от лечения, кроме этого 4,7 % (95 % ДИ 1,9–9,5) пациентов относились к категории «другие» (прибывшие и пр.). Следует отметить, что у всех пациентов на фоне предшествовавших переводу на паллиативное лечение курсов химиотерапии имела место амплификация лекарственной устойчивости МБТ.

На момент перевода на паллиативное лечение из числа пациентов со вторичной М/ШЛУ у 42,5 % (95 % ДИ 34,2–54,1) сохранялась возможность подбора индивидуальной схемы ПТЛС (таблица 1).

Таблица 1 — Возможность подбора индивидуальной схемы лечения на момент перевода на паллиативное лечение по результатам тестов лекарственной устойчивости.

Возможность подбора индивидуальной схемы ПТЛС на момент перевода на паллиативное лечение	После одного неэффективного курса ХТ, % (n = 52)	После повторного неэффективного курса ХТ, % (n = 54)	По причине отрыва, % (n = 35)
Всего пациентов (n = 141)			
Подбор схемы на момент перевода на паллиативное лечение возможен	38,5 (95 % ДИ 25,3–50,9)	31,5 (95 % ДИ 19,5–45,5)	65,7 (95 % ДИ 47,7–80,8)
Подбор схемы на момент перевода на паллиативное лечение невозможен в связи с ШЛУ (HRFqAk/K/Cm)	61,5 (95 % ДИ 47–74,6)	68,5 (95 % ДИ 37–54)	34,3 (95 % ДИ 19,1–52,2)

Лишь у 3 пациентов со вторичной лекарственной устойчивостью продолжение лечения оказалось невозможным в связи с развитием некупируемых токсических эффектов ПТЛС (2 случая) или наличием тяжелых сопутствующих заболеваний (1 случай), в связи с чем они были переведены на паллиативное лечение после первого неэффективного курса химиотерапии. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов со вторичной МЛУ и прешЛУ причиной перевода на паллиативное лечение являлся отказ от приема ПТЛС.

Следует отметить, что в клинической структуре заболевания (на момент перевода на паллиативное лечение) значительно преобладали формы с подострым течением, для которых не характерно наличие сформированных фиброзных изменений, препятствующих излечению, инфильтративный туберкулез составил 64,3 % (95 % ДИ 56,5–71,5), диссеминированный туберкулез — 16,7 % (95 % ДИ 11,3–23,1), другие формы — 5,4 % (95 % ДИ 2,4–9,9). Из числа этих пациентов у 55,2 % сохранялась возможность подбора индивидуальной схемы лечения с учетом теста лекарственной чувствительности МБТ и не имелось тяжелых сопутствующих заболеваний, которые являлись бы противопоказанием к химиотерапии, причиной перевода на паллиативное лечение послужил отказ от приема ПТЛС. Пациенты с хроническими формами туберкулеза ( $n = 20$ ) составили только 11,9 % (95 % ДИ 7,4–17,7), у подавляющего большинства из них (19 из 20 пациентов) сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез, при этом возможность подбора индивидуальной схемы лечения сохранялась лишь у 2 пациентов. С учетом пациентов с хроническими формами МЛУ-ТБ возможность продолжения лечения сохранялась в 49,4 % (95 % ДИ 41,6–57,2) случаев.

У 3 пациентов в изучаемой группе туберкулез легких протекал в виде остро прогрессирующих форм (2 случая казеозной пневмонии, 1 — милиарный туберкулез легких), что составило 1,8 % (95 % ДИ 0,6–5,9). Оба пациента с казеозной пневмонией имели ВИЧ-негативный статус. У 1 из пациентов с казеозной пневмонией результатом интенсивной фазы лечения стала стабилизация процесса с негативизацией мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нильсену, результат посева мокроты на МБТ при этом оставался положительным. Лечение у этого пациента было прекращено в связи с отсутствием приверженности и отказом от приема ПТЛС. Результаты мониторинга показали, что через 6 месяцев у данного пациента бактериовыделение по данным бактериоскопии все также не определялось, но сохранялся положительный посев, через 12 месяцев бактериовыделение не

было выявлено ни методом бактериоскопии, ни посевом на МБТ. У второго пациента с казеозной пневмонией заболевание имело необратимо прогрессирующее течение и летальный исход. Пациент с милиарным туберкулезом имел ВИЧ-позитивный статус, заболевание также закончилось летальным исходом.

Доля ВИЧ-позитивных пациентов составила 26,8 % (95 % ДИ 20,2–34,1). Ни одна из форм ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВИЧ-ТБ) не была хронической, в остальном клиническая структура заболевания у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов статистически не отличалась ( $p < 0,05$ ).

На момент перевода на паллиативное лечение 32,1 % пациентов (95 % ДИ 25,1–39,7), частично получивших курс ПТЛС, были абациллированы по результатам бактериоскопии и посева (в том числе 1 случай с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, хронической формой). Из числа абациллированных пациентов 70,3 % (95 % ДИ 56,3–82,0) имели ВИЧ-негативный и 29,6 % (95 % ДИ 17,9–43,6) — ВИЧ-позитивный статус.

По результатам мониторинга возобновление бактериовыделения в течение 6 месяцев было выявлено у 5,5 % (95 % ДИ 1,1–15,3) пациентов (все с инфильтративным ТБ, ВИЧ-негативны), при этом в 3,7 % (95 % ДИ 0,4–1,2) случаев бактериовыделение определялось как методом бактериоскопии, так и методом посева, а в 1,8 % (95 % ДИ 0,04–9,8) — только методом посева. При очередном обследовании через 12 и 18 месяцев среди обследованных пациентов (49/54 и 10/54 % соответственно) новых случаев возобновления бактериовыделения выявлено не было, в том числе пациент со сформировавшейся хронической формой туберкулеза — фиброзно-кавернозным туберкулезом также оставался абациллярным.

Доля пациентов, у которых на момент перевода на паллиативное лечение бактериовыделение определялось только методом посева, составила 33,3 % (95 % ДИ 26,2–41,0), из них 67,8 % (95 % ДИ 54,0–79,7) имели ВИЧ-негативный статус, 32,1 % (95 % ДИ 20,2–45,9) — ВИЧ-позитивный. В результате мониторинга через 6 месяцев у 23,2 % (95 % ДИ 12,9–45,9) пациентов данной подгруппы мазок мокроты вновь стал положительным, при этом доля таких пациентов через 12 месяцев практически не изменилась. Сроки возобновления бактериовыделения у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов статистически не различались ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что имели место случаи отсутствия своевременного контрольного обследования через 6 и 12 месяцев, у 7,1 % (95 % ДИ 3,7–12,1) пациентов результаты мониторинга оставались неизвестными.

По итогам наблюдения в первые 12–18 месяцев доля пациентов, умерших от туберкулеза, составила 9,5 % (95 % ДИ 5,5–15,0). Кроме этого у 2,3 % (95 % ДИ 0,6–5,9) причиной смерти стала ВИЧ-инфекция, что составило 8,8 % (95 % ДИ 2,4–12,2) от числа пациентов с ВИЧ-ТБ. Уровень летальности у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов статистически не различался ( $p > 0,05$ ).

#### **Заключение**

Наличие значительного количества пациентов с М/ШЛУ-ТБ, переведенных на паллиативное лечение, диктует необходимость тщательного изучения результатов мониторинга заболевания с целью оптимизации стандартов ведения данной категории пациентов.

#### **Выводы**

1. Среди пациентов с М/ШЛУ-ТБ, переведенных на паллиативное лечение, значительно преобладают мужчины трудоспособного возраста, их доля достоверно выше, чем доля мужчин от общего числа пациентов, страдающих туберкулезом легких ( $p < 0,05$ ).

2. У подавляющего большинства пациентов, переведенных на паллиативное лечение, лекарственная устойчивость МБТ является вторичной, причем спектр резистентности расширяется в процессе неэффективных курсов лечения.

3. Практически у половины пациентов — у 49,4 % (95 % ДИ 41,6–57,2) на момент перевода на паллиативное лечение сохраняется возможность подбора индивидуальной схемы ПТЛС, а причиной прекращения химиотерапии является отсутствие приверженности лечению.

4. В структуре заболевания как у ВИЧ-негативных, так и у ВИЧ-позитивных пациентов, переведенных на паллиативное лечение, преобладают формы туберкулеза легких

с подострым течением — 86,3 % (95 % ДИ 80,1–91,1).

5. Из числа пациентов, абациллированных на момент перевода на паллиативное лечение, лишь у небольшой части — 5,5 % (95 % ДИ 1,1–15,3) возобновилось бактериовыделение в первые 12–18 месяцев наблюдения. При этом в случае сочетания отрицательного мазка мокроты с положительным посевом на МБТ массивность бактериовыделения возрастала уже в первые 6 месяцев почти у четверти пациентов, мазок мокроты также становился положительным.

Смертность от туберкулеза в первые 12–18 месяцев наблюдения у пациентов, переведенных на паллиативное лечение, составила 9,5 % (95 % ДИ 5,5–15,0), при этом уровень летальности у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов в первый год наблюдения статистически не различается ( $p > 0,05$ ).

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data [Electronic resource]: Global tuberculosis report 2015. — 20th edition. — Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1). — Date of access: 3.06.2016.

2. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ в Гомельской области, 2009–2010 гг. / А. А. Холявкин [и др.] // Современные проблемы диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза: Материалы международной научно-практической конференции «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути и решения», Минск, 10–11 окт. 2013 г. / ред. кол.: Г. Л. Гуревич (председатель) [и др.]. — 2013. — С. 195–198.

3. Оценка эффективности лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / В. Н. Бондаренко [и др.] // Актуальные проблемы туберкулеза: матер. 5 межрегиональной науч.-практ. и учеб.-метод. конф. с междунар. участием; под общ. ред. А. В. Асеева. — Тверь, 2016. — С. 50–56.

4. Бондаренко, В. Н. Характеристика первичной лекарственной устойчивости М. Tuberculosis у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Н. Бондаренко, И. В. Буйневич, А. А. Холявкин // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: матер. междунар. науч.-практ. конф. «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты», Гродно, 29–30 окт. 2015 г. / ред. кол.: Г. Л. Гуревич (председатель) [и др.]. — Гродно, 2015. — С. 81–82.

*Поступила 29.06.2016*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

**УДК 616.36-089:[616-001:678.743.41]-092.9**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЕЕ ЗАКРЫТИЯ РАЗЛИЧНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**В. В. Кудло, Н. И. Прокопчик, И. Г. Жук**

**Гродненский государственный медицинский университет**

**Цель:** оценить в эксперименте морфологические изменения, происходящие после закрытия раны печени сальником и фрагментом синтетического материала фторопласта-4.

**Материал и методы.** В эксперименте на белых крысах проводилось моделирование краевой резекции печени. В зависимости от материала, используемого для пластического закрытия раневой поверхности, подопытные животные были разделены на две группы (сравнительная и экспериментальная): в 1-й группе использовалась прядь сальника на сосудистой ножке, во 2-й — фрагмент фторопласта-4. После выведения крыс из эксперимента оценивались макроскопические изменения в брюшной полости, производился забор

участка зоны операции для изготовления гистологических препаратов и изучения с помощью световой микроскопии. Проводились морфометрические исследования со статистической обработкой полученных данных.

**Результаты.** При использовании большого сальника в поздние сроки после операции определяется спаечный процесс в пределах области резекции, наличие под сальником вновь образованной капсулы печени и отсутствие признаков воспаления. На микроскопическом уровне ключевой особенностью применения фторопласта-4 является формирование соединительнотканной капсулы вокруг материала. Другая характерная черта его использования — наличие гигантских многоядерных клеток инородных тел на границе раздела «полимер-печень».

**Заключение.** Проведенное экспериментальное исследование свидетельствует о перспективности и морфологической обоснованности применения синтетического полимера фторопласта-4 в качестве альтернативного способа закрытия раневой поверхности печени после ее резекции.

**Ключевые слова:** рана печени, резекция, закрытие раны, сальник, фторопласт.

## THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE LIVER WOUND SURFACE AFTER ITS CLOSURE WITH VARIOUS MATERIALS IN EXPERIMENT

V. V. Kudlo, N. I. Prokopchuk, I. G. Zhuk

Grodno State Medical University

**Objective:** to study the morphological changes occurring after closure of the liver wound with omentum and fragment of the synthetic material fluoroplastis-4 in experiment.

**Material and methods.** Modeling of the marginal resection of the liver was performed on white rats in experiment. Depending on the material used for the plastic closure of the wound surface, the experimental animals were divided into two groups (comparative and experimental): in the 1st group, a strand of omentum on the vascular pedicle was used, in the 2nd — a fragment of fluoroplastic-4. After the rats had been excluded from the experiment, the macroscopic changes in the abdominal cavity were evaluated and sampling from the surgery zone for the manufacture of histological preparations and study by means of light microscopy was done. Morphometric studies were carried out with the statistical processing of the received data.

**Results.** Using greater omentum in late terms after the operation we detect adhesions within the area of the resection, presence of newly formed capsules of the liver under the omentum and no signs of inflammation. At the microscopic level, the key feature of the use of fluoroplastic-4 is the formation of a connective tissue capsule around the material. Another characteristic feature of its use is presence of giant multinucleated cells of foreign bodies on the boundary «polymer-liver».

**Conclusion.** The experimental study demonstrates the viability and morphological substantiation of application of synthetic polymer fluoroplastic-4 as an alternative method of closure of the liver wound surface after resection.

**Key words:** wound of the liver, resection, closure of wound, omentum, fluoroplastic.

### Введение

В последние десятилетия благодаря развитию медицинских технологий были расширены показания к выполнению радикальных операций на печени. По данным ряда авторов, частота первичного рака печени в европейском регионе находится на уровне 1,2–3,0 % от всех злокачественных опухолей, а метастазы в печень обнаруживаются у 20–70 % онкологических больных [1]. Повреждения печени при травме живота составляют до 15–20 % [2], при этом летальность достигает уровня 45,2 % [3]. Даже в случае успешно проведенного оперативного вмешательства послеоперационные осложнения возникают в 20–28,3 % случаев [4].

Основными проблемами при резекции печени являются остановка крово- и желчеистечения, предупреждение прорезывания лигатур сквозь паренхиму и надежное укрытие раневой поверхности (перитонизация). Благодаря ей снижается риск развития спаек в брюшной полости, эффективнее достигается окончательный гемостаз и минимизируется опасность инфицирования раневой поверхности [5].

В течение долгого времени применение пряди сальника на сосудистой ножке являлось наиболее технически простым и доступным методом закрытия раневых поверхностей паренхиматозных органов. Однако в связи с увеличением объема выполняемых операций стали возникать клинические ситуации, когда использование данного способа не представляется возможным. Это может происходить при повторных операциях, когда сальник спаивается с передней брюшной стенкой или органами брюшной полости и его трудно мобилизовать или его размеры недостаточны для закрытия раневой поверхности [6].

С середины XX в. вместе с развитием химии полимеров в хирургии печени началось использование синтетических материалов. Первым описано применение материала нейлона [7]. Отмечалось, что, в сравнении с париетальной брюшиной полимер обеспечивает достаточный гемостаз, однако вызывает более выраженный спаечный процесс.

К общим недостаткам данной группы материалов относили следующие: низкая степень

резорбции, химическая нестабильность и невысокая адгезионная способность. В связи с противоречивыми оценками использования полимеров в хирургии печени они не получили широкого распространения.

Среди новых полимерных материалов перспективным для использования в хирургии является политетрафторэтилен (фторопласт-4, тефлон), который характеризуется биологической инертностью, высокой пористостью и стойкостью к разрушениям внутри живых организмов [8]. В нашей стране в Институте механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси (г. Гомель) освоен выпуск оригинального по физико-химическим свойствам фторопласта (коммерческое название «Грифтекс»), получаемого методом лазерной абляции.

#### **Цель исследования**

Изучить морфологические особенности раневой поверхности печени после ее закрытия сальником и синтетическим полимером фторопластом-4 в эксперименте.

#### **Материал и методы**

Исследования проводились на белых беспородных крысах ( $n = 50$ ) обоего пола массой  $200 \pm 20$  г. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях операционной кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии УО «ГрГМУ» с соблюдением правил асептики и антисептики. Все этапы исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Лабораторные животные вводились в наркоз раствором калипсола (0,1 мл на 100 г массы тела внутримышечно). После обработки операционного поля выполнялась верхнесрединная лапаротомия. В операционную рану выводилась левая доля печени, специальным инструментом для моделирования раны печени фиксировался ее край размером  $10 \times 5$  мм. Лезвием скальпеля по краю «окна» зажима выполнялась краевая резекция соответствующего участка. Инструмент снимался, рана тампонировалась марлевыми салфетками до полного гемостаза.

Животные разделялись на 2 группы (по 25 особей в каждой) в зависимости от материала, используемого для закрытия раневой поверхности.

В 1-й группе (сравнения) на раневую поверхность печени укладывалась прядь сальника на питающей сосудистой ножке. Выполнялась фиксация ее к капсуле печени в области резекции одиночными узловыми швами кораленом 7/0.

Во 2-й группе (экспериментальная) на раневую поверхность органа помещался аналогичный по площади лоскут высокопористого фторопласта-4 толщиной 2 мм. Фиксация осу-

ществлялась к капсуле одиночными узловыми швами тем же шовным материалом.

После контроля гемостаза операционная рана ушивалась послойно. В послеоперационном периоде лабораторные крысы содержались в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. По 5 животных выводилось из эксперимента на 3, 7, 14, 21 и 30 сутки путем быстрой декапитации. Проводилось вскрытие брюшной полости и визуальная оценка макроскопической картины. Область резекции иссекалась вместе с материалом, закрывающим раневую поверхность, и фиксировалась в нейтральном 10 % формалине. После фиксации и проводки кусочки ткани заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Изучение гистологических препаратов проводилось с помощью светового микроскопа с фотоприставкой «Leica DM 2500». Для морфометрического исследования применялись компьютерные программы «PhotoM 1.21» и «MashaCV» (свидетельство о государственной регистрации № 452 от 12.11.2012 г.). Оценивались удельные площади ядер клеточного компонента и соединительнотканых волокон в зоне резекции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ (ППП) «Statistica». Оценка распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk) для малых выборок. Для сравнительного статистического анализа использовались непараметрические критерии Манна — Уитни (Mann — Whitney U test) и Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov Z-test). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

В 1-й группе при аутопсии на 3-и сутки у животных в брюшной полости выпот не определялся. В зоне резекции спаечный процесс был умеренно выражен. В одном случае обнаружен фрагмент сальника, который прилегал к ране печени и был незначительно имbibирован кровью. Ткань печени как в области резекции, так и в отдаленных участках была с признаками слабо выраженного отека, по цвету практически не отличалась от нормы.

При микроскопическом исследовании в зоне резекции определялся детрит с умеренно выраженной нейтрофильно-клеточной инфильтрацией. К дефекту печени прилежал сальник со слабо выраженным отеком и лейкоцитарной инфильтрацией.

На 7-е сутки после закрытия раневой поверхности сальником в брюшной полости выпота не обнаруживалось. У 80 % животных в зоне операции отмечался выраженный спаечный процесс (в одних случаях были припаяны

петли тонкой кишки, в других — передняя стенка желудка). У одного животного сальник был незначительно пропитан кровью, однако признаки состоявшегося внутрибрюшного кровотечения отсутствовали. По внешним признакам печень не отличалась от нормы.

При микроскопическом исследовании установлено, что воспалительные реакции в области раневой поверхности печени были менее выражены, чем на 3-и сутки. Экссудат содержал небольшое количество нейтрофилов, которые группировались вокруг шовного материала. В одном случае обнаружены единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел (ГМКИТ), и определялась грануляционная ткань, представленная сосудами и гранулоцитами. В сальнике имела место скудная лейкоцитарная инфильтрация.

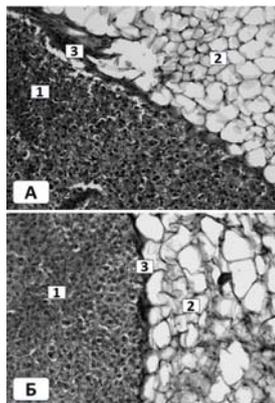
На аутопсии на 14-е сутки эксперимента выпот и следы состоявшегося кровотечения в брюшной полости не определялись. В зоне резекции отмечались единичные рыхлые спайки. Ткань печени по цвету не отличалась от нормы. При гистологическом исследовании установлено, что фиксация сальника к поверхности печени произошла за счет разрастания соединительной ткани с наличием очагов продуктивного воспаления, наиболее выраженного вокруг шовного материала. В сальнике обнаружена слабо выраженная очаговая лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация. Между ним и печенью определялась тонкая полоса соединительной ткани.

При вскрытии животных, выведенных из опыта на 21-е сутки, в зоне операции во всех

случаях определялись единичные рыхлые спайки. У одной из крыс в брюшной полости обнаружено незначительное количество светло-серого выпота (транссудата). У большинства животных признаков состоявшегося внутрибрюшного кровотечения не выявлено. Однако в двух случаях сальник, прилегающий к раневой поверхности печени, был местами пропитан гемолизированной кровью.

При микроскопическом исследовании в ткани печени воспаление не выявлено. В прилежащем сальнике, рыхло фиксированном к поверхности печени, определялась слабо выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. В одном случае в сальнике отмечался очаговый фиброз и гемосидероз. Шовный материал, использованный для фиксации сальника, во всех случаях был инкапсулирован.

На 30-е сутки после операции у всех крыс отмечались одни и те же изменения в брюшной полости: выпот отсутствовал, спаечный процесс определялся только в зоне операции и был умеренно выраженным. Следы послеоперационных кровотечений отсутствовали. Ткань печени по внешним признакам не отличалась от нормы. Микроскопически в области резекции определялась плотная фиксация сальника к ране печени за счет соединительной ткани. Между сальником и раневой поверхностью выявлялась узкая полоса соединительной ткани, которая концентрически окружала шовный материал, формируя капсулу. Воспалительная инфильтрация отсутствовала (рисунок 1А, Б).



**Рисунок 1 — Зона резекции печени крысы на 30-е сутки после закрытия раневой поверхности предбрюшко большого сальника: окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 20$  (А) и пикрофуксином по Ван Гизону, увеличение  $\times 20$  (Б): 1 — паренхима печени; 2 — сальник; 3 — зона резекции**

Во 2-й (экспериментальной) группе на 3-и сутки после операции макроскопическая картина в брюшной полости принципиально не отличалась от таковой в 1-й группе животных. Материал фторопласт-4 представлялся плотно фиксированным к раневой поверхности печени, визуализировался в виде серо-белой полос-

ки, к наружной поверхности которой были рыхло подпаяны единичные пряди сальника. Признаков секвестрации материала не обнаружено. Внешне печень в области резекции отечна, по цвету практически не отличалась от нормы.

При гистологическом исследовании между тканью печени и фторопластом определялся

детрит с неравномерно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Полимер был пропитан фибрином и форменными элементами крови. В глубине паренхимы печени существенных изменений не выявлено.

На аутопсии на 7-е сутки во всех случаях были обнаружены единичные рыхлые спайки на наружной поверхности фторопласта-4. Признаки секвестрации материала и состоявшегося внутрибрюшного кровотечения отсутствовали. Ткань печени внешне не отличалась от нормы.

При микроскопическом исследовании зона детрита и лейкоцитарная инфильтрация были выражены слабее, чем на 3-и сутки. Между раневой поверхностью печени и фторопластом-4 сформировалась узкая полоса неспецифической грануляционной ткани с наличием единичных ГМКИТ. Соединительная ткань местами проникала вглубь фторопласта-4. Морфологических изменений со стороны ткани печени не выявлено.

На 14-е сутки эксперимента макроскопическая картина не имела существенных отличительных особенностей, лишь в одном случае к зоне резекции печени была подпаяна стенка желудка. При гистологическом исследовании в области резекции тканевой детрит не опреде-

лялся. Количество ГМКИТ, а также линейные размеры клеток были меньше по сравнению с предыдущими сроками эксперимента. Отмечено разрастание соединительной ткани как вокруг, так и среди волокон фторопласта-4. В одном случае к наружной поверхности полимера был фиксирован сальник, в котором определяли слабо выраженную, преимущественно лимфоидно-гистиоцитарную инфильтрацию.

На 21-е и 30-е сутки при вскрытии экспериментальных животных отмечали схожие изменения: фторопласт плотно спаян с раневой поверхностью печени, спаечный процесс умеренно выражен, спайки рыхлые и располагались на внешней стороне лоскута полимера, секвестрации или миграции материала из области раны не отмечали.

При патогистологическом исследовании в эти сроки эксперимента в зоне резекции печени выявлялась резко выраженная инкапсуляция синтетического материала (рисунок 2А, Б).

Соединительная ткань прорастала между волокнами полимера, при этом вглубь паренхимы печени она не распространялась. В области капсулы отмечались скопления ГМКИТ.

Результаты морфометрических исследований приведены в таблице 1.

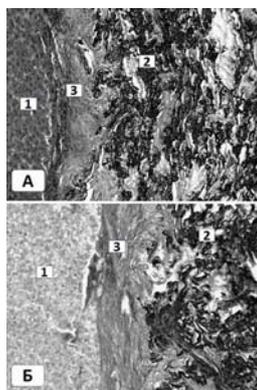


Рисунок 2 — Зона резекции печени крысы на 30-е сутки после закрытия раневой поверхности фторопластом-4: окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 20$  (А) и пикрофуксином по Ван Гизону, увеличение  $\times 20$  (Б): 1 — паренхима печени; 2 — волокнисто-пористый фторопласт; 3 — зона резекции

Таблица 1 — Удельная площадь ядер и соединительнотканых волокон в зоне резекции в различные сроки после операции

Группа	Срок после операции, сутки	Площадь ядер, %, Ме (25%; 75%)	Площадь волокон соединительной ткани, %, Ме (25%; 75%)
1 (группа сравнения)	3	5,824 (4,436; 6,588)	17,758 (16,948; 25,270)
	7	3,220 (2,428; 4,625)	13,190 (12,292; 13,584)
	14	2,446 (1,180; 4,388)	11,974 (11,452; 15,647)
	21	2,151 (2,103; 2,960)	8,109 (5,197; 13,024)
	30	0,734 (0,476; 3,184)	7,278 (5,723; 10,030)
2 (экспериментальная группа)	3	0,188* (0,020; 0,552)	17,022 (14,794; 24,314)
	7	0,130* (0,043; 0,207)	16,602 (9,951; 22,802)
	14	0,035* (0,030; 0,361)	15,788 (12,233; 28,615)
	21	0,338 (0,300; 0,758)	17,524 (14,610; 25,712)
	30	0,220 (0,146; 0,288)	14,626 (6,751; 17,387)

\* — Статистически значимые различия между экспериментальной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ )

Нами установлено, что в 1-й группе, начиная с ранних сроков после операции, происходит постепенное уменьшение площади ядер клеточного компонента и к 30-м суткам определяется статистически достоверная разница в 7,9 раза ( $z = 2,51$ ;  $p = 0,012$ ). Подобные изменения отмечены и с волокнами соединительной ткани: к концу месяца после резекции печени произошло достоверное уменьшение площади волокон коллагена в 2,4 раза по сравнению с 3-ми сутками ( $z = 2,09$ ;  $p = 0,037$ ).

В экспериментальной группе отмечено несколько отличительных особенностей в ходе развития воспалительной реакции. На протяжении всего послеоперационного периода площадь ядер клеточного компонента подвергалась незначительным колебаниям (статистически достоверной разницы между данными параметрами на 3-и и 30-е сутки не обнаружено). Кроме этого не обнаружено достоверного отличия между площадью волокон соединительной ткани на 3-и и 30-е сутки после операции.

Однако нами определено скачкообразное увеличение обоих оцениваемых показателей на 21-е сутки эксперимента. По нашему мнению, это может быть обусловлено наличием «отсроченной клеточной реакции» на имплантацию синтетического полимера. При развитии продуктивной фазы воспаления макрофаги становятся основным типом клеток. Показано [9], что образование ГМКИТ происходит на поверхности имплантируемого материала или вокруг его частичек в капсуле путем цитоплазматического слияния адгезированных макрофагов. Во время следующей стадии воспаления (фибробластической) происходит пролиферация фибробластов, играющих главную роль в образовании соединительнотканной капсулы вокруг инородных тел. Это может вносить определенный вклад в увеличение площади ядер клеточного компонента и определять возрастание площади волокнистой ткани на 21-е сутки после операции.

Известно [10], что по мере накопления фибробластов и коллагена по закону обратной связи происходит выработка клеточных ингибиторов роста (кейлонов), разрушение части фибробластов, а также трансформация фибробластов в фиброциты и в фиброкласты, которые осуществляют секрецию коллагеназы и фагоцитоз коллагеновых волокон. Это вызывает инволюцию соединительной ткани с истончением капсулы.

Таким образом, повреждение печени в связи с ее резекцией (с последующим закрытием раны сальником или фторопластом-4) запускает цепь патоморфологических воспалительно-репаративных процессов, включающих в себя три классические стадии воспаления. Аналогич-

ные изменения были описаны при заживлении ран печени после ее резекции с применением различных способов рассечения паренхимы [11].

Использование пряди большого сальника является наиболее простым и физиологически обоснованным способом пластического закрытия раны печени. При этом в поздние сроки после операции определяется спаечный процесс в пределах области операции, наличие под сальником вновь образованной капсулы печени и отсутствие признаков воспаления в области резекции печени.

При закрытии раны печени волокнисто-пористым синтетическим полимером фторопластом-4 к концу первого месяца после операции определяется его полная фиксация к раневой поверхности. Спаечный процесс ограничен зоной резекции и степень его выраженности аналогична таковой в 1-й группе. На микроскопическом уровне ключевой особенностью применения фторопласта-4 является формирование соединительнотканной капсулы вокруг лоскута синтетического материала. Другая характерная черта использования фторопласта — скопление гигантских многоядерных клеток инородных тел на границе раздела «полимер-печень», что является нормальной реакцией на внедрение полимерных материалов в живой организм [10].

#### **Заключение**

Морфологические изменения, развивающиеся в области раны печени после ее закрытия сальником и фторопластом-4, носят обратимый характер, о чем свидетельствует постепенное ослабление интенсивности воспалительных реакций к 30-м суткам после экспериментальной операции. Волокнисто-пористый фторопласт-4 герметизирует раневую поверхность печени и препятствует контакту с брюшной полостью. Кроме того, он является каркасом, на котором происходит одновременное отграничение синтетического материала коллагеновыми волокнами и их прорастание в поры полимера. При применении фторопласта-4 острое воспаление выражено меньше, однако происходит созревание макрофагов и гигантских многоядерных клеток инородных тел, способствующих инволюции фиброзной ткани.

Проведенное экспериментальное исследование свидетельствует о перспективности и морфологической обоснованности применения синтетического полимера фторопласта-4 в качестве альтернативного способа закрытия раневой поверхности печени после ее резекции.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А. А. Шалимов [и др.]. — Киев: Здоров'я, 1993. — 512 с.
2. Белобородов, В. А. Травма печени мирного времени / В. А. Белобородов, А. А. Белобородов, Е. А. Чихачев // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — Т. 95, № 4. — С. 45–47.

3. Диагностика и хирургическое лечение изолированных и сочетанных травматических повреждений печени / А. Е. Борисов [и др.] // Вестник хирургии. — 2007. — Т. 166, № 4. — С. 35–39.
4. Capussoti, L. Operative risk of major hepatic resections / L. Capussoti, R. Polastri // Hepatogastroenterology. — 1988. — Vol. 45, № 19. — P. 184–190.
5. Альперович, Б. И. Хирургия печени / Б. И. Альперович. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 352 с.
6. Итала, Э. Атлас абдоминальной хирургии: Т. 1. Хирургия печени, желчных путей, поджелудочной железы и портальной системы: пер. с англ. / Э. Итала. — М.: Мед. лит., 2006. — 508 с.
7. Islami, A. H. Free peritoneal grafts and nylon surfacing of resected liver wounds / A. H. Islami, G. T. Pack // Surgery. — 1956. — Vol. 40, № 4. — P. 702.
8. Экспериментальное обоснование применения отечественного волокнисто-пористого фторопласта-4 (ПТФЭ) для пластики дефектов мягких тканей / И. С. Цыдик [и др.] // Журнал ГрГМУ. — 2005. — № 2. — С. 83–85.
9. Theoretical analysis of in vivo macrophage adhesion and foreign body giant cell formation on polydimethylsiloxane, low density polyethylene, and polyether urethanes / W. J. Kao [et al.] // Journal of biomedical materials research. — 1994. — Vol. 28, № 1. — P. 73–79.
10. Шехтер, А. Б. Тканевая реакция на имплантат. Биосовместимость / А. Б. Шехтер, И. Б. Розанова; под ред. В. И. Севастьянова. — М., 1999. — Гл. 4. — С. 174–211.
11. Заживление раневой поверхности печени после ее резекции / В. В. Бойко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2012. — № 2. — С. 20–25.

Поступила 07.07.2016

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616 – 053.9:004

### ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СФЕРЕ МЕДИКО- СОЦИАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А. А. Ребко, К. М. Семутенко

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** установить ключевые факторы, влияющие на уровень внедрения современных информационно-коммуникационных технологий в сфере медико-социального обеспечения и профилактики заболеваний среди лиц пожилого возраста.

**Материал и методы.** Изучались публикации, содержащие информацию о ключевых факторах, определяющих уровень внедрения современных информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения с целью поддержания высокого качества жизни и здоровья среди лиц пожилого возраста. Проводился анализ, обработка и систематизация полученных данных.

**Результаты и обсуждение.** В статье определены и систематизированы факторы, которые могут оказать влияние на уровень внедрения информационно-коммуникационных технологий в повседневную жизнь пожилых пациентов, определена степень модифицируемости данных факторов и возможности дальнейшего практического применения полученной информации в Республике Беларусь.

**Заключение.** Большинство выявленных факторов являются модифицируемыми. Их коррекция путем обучения пожилых лиц, изменения законодательства или другими научно-обоснованными методами может улучшить состояние здоровья и качества жизни пожилого населения.

**Ключевые слова:** ИКТ-устройства, лица пожилого возраста, медико-социальное обслуживание, уровень внедрения.

### MAIN FEATURES OF IMPLEMENTATION OF MODERN INFORMATION AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN THE SPHERE OF MEDICAL AND SOCIAL WELFARE AND DISEASE PREVENTION AMONG ELDERLY PERSONS

A. A. Rebko, K. M. Semutenko

Gomel State Medical University

**Objective:** to establish key factors influencing the level of implementation of modern information and communication technologies in the sphere of medical and social welfare and disease prevention among the elderly.

**Material and methods.** We have studied publications containing information about the key factors that determine the level of implementation of modern information and communication technologies in the sphere of public health aimed at maintaining high quality of life and health promotion among the elderly. The analysis, processing, and classification of the received data have been carried out.

**Results and discussion.** The article identifies and systematizes factors that may affect the level of implementation of information and communication technologies into daily life of elderly patients, determines the degree of modifiability of these factors and the possibility of further practical application of the received data in the Republic of Belarus.

*Conclusion.* Most of the factors identified in the article are modifiable. Correction of these factors by teaching the elderly, changes in the legislation or other evidence-based methods can improve the health and quality of life of the elderly population.

**Key words:** ICT devices, the elderly, medical and social services, level of implementation.

Информационно-коммуникационные технологии (ИКТ, ICT) — совокупность методов, производственных процессов и программно-технических средств, интегрированных с целью сбора, обработки, хранения, распространения, отображения и использования информации в интересах ее пользователей [1].

В течение последнего десятилетия в Республике Беларусь наблюдается активная модернизация системы здравоохранения, совершенствуется информатизация здравоохранения, создается единая система мониторинга здоровья населения [2]. Разрабатываются и вводятся электронные медицинские карты пациентов, доступ к которым осуществляется как через локальные компьютерные сети учреждений здравоохранения, так и через интернет. Проводится активная компьютеризация рабочего места медицинского работника, начиная от медицинской сестры, помощника участкового врача и заканчивая стационарами лечебно-профилактических учреждений [3].

Медицинские специалисты обмениваются информацией о пациенте без применения бумажных носителей с использованием сети интернет. Разработана и реализована национальная программа «Электронное здравоохранение» на 2010–2015 гг. [4].

Реализован целый комплекс возможностей в сфере медицинских услуг для пользователей сети интернет, таких как on-line запись на прием к участковому врачу, а также узкому специалисту, получение информации о работе учреждений здравоохранения и предлагаемых услугах. Пациент имеет возможность получить доступ к своей электронной медицинской карте из любого места с использованием сети интернет, зная индивидуальный логин и пароль. На амбулаторно-поликлиническом уровне участковому врачу также предоставлена возможность с использованием сети получить информацию on-line о количестве вызовов на дом, записи на прием [3, 4].

Активно пользуются возможностями информационно-коммуникационных технологий и белорусская фармация. Не является проблемой получить информацию о наличии любого препарата в аптеках, его стоимости, наличии и аналогах с использованием сети интернет.

Ведется разработка специализированных медицинских сайтов профилактической направленности, мобильных приложений с возможностью их использования в системах Android и iOS. Это относительно новое направление в элек-

тронном здравоохранении, которое динамично развивается как в странах Западной Европы, так и в Республике Беларусь [5].

Следует отметить, что такие продукты достаточно быстро внедряются в повседневную жизнь человека, благодаря возможности бесплатного их получения и установки на мобильное устройство (смартфон, планшет, ноутбук и др.). Стремительное развитие мобильного интернета — значимый тренд в сфере телекоммуникаций Республики Беларусь. Для примера: уже в 2014 г. на долю смартфонов приходилось около 30 % пользователей мобильных сетей [6].

Важно отметить, что доля пользователей различных гаджетов с возможностями работы в сети интернет ограничена возрастным фактором населения и лишь немногие используют их с целью получения информации о профилактике различных заболеваний [7].

Нужно сказать и о недостаточном уровне навыков пользования компьютерной техникой, а зачастую их отсутствии среди лиц пожилого возраста, однако ситуация меняется. В Беларуси создаются социально-просветительские проекты по обучению пожилых людей компьютерной грамотности на бесплатной основе такими крупными компаниями, как МТС и др. [8].

В связи с этим необходимо разрабатывать электронные системы на основе информационно-коммуникационных технологий (ИКТ), которыми могли бы пользоваться лица пожилого возраста. Данные системы должны обеспечивать слежение за основными жизненными показателями пациентов как в домашних условиях, так и за их пределами, вызов при необходимости бригад скорой медицинской помощи или социальных работников, и, наконец, прямой on-line контакт пациента и специалиста здравоохранения. Для Республики Беларусь вопрос сохранения здоровья у лиц пожилого возраста является приоритетным, так как проблема старения населения для нашей страны стоит так же остро, как и для развитых стран Западной Европы. В Беларуси продолжительность жизни женщин составляет 78 лет, а мужчин — 66. Ожидаемая продолжительность жизни в 2015 г. в стране должна была составить 78,9 лет для женщин и 68,6 для мужчин [9]. На сегодняшний день в республике 20 % населения относится к категории пожилых людей.

Однако приходится констатировать, что изучение проблемы создания и развития элек-

тронных систем мониторинга состояния здоровья и профилактики заболеваний находится в Беларуси в зачаточной стадии, тогда как в странах Западной Европы данным вопросам уделяется большое внимание [7, 11]. Следует указать на низкий уровень использования тонометров среди населения Республики Беларусь для контроля течения артериальной гипертензии, не говоря о внедрении систем на основе ИКТ.

В данной работе представлен обзор основных факторов, влияющих на уровень внедрения ИКТ-устройств, используемых в странах Западной Европы, США и Японии лицами пожилого возраста с целью профилактики заболеваний и поддержания здоровья.

Необходимость внедрения ИКТ-устройств вытекает из тенденции к ускорению процесса старения населения, наблюдаемой по всей Европе и за ее пределами. Для Республики Беларусь, как и для других стран, продолжающиеся демографические изменения имеют значительные социально-экономические последствия. В будущем количество пожилых людей как в абсолютном, так и относительном выражении будет только расти. Важно отметить, что вследствие старения населения станет меньше рабочей силы для создания экономического благосостояния в целом и финансирования здравоохранения и социальных услуг, в частности [7, 9, 11].



В настоящее время в экономически развитых странах в области использования информационно-коммуникационных технологий с целью решения медицинских проблем старения населения наиболее развит рынок сигнальных устройств мониторинга (social alarms). Данные устройства относятся к первому поколению систем вызова помощи (telecare) [7]. Степень их использования пожилыми людьми может значительно различаться в зависимости от страны проживания.

Второе поколение систем telecare включает возможности использования дополнительных датчиков для повышения эффективности устройств. Начало широкого внедрения и использования данных устройств впервые было положено в Великобритании.

Использование наиболее усовершенствованных систем третьего поколения с участием мониторинга различных показателей жизнедеятельности, сбора данных и анализа образа жизни реализуется на сегодняшний день в ограниченном количестве стран Западной Европы.

Применение систем домашней телемедицины (telehealth) по сравнению с системами telecare во многих странах Западной Европы ограничено рядом факторов, о которых будет сказано ниже. Примеры широкого внедрения и использования домашней телемедицины имеются в США (Организация ветеранов США) и Японии.

Область применения «домашней» электроники охватывает широкий спектр технологий и приложений — от автономных устройств, касающихся конкретных потребностей человека (например, усиливающих устройств

связи) до различных типов систем управления окружающей средой, интегрированных в систему интеллектуального дома. В Европе как более продвинутой в отношении использования данных технологий можно отметить страны Скандинавии. Несмотря на значительный ассортимент перспективных технологий, разрабатываемых в Европе и за ее пределами на протяжении более десяти лет, им еще предстоит широкое внедрение в сфере медико-социального обслуживания. Сдерживающим фактором являются такие, в частности, причины, как недостаточное понимание потребностей пользователей (пожилых лиц), неразвитость рынка, технические, инфраструктурные и нормативные барьеры [7].

#### **Факторы, ограничивающие внедрение ИКТ-устройств, направленных на удовлетворение потребностей пожилых людей в повседневную жизнь**

1. Неопределенность в отношении эффективности в сравнении со стоимостью ИКТ-устройств [7]. При этом неоспоримым является факт необходимости внедрения в повседневную жизнь ИКТ-устройств с целью поддержания самостоятельной, независимой жизни лиц пожилого возраста. На современном этапе отмечается рост исследований, посвященных использованию ИКТ-устройств, однако следует отметить низкий уровень организации таких исследований и их методологического качества. Необходимо признать отсутствие доказательств положительных долгосрочных эффектов применения подобных технологий людьми пожилого возраста в реальных условиях [7, 10].

2. Отсутствие заинтересованности бизнес-сообщества и экономической выгоды. Данный аспект является ограничивающим фактором развития рынка ИКТ-устройств. Тем не менее появляется все больше экономически выгодных как для поставщиков и провайдеров, так и для пользователей моделей внедрения систем на основе ИКТ [7].

3. Этические аспекты занимают центральное место в вопросах взаимоотношений между практической и экономической составляющей использования ИКТ-устройств. Важным этическим вопросом применения данных решений является «избыточный» поиск выгоды от их использования, при этом недостаточно внимания уделяется возможным отрицательным эффектам на человека. Также следует учитывать наличие таких этических аспектов, как постоянное домашнее наблюдение за человеком, его образом жизни [7, 11].

4. Проблемы финансирования внедрения ИКТ-устройств. Получение инновационных, финансируемых государством ИКТ-продуктов и услуг является трудным и медленным процессом во многих странах [7, 12].

5. Отсутствие комплексных подходов к выявлению и удовлетворению потребностей пожилых людей. Отсутствие взаимодействия между различными областями и уровнями системы здравоохранения, сферой социального обслуживания и ЖКХ во многих странах является серьезным препятствием внедрению ИКТ-устройств. Кроме того, в рамках системы здравоохранения стран Западной Европы отсутствие взаимосвязи оказания медицинской помощи, ее последовательности и преемственности является важным ограничивающим фактором развития и распространения системы домашней телемедицины [7, 10, 11].

6. Существующая нормативно-правовая база, регулирующая процесс оказания медицинских услуг населению, также может представлять определенные препятствия в сфере использования ИКТ-устройств. В большинстве случаев отмечается недостаточное внимание вопросам нормативного регулирования использования данных систем [7, 12].

7. Распределение ответственности и рисков, связанных с использованием ИКТ-технологий, между государством, провайдерами ИКТ-услуг и самими пациентами требует нормативного регулирования и остается открытым вопросом, требующего доработки во многих европейских государствах [7].

8. Отсутствие организационной готовности специалистов здравоохранения к изменениям и инновациям является значимым барьером в области внедрения и применения ИКТ-устройств [7, 10, 11, 12].

### **Факторы, способствующие внедрению ИКТ-устройств в повседневную жизнь**

1. Подход к продвижению систем ИКТ-устройств в Великобритании до настоящего времени является наиболее наглядным примером на международном уровне. Сочетание финансовой поддержки правительства (Грант по стимуляции развития профилактических технологий) и целого ряда других мер позволили местным поставщикам социальных и медицинских услуг широко внедрять ИКТ-устройства по всей стране. Функционирует обширная программа информирования и повышения осведомленности населения в сфере использования продуктов и услуг систем telecare и домашней телемедицины. Схожие условия созданы в Нидерландах путем разработки программы «domotics», которая является инструментом финансирования внедрения широкого спектра ИКТ-продуктов и услуг для поддержки пожилых людей в домашних условиях. Это дало существенный стимул установки в домах страны ИКТ-устройств, выдвинув Нидерланды на лидирующие позиции в данной области на международном уровне [7, 13].

2. На сегодняшний день реализация программы домашней телемедицины ССНТ (The Care Coordination Home Telehealth) администрацией организации ветеранов в США является ярким примером широкого применения данных систем. В настоящее время в этой организации услуги домашней телемедицины являются стандартной опцией, предлагаемой ветеранам, имеющим высокий риск развития неотложных состояний, вследствие чего их обслуживание является крайне дорогим и ресурсозатратным. Более 30 тыс. (в основном пожилые люди) пациентов в настоящее время обслуживаются в соответствии с программой ССНТ [14].

3. В Германии, сочетание нормативных и политических изменений привели к созданию более благоприятных условий для внедрения и использования домашней телемедицины. Во-первых, приняты решения на уровне государства в направлении комплексного ухода и существенного расширения программ по борьбе с заболеваниями в целях удовлетворения потребностей пациентами, большинство которых являются пожилыми людьми. Во-вторых, внесены изменения в нормативную базу, позволяющие страховым компаниям оплачивать деятельность поставщиков услуг телемедицины [7].

4. Ряд стран поддерживают разработку технологических инноваций в области «социального благополучия», которые могут способствовать решению задач социального обслуживания населения и в то же время представляющих коммерческие возможности. Финляндия одной из первых стран приступила к решению данной проблемы с помощью программ iWell и

FinnWell, а также достигла значительных успехов на рынке таких систем (например, часы компании Vivago). В Дании в настоящее время также реализуется одна из основных государственных проектов инвестиций в области «технологий всеобщего благосостояния» [7, 10].

Внедрение решений на базе ИКТ рассматривается как возможность достижения результата в обеспечении потребностей пожилых людей на высоком качественном уровне, поддержании расходов на оказание помощи и социальную поддержку на управляемом и приемлемом уровне для общества. Процесс внедрения информационно-коммуникационных технологий представляет собой сложную систему частно-государственного взаимодействия. Она включает в себя широкий круг субъектов, представленных как производителями ИКТ-устройств, так и провайдерами социальных услуг, которые активно взаимодействуют и играют немаловажную роль в обеспечении разработок новых технологий, их внедрения и использования. С общеевропейской точки зрения, организация данного процесса является особенно сложной задачей, учитывая значительные различия в структуре и функционировании систем здравоохранения и социального обеспечения на всей территории Европейского Союза [7, 10]. В конечном счете успешное развитие рынка данных технологий будет зависеть от вложений и широкого внедрения инновационных ИКТ-устройств в рамках существующих систем здравоохранения и социального обеспечения.

Еще одной проблемой развития данной области является необходимость отделения «рекламной шумихи» от реальности [7, 10–14]. Даже в тех странах, где давно существует осознание необходимости внедрения информационно-коммуникационных технологий в повседневную жизнь, высокий комплаенс населения по отношению к ИКТ-системам, реализация разработанных программ протекает крайне медленно [10].

В этой связи возникает вопрос: является ли необходимость развития данных технологий очевидным фактом? Сложные человеческие потребности не обязательно легко выполнимы с помощью простых технических решений. Предоставление социальных услуг (социального и медицинского обслуживания) включает множество составляющих и только некоторые из них могут быть решены с помощью ИКТ-устройств [7, 14].

Существует риск того, что применение множества различных технических решений может привести к неадекватному их использованию и, как следствие, к негативным последствиям для человека.

Тем не менее, потенциал предлагаемых технологических решений направлен на более широкую социальную интеграцию пожилых людей в повседневную общественную жизнь (занятость, трудовая активность) и поддержку активного образа жизни стареющего человека [7, 10, 11, 13].

На рисунке 1 отображен широкий спектр технологий, обеспечивающих удовлетворение различных нужд пожилых лиц [7].

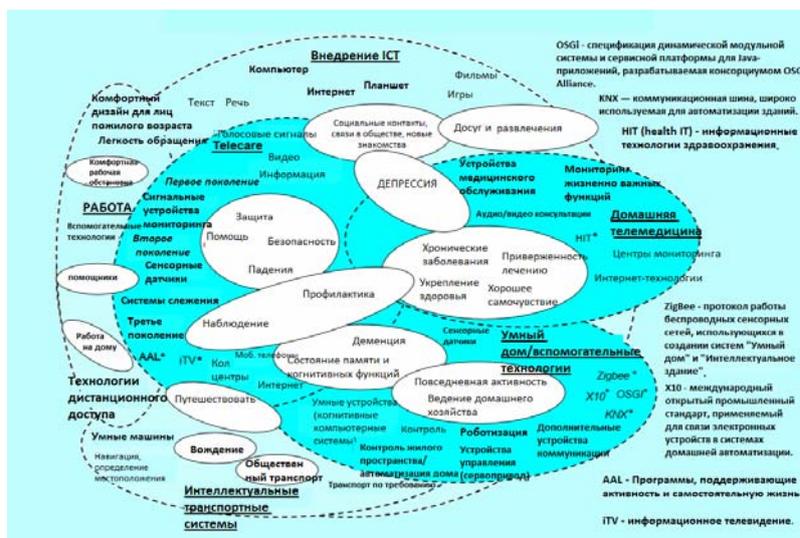


Рисунок 1 — Перечень нужд пожилого человека и технологических решений их удовлетворяющих

Хотя потребности пожилых людей очень неоднородны, они могут быть сгруппированы в три основных сегмента, отражающих структуру социальных услуг в Европе: социальное обеспечение, здравоохранение и ведение домашнего хозяйства. Новым направ-

лением в применении ИКТ-решений является обеспечение мобильности пожилых пациентов. На рисунке 2 схематически представлены виды потребностей, для удовлетворения которых могут быть использованы ИКТ-решения [7, 10, 15].

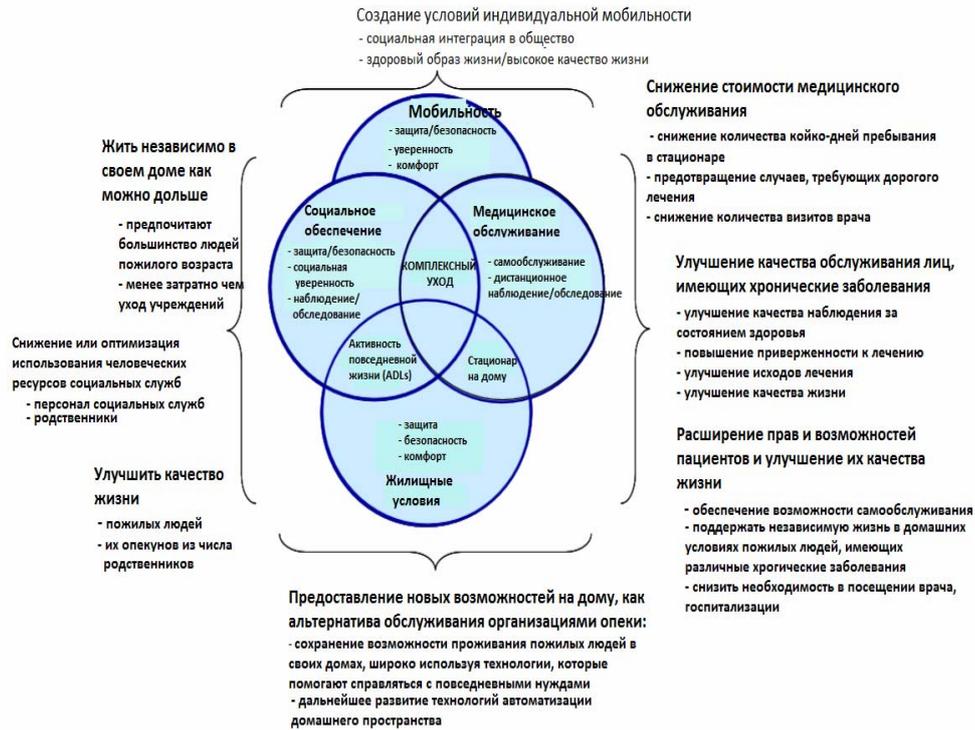


Рисунок 2 — Потребности, области обслуживания и некоторые ключевые возможности использования ИКТ-устройств

Применяемые технологические решения сгруппированы в кластеры, состояние которых можно оценить во всех странах ЕС. С этой целью домашнее технологическое пространство было представлено тремя основными кластерами: системой telecare, домашней телемедициной и системой умного дома. Рисунок 3 иллюстрирует воз-

можности применения данных кластеров относительно трех областей: социальное обслуживание, здравоохранение и жилищные условия. Также представлен кластер, характеризующий необходимость развития мобильности пациентов пожилого возраста и возможные технологические решения в данном направлении [7].



Рисунок 3 — Кластеры домашнего технологического пространства

Некоторые технологические решения, применяющиеся с целью поддержания самостоятельной жизни пожилых людей, проиллюстри-

рованы на рисунке 4. Они включают приложения на основе активных и пассивных систем telecare, домашней телемедицины, другие устрой-

ства (например, диспенсеры лекарств, познавательные пособия), а также потребительские товары с соответствующей функциональностью. Положительный результат применения одних технологи-

ческих решений очевиден, тогда как других (например, искусственных роботизированных домашних животных) — может показаться на данном этапе спорным или надуманным [7, 10].



Рисунок 4 — Спектр применяемых технологий

### Заключение

1. Стареющее население Европы нуждается во всесторонней как медицинской, так и социальной поддержке со стороны государства и родственников, в связи с чем экономические затраты на обеспечение независимости пожилого пациента и его качества жизни постоянно растут.

2. Внедрение информационно-коммуникационных технологий во все сферы жизни, в том числе медицину является значимым трендом функционирования общества в последнем десятилетии. Использование информационных технологий в сфере медицинского обслуживания населения является значимым фактором развития здравоохранения. Внедрение ИКТ-устройств с целью медицинского и социального обеспечения является необходимым условием поддержания здоровья пожилых людей, профилактики заболеваний среди них, а также снижения затрат на их лечение как в амбулаторных условиях, так и в стационарах.

3. Внедрение ИКТ-устройств в повседневную жизнь пациентов пожилого возраста в странах Западной Европы протекает медленно в связи с наличием многочисленных бюрократических трудностей, проблем этического характера и низким комплаенсом самих пациентов.

4. В Республике Беларусь также происходит процесс старения населения, в связи с чем

необходимо использовать европейский опыт внедрения ИКТ-решений в преодолении возникающих препятствий как в области нормативного регулирования, так и этической сфере.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Топор, А. В.* Использование информационно-коммуникационных технологий в образовательном процессе начальной школы / А. В. Топор, Е. Белая, Н. Белая // Теория и практика образования в современном мире: материалы IV междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, январь 2014 г.). — СПб.: Заневская площадь, 2014. — С. 101–102.
2. Приоритетные направления развития здравоохранения // Управление здравоохранения Минского облисполкома, УЗ «Крупская центральная районная больница» [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: <http://krupki-crb.by/poleznye-materialy/209-prioritetye-napravleniya-razvitiya-zdravookhraneniya>. — Дата доступа: 26.09.2016.
3. Доступное и качественное здравоохранение — важная забота государства // Минский городской исполнительный комитет [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: [http://minsk.gov.by/ru/actual/view/209/2014/inf\\_material\\_2014\\_07\\_1.shtml](http://minsk.gov.by/ru/actual/view/209/2014/inf_material_2014_07_1.shtml). — Дата доступа: 26.09.2016.
4. Основные характеристики Национальной программы ускоренного развития услуг в сфере информационно-коммуникационных технологий на 2011–2015 гг. // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/ru/static/activities/gosudarstvennyy-programmy/informatics\\_Characteristic](http://minzdrav.gov.by/ru/static/activities/gosudarstvennyy-programmy/informatics_Characteristic). — Дата доступа: 26.09.2016.
5. *Семутенко, К. М.* Новый подход к популяризации мужского здоровья с использованием цифровых технологий / К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // Вопр. организ. и информ. здравоохран. — 2014. — № 1. — С. 77–82.
6. Доля смартфонов в Беларуси растет быстрыми темпами // Marketing.by [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: <http://marketing.by/analitika/dolya-smartfonov-v-belarusi-rastet-bystryimi-tempami>. — Дата доступа: 26.09.2016.

7. Kubitschke, L. ICT & Ageing European Study on Users, Markets and Technologies: Final Report / L. Kubitschke, K. Cullen // European Commission: Empirica, WRC. — 2010.
8. Социально-просветительский проект по обучению пожилых людей компьютерной грамотности // МТС [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: <http://www.vozrast.mts.by/>. — Дата доступа: 26.09.2016.
9. Семутенко, К. М. Основные факторы, определяющие состояние здоровья мужчин / К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // Вопр. организ. и информ. здравоохран. — 2014. — № 2. — С. 36–46.
10. Hank, K. Societal Determinants of Productive Aging A Multilevel Analysis Across 11 European Countries / K. Hank // European Sociological Review. — 2010.
11. Good Practices in E-Inclusion, Ethical Guidance and Designing A Dialogue Roadmap // SENIOR project (2009): [Электронный ресурс]. — 2016 г. — Режим доступа: [http://www.ifafiv.org/attachments/059\\_Report](http://www.ifafiv.org/attachments/059_Report). — Дата доступа: 26.09.2016.
12. Camarinha-Matos, L. A. Roadmapping Methodology for Strategic Research on VO / L. Camarinha-Matos, H. Afsarmanesh // Collaborative Networked Organizations. — Springer 2004. — с. 7.1.
13. Broek, V. D. Aalliance Ambient Assisted Living Roadmap / V. D. Broek, F. Cavallo, C. Wehrmann // IOS Press, Amsterdam. — 2010.
14. Broderick, A. The Veterans Health Administration: Taking Home Telehealth Services to Scale Nationally / A. Broderick // Case Studies in Telehealth Adoption. — January, 2013. — 12 p.
15. Василенко, Н. Ю. Социальная геронтология / Н. Ю. Василенко. — Издательство Дальневосточного университета. — 2003. — 140 с.

Поступила 30.09.2016

УДК 663.1-057-056.3-07

## ЛАБОРАТОРНАЯ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ БАКТЕРИЙ-ПРОДУЦЕНТОВ

*В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова*

Научно-практический центр гигиены, г. Минск  
Минский инновационный университет

Разработан метод получения из бактерий промышленных штаммов *Bacillus subtilis* 494 и *Pseudomonas fluorescens* S 32 специфических тест-аллергенов, использование которых в лабораторной аллергодиагностике позволило установить выраженную и распространенную (85,7 % «обследованных» лиц) индукцию в организме работников биотехнологического производства гиперчувствительности замедленно-немедленного типа профессиональной полимикробной этиологии.

**Ключевые слова:** микроорганизмы-продуценты, метод получения бактериальных аллергенов, диагностика профессиональной аллергии, работники биотехнологических производств.

## LABORATORY ALLERGOLOGICAL DIAGNOSTICS IN WORKERS EXPOSED TO OCCUPATIONAL EFFECTS OF INDUSTRIAL STRAINS OF BACTERIA-PRODUCERS

*V. A. Filanyuk, V. V. Shevlaykov, G. I. Erm, E. V. Chernyshova*

Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk  
Minsk Innovation University

We have developed a method for obtaining specific test allergens from bacteria of industrial strains *Bacillus subtilis* 494 and *Pseudomonas fluorescens* S 32, whose use in laboratory allergological diagnostics has made it possible to establish significant and widespread (85.7% of the surveyed persons) induction of hypersensitivity of delayed-immediate type of professional polymicrobial etiology in the organism of workers of biotechnological enterprises.

**Key words:** microorganisms-producers, method of obtaining bacterial allergens, diagnostics of occupational allergy, workers of biotechnological enterprises.

### Введение

При производстве и использовании промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе возможно загрязнение ими производственной среды, выделение в воздух рабочей зоны с вредным действием на здоровье работников.

Большинство изученных промышленных штаммов микроорганизмов проявляют в экспериментах сильную и выраженную сенсибилизирующую способность [1], поскольку за счет гетероантигенности полисахаридо-белковых ком-

плексов они являются облигатными аллергенами. Поэтому при ингаляционном поступлении микроорганизмов в организм работников биотехнологических производств (БП) в основном формируются аллергические и иммунотоксические эффекты. Действительно, среди работников, профессионально контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов, установлена довольно высокая распространенность субъективных и объективных признаков заболеваний, которая в 2,8–16 раз превышает аналогичную в группе сравнения ( $p < 0,05$ –

0,001). При этом выявленные нарушения в основном имеют типичную и характерную аллергическую направленность, полисистемность и сочетанность, закономерно возрастают с увеличением профессионального стажа работников, что характеризует их как производственно обусловленные [2].

Для подтверждения профессионального характера аллергии у работников биотехнологических производств необходимо провести аллергодиагностику с использованием тест-аллергена из конкретного промышленного штамма микроорганизма, с которым работники имеют производственный контакт.

Для выявления аллергии на микробные антигены невозможно использовать жизнеспособные микроорганизмы, поскольку при этом выявляются специфические гуморальные и клеточные аллергические реакции только на поверхностные (мембранные) антигены микробной клетки [3, 4]. Поэтому для определения в организме аллергических процессов микробной этиологии в методах аллергодиагностики используют полный антиген микроорганизма — стандартизированный растворимый тест-аллерген в виде коммерческих диагностических препаратов с гарантированной специфичностью и активностью. Однако такие диагностические препараты производят, во-первых, только для ограниченного круга и наиболее распространенных видов микроорганизмов, а для промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов они, как правило, отсутствуют, и, во-вторых, их применение далеко не всегда экономически обоснованно ввиду высокой стоимости диагностикума.

#### **Цель исследования**

Разработать метод получения бактериальных аллергенов в лабораторных условиях и использовать полученные тест-аллергены для диагностики гиперчувствительности организма работников, формирующейся на воздействие конкретного промышленного штамма микроорганизма-продуцента.

#### **Материал и методы**

Для выявления особенностей проявлений и механизмов специфического вредного действия производственного микробного фактора на организм работников БП необходимо было получить тест-аллергены из промышленных штаммов бактерий *Bacillus subtilis* 494 (*B.s.*) и *Pseudomonas fluorescens* S 32 (*Ps.f.*), входящих в состав микробных препаратов «Бактоген» и «Стимул», производимых открытым акционерным обществом «Бобруйский завод биотехнологий» (г. Бобруйск, Республика Беларусь).

Культурально-морфологические признаки *B.s.* — палочковидные с закругленными краями, грамположительные, спорообразующие,

подвижные бактерии. На агаризованных средах (мясо-пептонный агар, Спицайзена) через 24–36 ч образуют округлые, беловато-серые, складчатые, с неровными лопастными концами, матовые и непрозрачные колонии диаметром 3–4 мм.

*Ps.f.* является природным почвенным микроорганизмом, представлен бактериальными грамтрицательными палочками с закругленными концами, размером  $0,6 \times 2-3$  мкм, обладающими 2–4 монополярно расположенными жгутиками, не образующими спор и капсул, на минеральной среде продуцируют желто-зеленый флуоресцирующий пигмент. Облигатный аэроб, оптимум pH среды культивирования 6,8–7,3 при температуре +28–30 °С. Колонии на агаризованных питательных средах серовато-белого цвета, однородные, гладкие, круглые, плоские с ровными краями, размером 2–3 мм.

Из множества методов получения растворимых аллергенов из корпускулярных микроорганизмов нами выбран в качестве аналога метод щелочного экстрагирования по В. Ф. Руновой [5], который характеризуется доступностью постановки по используемым реактивам, оборудованию и технологии, более высоким выходом активных белоксодержащих антигенных фракций [4].

Для оценки специфичности, антигенной обособленности (отграничения от перекрестных «родственных» антигенных детерминант), антигенной чистоты полученных бактериальных тест-аллергенов выполнен эксперимент по известной альтернативной методике [6] сенсibilизации беспородных белых мышей путем внутрикожного введения в основание хвоста экстракта из *B.s.* (1-я опытная группа — 8 животных) и экстракта из *Ps.f.* (2-я опытная группа — 8 животных) в дозе по 100 мкг по белку в объеме 60 мкл в смеси 1:1 с полным адьювантом Фрейнда на каждое животное. Животным контрольной группы (8 животных) аналогично вводилась смесь полного адьюванта Фрейнда с физиологическим раствором хлорида натрия.

Выявление сенсibilизации проводили на 6-е сутки опыта провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) при введении всем животным в коллатеральные лапы разрешающей дозы по 40 мкл каждого тест-аллергена и учете гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по степени опухания лапы через 24 ч после провокационной пробы.

Углубленному аллергологическому «обследованию» с их информированного согласия подвергли 35 работников производства биопрепаратов (открытое акционерное общество «Бобруйский завод биотехнологий»), профессионально контактирующих с *B.s.* и *Ps.f.* Выполнили постановку рутинных, дешевых в постановке, но вместе с тем информативных ла-

бораторных методов и тестов алергодиагностики [6, 7] с использованием полученных бактериальных аллергенов для специфической стимуляции лейкоцитов крови работников указанного предприятия. В качестве группы сравнения выступили работники того же предприятия из числа специалистов административно-управленческого персонала, которые не подвергались профессиональному контакту с микробным производственным фактором (далее – группа сравнения местная).

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами биометрии и непараметрической статистики с использованием ПК и прикладных программ «Биостатистика», «Microsoft Excel», Stadia 6.5G/prof. в сравнении результатов опыта с показателями контроля и нормативных величин.

#### **Результаты и их обсуждение**

Для приготовления тест-аллергенов, пригодных для постановки лабораторных методов алергодиагностики с кровью работников биотехнологических производств, использовали экстракты из бактерий штаммов *Bacillus subtilis* 494 (*ЭВ.с.*) и *Pseudomonas fluorescens* S 32 (*ЭPs.f.*), входящих в состав производимых в Республике Беларусь микробных препаратов «Бактоген» и «Стимул». Метод получения бактериальных аллергенов основан на инактивации и разрушении клеточных мембран бактериальных клеток ультразвуком, щелочном экстрагировании из клеток и выделении из экстрактов белоксодержащих антигенных фракций, стандартизации полученных тест-аллергенов и их экспериментальной проверке на специфичность, антигенную обособленность и антигенную чистоту.

Выращенную на скошенной плотной питательной среде культуру исследуемого штамма бактерий (полученных из Коллекции промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов Белорусского государственного университета) смывали 1 см<sup>3</sup> стерильного физиологического раствора с последующим объединением проб в одну пробирку в общем объеме до 8 см<sup>3</sup> в максимально возможной концентрации бактериальных клеток (10<sup>11-12</sup> микробных клеток/см<sup>3</sup> (м.кл./см<sup>3</sup>) и более).

Поскольку полученная бактериальная клеточная масса суспензирована в физиологическом растворе, то ее в отличие от начального этапа прототипного способа не подвергали инактивации ацетоном и последующей вакуумированной сушке, так как это может привести к деструкции белка и утрате активных антигенных детерминант. Поэтому полученную концентрированную суспензию бактерий инактивировали с одновременным разрушением мембран клеток дезинтегрированием ультразвуком мощностью 140 Вт, частотой 35 кГц в

течение 30 мин при постоянном охлаждении (добавление льда в ультразвуковую ванну).

Для проведения щелочной экстракции каждую инактивированную бактериальную культуру разливали дозатором по 1 см<sup>3</sup> в пластиковые центрифужные пробирки, добавляли в каждую по 6 см<sup>3</sup> 1% водного раствора КОН и экстрагировали в течение суток при комнатной температуре с регулярным перемешиванием.

Осадки удаляли центрифугированием при 10 000 оборотов/мин и температуре +5 °С в течение 1 ч, затем оба экстракта переносили в другие пластиковые центрифужные пробирки. С целью выделения из экстрактов белоксодержащих антигенных фракций вносили в пробирки 50 % водный раствор уксусной кислоты из расчета по 0,2 см<sup>3</sup> на 1 см<sup>3</sup> каждого экстракта, перемешивали и в течение 2 часов выдерживали в холодильнике при температуре +5–6 °С. Образующиеся преципитаты отделяли центрифугированием при 6000 оборотов/мин в течение 30 мин и растворяли каждый в 5 см<sup>3</sup> стерильного физиологического раствора хлорида натрия, измеряли рН и, подщелачивая содовым раствором, доводили рН раствора каждого преципитата до 7,2–7,4.

Стандартизацию полученных бактериальных тест-аллергенов проводили путем определения в них методом Лоури содержания белка и перевода его в международные единицы белкового азота PNU (1 единица белкового азота PNU соответствует 0,06 мкг белка). Содержание белка в полученных бактериальных аллергенах составило для *ЭВ.с.* — 128 мкг/см<sup>3</sup> (2133,3 PNU), для *ЭPs.f.* — 88 мкг/см<sup>3</sup> (1467 PNU).

В эксперименте на белых мышах в стандартных условиях моделирования воспроизведения и выявления сенсibilизации, выполненных для оценки специфичности, антигенной обособленности и антигенной чистоты полученных бактериальных тест-аллергенов, получены следующие результаты прямого и перекрестного тестирования (таблица 1).

У всех животных 1-й опытной группы на внутрикожное введение *ЭВ.с.* выявлена выраженная сенсibilизация, которая по абсолютному показателю провокационной внутрикожной пробы превышала уровень у животных контрольной группы на 235,5 % ( $p < 0,01$ ), а относительный показатель ВТОЛ в 6 раз был выше контрольной величины ( $p < 0,01$ ).

Индукция ГЗТ установлена и у всех животных 2-й опытной группы, сенсibilизированных *ЭPs.f.*, с высокодостоверными показателями ВТОЛ по отношению к контролю ( $p < 0,01$ ). Следовательно, оба полученных тест-аллергена вызывают выраженную алергизацию организма. Причем уровни формируемой ГЗТ у животных опытной группы на бактериальный аллерген

*ЭPs.f.* несколько превышали таковые на *ЭB.s.*, но разница была статистически недостоверна.

С учетом критериев классификационной оценки степени сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности веществ биологической природы [6] полисахариδο-белковые антигенные комплексы бактерий *B.s.* и *Ps.f.* диф-

ференцированы как обладающие сильной аллергенной активностью (1-й класс аллергенной опасности), так как вызывают сенсибилизацию всех животных соответствующих опытных групп с достоверным отличием средних величин кожных реакций по сравнению с контролем при  $p < 0,01$  по критерию «X».

Таблица 1 — Частота и выраженность показателей провокационной пробы у белых мышей, сенсибилизированных полученными бактериальными аллергенами

Показатели, ед. измерен.	Группы сравнения (M ± m)		
	Контрольная, n = 8	1-я опытная — <i>ЭB.s.</i> , n = 8	2-я опытная — <i>ЭPs.f.</i> , n=8
ГЗТ по ВТОЛ на аллергены:			
— <i>ЭB.s.</i> :			
10 <sup>-2</sup> мм	8,62 ± 1,24	20,3 ± 2,85***	9,50 ± 1,35
Н	2/8	8/8	3/8
Балл	0,25 ± 0,16	1,50 ± 0,27***+	0,38 ± 0,18
— <i>ЭPs.f.</i> :			
10 <sup>-2</sup> мм	10,4 ± 1,30	13,1 ± 1,73	24,1 ± 2,66***
Н	3/8	4/8	8/8
Балл	0,38 ± 0,18	0,50 ± 0,19	1,88 ± 0,30***+

Примечание. \*\*\* — Достоверные различия с контролем при  $p < 0,001$  по критерию t Стьюдента; (+) — достоверные различия с контролем при  $p < 0,01$  по критерию «X»; Н: числитель — количество животных с положительными результатами ВТОЛ, знаменатель — всего в группе

Перекрестное тестирование животных 1-й опытной группы чужеродным аллергеном *ЭPs.f.* сопровождалось слабо положительными (не более 1 балла) провокационными кожными реакциями только у отдельных особей (4 из 8). Полагаем, что эти результаты имеют неспецифический характер (природу), поскольку положительные провокационные кожные реакции той же интенсивности регистрировались и у 3 из 8 контрольных животных с мало различающимися уровнями абсолютного и относительного показателей ВТОЛ. Подобные же результаты перекрестного тестирования бактериальным аллергеном *ЭB.s.* получены и у животных 2-й опытной группы.

Следовательно, полученные разработанным нами методом щелочного экстрагирования растворимые аллергены из бактерий штаммов *Bacillus subtilis* 494 и *Pseudomonas fluorescens* S 32 являются специфичными и антигенно обособленными, не включают посторонние антигены и могут использоваться для лабораторных методов аллергодиагностики у работников, профессионально контактирующих с указанными штаммами бактерий и содержащими их микробными препаратами.

Полагаем, что разработанный нами метод щелочного экстрагирования является универсальным и может использоваться в случаях с другими бактериальными (не грибковыми!) микроорганизмами. Для получения растворимых аллергенов из микроорганизмов грибковой природы на примере промышленного штамма

дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* нами ранее обоснован метод получения грибковых тест-аллергенов [9].

Полученные бактериальные тест-аллергены использовали в лабораторных аллергодиагностических методах для стимуляции клеточных элементов крови работников БП, в процессе трудовой деятельности подвергающихся воздействию микробных препаратов «Бактоген» и «Стимул», в состав которых входят бактерии *B.s.* и *Ps.f.*

Реакциями специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), НСТ-теста (РСНСТ), иными тестами установлена высокая распространенность среди «обследованных» работников сенсибилизации на бактериальные аллергены (таблица 2). В частности, она составляла в РСЛЛ 57,6 % — на *ЭB.s.* и значительно более высокую — на тест-аллерген *ЭPs.f.* (80,6 %), при этом уровни специфического лизиса лейкоцитов при их стимуляции соответствующими бактериальными тест-аллергенами у работников БП почти вдвое превышали таковые в группе сравнения (соответственно, на 237,6 и 217,4 %,  $p < 0,001$ ).

При предварительной инкубации Т-лимфоцитов крови работников БП с бактериальными тест-аллергенами удельный вес и количество аллергенстимулированных Т-лимфоцитов было незначительно ниже общего содержания Т-лимфоцитов (Е-РОК). Соответственно, и индексы специфической ингибиции Е-розеткообразования лимфоцитов бактериальными тест-аллергенами были близки к 1.

Таблица 2 — Показатели алергизации организма работников, подвергающихся воздействию производственного микробного фактора

Показатели	Ед. изм.	Группы сравнения (M ± m)	
		работники БП (n = 35)	группа сравнения местная (n = 20)
1	2	3	4
РСЛЛ на тест-аллергены: ЭВ.с. — частота	%	57,6 ± 8,60***	3,13 ± 3,08
— уровень	%	15,3 ± 2,01***	6,44 ± 1,15
ЭPs.f. — частота	%	80,6 ± 7,10***	9,27 ± 4,83
— уровень	%	23,7 ± 2,95**	10,9 ± 2,22
Т-лимфоциты (Т-лф) алергенстимулированные (Тас):			
ЭВ.с.	%	24,5 ± 1,29	—
- // -	10 <sup>9</sup> /л	0,57 ± 0,033	—
ЭPs.f.	%	23,7 ± 1,22	—
- // -	10 <sup>9</sup> /л	0,57 ± 0,031	—
Индекс ингибиции (Т-лф/Тас): ЭВ.с.			
ЭPs.f.	усл. ед.	0,98 ± 0,03	—
ЭPs.f.	усл. ед.	0,99 ± 0,04	—
Доля лиц с понижен. Е-РОКас: ЭВ.с.			
ЭPs.f.	%	47,1 ± 8,56	—
ЭPs.f.	%	52,9 ± 8,56	—
РСНСТ на тест-аллергены:			
ЭВ.с. — показатель специфич. восст.	%	24,0 ± 2,40**	13,4 ± 1,82
— индекс стимуляции (ИС)	усл. ед.	1,09 ± 0,02***	0,96 ± 0,01
— доля лиц со сверхнормативным ИС	%	85,7 ± 5,91***	10,0 ± 6,71
ЭPs.f. — показатель специфич. восст.	%	31,3 ± 4,16**	18,9 ± 1,98
— индекс стимуляции (ИС)	усл. ед.	1,16 ± 0,04***	0,97 ± 0,01
— доля лиц со сверхнормативным ИС	%	88,6 ± 5,37***	15,0 ± 7,98
— доля лиц со сверхнормативным ИС на оба бактериальных алергена	%	85,7+5,91	—

\*\* — Достоверные различия с группой сравнения при  $p < 0,01$  по критерию t Стьюдента; \*\*\* — достоверные различия с группой сравнения при  $p < 0,001$  по критерию t Стьюдента

В то же время из числа «обследованных» работников БП у 47,1 % на тест-аллерген ЭВ.с. и у 52,9 % на тест-аллерген ЭPs.f. установлена ингибиция Е-розеткообразования алергенстимулированных лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что у данных лиц циркулируют в крови сенсibilизированные лимфоциты, так как предварительное связывание тест-аллергенами специфических мембранных рецепторов Т-лимфоцитов приводит к угнетению Е-розеткообразования [8]. Особенно значимо такое угнетение у 11,8 % «обследованных» работников на ЭВ.с. (с индексом ниже  $M_{\text{контр.}} - 1\sigma = 0,81$ ) и у 17,6 % — на алерген ЭPs.f. (с индексом ниже  $M_{\text{контр.}} - 1\sigma = 0,79$ ), подтверждающее высокий уровень сенсibilизации работников БП бактериальными алергенами с формированием клеточноопосредованного типа алергических реакций.

При стимуляции гранулоцитов крови в РСНСТ бактериальными тест-аллергенами у «обследованных» работников установлено значимое повышение относительного показателя восстановления НСТ на ЭВ.с. и ЭPs.f. — на 180,6 и 165,6 % соответственно по отношению к группе сравнения ( $p < 0,01$ ). При этом интегральный показатель специфического повыше-

ния кислородного метаболического уровня в гранулоцитах крови в НСТ-тесте — индекс стимуляции на оба бактериальных алергена также значимо был выше у работников БП ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о выраженной алергизации их организма антигенами промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов по механизмам смешанного типа алергических реакций. Причем сверхнормативные уровни индекса стимуляции на тест-аллергены ЭВ.с. (с ИС выше  $M_{\text{контр.}} + 1\sigma = 1,0$ ) и ЭPs.f. (с ИС выше  $M_{\text{контр.}} + 1\sigma = 1,02$ ) регистрировались, соответственно, у 85,7 и 88,6 % «обследованных» работников БП ( $p < 0,001$ ) по отношению к группе сравнения). Причем, у 85,7 % «обследованных» работников БП выявлены сверхнормативные уровни индекса стимуляции одновременно на оба бактериальных алергена, что свидетельствует о распространенном формировании в их организме алергических процессов полимикробной этиологии.

Следовательно, воздействие производственного микробного фактора в виде аэрозолей гетероантигенов различных промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов вызывает выраженную и распространенную (более 85 % «обследованных» лиц) индукцию в организме

работников биотехнологических производств гиперчувствительности смешанного замедленно-немедленного типа полимикробной этиологии, вероятно, и определяющую у них высокую частоту проявлений аллергического процесса профессионального характера.

На основании анализа литературных источников по проблеме и выполненных экспериментальных исследований можно сделать следующие **выводы**:

1. Использование разработанного нами метода щелочного экстрагирования позволяет получить из бактерий штаммов *Bacillus subtilis* 494 и *Pseudomonas fluorescens* S 32 растворимые полные антигены, входящие в состав изготавливаемых на биотехнологическом производстве микробных препаратов «Бактоген» и «Стимул». В экспериментах доказано, что полученные бактериальные тест-аллергены, стандартизированные по белку, являются специфичными и антигенно обособленными, не включают посторонние антигены и могут использоваться для лабораторной алергодиагностики у работников, профессионально контактирующих с указанными штаммами бактерий и содержащими их микробными препаратами.

2. Воздействие производственного микробного фактора в виде аэрозолей различных промышленных штаммов микроорганизмов вызывает выраженную и распространенную (85,7 % «обследованных» лиц) индукцию в организме работников биотехнологического производства микробной полисенсibilизации с формированием механизмов аллергических реакций преимущественно клеточноопосредованного, комплементзависимого цитотоксического и иммунокомплексного типов, вероятно, и определяющую у работников БП высокую частоту проявлений аллергического процесса.

3. Материалы настоящего исследования наряду с ранее разработанным методом [9] использованы при подготовке нового метода оказания медицинской помощи (медицинской

профилактики) «Иммуно- и алергодиагностика профессиональных аллергических заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов», утвержденного заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 08.12.2015 г. [10].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Методические подходы к определению степени сенсibilизирующей способности и аллергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск: РНМБ, 2014. — Т. 1, Вып. 24. — С. 131–134.
2. Состояние здоровья работников биотехнологических производств / В. В. Шевляков [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 127–138.
3. Петров, Р. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 1994. — № 6. — С. 6–9.
4. Фрадкин, В. А. Аллергены / В. А. Фрадкин. — М.: Медицина, 1978. — 256 с.
5. Вершигора, А. Е. Микробная аллергия / А. Е. Вершигора. — Киев: Здоров'я, 1971. — С. 87–96.
6. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.] // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. — Минск, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.
7. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: метод. указания № 5789/1-91 / О. Г. Алексеева [и др.]; М-во здравоохран. СССР. — М.: Инф.-изд. Центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. — 20 с.
8. Червинская, Т. А. Влияние аллергенов на способность Т-лимфоцитов крови к розеткообразованию у больных бронхиальной астмой / Т. А. Червинская, П. Ю. Лейшите // Иммунология. — 1991. — № 1. — С. 30–32.
9. Шевляков, В. В. Лабораторный метод получения и оценка эффективности применения в алергодиагностике тест-аллергена из промышленного штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм. — Научно-практический журнал «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности». — 2015. — № 2 (14). — С. 94–100.
10. Иммуно- и алергодиагностика профессиональных аллергических заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов: инструкция по применению № 020-1215, утв. МЗ Респ. Беларусь 08.12.2015 / НПЦ гигиены; сост. В. А. Филонюк [и др.]. — Минск, 2015. — 10 с.

Поступила 01.09.2016

УДК 572.511:616-053.3

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ШИРОТНЫХ И ОБХВАТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕЛА ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИКОВ

С. М. Зиматкин, Я. Р. Мацюк, С. Н. Мельник,  
А. А. Козловский, А. В. Сокол

Гродненский государственный медицинский университет  
Гомельский государственный медицинский университет  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В результате проведенного обследования городских школьников в возрасте от 7 до 17 лет установлено, что периоды максимальных приростов обхватных и широтных размеров тела у мальчиков фиксировались в возрастном интервале с 10 до 11 лет, поперечного диаметра грудной клетки — с 15 до 16 лет, а сагиттально — с 13 до 14 лет. Среди девочек наиболее интенсивный период увеличения обхватных размеров тела,

ширины плеч, таза, поперечного и сагиттального диаметра грудной клетки выявлен в возрастном интервале от 11 до 12 лет, ширины эпифизов конечностей (плеча, предплечья и голени) — с 9 до 10 лет. Выявлено, что у мальчиков и девочек с 7 до 17 лет происходит увеличение уплощенности грудной клетки.

**Ключевые слова:** половозрастная динамика, широтные и обхватные размеры тела, школьники.

## THE REGULARITIES OF THE CHANGES OF WIDTH AND CIRCUMFERENCE BODY SIZES OF CITY SCHOOL CHILDREN

*S. M. Zimatkin, Ya. R. Matsiuk, S. N. Melnik,  
A. A. Kozlovsky, A. V. Sokal*

Grodno State Medical University  
Gomel State Medical University  
Belarusian State Medical University, Minsk

The examination of city school children aged 7–17 has revealed that the periods of the maximum growth of the width and circumference body sizes in boys are between the age 10–11, cross diameter of chest is between 15–16, and sagittal diameter — between 13–14. The most intensive period of growth of circumference body sizes, shoulder width, pelvis width, cross and sagittal diameters of chest in girls are between the age interval 9–10, width of extremity epiphysis (shoulder, forearm, and shin) — from 9 to 10. It has been found that boys and girls aged 7–17 reveal the growth of chest flattening.

**Key words:** age and gender dynamics, width and circumference body sizes, school children.

### **Введение**

Основной особенностью развития детей является постоянно протекающий процесс роста, в ходе которого осуществляется постепенное формирование взрослого человека. В течение этого процесса увеличиваются количественные показатели организма (размеры отдельных органов и всего тела), а также происходит совершенствование работы органов и физиологических систем, обеспечивающих возможность нормальной жизнедеятельности зрелого человека [9, 11–13]. От того, как растет и развивается ребенок, во многом зависит его будущее, и, следовательно, процесс роста и развития должен находиться под постоянным контролем специалистов и родителей [4, 10, 14].

Уровень ФР, достигнутый ребенком к определенному возрасту, является важным критерием общей оценки состояния его здоровья. Каждому возрастному периоду свойственны определенные ростовые характеристики, обусловленные морфофункциональными особенностями [1, 7, 8, 12].

Являясь показателями формы тела, обхватные размеры как отражают структурные особенности скелета, его массивность (обхваты грудной клетки, запястья, лодыжки), так и в определенной степени дают представление о развитии жировоголожения и мышц (обхваты талии, плеча, предплечья, бедра, голени). Возрастная изменчивость обхвата талии отражает процесс увеличения туловища по периметру, обусловленный в основном нарастанием объема внутренних органов и мягких тканей, в отличие от окружности грудной клетки, которая определяется преимущественно развитием скелета [3, 4].

### **Цель работы**

Оценить половозрастные закономерности изменения широтных и обхватных показателей городских школьников в возрасте от 7 до 17 лет.

### **Материал и методы**

Объектом исследования были учащиеся общеобразовательных школ г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. На протяжении двух учебных лет (2010–2012 гг.) проведено комплексное морфофункциональное обследование 1693 мальчиков и 1757 девочек — всего 3450 школьников, не имеющих существенных отклонений в состоянии здоровья (I и II группы здоровья). В соответствии с принятой в антропологии методикой дети были распределены в половозрастные группы с интервалом в 1 год.

Антропометрическое обследование школьников проводилось с использованием стандартного антропометрического набора инструментов по унифицированной методике В. В. Бунака [5].

Программа антропометрических исследований включала следующие размеры тела: обхват головы, шеи, обхват грудной клетки (ОГК), талии, обхваты верхней (плеча, предплечья и предплечья над запястьем) и нижней конечности (бедра, голени и голени над лодыжкой), ширина эпифизов конечностей (плеча, предплечья, голени, бедра), ширина плеч, таза, диаметры грудной клетки (поперечный (ПДГК) и сагиттальный (СДГК)).

Степень массивности внешней формы костей конечностей школьников устанавливалась по средней величине суммы диаметров эпифизов плеча и бедра (СДЭПБ), а также по средней величине суммы обхватов предплечья и голени (СОБПРГ).

Степень уплощенности грудной клетки определялась по индексу формы грудной клетки (ИФГК), то есть как отношение СДГК к ПДГК.

Изменчивость скорости роста антропометрических показателей школьников в интервале 7–17 лет прослежена путем анализа их абсолютных и относительных ежегодных прибавок. Относительные прибавки рассчитаны в процентах от общего прироста за весь изучаемый возрастной период. Для установления сроков интенсификации и относительного замедления роста антропометрических признаков выполнялось сравнение показателей школьников смежных возрастных групп для каждого пола отдельно.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартного отклонения (SD). Значимость различий оценивалась по критерию Манна — Уитни (U-критерий). Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [2].

#### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что обхват головы у мальчиков с 7 до 17 лет увеличивался с  $52,61 \pm 1,30$  до  $56,57 \pm 1,66$  см, у девочек — с  $52,25 \pm 1,70$  до  $55,46 \pm 1,61$  см. Общий прирост показателя у мальчиков изучаемого возрастного диапазона на 0,75 см больше, чем у девочек. Практически во всех возрастных группах школьников, кроме 7, 12 и 13 лет, средние величины показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ – $0,001$ ) выше у мальчиков. Наиболее существенные приросты обхвата головы зафиксированы среди мальчиков 7–8 и 14–15 лет, среди девочек — 11–12 лет.

Периоды относительного замедления приростов показателя установлены с 10 до 11 и с 16 до 17 лет у мальчиков и с 16 до 17 лет — у девочек.

Обхват шеи у школьников с возрастом поступательно увеличивался. Так, в возрасте 7 лет средняя величина данного показателя составляла  $27,16 \pm 1,31$  см у мальчиков и  $26,16 \pm 1,39$  см — у девочек. За изучаемый период времени обхват шеи увеличивался у школьников на 7,59 см, что на 2,82 см больше по сравнению со школьницами. Во всех возрастных группах обхват шеи значимо больше у мальчиков ( $p < 0,001$ ). Наиболее интенсивные приросты изучаемого показателя выявлялись у мальчиков с 13 до 17 лет, у девочек — с 11 до 13 лет. В возрастном интервале от 13 до 17 лет среди девочек и от 7 до 13 лет у мальчиков зафиксированы минимальные приросты обхвата шеи.

Обхват грудной клетки у мальчиков-школьников увеличивался с  $61,96 \pm 5,00$  см у 7-летних до  $88,14 \pm 7,78$  см у 17-летних, у девочек — с  $60,73 \pm 4,89$  до  $83,45 \pm 4,78$  см соответственно (рисунок 1). Общий прирост показателя у мальчиков изучаемого возрастного диапазона на 3,12 см больше, чем у девочек.

В соответствии с методикой измерения ОГК у мальчиков и девочек проводились по-разному, поэтому сравнивать значения этого показателя между школьниками двух половозрастных групп не представляется возможным.

Максимальный среднегодовой прирост ОГК у мальчиков отмечался в возрасте от 15 до 16 лет (на 4,3 см, или 17,6 % от величины общей прибавки), а у девочек он проявился в период от 11 до 12 лет и составлял 4,28 см, или 18,8 % от величины общей прибавки и от 12 до 13 лет — 3,56 см, или 15,7 % соответственно.

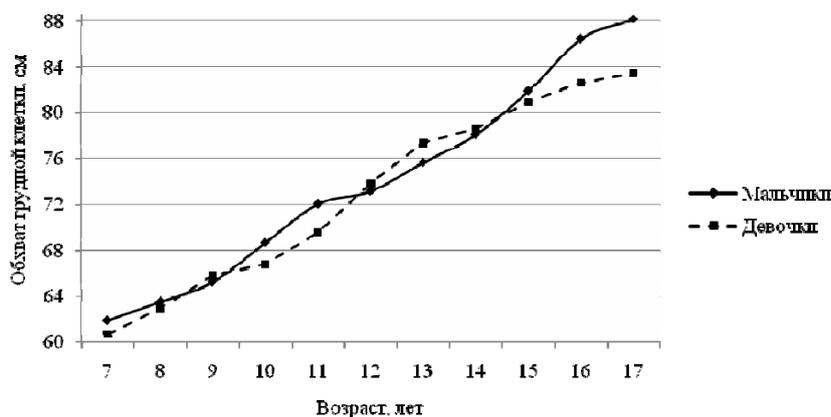


Рисунок 1 — Половозрастная динамика обхвата грудной клетки (см) у городских школьников

Относительное замедление темпов прироста ОГК зафиксировано у мальчиков в возрастном интервале от 11 до 12 лет, у девочек — от 9 до 10 лет и после 13 лет.

Темпы прироста обхвата талии у мальчиков изучаемого возрастного периода больше, чем у девочек. Его величина у мальчиков в 7–17 лет превышает аналогичный показатель у

сверстниц, различия значительны в возрастном диапазоне от 10 до 17 лет ( $p < 0,01-0,001$ ). Существенная прибавка обхвата талии у мальчиков отмечалась в 10–11 лет, у девочек в 11–12 лет. Периоды относительного снижения прироста показателей установлены в 11–12 и 16–17 лет среди школьников и школьниц соответственно.

Обхваты верхней конечности (плеча, предплечья и предплечья над запястьем) практически во всех возрастных группах мальчиков 7–17 лет больше, чем у девочек-сверстниц. Статистически значимые различия устанавливались между старшими возрастными группами школьников (15–17 лет;  $p < 0,05-0,001$ ).

Общий прирост обхватов плеча, предплечья, предплечья над запястьем в возрастном диапазоне 7–17 лет у мальчиков больше, чем у девочек. Динамика ежегодных приростов этих показателей указывает на то, что наибольшее их увеличение отмечалось у мальчиков в период от 10 до 11 лет, после которого прирост показателей снижался в три и более раз. Максимумы приростов обхвата плеча и предплечья над запястьем у девочек выявлены в 11–12 лет, а предплечья — в 12–13 лет. Существенное снижение темпов прироста обхватов верхней конечности у девочек зафиксировано в период от 13 до 15 лет.

Обхваты нижней конечности (бедро, голени и голени над лодыжкой) у городских школьников с возрастом увеличивались неравномерно. При этом общий прирост обхвата бедра у девочек изучаемого возрастного периода несколько больше, а голени и голени над лодыжками — меньше, чем у мальчиков. Статистически значимые различия по обхватам нижней конечности в пользу девочек выявлены только по обхвату бедра в возрастных группах 7, 13–17 лет ( $p < 0,05-0,001$ ). Обхват голени над лодыжками значимо выше был у мальчиков 11, 12 и 15–17 лет ( $p < 0,05-0,001$ ), а обхвата голени над лодыжкой — только в 11 и 17 лет ( $p < 0,05; 0,01$ ).

Наиболее интенсивный прирост обхватов нижней конечности в местах наибольшего развития скелетных мышц отмечен у мальчиков с 10 до 11 лет, что на 1 год раньше по сравнению с девочками. В старших возрастных группах школьников отмечалось снижение интенсивности прироста этих показателей.

Ширина эпифизов конечностей (плеча, предплечья, голени, бедра) у мальчиков всех возрастных групп значительно больше, чем у девочек. Выраженность полового диморфизма по ШЭ конечностей увеличивается от 7 до 17 лет вследствие более высоких темпов роста признаков у мальчиков ( $p < 0,05 - p < 0,001$ ). Общий прирост ШЭ бедра у девочек изучаемого

возрастного периода в 2 раза больше по сравнению с приростами ШЭ плеча, предплечья и голени. Данной тенденции среди мальчиков не зафиксировано. При этом общие приросты показателей ШЭ конечностей мальчиков значительно больше по сравнению с девочками.

Степень массивности внешней формы костей конечностей школьников устанавливалась по СДЭПБ, а также по СОБПрГ. Два изучаемых показателя у обследованных с возрастом увеличивались. Статистически значимо СДЭПБ и СобПрГ выше у мальчиков практически во всех возрастных группах ( $p < 0,05 - < 0,001$ ). При этом значимость различий с возрастом увеличивается.

К числу важных характеристик формы тела относятся его диаметры, основывающиеся на скелетных размерах: диаметры плеч и таза, ПДГК и СДГК.

Ширина плеч во всех изучаемых возрастных группах школьников больше у мальчиков. После начала периода полового созревания девочки (в 12 лет) практически догоняли мальчиков по средним величинам данного показателя, однако перекреста ростовых кривых не наблюдалось. Некоторыми авторами были зафиксированы перекресты ростовых кривых ширины плеч у школьников Москвы [7] и Саратовской области [3].

Начиная с 13-летнего возраста межполовые различия и степень их статистической значимости начинают нарастать — от  $p < 0,05$  в 13 лет до  $p < 0,001$  в 17 лет.

Общий прирост ширины плеч с 7 до 17 лет у мальчиков больше, чем у девочек на 2,64 см. Максимальный ежегодный прирост показателя у мальчиков отмечен в возрасте от 10 до 11 лет, что на 1 год раньше, чем у девочек. Начиная с 14-летнего возраста среди девочек отмечено снижение прироста ширины плеч.

Ширина таза у школьников в возрасте от 7 до 11 лет не имела статистически значимых половых различий. В возрастном интервале от 12 до 14 лет за счет более ранней пубертатной интенсификации ростовых процессов данный показатель был значимо больше среди девочек ( $p < 0,05-0,001$ ). В 15-летнем возрасте ширина таза у школьников обоего пола имела примерно одинаковую величину. Около в 15 лет и 6 месяцев у подростков происходит перекрест ростовых кривых признака, после которого — в 16 и 17 лет мальчики по данному показателю опережали сверстниц ( $p < 0,05-0,01$ ).

Максимумы приростов ширины таза у мальчиков приходятся на 14–15 лет, у девочек — на 11–12 лет. В динамике ежегодных приростов показателя у школьников присутствует резкое снижение прибавки (практически до полной остановки) в 16–17 лет.

Общие величины прибавки ширины плеч и ширины таза больше у мальчиков. При этом общий прирост ширины плеч у мальчиков изучаемого возрастного диапазона больше, чем ширины таза. Среди девочек выявлена обратная зависимость.

Диаметры грудной клетки (поперечный и сагиттальный) во всех возрастных группах больше у мальчиков, чем у их сверстниц, кроме возрастной группы 12-летних школьников. Различия в зависимости от пола по двум диаметрам возрастают с 14 до 17 лет (в 14 лет  $p < 0,01$ , в 17 лет  $p < 0,001$ ).

Поперечный диаметр грудной клетки с 7 до 17 лет растет активнее, чем сагиттальный. Общие приросты двух изучаемых диаметров у мальчиков больше, чем у девочек. Наибольший прирост ПДГК у мальчиков установлен с 13 до 16 лет, СДГК — с 12 до 15 лет. У школьников максимальное увеличение двух показателей фиксировалось с 11 до 12 лет.

Индекс формы грудной клетки отражает степень ее уплощенности, то есть отношение СДГК к ПДГК. У обследованных школьников изучаемого возрастного диапазона данный показатель с возрастом изменялся неоднозначно. Однако как у мальчиков, так и у девочек ИФГК к 17 годам снижался по сравнению с 7-летними, что свидетельствует об увеличении у школьников уплощенности грудной клетки с возрастом. Статистически значимо больше показатель только у девочек в 13 лет по сравнению с мальчиками ( $p < 0,05$ ), а в возрасте 15 лет установлена обратная зависимость.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного обследования городских школьников в возрастном интервале от 7 до 17 лет установлено, что периоды максимальных приростов обхватных и широтных размеров тела у мальчиков фиксировались с 10 до 11 лет, поперечного диаметра грудной клетки — с 15 до 16 лет, а сагиттального — с 13 до 14 лет.

Среди девочек наиболее интенсивный период увеличения обхватных размеров тела, ширины плеч, таза, поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки выявлен в возрастном интервале от 11 до 12 лет, ширины эпифизов конечностей (плеча, предплечья и голени) — с 9 до 10 лет.

Выраженность полового диморфизма по ширине эпифизов конечностей увеличивается в возрасте от 7 до 17 лет вследствие более высоких темпов роста признаков у мальчиков.

Общая величина прибавки ширины плеч и таза больше у мальчиков. При этом общий

прирост ширины плеч у мальчиков изучаемого возрастного диапазона больше, чем ширины таза. Среди девочек выявлена обратная зависимость.

Поперечный диаметр грудной клетки у школьников в возрастном диапазоне от 7 до 17 лет увеличивался больше по сравнению с сагиттальным, что свидетельствует об увеличении уплощенности грудной клетки у мальчиков и девочек в процессе полового созревания.

Результаты проведенных исследований могут быть использованы при дальнейшем мониторинге показателей физического развития школьников и позволяют выделить комплекс критериев, на основании которого определяются группы риска среди детей и подростков в отношении нарушения формирования организма под воздействием факторов окружающей среды.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов, А. А. Исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге: рук-во для врачей / А. А. Баранов, В. Р. Кучма. — М., 1999. — 226 с.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Година, Е. З. Аукусология человека — наука XXI века: проблемы и перспективы / Е. З. Година // Антропология на пороге III тысячелетия: материалы конф., Москва, 29–31 мая 2002 г.: в 2 т. / Рос. отд-ние Европ. антропол. ассоц., Науч.-исслед. ин-т и музей антропологии Моск. гос. ун-та, Ин-т этнологии и антропологии Рос. акад. наук; под ред. Т. И. Алексеевой [и др.]. — М., 2003. — Т. 2. — С. 529–566.
4. Тегако, Л. И. Аукусология об изменчивости темпов роста и развития человека / Л. И. Тегако // Наука и инновации. — 2007. — № 7. — С. 39–43.
5. Тегако, Л. И. Практическая антропология: учеб. пособие / Л. И. Тегако, О. В. Марфина. — Ростов н/Д: Феникс, 2003. — 320 с.
6. Федотова, Т. К. Влияние экологии современного мегаполиса на ростовые процессы дошкольников / Т. К. Федотова // Педиатрия. — 2006. — № 6. — С. 41–45.
7. Физиология критических периодов развития детей / А. А. Баранов [и др.] // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): практич. рук. / А. А. Баранов [и др.]; под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — Гл. 5. — С. 232–323.
8. Экологические изменения и биокультурная адаптация человека / Л. И. Тегако [и др.]; под ред. Л. И. Тегако. — Минск: БОФФ, 1996. — 275 с.
9. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002 / C. L. Ogden [et al.] // Adv. Data. — 2002. — Vol. 347. — P. 1–17.
10. Michael, K. Survey Socio-economic correlates of body size among Australian adults / K. Michael, A. Leigh // Families, Incomes and Jobs. A Statistical Report on Waves 1 to 6 of the HILDA Survey. Socio-economic correlates of body size among Australian adults. — 2009. — Vol. 4. — P. 180–188.
11. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, weight, and height // D. S. Freedman [et al.] // Obesity. — 2006. — Vol. 14. — P. 301–308.
12. Salivon, I. Constitution and reactivity of the organism / I. Salivon, N. Polina // J. of Physiol. Anthropology and Applied Human Science. — 2005. — Vol. 24, № 4. — P. 497–502.
13. Scheffler, C. The change of skeletal robustness of 6–12 years old children in Brandenburg (Germany) — Comparison of body composition 1999–2009 / C. Scheffler // Anthropologischer Anzeiger. 2011. — Vol. 68, № 2. — P. 153–165.
14. Secular change in adult stature has come to a halt in northern Europe and Italy / A. Larnkjaer [et al.] // Acta Paed. — 2006. — Vol. 95. — P. 754–755.

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.993.161

### СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМЫ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

*В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев, И. А. Разуванова*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** на примере клинического случая охарактеризовать возможности диагностики и лечения зоонозного кожного лейшманиоза.

**Материал и методы.** Данные анамнеза, клинические и лабораторные показатели исследования пациента с распространенной формой зоонозного кожного лейшманиоза, которые были сопоставлены с данными, приведенными в литературных источниках.

**Результаты.** Заражение пациента кожным лейшманиозом произошло в Туркменистане. Кожные поражения (множественные язвы, лимфангит, отек) прогрессировали, приведя к утрате трудоспособности. После неэффективного лечения итраконазолом назначен курс терапии глюкантимом, включающий системное и местное (с димексидом) его применение, в результате которого местные проявления значительно уменьшились.

**Заключение.** Случаи завоза в Республику Беларусь зоонозного кожного лейшманиоза участились, что требует от врачей дерматологов, инфекционистов, терапевтов знания принципов диагностики и лечения данного заболевания. Сочетанное системное и местное использование глюкантима может способствовать быстрейшему купированию местных проявлений.

**Ключевые слова:** зоонозный кожный лейшманиоз, глюкантим.

### THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF DISSEMINATED FORM OF ZOONOTIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS

*V. M. Mitsura, E. L. Krasavtsev, I. A. Razuvanova*

Gomel State Medical University

**Objective:** using a clinical case of zoonotic cutaneous leishmaniasis to characterize the possibilities of its diagnosis and treatment options.

**Material and methods.** Data on the medical history, clinical and laboratory parameters of the examination of the patient with a disseminated form of zoonotic cutaneous leishmaniasis were studied in comparison with data from literary sources.

**Results.** The patient with cutaneous leishmaniasis was infected in Turkmenistan. Skin lesions (multiple ulcers, lymphangitis, edema) progressed and led to disability. After Itraconazole course failure, the treatment with Glucantime was prescribed, including its systemic and local (with Dimexidum) application, after which the local manifestations decreased significantly.

**Conclusion.** Imported cases of zoonotic cutaneous leishmaniasis into the Republic of Belarus have become more frequent. Doctors specializing in dermatology, infectious diseases, and general practitioners must know the principles of diagnosis and treatment of this disease. Combined systemic and local application of Glucantime can promote rapid relief of local symptoms.

**Key words:** zoonotic cutaneous leishmaniasis, glucantime.

#### **Введение**

Лейшманиозы — группа паразитарных природно-очаговых, трансмиссивных заболеваний, распространенных в тропических и субтропических странах; вызывается паразитирующими простейшими рода *Leishmania*, которые передаются человеку через укусы москитов из рода *Phlebotomus*. Существует две основные формы этого заболевания: висцеральный лейшманиоз, или кала-азар и кожный лейшманиоз, при котором поражаются кожа и подкожные ткани. Кожный лейшманиоз, в свою очередь, имеет несколько различных

форм в зависимости от места поражения, вида простейших, которые вызвали развитие болезни, и состояния здоровья хозяина [1, 2, 3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевание встречается в 88 странах, преимущественно в тропическом и субтропическом климате. Около 12 млн человек страдают от лейшманиозов. Каждый год заболевает около 1,3 млн человек, а примерно 350 млн живут в зонах риска [4, 5].

В Республике Беларусь нет условий для формирования очагов лейшманиоза, так как нет москитов. Долгое время лейшманиоз в Бе-

ларуси был редкой завозной болезнью. В последние годы в связи с активизацией культурных и экономических связей с республиками ближнего зарубежья участились случаи завоза кожного лейшманиоза из других стран, чаще всего из Туркменистана [6].

Установлено наличие двух клинических разновидностей кожного лейшманиоза: остро-некротизирующий (сельский, или зоонозный тип) и поздно-изъязвляющийся (городской антропонозный тип). Возбудителем первой разновидности является *Leishmania major*, второй — *Leishmania tropica*. Оба возбудителя отличаются по биологическим особенностям и эпидемиологии процесса. Так, *L. major*, вызывающая остро-некротизирующий (сельский) тип заболевания, обитает и паразитирует на грызунах (суслики, песчанки, ежи, крысы), а также собаках. *L. tropica* паразитирует только на человеке [1, 2, 7].

Городской (антропонозный) тип распространен в Средиземноморье, странах Ближнего и Среднего Востока, в западной части полуострова Индостан, Средней Азии и Закавказье. Заболевание встречается преимущественно в городах и поселках городского типа, где обитают москиты. Среди местного населения чаще болеют дети, среди приезжих — лица всех возрастов. Характерна летне-осенняя сезонность, что связано с активностью переносчиков. Для него типичен длительный инкубационный период (в среднем 5–8 месяцев, а иногда 1–2 года) и медленное течение процесса, отсюда и название — «годовик». На открытых участках кожи появляются небольшие бугорки розоватого или красноватобурого цвета с желтоватым оттенком. Элементы округлых очертаний, тестоватой консистенции. Инфильтрат нерезко выражен, распадается поздно. Язвы поверхностные с неровными валикообразными краями и гранулирующим дном, покрытым серовато-желтым серозно-гнойным отделяемым. В окружности язв обычно образуется бордюр воспалительного инфильтрата. Могут образовываться по периферии узелковые лимфангиты («четки»), которые иногда изъязвляются, превращаясь в мелкие, вторичные (дочерние) лейшманиомы [1, 2, 7].

Зоонозный, или сельский тип кожного лейшманиоза встречается в Средней Азии и Закавказье, в Индии, Пакистане, Иране, странах Аравийского полуострова, Северной и Западной Африке. На месте внедрения возбудителя и его размножения образуется инфильтрат (лейшманиома), который подвергается деструкции (язва) и репарации (рубцевание). Отсюда лейшмании могут распространяться по лимфатическим путям до регионарных лимфа-

тических узлов, вызывая лимфангиты и лимфадениты. Инкубационный период составляет в среднем 3–4 недели. Болезнь развивается остро. Общая интоксикация выражена слабо. Некротизация и образование язв происходят в первые недели. Язвы неправильной формы, обширные, множественные, чаще локализируются на верхних и нижних конечностях, на лице. Заживление язв начинается через 2–4 месяца. Течение заболевания от 3 до 6 месяцев. Часто возникают лимфангиты и лимфадениты. Рубцы на месте язв западающие, на лице приводят к его деформации. Наиболее частым осложнением является присоединение вторичной инфекции, при которой усиливается болезненность, нарастают воспалительные изменения, и затрудняется процесс эпителизации. При лимфаденитах на нижних конечностях возможны отеки голеней и стоп вследствие лимфостаза [1, 2, 7].

При диагностике заболевания учитывается пребывание больного в эндемичной зоне и обнаружение в соскобе с краев язв возбудителя, локализуемого преимущественно в макрофагах. Паразитологическая диагностика остается эталонным стандартом при установлении диагноза кожного лейшманиоза благодаря ее высокой специфичности. Однако чувствительность метода варьирует в широком диапазоне в зависимости от места заражения, вида лейшманий и стадии развития поражения [2, 7]. Поэтому для каждого пациента следует проводить многократные паразитологические диагностические тесты. Материал для паразитологической диагностики можно получить выскабливанием, аспирацией с применением тонкой иглы или биопсией поражений с последующей окраской по Райту или Гимзе и микроскопией. Культивирование лейшманий возможно (биопсийный материал высевают на среду Нови-Мак-Нила-Николля (NNN), при 22–28 °C на 21 сутки вырастают подвижные промастиготы). В последние годы разработаны и применяются молекулярные диагностические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР) и др.). Серологическая диагностика находит ограниченное применение при кожном лейшманиозе в связи с ее низкой чувствительностью и изменчивой специфичностью. Лейшманиновая кожная проба может быть полезна в эпидемиологических исследованиях, но представляет незначительную ценность при диагностике кожного лейшманиоза. Ни серологические тесты, ни кожные пробы не выявляют различий между предшествующими и существующими инфекциями [5].

Дифференциальная диагностика осуществляется с туберкулезной волчанкой, сифилидами вторичного и третичного периода, хро-

нической язвенной пиодермией, злокачественными новообразованиями, саркоидозом, укусами насекомых, тропическими язвами.

Для специфического лечения больных кожным лейшманиозом используют препараты пентавалентной сурьмы (Sb). Местно вводится глюкантим в концентрации Sb 85 мг/мл: плотно инфильтрируют участок поражения, производят 1–3 инъекции с интервалом 1–2 дня. Больные кожным лейшманиозом при легком течении заболевания могут быть обследованы и пролечены амбулаторно. Начальный бугорок можно удалить хирургическим путем или методом лазеротерапии. Используются мази и примочки, содержащие хлорпромазин (2 %), паромомицин (15 %), клотримазол (1 %). Можно получить хороший результат путем обкалывания нераспавшегося бугорка 3–5 % раствором акрихина. Можно использовать аминохинол внутрь по 100–200 мг 3 раза в сутки. Лечение проводится двумя десятидневными циклами с интервалом в 10 дней [1, 5, 8, 9].

В последние годы для терапии кожного лейшманиоза, особенно в ранней стадии, успешно применяются препараты группы триазолов (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), обычно назначаемых для лечения микозов. Так, перорально применяют кетоконазол по 400–600 мг или итраконазол по 200 мг/сут ежедневно в течение 4–8 недель [10].

#### Случай из клинической практики

Нами наблюдался случай распространенной формы зоонозного кожного лейшманиоза. Пациент С. Ш., 49 лет, житель города Гомеля, находился на стационарном лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2015 г. Считает себя больным с августа 2015 г., когда вскоре после возвращения из Туркменистана появились множественные пятна и бугорки на правой стопе, затем на месте бугорков появились две язвы, медленно увеличивающиеся в размерах. В Туркменистане находился в течение года, работал машинистом буровой установки. Обращался в УГОИКБ в сентябре 2015 г., консультирован амбулаторно врачами больницы и сотрудниками кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета. Диагноз: «Кожный лейшманиоз (зоонозная форма) с поражением правой стопы и голени, средней степени тяжести». Диагноз был установлен клинико-эпидемиологически, так как образование язв, их характер и динамика кожного процесса характерны для зоонозного кожного лейшманиоза, который и встречается в Туркменистане [6]. Учитывая распространенные

поражения, признаки прогрессирования кожных проявлений, локализацию на стопе, затрудняющую ходьбу, размер язв более 3 см, рекомендовано этиологическое лечение [5, 9]. Из-за отсутствия препаратов пентавалентной сурьмы в аптечной сети был назначен 6-недельный курс лечения итраконазолом. Осмотрен после окончания курса: первичные язвы покрыты корками, правая стопа несколько отечна, имеются множественные бугорки обсеменения по всей правой голени, признаки лимфангита и пахового лимфаденита. Рекомендовано лечение препаратами пентавалентной сурьмы (меглюмина антимоанат или стибоглюканат натрия).

Пациент поступил в ГОИКБ в ноябре 2015 г. с самостоятельно приобретенным препаратом «Глюкантим» (меглюмина антимоанат). Местные изменения: первичные язвы покрыты корками 3 × 4 см в диаметре, правая стопа и голень умеренно отечны, имеются множественные бугорки обсеменения по всей правой голени (некоторые бугорки с признаками флюктуации), признаки лимфангита и пахового лимфаденита (рисунок 1). Общий анализ крови 12.11.15 г.: эритроциты —  $5,26 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 163 г/л, лейкоциты —  $3,9 \times 10^9/л$ : э — 4 %, п — 9 %, с — 46 %, л — 37 %, м — 4 %, СОЭ — 2 мм/ч. Биохимический анализ крови 12.11.15 г.: глюкоза — 5,5 ммоль/л, общий билирубин — 18,8 мкмоль/л, тимоловая проба — 16,4 ед., АЛТ — 26,5 Е/л, АСТ — 19,5 Е/л, щелочная фосфатаза — 126,0 Е/л, холестерин — 5,2 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза — 76,8 мг/с×л, общий белок — 75,3 г/л, альбумин — 46,8 г/л, мочевины — 5,7 ммоль/л, креатинин — 95,3 мкмоль/л.

Начат курс лечения: глюкантим 30 % — 5 мл внутримышечно (5 доз) в сочетании с местным применением глюкантима 30 % — 5 мл (10 доз) с димексидом (водный раствор 1:4 согласно аннотации к димексиду) для лучшего проникновения глюкантима в пораженные ткани.

После окончания лечения контрольные показатели общего анализа крови и биохимического анализа крови (4.12.2015 г.) не выявили патологических изменений, за исключением повышенного уровня тимоловой пробы — 23,6 ед. Отмечена положительная динамика местных проявлений — уменьшился отек, бугорки уменьшаются в размерах, новых элементов нет, корки на первичных язвах крошатся и отпадают (рисунок 2). Выписан из стационара с улучшением. Рекомендовано продолжить амбулаторно лечение с местным использованием серебро-содержащих мазей для профилактики вторичного инфицирования.



Рисунок 1 — До лечения (сентябрь 2015 г.)



Рисунок 2 — После лечения (декабрь 2015 г.)

### Заключение

В последние годы значительно увеличилось количество случаев зоонозного кожного лейшманиоза у граждан Беларуси, посещающих эндемичные по этому заболеванию страны, включая Туркменистан, что необходимо учитывать врачам общей практики, дерматологам и инфекционистам. На данном этапе диагностики в большей степени основана на клинических и эпидемиологических данных. Пациентам, прибывшим из районов, эндемичных по кожному лейшманиозу, имеющим язвенные поражения, особенно на открытых участках тела, необходимо проводить многократные паразитологические обследования на лейшманиоз. Для этого необходимо шире использовать биопсию кожи с последующей микроскопией, что требует от специалистов лабораторной диагностики навыков паразитоскопического исследования. Методика ПЦР в нашей стране в настоящее время не используется. Сложности возникают и с лечением данной патологии. В Республике Беларусь не зарегистрированы препараты пентавалентной сурьмы, из-за чего часто приходится назначать пациентам менее эффективные и более токсичные препараты второго ряда. Способ лечения глюкантимо, включающий системное и местное (с димексидом) его применение, приведет к сокращению

курса лечения, а также уменьшит количество побочных эффектов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зоонозные инфекционные и паразитарные болезни: учеб. пособие / Е. Л. Красавцев [и др.]. — Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2013. — 224 с.
2. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles And Practice Of Infectious Diseases / ed. by J.E. Bennett, R. Dolin, M. J. Blaser. — 8th ed. — Elsevier, 2014. — 4906 p.
3. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice. — 3rd ed. / Ed. by R. L. Guerrant, D. H. Walker, P. F. Weller. — Elsevier Inc., 2011. — 1023 p.
4. Лейшманиоз. Информационный бюллетень ВОЗ N 375 (февраль 2015 г.). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/ru>. — Дата доступа: 24.06.2016.
5. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 года // Серия технических докладов ВОЗ № 949. — Всемирная организация здравоохранения. — 2011. — 225 с.
6. Cluster of zoonotic cutaneous leishmaniasis (Leishmania major) in European travelers returning from Turkmenistan / S. Larréché [et al.] // J. Travel. Med. — 2013. — Vol. 20, № 6. — P. 400–402.
7. Kevric, I. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review / I. Kevric, M.A. Cappel, J.H. Keeling // Dermatol. Clin. — 2015. — Vol. 33, № 3. — P. 579–593.
8. Copeland, N. K. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review / N. K. Copeland, N. E. Aronson // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2015. — Vol. 28, № 5. — P. 426–437.
9. Firdous, R. Efficacy of glucantime in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis / R. Firdous, M. Yasinzaï, K. Ranja // Int. J. Dermatol. — 2009. — Vol. 48, № 7. — P. 758–762.
10. Бронштейн, А. М. Наблюдения зоонозного кожного лейшманиоза у московских туристов, посетивших Тунис, и их успешной терапии кетоконазолом / А. М. Бронштейн, Н. А. Мальшев, И. В. Давыдова // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. — 2005. — № 6. — С. 30–33.

Поступила 29.06.2016

УДК 616-002.17-002.191-07

## ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

*И. М. Малолетникова, А. И. Зарянкина, Ю. Ю. Абдуллина*

Гомельский государственный медицинский университет

Муковисцидоз (МВ) является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как значительно снижает качество жизни и требует колоссальных средств на оказание медицинской помощи, уход и реабилитацию больных детей и взрослых. Рано манифестировавший МВ протекает тяжелее особенно у детей, перенесших меконияльный илеус. Выделяют следующие формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная); преимущественно легочная; преимущественно кишечная; печеночная с проявлениями цирроза, с портальной гипертензией и асцитом; изолированная электролитная; мекониевая непроходимость; неонатальная гипертрипсиногенемия; атипичные и стертые. Если в 50-е гг. XX века около 80% больных умирали в возрасте до 10 лет, то в настоящее время средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 29 лет и более.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, причины, мутации, дети и взрослые.

## REASONS FOR LATE DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS

I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, Yu. Yu. Abdullina

Gomel State Medical University

Cystic fibrosis (CF) is not only medical but also a social problem as it considerably worsens the quality of life and requires immense expenses on medical aid, care, and rehabilitation of children and adults. The early manifestation of CF takes more severe course in children who have had meconium ileus. There are the following types of cystic fibrosis: mixed (pulmonary and intestinal); preferentially pulmonary; preferentially intestinal; liver cirrhosis, portal hypertension and ascites; electrolyte depletion; meconium ileus; neonatal high concentration of IRT (Immunoreactive trypsinogen); atypical, and suppressed. During the 1950s about 80 % of patients died before the age of 10, however, at the present time, the average life expectancy of CF patients is 29 years and more.

**Key words:** cystic fibrosis, reasons, mutation, children and adults.

**Введение**

Под термином «муковисцидоз» следует понимать наследственное полисистемное заболевание, в основе которого лежит мутация гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), характеризующаяся нарушением функции экзокринных желез и клиническим полиморфизмом, приводящее, в первую очередь, к тяжелым поражениям органов респираторной и пищеварительной систем.

В Европе частота заболевания составляет в среднем 1:2000–1:3000 новорожденных. В России 1:9000, при этом она значительно варьируется по регионам. В Республике Беларусь — 1:8000. Редко встречается в восточных популяциях и у африканского населения (1:100000). В Республике Беларусь 129 человек (Гомельская область — 27, из них 21 ребенок и 6 человек старше 18 лет).

Девочки и мальчики болеют с одинаковой частотой.

Ген трансмембранного регулятора муковисцидоза локализован на длинном плече 7-й хромосомы. Самая частая мутация (отмечена у 70 % больных) — это делеция трех пар нуклеотидов, что приводит к исчезновению фенилаланина в положении 508 (мутация F508del). К настоящему времени идентифицировано более 1600 мутаций и 250 полиморфизмов в гене CFTR. Несколько мутаций являются частыми в определенных популяциях: в Германии — 2143del, в Исландии — Y122X. В России наиболее часто встречаются следующие мутации MB: F508del — 52 %, CFTRdele2,3(21kb) — 6,3 %, W1282X — 2,7 %, N1303K — 2,4 %, G542X — 1,9 %, 2184insA — 1,8 % [1, 2].

В Республике Беларусь наиболее частые мутации: F508del — 61 %, CFTRdele2,3 — 6,8 %, 2184insA — 4,1 %, N1303K — 3,4 %, G542X — 2,3 % (по данным ГУ РНПЦ «Мать и Дитя»).

В норме белок синтезируется на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикула, затем в аппарате Гольджи происходит его гликозилирование и готовый белок встраивается в апикальную мембрану клетки, где

функционирует как хлорный канал. В результате мутации F508del нарушается процессинг белка, он разрушается в цитоплазме, не достигнув апикальной мембраны. В результате других мутаций синтезируется дефектный белок. Клетки начинают накапливать избыточное количество ионов хлора. Вслед за ионами хлора в клетку устремляются ионы натрия, которые обуславливают усиленное всасывание воды из околоклеточного пространства. Происходит сгущение секрета экзокринных желез, затрудняется эвакуация.

Выделяют следующие формы муковисцидоза: смешанная (легочно-кишечная); преимущественно легочная; преимущественно кишечная; печеночная с проявлениями цирроза, с портальной гипертензией и асцитом; изолированная электролитная; мекониевая непроходимость; неонатальная гипертрипсиногемия; атипичные и стертые [2, 3].

В 10 % случаев клинические проявления MB (мекониевый илеус) можно обнаружить еще в периоде внутриутробного развития при ультразвуковом исследовании во 2–3-м триместре беременности.

**Кишечная форма** начинается в раннем детском возрасте. В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся скоплением газов, что приводит к вздутию живота, дефекации частые, отмечается полифекалия, стул зловонный, светлый, с большим количеством жира, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10–20 % больных).

**Легочная форма** характеризуется гиперпродукцией вязкого секрета в бронхолегочной системе, формированием обструктивного синдрома, рецидивирующим хроническим инфекционно-воспалительным процессом, осложняющимся гнойно-обструктивным бронхитом, тяжелыми пневмониями со склонностью к абсцедированию, а также формированием вторичных изменений в виде бронхоэктазов, эмфиземы, пневмосклероза, «легочного сердца».

**Смешанная форма** MB является наиболее тяжелой и включает клинические симптомы как легочной, так и кишечной форм.

**Стертые формы.** Диагностируются случайно, часто во взрослом возрасте.

Основные лабораторные методы диагностики муковисцидоза:

1. «Потовый тест». Для выполнения теста необходимо собрать минимум 100 мг пота. У здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л.

2. Тест на иммунореактивный трипсин (ИРТ). Определение уровня содержания в крови ребенка ИРТ — фермента поджелудочной железы. В крови новорожденных, страдающих МВ, его содержание выше в 5–10 раз (норма ИРТ < 70 нг/мл).

3. ДНК-диагностика. Материалом для анализа могут быть любые ядродержащие клетки. Диагностика может проводиться на любой стадии онтогенеза.

В некоторых странах мира эта патология входит в неонатальный скрининг.

В Российской Федерации в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (приказ от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания») с 2006 г. муковисцидоз также включен в неонатальный скрининг.

В Республике Беларусь неонатальный скрининг не проводится.

#### **Прогноз**

1. Прогноз при МВ остается неблагоприятным.

Если в 50-е гг. XX в. около 80 % больных умирали в возрасте до 10 лет, то в настоящее время средняя продолжительность жизни больных МВ составляет 29 лет и более.

Процент выживаемости больных (> 15 лет) в различных странах мира: Дания — 47 %, Швеция > 43 %, Нидерланды — 42 %, Великобритания — 41 %, Италия > 40 %, Россия — 28 % [4, 5].

#### **Цель работы**

Изучить причины поздней диагностики муковисцидоза.

#### **Материал и методы**

Были проанализированы медицинские карты пациентов с МВ. Молекулярная диагностика проводилась на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск).

#### **Результаты и обсуждение**

К сожалению, не всегда на ранних сроках диагностируется муковисцидоз, так как отсутствует настороженность по данному заболеванию.

#### **Случай из клинической практики**

1. Пациент К., 23 года. С подросткового возраста наблюдался по поводу бронхоэктатической болезни. Потовая проба 31.03.2015 г.: количество пота — 64 мг, концентрация хлора — 41,25 ммоль/л. Учитывая малое количество пота, проводилась повторная потовая проба 08.04.2015 г.: количество пота — 148 мг, концентрация — 46,48 ммоль/л. Молекулярно-гене-

тическая диагностика муковисцидоза: ДНК-анализ (26.05.2015 г.): установлено компаундное гетерозиготное носительство мутаций dF508/3849 + 10 Kb в гене CFTR, что подтверждает диагноз муковисцидоза.

2. Пациент А., 7 лет. Ребенок рос и развивался нормально, с 6 лет прогрессирующая потеря массы тела вплоть до кахексии. Дважды проводился потовый тест (28.07.14 и 04.08.14 г.): количество пота — 325 и 242 мг, концентрация хлора — 71,8 и 69,42 ммоль/л соответственно. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза: обнаружена мутация dF508/? (по результатам ДНК-анализа у пробанда установлено гетерозиготное носительство мутации F508del). С учетом клинических проявлений у ребенка, можно предположить наличие второй неизвестной мутации.

3. Пациент Д., 5 лет. С двухлетнего возраста наблюдается у гастроэнтеролога по поводу запоров. Других жалоб нет. В физическом развитии отмечается избыточная масса тела. Потовая проба 16.04.2014 г.: количество пота — 83 мг, концентрация хлора — 77,1 ммоль/л, учитывая малое количество пота, проводилась повторная потовая проба 23.04.2014 г.: количество пота — 81 мг, концентрация ионов хлора — 74,07 ммоль/л. Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза: ДНК-анализ (23.04.2014 г.): обнаружена мутация dF508/? (по результатам ДНК-анализа у пробанда установлено гетерозиготное носительство мутации F508del). С учетом клинических проявлений у ребенка можно предположить наличие второй неизвестной мутации.

#### **Выводы**

В связи с тем, что клиническая картина муковисцидоза полиморфна и многообразна и не всегда манифест заболевания характеризуется поражением органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, необходимо обращать внимание на другие клинические признаки, которые могут быть проявлением муковисцидоза и требуют обследования с целью исключения данной патологии.

Использование неонатального скрининга в Республике Беларусь позволит исключить позднюю диагностику, своевременно назначить лечение, что улучшит качество жизни этих пациентов.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Краснополянская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей / К. Д. Краснополянская. — М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей» «Фохат», 2005. — 364 с.
2. Муковисцидоз / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — М.: Медпрактика-М, 2014. — 672 с.
3. Zschocke, J. Vademecummetabolicum / J. Zschocke, G. F. Hofmann. — MilupaMetabolicsGmbH&Co. — 2011. — 175 p.
4. Бочков, Н. П. Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 320 с.
5. Вахарловский, В. Г. Генетика в практике педиатра: руководство для врачей / В. Г. Вахарловский, О. П. Романенко, В. Н. Горбунова. — СПб.: «Феникс», 2009. — 420 с.

Поступила 29.10.2016

УДК 612.17:612.822.8]-053.2-074  
**СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ДОПУСКЕ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ**

*Н. А. Скуратова*

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная детская клиническая больница**

В статье представлены клинические случаи, а также фрагменты электрокардиограммы у детей с синдромом ранней реполяризации желудочков при различных клинических ситуациях, а также литературные данные о значении данного феномена. Указано, что синдром ранней реполяризации желудочков может быть обусловлен рядом причин, что требует применять индивидуальный диагностический подход. При наличии на электрокардиограмме у детей синдрома ранней реполяризации желудочков необходимо учитывать анамнестические данные и клинические особенности ребенка и использовать представленный в статье диагностический алгоритм при допуске детей к физическим нагрузкам и занятиям спортом.

Ключевые слова: электрокардиограмма, синдром ранней реполяризации желудочков, дети, кардиологическое обследование.

**EARLY REPOLARIZATION SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:  
DIAGNOSTIC ALGORITHM TO ALLOW CHILDREN TO DO PHYSICAL EXERCISE**

*N. A. Skuratova*

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Children's Clinical Hospital**

The article presents clinical cases and also fragments of the electrocardiogram in children with early repolarization syndrome in different clinical situations and gives literary data on the importance of this phenomenon. It has been indicated that early repolarization syndrome may be related to many reasons, which requires an individual diagnostic approach. If the child's electrocardiogram exposes early repolarization syndrome, it is necessary to consider the medical history and clinical characteristics of the child and to use the diagnostic algorithm presented in the article before allowing the child to do physical exercise and sports.

Key words: electrocardiogram, early repolarization syndrome, children, cardiological examination.

**Введение**

Синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) — часто встречаемая патология среди детей и подростков, которая имеет специфическую электрокардиографическую картину (элевация точки J и сегмента ST). Однако по мнению некоторых исследователей, при СРРЖ могут наблюдаться патогенетические механизмы, аналогичные таковым при идиопатической фибрилляции желудочков и синдроме Бругада [1, 2].

Наличие СРРЖ может быть обусловлено рядом причин: дополнительными путями проведения, неравномерностью протекания процессов де- и реполяризации желудочков, дисфункцией вегетативной нервной системы, электролитными нарушениями [1, 3]. СРРЖ может сочетаться с более частым возникновением наджелудочковых аритмий, а также быть маркером синдрома дисплазии соединительной ткани. СРРЖ у детей сочетается с более частым выявлением фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии, причем в некоторых случаях он может быть сопряжен с возникновением хронической сердечной не-

достаточности и развитием гипертрофии миокарда. Также необходимо дифференцировать СРРЖ от электрокардиографических изменений при остром перикардите [1, 2, 5, 6].

У молодых спортсменов изменения реполяризации в левых грудных отведениях, включая элевацию/депрессию ST, необходимо оценивать в различные фазы тренировочного цикла, так как они могут свидетельствовать о наличии миокардиодистрофии хронического физического перенапряжения [2, 4].

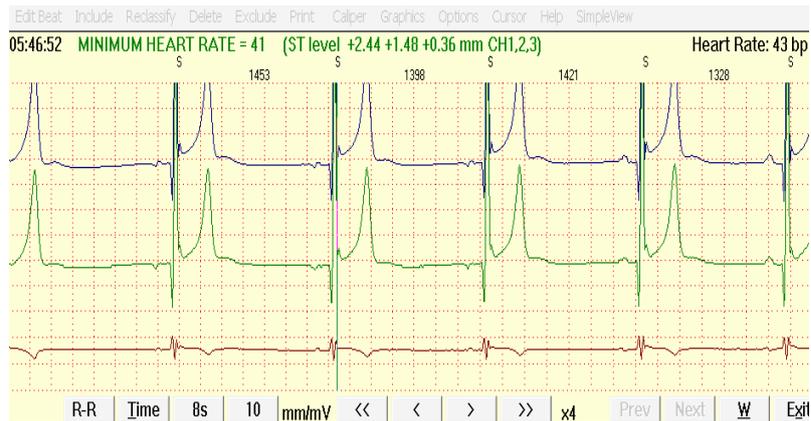
**Цель работы**

Изучить фрагменты электрокардиограмм (ЭКГ) у детей и подростков с синдромом ранней реполяризации желудочков на электрокардиограмме при различных клинических ситуациях, сопоставить их с литературными данными и предложить диагностический алгоритм при выявлении данного феномена на ЭКГ при допуске детей к физическим нагрузкам и занятиям спортом.

**Материал и методы**

В кардиологическом отделении обследовано 52 ребенка в возрасте от 7 до 16 лет с СРРЖ на ЭКГ. Детям проводились функцио-





**Рисунок 3 — СРРЖ и среднепредсердный ритм на фоне синусовой брадикардии с ЧСС 40–43/мин у 14-летнего футболиста, зарегистрированные в период сна**

В период бодрствования признаки выраженных реполяризационных изменений у юного спортсмена исчезали, несмотря на регистрацию синусовой брадикардии с ЧСС — 46/мин. Динамическое наблюдение за мальчиком проводится каждые полгода уже на протяжении четырех лет, но изменения на ЭКГ сохраняются. Подросток не предъявляет жалоб, по данным нагрузочных проб имеет очень высокую физическую работоспособность. Отец мальчика, будучи тренером футбольной команды, тщательно следит за состоянием здоровья мальчика, следует рекомендациям врача в отношении проведения регулярных курсов кардиотрофной терапии, однако настроен на продолжение профессиональной спортивной карьеры сына.

Результаты нашего исследования показали, что СРРЖ имел место у юных спортсменов с высокой физической работоспособностью при отсутствии жалоб и других изменений на ЭКГ по данным ХМ, так и у детей с явными признаками миокардиодистрофии хронического физического перенапряжения на фоне выраженных клинических проявлений.

Анна Р., 10 лет, жалуется на головокружения, головные боли, боли в сердце, плохую переносимость физических нагрузок (спортом не занимается). По данным ХМ выявлен СРРЖ (рисунок 4).

Причем при физической нагрузке у девочки регистрируется косовосходящая депрессия сегмента ST функционального характера (рисунок 5).



**Рисунок 4 — СРРЖ и укорочение интервала PQ у 10-летней девочки, предъявляющей жалобы**



**Рисунок 5 — Фрагмент ЭКГ при физической нагрузке у Анны Р. (езда на велосипеде). Регистрируется функциональная косовосходящая депрессия ST при ЧСС — 170/мин**

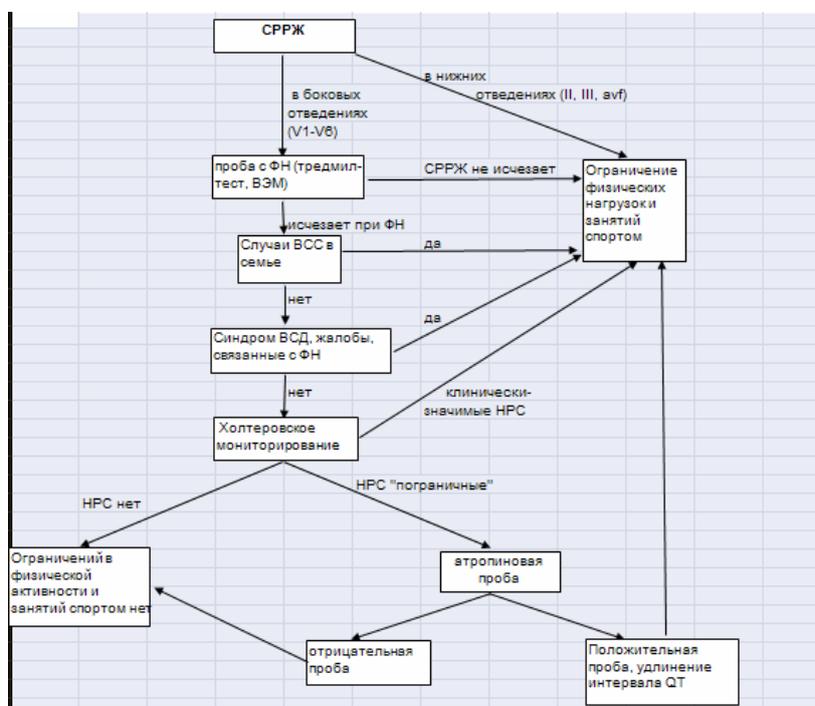
**Результаты и обсуждение**

На основании предоставленных клинических случаев и фрагментов ЭКГ становится понятным, что несмотря на «доброкачественность» данного феномена, который может отражать повышенную активность парасимпатических влияний на миокард, необходим тщательный клинический осмотр, анализ предъявляемых жалоб (синкопе, сердцебиения) и проведение ряда функциональных исследований (ХМ, тредмил-тест).

По мнению некоторых исследователей, СРРЖ может быть патогенетически связан с первичными электрическими заболеваниями сердца [2, 4, 5, 7]. Следовательно, при обнаружении у пациента синдрома ранней реполяризации в нижних или боковых отведениях (особенно с выраженным изменением конечной части QRS), сочетающегося с клиникой и неадекватными физиологическими реакциями при нагрузочной пробе, необходи-

мо ограничение физических нагрузок и отстранение от участия в соревнованиях. Тактика врача-педиатра и детского кардиолога при обнаружении на ЭКГ СРРЖ при допуске детей к занятиям физкультурой и спортом должна определяться на основании результатов клинических и функционально-диагностических исследований [2, 5, 6, 7].

Исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах формирования данного феномена и данных о стратификации риска внезапной сердечной смерти при сердечно-сосудистой патологии предложен диагностический алгоритм, позволяющий выявить нестабильность электрических процессов в миокарде на фоне синдрома ранней реполяризации желудочков и определить некоторые ограничения при допуске к физическим нагрузкам детей и подростков (рисунок 6).



**Рисунок 6 — Диагностический алгоритм выявления нестабильности электрических процессов в миокарде на фоне синдрома ранней реполяризации желудочков у детей**

Основываясь на алгоритме, представленном на рисунке 6, следует обратить внимание на топические особенности данного феномена на стандартной ЭКГ. Учитывая высокий риск развития фибрилляции желудочков или внезапной сердечной смерти (ВСС) или предрасположенности к развитию фатальных аритмий во время ишемии миокарда при наличии СРРЖ и J-волны в нижних отведениях (II, III, aVF), необходимо ограничение интенсивных физических нагрузок (ФН) и занятий спортом.

При регистрации изолированного СРРЖ в боковых отведениях (V4–V6) на ЭКГ показано

проведение стресс-теста с физической нагрузкой (тредмил-тест, велоэргометрия). Если СРРЖ не исчезает при достижении целевой ЧСС (не менее 170/мин), это может являться признаком нестабильности электрогенеза миокарда, при этом необходимо ограничение занятий спортом.

По статистике СРРЖ выявляется у 8–9 % молодых спортсменов, тренирующихся в видах спорта на выносливость. Данный «парасимпатический» феномен является доброкачественным в том случае, если СРРЖ исчезает при проведении пробы с ФН и при этом отсутствуют факторы риска развития ВСС, у пациента

нет жалоб, связанных с ФН, исключен синдром вегетативной дисфункции (СВД). При проведении холтеровского мониторирования (ХМ) и выявлении клинически-значимых нарушений ритма и проводимости (СА-блокада 2 ст., АВ-блокада 2 ст. Мобитц 2; Мобитц 1 в период бодрствования, экстрасистолия и др.) необходимо ограничение занятий спортом. В спорных случаях при наличии пограничных изменений по данным ХМ (выраженная синусовая аритмия, синусовая брадикардия, АВ-блокада 1 ст. с PQ менее 0,25 с, и др.) рекомендовано проведение лекарственной пробы с атропином. При отрицательной пробе с атропином, указывающей на функциональный характер нарушений, ограничений нет. Если количественные и качественные показатели ХМ соответствуют возрастной норме, ограничений в физической активности и занятиях спортом нет. В некоторых случаях для оценки экспертных вопросов профессиональной пригодности действующих молодых спортсменов рекомендовано проведение адреналиновой пробы (уровень кардиологических отделений стационаров), которая позволяет оценить потенциальную опасность изменения фазы реполяризации на ЭКГ покоя.

### Заключение

При выявлении на электрокардиограмме у детей синдрома ранней реполяризации желудочков необходимо учитывать анамнестические данные и клинические особенности ребенка, что позволяет разработать определенную диагностическую тактику при допуске к физическим нагрузкам.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Детская кардиология и ревматология: практ. рук. / Л. М. Беляева [и др.]; под ред. Л. М. Беляевой. — М.: Мед. информ. агентство, 2011. — 584 с.
2. Дзяк, Г. В. К вопросу о патогенезе СРРЖ / Г. В. Дзяк, С. Л. Локшин // Вестн. аритмологии «Кардиостим-95». — М., 1995. — С. 71.
3. Загородный, Г. М. Дистрофия миокарда вследствие психофизического перенапряжения у спортсменов: метод. указания / Г. М. Загородный; БелМАПО, РДСМ. — Минск, 2003. — 28 с.
4. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (Проект 2012 года) / Е. В. Шляхто [и др.]. — М., 2012. — 157 с.
5. Скуратова, Н. А. Алгоритм диагностики нестабильности электрических процессов в миокарде на фоне синдрома ранней реполяризации желудочков у детей / Материалы тезисов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». — Гомель, 2014. — С. 46.
6. Скуратова, Н. А. Значение тредмил-теста и кардиоинтервалографии в «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом / Н. А. Скуратова, Л. М. Беляева // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 2. — С. 95–99.
7. Скуратова, Н. А. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования артериального давления у юных спортсменов / Н. А. Скуратова // Репродуктив. здоровье в Беларуси. — 2011. — № 4. — С. 91–99.

Поступила 12.10.2016

УДК 615.919-053.2-008.64:598.126.3

## РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕБЕНКА ПОСЛЕ УКУСА ГАДЮКИ

*А. М. Карамышев*

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница

Гадюка обыкновенная-единственная ядовитая змея, обитающая в Беларуси. Яд гадюки оказывает геморрагическое и некротизирующее действие. В результате отравления этими ядами развиваются геморрагические отеки, нарушение свертываемости крови и разрушение тканей, что может привести к синдрому полиорганной недостаточности или даже к фатальному исходу. Крайне опасно, когда гадюка жалит человека в область сердца или шеи. Если вовремя не будет оказана медицинская помощь, человек может умереть от удушья, так как отек в области шеи сдавит трахею [1, 2].

В статье приведено собственное наблюдение клинических случаев развития у детей вследствие укусов гадюками синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и благоприятного исхода после проведения курса интенсивной терапии на базе ОИТР УГОКБ.

**Ключевые слова:** ядовитые змеи, укус гадюки, биологические яды, дети, коагулопатии, сыворотка, отек легких, дыхательная недостаточность.

## DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN A CHILD AFTER A VIPER'S BITE

*A. M. Karamyshev*

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital

Vipera berus is the only venomous snake living in Belarus. Poison of a viper has a hemorrhagic and necrotizing effect. As a result of the poisoning with these poisons, hemorrhagic hypostases, blood clotting disorders, and destruction of tissues develop, which can lead to multiple organ dysfunction syndrome or even a fatal outcome. It is extremely dangerous when a viper bites a person into the area of the heart or neck. If medical aid is not provided in time, the person may die of suffocation as the edema on the neck will weigh upon the trachea [1, 2].

The article presents the observation of clinical cases of MODS development in children after a viper's bite and the favorable outcome after performing a course of intensive care at ICU Gomel Regional Clinical Hospital.

**Key words:** venomous snakes, viper's bite, biological poisons, children, coagulopathy, serum, edema of lungs, respiratory failure.

Среди наземных ядовитых животных особое место занимают змеи, укусы которых могут быть смертельно опасны для человека. В природе известно около 230 видов ядовитых змей, среди которых особенно опасны относящиеся к семейству гадюковых, насчитывающее 60 разновидностей [3].

Тридцать лет назад статистика свидетельствовала: от укусов ядовитых змей ежегодно в мире умирают около 30 тыс. человек. Две трети из них — в Индии, примерно пятнадцатая часть — в Бирме и столько же — в Бразилии; затем следовали вся Африка (около 1000 человек в год), Цейлон (втрое меньше, чем в Африке) и Венесуэла (втрое меньше, чем на Цейлоне). Сейчас на Земле страдают от укусов змей около полумиллиона человек ежегодно, но смертность сведена к минимуму: лишь 1,5–2 % погибают. Приготовленная впервые в 1895 г. в Пастеровском институте в Париже, противозмеиная сыворотка спасает теперь многие тысячи человеческих жизней [4].

*Гадюковые змеи (Viperidae).* Гадюки представляют собой вершину, кульминацию эволюции змей и обладают рядом признаков, которых нет ни в одном другом семействе. Они имеют длинные клыки, которые подвижно, как на шарнирах, прикреплены к кости так, что зубы могут складываться, если они не используются. При атаке змея стремительно широко раскрывает рот, чтобы нанести укус, клыки поворачиваются на 90° и занимают боевое положение. Змея молниеносно ударяет верхней челюстью по телу жертвы, пронзая клыками ее кожу. Гадюки имеют большие ядовитые железы, которые придают их голове широкую треугольную форму. Яд гадюки оказывает геморрагическое и некротизирующее действие, в нем широко представлены протеолитические ферменты с трипсино-, тромбино-и калликреиноподобным действием. В результате отравления этими ядами развиваются геморрагические отеки, обусловленные как повышением сосудистой проницаемости, так и нарушениями в свертывающей системе крови, что может привести к синдрому полиорганной недостаточности или даже к фатальному исходу. Одной из тяжелых форм коагулопатий, вызываемых ядами таких змей, как гюрза, эфа, щитомордник является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром). Часто наофидиотоксин — компонент яда змеи — организм реагирует реакцией немедленного

типа: развиваются анафилактический шок, отек Квинке [1, 3, 4, 9].

Гадюка обыкновенная является единственной ядовитой змеей, обитающей в Беларуси. Внешний отличительный признак змеи — характерный зигзагообразный узор на спине. Также встречаются экземпляры, окрашенные в сплошной коричневый или черный цвет. Ядовитая змея в отличие от безобидного ужа не имеет позади головы желтых пятен, которые называют «ушками». Гадюка осторожна и в принципе не любит беспокойства, она никогда не нападает первой и без видимой причины. Укус гадюки — ее защитная реакция на беспокойство, которое доставила ей встреча с человеком [4, 9].

*Принципы оказания медицинской помощи при укусах ядовитых змей.* Первая помощь при укусе ядовитой змеи включает: промывание раны проточной водой и выдавливание яда из раны, иммобилизация пораженной конечности, дезинфекция и наложение на место укуса стерильной повязки, госпитализация пострадавшего для проведения интенсивной терапии и динамического наблюдения. Во всех случаях после укусов ядовитых змей показана госпитализация. Основным мероприятием интенсивной терапии является введение специфической моно- или поливалентной сыворотки [3]. Наилучший эффект наблюдается при ее применении в первые сутки после укуса независимо от вида змеи. Кроме того, во всех случаях при укусе змеями показано введение противостолбнячной сыворотки с профилактической целью. Средствами патогенетической и симптоматической терапии являются преднизолон (до 1000 мг/сутки), гепарин (до 10000 ЕД/сутки), антигистаминные препараты и нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, футлярная блокада. При развитии синдрома полиорганной недостаточности проводится интенсивная терапия с замещением функции пораженной системы органов. Местное лечение состоит в иммобилизации пораженной конечности, локальной гипотермии, наложении антисептических повязок. При необходимости проводится некрэктомия [1, 4–8].

#### Случай из клинической практики

1. Мальчик Ф., 2011 г. рождения, доставлен 14.05.2016 г. в 11.30 в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ) по направлению Калинковичской-центральной районной больницы (ЦРБ), где

находился с 10.05.2016 г., с 14.20 в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) с диагнозом: «Укус змеи. Гемолитическая форма. ДВС-синдром?». Из данных анамнеза: рос и развивался в соответствии с возрастом, переносил ОРВИ, аллергии и наследственных заболеваний не выявлено.

Со слов мальчика и его родных 10.05.2016 г. около 12.00 ребенок ходил босиком по траве и «что-то похожее на змею» укусило за левую стопу. На фоне проводимой интенсивной терапии, включающей инфузионную, трансфузионную (СЗП), гормональную, витаминотерапию, антибактериальную и противоотечную терапию, наблюдалось отсутствие положительной динамики. Моновалентная антиоксическая сыворотка «антигадюка» была введена 13.05.2016 г. и 14.05.2016 г. двукратно. После консультации по телефону с заведующим детским хирургическим отделением ребенок был переведен в УГОКБ.

Ребенок доставлен без сопровождения родителей, анамнестические данные получались из медицинской документации Калининградской ЦРБ. При осмотре жаловался на боль, отек левой ноги, левой боковой поверхности туловища. Состояние пациента было тяжелым,

обусловлено отеком левой нижней конечности, мошонки и левой половины туловища.

Приводим данные объективного осмотра: ребенок правильного телосложения, умеренного питания, вес 20 кг. Кожа и слизистые бледно-розовые, чистые, температура тела 36,9 °С. Дыхание спонтанное и адекватное, ЧД — 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> — 99 %, аускультативно везикулярное выслушивается во всех отделах, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС — 98 в минуту, АД — 100/60 мм рт. ст. Язык чистый, живот мягкий, безболезненный, пастозность передней брюшной стенки в нижних отделах и по боковой поверхности слева. Перистальтика выслушивается, активная. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические оправления в норме.

*Statuslocalis.* В области левой стопы по внутренней поверхности точечные ранки с отеком и цианозом вокруг них. Имел место отек и пастозность кожных покровов левой стопы, голени, бедра, боковой поверхности туловища слева до подмышечной области, промежности, мошонки, гиперемия с цианозом и кровоизлияниями. Местная температура не повышена, флюктуации нет. Границы зоны отека и цианоза были прорисованы на коже маркером для динамического наблюдения (рисунок 1).



Рисунок 1 — Распространенность геморрагического отека на теле ребенка

Выставлен диагноз: «Укус змеи (гадюки?) левой стопы. Отечно-гемморагическая форма».

По тяжести состояния после осмотра дежурным реаниматологом ребенок госпитализирован в ОИТР, где он был осмотрен дежурным педиатром и дежурным урологом. Данных для оперативного лечения не выявлено. При детальном изучении медицинской документации Калининградской ЦРБ выявлено в общем анализе крови нарастание лейкоцитоза со сдвигом лейкоци-

тарной формулы влево, нарастала анемия, снижалось количество тромбоцитов относительно исходного уровня. В биохимическом анализе крови отмечалась гипопропротеинемия, гиперлактатемия, а показатели коагулограммы изменялись в динамике ежедневно: фазы гиперкоагуляции сменялись фазами гипокоагуляции с гипо- и афибриногенемией (таблица 1).

По данным ультразвукового исследования выявлено увеличение забрюшинных

лимфоузлов до 12 мм, архитектура не нарушалась, выраженный лимфогенный отек левой нижней конечности по типу имбибиции, между оболочками яичек отмечается повышенное количество жидкости с вклю-

чениями по типу нитей фибрина, в левом реберно-диафрагмальном синусе небольшое количество неоднородной жидкости. При рентгенографии грудной клетки и эхокардиографии патологии не обнаружено.

Таблица 1 — Изменение гемостазиограммы в динамике

Дата	АЧТВ, сек.	ПТИ	Фибриноген, г/л
11.05.16	70,0	0,38	1,00
11.05.16	24,0	0,71	1,00
12.05.16	23,0	0,78	0,90
13.05.16	Не определяется	Не определяется	Не определяется
13.05.16	90,0	0,67	0,50
14.05.16	24,0	0,76	4,30
15.05.16	40,0	0,96	3,73
16.05.16	26,9	0,92	2,22

Учитывая повторное введение моновалентной сыворотки «Антигадюка» в Калининградской ЦРБ 14.05.16 г. перед транспортировкой и время от момента укуса змеей ребенка Ф., введение сыворотки повторно в ГОКБ не было показано, а в плане интенсивной терапии пациенту было назначено: обезболивание (анальгин — 50 % — 1 мл 3 раза в сутки в/в); антибактериальная терапия с внутривенным путем введения (триксоцеф — 500 мг 2 раза в сутки, амикацин — 300 мг 1 раз в сутки, метронидазол — 150 мг 3 раза в сутки); инфузионная терапия растворами кристаллоидов с электролитами; лизин-эсцинат — по 5 мл 2 раза в сутки; профилактика стрессовых язв (омепразол — 20 мг/в); этамзилат и викасол; кортикостероиды (дексаметазон — по 4 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем ребенок наблюдался в ОИТР, его состояние было тяжелым стабильным.

16.05.2016 г. в 3.00 у ребенка была отмечена отрицательная динамика, обусловленная развитием дыхательной недостаточности. Состояние пациента оценивалось как тяжелое. Он пребывал в сознании, был адекватен и испуган, ориентирован всесторонне и жаловался на резкое затруднение при дыхании, резкую слабость.

При осмотре кожные покровы были бледные, влажные, чистые, отмечался периоральный и акроцианоз, участие в акте дыхания крыльев носа и вспомогательной мускулатуры: втяжение надключичных впадин, яремной вырезки и межреберных промежутков. Дыхание было ритмичным, поверхностным, открытым ртом, с частотой 35 в минуту. При аускультации дыхание было жестким, ослабленным в нижних отделах. С двух сторон выслушивались рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, десатурировал до  $SpO_2 = 84-87\%$  при дыхании увлажненным кислородом через лицевую маску. Сердечная деятельность была ритмичная, аускультативно тоны сердца приглушены, ЧСС — 130 в мин. АД — 130/80 мм рт. ст. ЦВД — 18 см вод. ст. Живот не вздут, при пальпации был мягким и безболезненным. Перистальтические шумы выслушивались. Стула не было. Диурез к моменту ухудшения составлял — 1600 мл. Отек и цианоз кожных покровов боковой поверхности туловища слева стал нарастать и распространился за границы, которые были прорисованы на коже маркером для динамического наблюдения, до уровня сосков на передней поверхности грудной стенки (рисунок 2).



Рисунок 2 — Распространение геморрагического отека за пределы границ очерченных маркером

На рентгенограмме: обогащение легочного рисунка за счет интерстициальных изменений с потерей четкости сосудов и корней, характерное для интерстициального отека легких. Справа в периферических отделах верхней доли сливного характера затемнение — паренхиматозная инфильтрация? Справа в плевральной полости небольшое количество жидкости, утолщена костальная плевра. Выраженное утолщение мягких тканей левой боковой поверхности грудной клетки».

Эхокардиография выявила умеренную легочную гипертензию САД в ЛА — 30 мм рт. ст., а УЗИ плевральных полостей — небольшое количество жидкости: справа — 20 мл, слева — 70 мл. При анализе КЩС и газового состава артериальной крови выявлен респираторный ацидоз, гипоксемия, гиперкапния. Произведена коррекция проводимой интенсивной терапии: фуросемид — 20 мг, морфин гидрохлорид — 10 мг внутривенно. С учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных было принято решение о переводе ребенка Ф. на механическую вентиляцию легких в режиме BiPAP с параметрами вентиляции:  $P_i$  — 24 mbar,  $P_{eeP}$  — 14 mbar,  $FiO_2$  — 1,  $T_{max}$  — 1,2 с,  $T_{min}$  — 1,8 с,  $F$  — 20 в мин. Пациент седировался пропofолом — 5 мг/кг/час и мидазоламом в дозе 0,2 мг/кг/час. На этом фоне наблюдались  $V_t$  — 90–100 мл,  $et CO_2$  — 67–69 мм рт. ст. Далее продолжена интенсивная терапия: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в рестриктивном режиме, с отрицательным гидробалансом; с целью профилактики тромбообразования — клексан по 0,2 мл 1 раз в сутки, витаминотерапия. В дальнейшем проводилась редукция параметров ИВЛ вплоть до перехода на вспомогательную вентиляцию в режиме CPAP/ASBc  $P_{supp}$  — 10 mbar,  $PEEP$  — 4 mbar,  $FiO_2$  — 0,3. В 17.00 пациент был экстубирован. Спонтанное дыхание адекватное, ЧД — 24 в минуту, стридорозное. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, которое было ослаблено в нижних отделах, рассеянные хрипы с двух сторон  $SpO_2$  — 98 %, в дальнейшем проводили активную небулайзерную терапию и динамический клинико-лабораторный мониторинг. Состояние пациента оставалось без динамики с негативной тенденцией за счет стридора и признаков обструктивной дыхательной недостаточности. Выполнена реинтубация и перевод на вспомогательную ИВЛ в режиме CPAP/ASB с параметрами  $P_{supp}$  — 15 mbar,  $PEEP$  — 5 mbar,  $FiO_2$  — 0,3 через эндотрахеальную трубку меньшего диаметра — 4,5 мм, продолжена противоотечная терапия.

17.08.2016 г. состояние пациента Ф. было тяжелым стабильным. Пациент пребывал в сознании, продолжалась вспомогательная ме-

ханическая вентиляция легких в режиме CPAP/ASBc параметрами  $P_{supp}$  — 10 mbar,  $PEEP$  — 3 mbar,  $FiO_2$  — 0,3. При осмотре кожные покровы были бледные, сухие, чистые. Дыхание ритмичное, ЧД — 25 в мин. При аускультации дыхание было жестким, аппаратным, проводилось во все отделы, хрипов не было,  $SpO_2$  — 99 %. Гемодинамика стабильная, ЧСС — 80 в мин. АД — 110/70 мм рт. ст. ЦВД — 8 см. вод. ст. Отек и цианоз кожных покровов боковой поверхности туловища слева уменьшился. По данным рентгенографии органов грудной клетки динамика была положительная, инфильтративных изменений не выявлено и уменьшился отек мягких тканей грудной стенки. С учетом динамического снижения уровня эритроцитов и кислородной емкости крови проведена гемотрансфузия трижды отмытых эритроцитов A(2) Rh+ в объеме 300 мл. В 15.00 ребенок был экстубирован без осложнений, а его спонтанное дыхание было адекватным, ЧД — 22 в минуту с признаками отека подскладочного пространства. Налажена небулайзерная терапия: раствор солу-кортефчерез каждые 2 ч, раствор адреналина 1:200000 через каждые 2 ч и раствор соды 2 % через каждые 2 ч. К проводимой терапии добавлен амброксол — 30 мг, по 0,5 таблетки 2 раза в день; цианкоболамин — 0,5 мг; ванкомицин — 0,25 4 раза в сутки внутривенно. 20.05.2016 г. пациент в состоянии средней тяжести и клинико-лабораторной компенсации переведен в детское хирургическое отделение, откуда выписан с улучшением 25.05.2016 г. (переведен для дальнейшего лечения в Гомельскую областную детскую клиническую больницу, в ЛОР-отделение). Постинтубационный отек гортани разрешился полностью в течение 7 дней госпитализации. Диагноз при переводе: «Острое случайное бытовое отравление биологическим ядом гадюки обыкновенной, отечно-геморрагическая форма тяжелой степени от 10.05.2016 г. СПОН: РДС-синдром, ДН — 3 ст., ДВС-синдром, токсический гепатит, анемия смешанного генеза средней степени. Постинтубационный отек гортани 2–3 ст.».

2. Мальчик К., 2013 г. рождения, доставлен в приемное отделение УГОКБ 10.05.2016 г. в 22.20 по согласованию с главным внештатным детским хирургом Гомельской области из Октябрьского района. Ребенок бегал босиком по траве и 10.05.2016 г. Приблизительно в 16.00 был укушен змеей, предположительно гадюкой. Родители с ребенком обратились в Октябрьскую ЦРБ, где и была оказана первая помощь, которая включала обезболивание (анальгин 50 % — 0,4 мл); гормональную терапию (преднизолон — 15 мг, дексаметазон — 4 мг) и антигистаминный препарат (хлоропирамин — 0,3 мл). Антитоксическая иммунная

сыворотка не вводилась по причине ее отсутствия в ЦРБ и ближайшем межрайонном центре. В анамнезе из перенесенных заболеваний — ОРВИ.

Данные физикального обследования: состояние средней тяжести. Активен. Правильного телосложения, умеренного питания. Вес — 20 кг. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система развита правильно. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД — 24 в минуту. Тоны сердца ритмичные ясные, ЧСС — 112 в минуту, АД — 115/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул, мочеиспускание в норме.

*Statuslocalis.* В области тыла левой стопы, голеностопного сустава имеются 2 точечные ранки, из которых нет отделяемого. Окружающая кожа над стопой, голеностопным суставом отечна, гиперемирована с цианозом и кровоизлияниями. Имеется умеренно выраженный отек стопы, нижней и средней трети голени, болезненность мягких тканей, температура пораженной конечности не повышалась, флюктуации нет. Движения в суставах сохранены и болезненны. Ребенку выставлен диагноз: «Укус змеи (гадюки?)». Принято решение: в связи с введением антитоксической иммунной сыворотки «Антигадюка» клинико-лабораторный мониторинг и интенсивную терапию продолжить в ОИТР. Данные инструментальных исследований не выявили какой-нибудь значимой патологии. При анализе данных лабораторных исследований выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и компенсированный метаболический ацидоз. Интенсивная терапия включала: введение сыворотки против яда гадюки обыкновенной по Безредке; обезболивание (анальгин — 50 % — 0,5 мл); антибактериальную терапию (амклав — 600 мг 3 раза в день); гормональную терапию (преднизолон — 30 мг, дексаметазон — 4 мг); антикоагулянтную терапию

(клексан — по 0,2 мл 1 раз в сутки внутривенно); инфузионная терапия и форсированный диурез; местное лечение (повязки с гепариновой мазью на левую стопу). Состояние пациента К. стабилизировалось и 12.05.2016 г. он был переведен в детское хирургическое отделение, откуда 16.05.2016 г. выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства.

#### **Заключение**

Описанные клинические случаи являются яркой иллюстрацией того, что раннее введение иммунной антитоксической сыворотки, с учетом аллергологической настороженности, при наличии ранних признаков отравления биологическим ядами может прервать «ферментативный каскад», сократить число осложнений, сроки госпитализации пациентов и такая тактика очень точно согласована с современными литературными данными по данной проблеме.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Павлов, О. Б. Ядовитые змеи и первая помощь при укусах ядовитых змей / О. Б. Павлов, С. С. Грачев // Медицинский журнал БГМУ. — 2013. — № 3. — С. 15–20.
2. Маркова, И. В. Клиническая токсикология детей и подростков: учебник: в 2 т. / И. В. Маркова, В. В. Афанасьев, Э. К. Цыбулькин. — СПб.: Интермедика, 1998–1999. — С. 282–287.
3. Бабенко, О. В. Укус змеи: первая помощь, лечение, танатогенез, профилактика / О. В. Бабенко, С. В. Трифионов, М. М. Авхименко // Медицинская помощь. — 2004. — № 4. — С. 38–41.
4. Лужников, Е. А. Острые отравления: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. — М.: Медицина, 1989. — С. 432.
5. Гельфанд, Б. Р. Анестезиология и интенсивная терапия / Б. Р. Гельфанд. — М.: Литтерра, 2005. — С. 542.
6. Курек, В. В. Терминальные состояния и сердечно-легочная реанимация у детей: метод. рекомендации. / В. В. Курек, А. Е. Кулагин, А. П. Васильцева. — Минск: БелГИУВ, 1998. — С. 36.
7. Прасмыцкий, О. Т. Основы анестезиологии и реаниматологии: учеб.-метод. пособие / О. Т. Прасмыцкий, О. Б. Павлов. — Минск: БГМУ, 2002. — С. 52.
8. Линг, Л. Дж. Секреты токсикологии / Л. Дж. Линг; пер. с англ.; под общ. ред. Е. А. Лужникова. — М.: Бином; СПб.: Диалект, 2006. — С. 376.
9. Власов, О. П. Биология и распространение степной гадюки на северной границе ареала в Центрально-Черноземном регионе / О. П. Власов, А. А. Власова // Тр. Ассоциации особо охраняемых территорий Центрально-Черноземной России-2001а. — № 2. — С. 116–121.

Поступила 20.09.2016

УДК 616-006.314.03:618

### **ЛИМФАНГИОМА В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА**

*И. А. Корбут, Т. Н. Захаренкова, Т. Накамура, Т. Хирома*

**Гомельский государственный медицинский университет  
Детская больница префектуры Нагано, Япония**

Лимфангиома — доброкачественная опухоль лимфатической системы, которая часто развивается внутриутробно. Манифестация происходит, как правило, в возрасте до 1 года с неспецифической клинической картиной. Акушер-гинеколог может столкнуться с этой патологией у плода и новорожденного, а также при оказании экстренной помощи. Представлены два клинических случая лимфангиомы у плода и новорожденного и у ребенка 16 лет.

Ключевые слова: лимфангиома, кистозная лимфангиома брыжейки.

## LYMPHANGIOMA IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

*I. A. Korbut, T. N. Zaharenkova, T. Nakamura, T. Hiroma*

**Gomel State Medical University  
Children's Hospital of the Nagano prefecture, Japan**

Lymphangioma is a benign tumor of the lymphatic system which often develops during the embryonic period. The manifestation usually takes place before the age of 1 with non-specific clinical presentation. An obstetrician-gynecologist may face this pathology in the fetus and newborn as well as rendering emergency aid. The article presents two clinical cases of lymphangioma in a fetus and the newborn, and a 16 year-old child.

Key words: lymphangioma, cystic lymphangioma of mesentery.

### **Введение**

Лимфангиома (гамартрома) — доброкачественная опухоль, при которой возникают образования, представляющие собой расширенные лимфатические протоки, выстланные нормальным лимфатическим эндотелием [7]. По данным J. E. Losanoff и I. Wani [6, 12], частота указанной патологии составляет от 1 на 20 тыс. до 1 на 250 тыс. поступлений в хирургический стационар. Обычно лимфангиома возникает в конце 1 и (или) начале 2 триместра беременности. В 62 % случаев она ассоциирована с хромосомными аномалиями плода и новорожденного, чаще с синдромом Тернера [7]. Происхождение этой опухоли до конца не выяснено. Считается, что этиологическим фактором может являться травма или аномалия развития лимфатической системы [1, 6, 12]. V. Weeda и соавторы предполагают, что у пациентов с мальротацией и заворотом кишечника кистозная лимфангиома брыжейки может рассматриваться как приобретенная патология [14].

Быстрое развитие современных технологий в сочетании с увеличением числа специфических маркеров для лимфатических эндотелиальных клеток облегчает изучение лимфангиогенеза в развивающихся и больных тканях. В исследовании R. Ji (2010) при моделировании развития лимфангиом у мышей путем введения неполного адьюванта Фрейнда (IFA) внутрибрюшинно было выявлено возможное влияние сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)-A/-C/-D и его рецепторов VEGF receptors-2/-3 на сигнальный механизм гена Prox-1, являющегося критическим регулятором клеточной активности и морфогенеза различных тканей, в том числе лимфатических сосудов [5].

По литературным данным, 75 % лимфангиом располагается в области шеи, 20 % — в подмышечной области, 2 % — в брюшной полости и ретроперитонеально, 2 % — поражают конечности и кости и 1 % — средостение [2, 3]. Среди опухолей, располагающихся ниже диафрагмы, 63 % имеют левостороннюю локализацию. Менее чем в 1 % случаев лимфангиома может локализоваться в брыжейке ки-

шечника или в ретроперитонеальном пространстве. [4]. Около 50 % этих образований манифестируют при рождении и до 90 % визуализируются у детей до 2 лет.

Лимфангиомы бывают поверхностные и глубокие и зачастую ассоциируются с аномалиями регионарных лимфатических сосудов.

Гистопатологически их классифицируют на 3 типа:

— капиллярные — небольшие, тонкостенные, обычно в поверхности кожи;

— кавернозные — большие расширенные лимфатические протоки, обычно связанные с соседними лимфатическими пространствами нормального диаметра;

— кистозные — полости разного размера с серозным, хилезным или геморрагическим содержимым, не связанные со смежными лимфатическими протоками [10].

Кистозная лимфангиома, локализующаяся в брюшной полости или в забрюшинном пространстве, имеет следующие характеристики: стенка кисты состоит из монослоя эндотелиальных клеток, небольшого лимфатического пространства, много лимфатической ткани, гладкой мускулатуры и пенистых клеток, представляющих собой заполненные жировыми включениями образования разных размеров [8]. Глубокие лимфангиомы представляют собой диффузные образования, состоящие из расширенных кистозных полостей.

Лимфатическая мальформация является потенциально опасным образованием для человека. Пороки развития лимфатических сосудов в области головы и шеи плода, диагностируемые внутриутробно, обычно имеют огромные размеры, тем самым создают угрозу жизни ребенка. Эти образования могут блокировать ход плода по родовым путям матери, сдавливать и смещать соседние органы и ткани, тем самым приводя к гипоксии и ишемии этих органов. Распространённые образования, локализующиеся в области дна полости рта, могут приводить к нарушению дыхания, в отдельных случаях до полной асфиксии, невозможности самостоятельного приема пищи. Лимфатическая маль-

формация в орбитальной области способствует развитию нарушения зрения у пациента.

Наиболее частым осложнением у больных с данной патологией является воспаление лимфатической мальформации, спровоцированное любым инфекционным агентом. В результате воспаления патологические ткани увеличиваются в объеме, что приводит к увеличению асимметрии лица и шеи, перекрытию дыхательных путей, нарушению приема пищи, речи. Микрокистозные образования в полости рта и конъюнктивы глаз могут кровоточить. При локализации патологических тканей в области орбиты возможно развитие выраженного экзофтальма. Все это приводит к косметическим, функциональным нарушениям, а также состояниям, угрожающим жизни ребенка. Воспаление лимфатической мальформации требует неотложного лечения, включающего антибактериальную (антибактериальные лекарственные средства широкого спектра действия), противовоспалительную (нестероидные противовоспалительные препараты в соответствии с возрастом) терапию [7].

Кистозная лимфангиома, расположенная в брюшной полости — достаточно редкая находка у детей [11, 13]. Эта патология может проявляться как объемное образование, сопровождаться болью в животе, тошнотой и анорексией, а также признаками кишечной непроходимости. Эти неспецифические клинические признаки зачастую принимают за более частую острую хирургическую патологию. При кистах сальника, как правило, обнаруживают болезненное объемное образование в брюшной полости.

Все эти признаки характерны для многих заболеваний, делая дифференциальную диагностику затруднительной. Дополнительные методы визуализации, такие как УЗИ, КТ и МРТ очень важны в диагностике и используются для уточнения размеров опухоли, инфильтрации окружающих тканей. С лимфангиомой брыжейки сходную клиническую картину имеют такие заболевания, как опухоль поджелудочной железы, гастроинтестинальная стромальная опухоль, гемангиома и лимфангиосаркома. Для того, чтобы сузить круг заболеваний, может использоваться ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (определение злокачественных процессов, в том числе метастатического рака толстой кишки), эндоскопическая ретроградная панкреатография (выявление опухолей поджелудочной железы) и ангиография (исключение гемангиомы) [16].

Кистозная лимфангиома брыжейки является доброкачественной, но могут встречаться осложнения, угрожающие жизни: разрыв и кровотечение, а также кишечная непроходимость. Основным методом лечения кистозной лимфангиомы брыжейки — ее хирургическое

удаление [9]. Также может использоваться введение в полость опухоли склерозирующего агента ОК 432 (пицибанила), блеомицина, этоксисклерола, а также лиофилизата *Streptococcus pyogenes* группы А. Использование ОК 432 обычно показано для уменьшения размеров опухоли перед оперативным вмешательством, а также в случаях, когда трудно выполнить полную резекцию.

Таким образом, диагностика лимфангиом зачастую затруднена, а хирургическое удаление образования часто является как методом лечения, так и методом диагностики [<http://www.sciencedirect.com/science/journal/221026129>, 15].

В акушерско-гинекологической практике редко приходится встречаться с лимфангиомами различной локализации, однако иногда заболевание протекает под маской острой хирургической патологии, что требует проведения неотложной операции.

#### **Цель работы**

Представить клинические случаи манифестации лимфангиомы в акушерско-гинекологической практике.

#### **Материал и методы**

Анализ историй болезни пациентов Гомельской областной клинической больницы (Беларусь) и детской больницы префектуры Нагано (Япония). Описание клинических случаев публикуется с разрешения законных представителей.

#### **Результаты и обсуждение**

**Клинический случай 1.** Пациентка Т., 16 лет, была доставлена в Учреждение «Гомельская областная клиническая больница» 22.10.2013 г. с жалобами на интенсивные боли в нижних отделах живота, тошноту, однократную рвоту. Состояние при поступлении средней тяжести, температура тела — 37,2 °С, артериальное давление — 130/85 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС — 90 ударов в минуту.

Осмотрена дежурным гинекологом, хирургом. При УЗИ органов брюшной полости выявлено многокамерное кистозное образование в проекции левого яичника. Менархе — в 14 лет, менструации регулярные, через 28 дней по 5 дней, первый день последней менструации — за неделю до поступления в стационар. Половой жизнью не живет, при ректальном исследовании матка не увеличена, безболезненна, объемных образований в области придатков не выявлено. С учетом жалоб, данных обследования выставлен диагноз «Перекрут ножки опухоли левого яичника», принято решение об оперативном лечении.

После предоперационной подготовки и выполнения необходимого минимума обследования (определение группы крови и резус-фактора, выполнение общего анализа крови) проведена операция: лапаротомия по Пфанненштилю. Ревизия органов малого таза по-

казала: матка и яичники обычных размеров и формы, визуально не изменены. На расстоянии 1 м от илеоцекального угла в брыжейке

подвздошной кишки определяется опухолевидное образование 30 × 30 см в диаметре (рисунок 1).

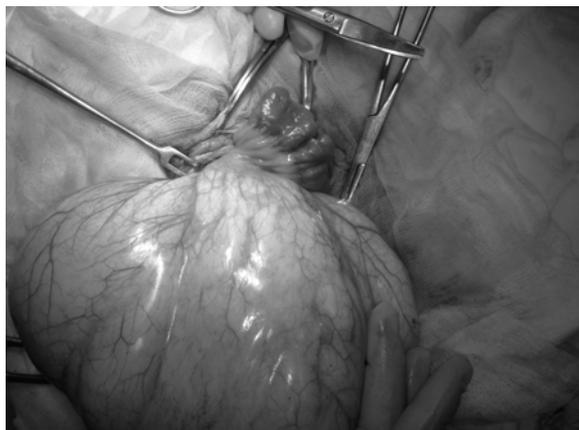


Рисунок 1 — Лимфангиома брыжейки подвздошной кишки

В операционную приглашен детский хирург. В ходе интраоперационного консилиума было принято решение провести резекцию участка брыжейки с участком подвздошной кишки, что и было выполнено с наложением анастомоза «конец в конец».

Макропрепарат: участок резецированной кишки длиной до 18 см с опухолью белесовато-желтого цвета, тестоватой консистенции, тонкостенной с наличием кист, заполненных лимфой.

Заключительный диагноз: лимфангиома брыжейки подвздошной кишки.

Патогистологическое заключение: кистозная лимфангиома брыжейки подвздошной кишки. Лимфатические узлы с синусовым гистицитозом. Края резекции и стенка кишки обычного вида.

Послеоперационный период протекал без особенностей, швы сняты на 7-е сутки, заживле-

ние раны первичным натяжением. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, картина «острого живота» в данном случае была обусловлена кистозной лимфангиомой брыжейки подвздошной кишки, которая не была визуализирована у ребенка ранее.

Клинический случай 2. Наблюдение проведено во время стажировки в перинатальном центре префектуры Нагано в г. Азумино (Япония). У беременной в возрасте 29 лет во время пренатального скрининга на УЗИ в 22 недели гестации было выявлено образование до 7 см в диаметре в левой подмышечной области плода. Женщина была первобеременной, первородящей. С целью дообследования пациентка была направлена на госпитализацию, в стационаре была выполнена МРТ (рисунок 2), которая подтвердила наличие образования размером 8 см, по структуре была заподозрена лимфангиома подмышечной области.

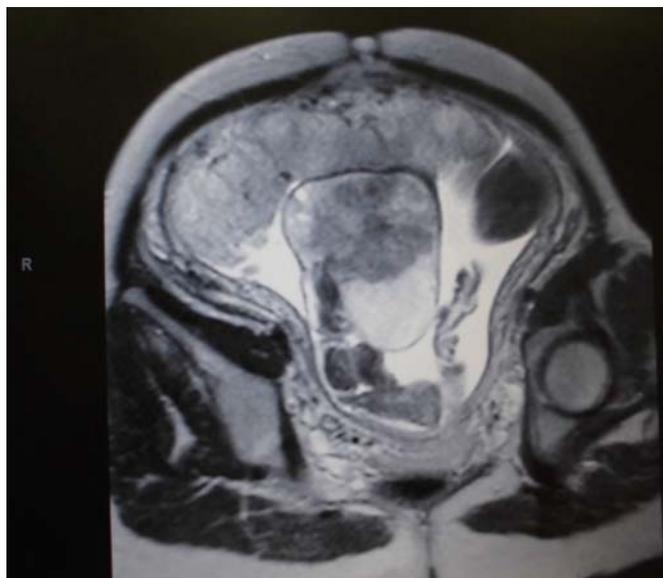


Рисунок 2 — МРТ плода, показывающая образование в подмышечной области

За время беременности неоднократно проводилась сонография, размер опухоли постепенно увеличился до 12 см. Изучив литературные данные, врачи приняли решение о назначении этой пациентке глюкокортикоидов (преднизолон по 5 мг ежедневно) с 34 недели беременности для стабилизации роста лимфангиомы. Родоразрешение путем операции кесарево сечение в связи с возможностью фетальной дистоции и родовой травмы было произведено в 39 недель гестации, извлечен живой доношенный мальчик весом 2960 г

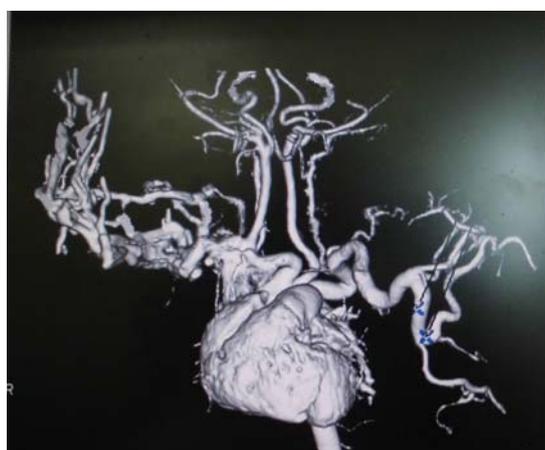
с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов, с двухкамерным образованием в левой подмышечной области  $10 \times 18$  см (рисунок 3). Других структурных аномалий выявлено не было. При кариотипировании — генотип 46 XY. Диагноз: «Лимфо-гемангиома левой подмышечной области». Ребенку было проведено дообследование: обзорная рентгенограмма грудной клетки (рисунок 4), которая показала, что кистозное образование содержит тонкостенные перегородки, а также ангиография сосудов (рисунок 5).



**Рисунок 3 — Новорожденный с образованием в левой подмышечной области**



**Рисунок 4 — Обзорная рентгенография органов грудной клетки**



**Рисунок 5 — Ангиография сосудов верхних конечностей новорожденного**

Запланирована инъекция склерозанта (пицибанила) с последующим хирургическим лечением.

#### **Заключение**

При установлении у ребенка диагноза лимфангиомы необходимо оценить показания к хирургическому лечению: жизненные, косметические или функциональные — и проводить рациональную терапию, не дожидаясь значительного роста опухоли и возникновения осложнений. При возникновении симптомов «острого живота» следует помнить и о возможности манифестации лимфангиомы брюшной полости.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Abdominal lymphangioma in adults / J. G. Allen [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2006. — Vol. 10. — P. 746–751.
2. Cystic lymphangioma of the jejunal mesentery in an adult: a case report / C. W. Chen [et al.] // World Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 11. — P. 5084–5086.
3. Chung, J. C. Cystic lymphangioma of the jejunal mesentery presenting with acute abdomen in an adult / J. C. Chung, O. P. Song // Canadian Journal of Surgery. — 2009. — Vol. 52. — P. 286–288.
4. Gleason, C. A. Avery's diseases of the newborn / C. A. Gleason, S. U. Devaskar. — 9th ed., 2012 Elsevier Inc. Saunders — 1498 p.
5. Multiple expressions of lymphatic markers and morphological evolution of newly formed lymphatics in lymphangioma and lymph node lymphangiogenesis/ R. Ji [et al.] // Microvascular Research. — 2010. — Vol. 80, Is. 2. — P. 195–201.
6. Losanoff, J. E. Mesenteric cystic lymphangioma: unusual cause of intra-abdominal catastrophe in an adult / J. E. Losanoff, K. T. Kjossev // International Journal of Clinical Practice. — 2005. — Vol. 59. — P. 986–987.
7. Giant fetal lymphangioma at chest wall and prognosis: Case report and literature review / D. Lu [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2015. — Vol. 54. — P. 62–65.
8. Martin, R. J. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant / R. J. Martin, A. A. Fanaroff, M. C. Walsh. — 9th ed. — Elsevier Inc. Mosby. — 2011. — P. 1840.
9. Cystic lymphangioma of the lesser omentum in an adult / E. Martín-Pérez [et al.] // The American Journal of Surgery. — 2010. — Vol. 199, Is. 2. — P. 20–22.
10. Tanga, S. Small Bowel Lymphangioma / S. Tanga, F. Bhaijee // Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy. — 2014. — Vol. 1. — P. 663–665.
11. Giant cystic lymphangioma of the small bowel mesentery: report of a case / H. Tsukada [et al.] // Surgery Today. — 2002. — Vol. 32. — P. 734–737.
12. Wani, I. Mesenteric lymphangioma in adult: a case series with a review of the literature / I. Wani // Digestive Diseases and Sciences. — 2009. — Vol. 54. — P. 2758–2762.
13. A case of mesenteric cystic lymphangioma in an adult which caused duodenal stenosis after resection / A. Watanabe [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. — 2013. — Vol. 4, Is. 2. — P. 212–215.
14. Weeda, V. B. Mesenteric cystic lymphangioma: a congenital and an acquired anomaly? Two cases and a review of the literature / V. B. Weeda, K. A. C. Booij, D. C. Aronson // Journal of Pediatric Surgery. — 2008. — Vol. 43, Is. 6. — P. 1206–1208.
15. A rare case report of cystic lymphangioma of greater omentum in a child on MDCT / A. Yadav [et al.] // Current Medicine Research and Practice. — 2014. — Vol. 4, Is. 2. — P. 83–86.

Поступила 11.11.2016

## **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

УДК 616.36-004+616.149-008.341.1]:577.175.14

### **УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

*А. Г. Скуратов, А. Н. Лызилов, Е. В. Воробьев, О. В. Осипкина*

**Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** исследовать уровень интерлейкина-6 в крови пациентов с циррозом печени и выявить диагностическую значимость этого показателя.

**Материал и методы.** Проведено исследование среди пациентов с хроническими заболеваниями печени (цирроз, хронический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени); определен уровень ИЛ-6 в плазме крови пациентов и в контрольной группе.

**Заключение.** Выявлено статистически значимое повышение уровня интерлейкина-6 в плазме крови пациентов с циррозом печени по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц группы сравнения. Степень повышения уровня интерлейкина-6 была прямо пропорциональна выраженности патологического процесса. Значение концентрации интерлейкина-6 в крови может быть использовано как дополнительный критерий оценки тяжести цирроза печени и портальной гипертензии.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, цитокины, интерлейкин-6.

### **INTERLEUKIN-6 AS AN INDICATOR OF SEVERITY OF LIVER CIRRHOSIS AND PORTAL HYPERTENSION**

*A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Vorobiev, O. V. Osipkina*

**Gomel State Medical University**

**Objective:** to study the level of interleukin-6 in the blood of patients with liver cirrhosis and to identify the diagnostic significance of this parameter.

**Material and methods.** We have done the research among patients with chronic liver diseases (cirrhosis, chronic hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease) and have determined the IL-6 level in the blood plasma in the patients and in healthy people of the control group.

**Conclusion.** We have revealed a statistically significant increase of the interleukin-6 level in the blood plasma of the patients with liver cirrhosis compared to the similar parameter in the healthy people of the comparison group. The degree of the increased IL-6 level was directly proportional to the severity of the pathological process. The value of the concentration of interleukin-6 in the blood can be used as an additional criterion for evaluation of severity of liver cirrhosis and portal hypertension.

**Key words:** liver cirrhosis, portal hypertension, cytokines, interleukin-6.

### **Введение**

В последние годы множество клинических и экспериментальных исследований посвящено изучению цирроза печени и его осложнений. Были достигнуты определенные успехи в определении этиологических и предикторных факторов развития заболевания [1]. Однако остаются недостаточно изученными некоторые вопросы патогенеза осложнений цирроза печени портальной гипертензией и роль цитокинов в этих процессах [2]. А имеющиеся результаты научных исследований по изучению этих проблем остаются противоречивы [3, 4].

Цитокины — это небольшие пептидные сигнальные (управляющие) молекулы, участвующие в биорегуляции, хеморегуляции и иммунорегуляции, которые секретируются неэндокринными клетками (в основном иммунными) и оказывают местное воздействие на соседние клетки-мишени [2].

Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем на клеточном уровне в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия.

Важная особенность цитокинов, отличающая их от других биомолекул, заключается в том, что они не производятся «в запас», не депонируются, не циркулируют долго по кровеносной системе, а производятся «по требованию», живут короткое время и оказывают местное воздействие на ближайшие клетки-мишени.

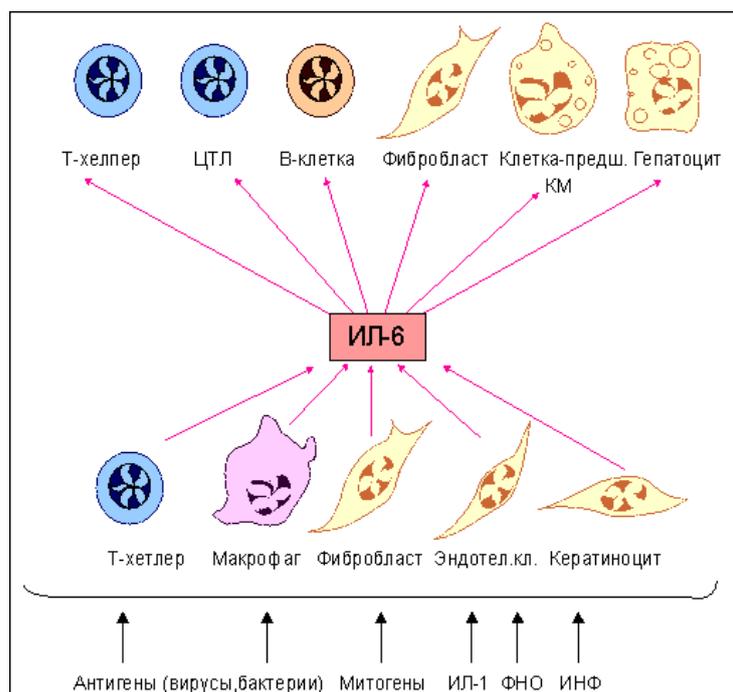
Цитокины вместе с продуцирующими их клетками образуют «микрорендокринную систему», которая обеспечивает взаимодействие клеток иммунной, кровеносной, нервной и эндокринной систем. Образно можно сказать, что с помощью цитокинов клетки иммунной системы «общаются» друг с другом и с остальными клетками организма, передавая от цитокин-продуцирующих клеток команды на изменение состояния клеток-мишеней. И с этой точки зрения цитокины можно назвать для иммунной системы «цитотрансмиттерами», «цитомедиаторами» или «цитомодуляторами» по аналогии с нейротрансмиттерами, нейромедиаторами и нейромодуляторами нервной системы [2].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является мультифункциональным цитокином, координирующим иммунный и острофазовый воспалительный ответ, а также онкогенез и гемопоэз. В мышцах и жировой ткани он стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а также является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, активирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкоцитопоэз. ИЛ-6 секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи после их активации патоген-связанными молекулами (части вирусов, бактерий и грибов, липополисахариды), опосредованной толл-подобными рецепторами; также выработка стимулируется другими медиаторами ответа острой фазы: интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли (ФНО) (рисунок 1). Также ИЛ-6 может выделяться и опухолевыми клетками различной гистологической природы. ИЛ-6 выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекций и повреждения тканей. Кроме того, он способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО $\beta$ ), может оказывать гормоноподобное действие на печень, поддерживая гомеостаз глюкозы, стимулирует секрецию соматотропного гормона и подавляет секрецию тиреотропного гормона, обладает пирогенными свойствами, снижает синтез альбумина и преальбумина. ИЛ-6 постоянно присутствует в крови, поэтому его концентрация в большей степени соответствует выраженности лихорадки и других проявлений инфекции. Существуют данные о возможности использования ИЛ-6 в качестве маркера при ранней оценке тяжести острого панкреатита, а также в качестве маркера агрессивности течения заболевания при злокачественном новообразовании яичников [3].

В настоящее время недостаточно изучено влияние цитокинов (ИЛ-6) на активацию патологического процесса в печени при развитии цирроза и портальной гипертензии. Кроме того, имеются данные об активации цитокинового каскада при циррозе печени [6, 7, 8]. Учитывая неоднородность сведений в литературных источниках по вопросам уровня цитокинов в сыворотке крови и их эффектов, исследования механизмов патогенеза и осложнений при циррозе печени в настоящее время про-

должаются. В тоже время отсутствуют четкие данные о взаимоотношениях между функцио-

нальными показателями печени и уровнем цитокинемии при циррозе печени.



**Рисунок 1 — Индукторы, клетки-продуценты и клетки-мишени интерлейкина-6, проявляющего плеiotропность (полифункциональность)**

### **Цель работы**

Исследовать уровень интерлейкина-6 в крови пациентов с циррозом печени и выявить диагностическую значимость этого показателя.

### **Материал и методы**

В исследовании приняли участие 78 пациентов гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», находившихся на стационарном лечении по поводу хронических заболеваний печени, и 40 здоровых лиц группы сравнения. При этом у пациентов отсутствовали сопутствующие основному диагнозу воспалительные процессы в других органах и системах в стадии обострения, лихорадка, а также повышение гормонального статуса и артериальная гипертензия 3 степени. Из всех пациентов диагноз: «Цирроз печени» был выставлен 69 лицам, хронический гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени наблюдался у 9 пациентов. Средний возраст пациентов составил 56,8 года. По гендерному признаку пациенты распределялись следующим образом: мужчин было 37 (47,4 %), женщин — 41 (52,6 %). По этиологическому фактору распределение пациентов с циррозом печени было следующим: первичный билиарный цирроз (ПБЦ) в симптоматической стадии наблюдался — у 7 (10,1 %) пациентов, вирусной этиологии (хроническое носительство вируса гепатита С) — у 4 (5,8 %), токсико-алиментарный (на фоне злоупотребления алкоголем) — у 27

(39 %), диагноз криптогенного цирроза был выставлен 31 (44,9 %) пациенту.

Класс тяжести цирроза А по Чайлду-Пью выявлен у 20 (31,7 %) пациентов, класс В — у 22 (34,9 %) пациентов, класс С — у 21 (33,3 %) пациента. Признаки осложнения цирроза печени портальной гипертензией различной степени компенсации были выявлены у подавляющего большинства пациентов (67 (97,1 %) человек). Варикозное расширение вен пищевода диагностировано у 52 пациента, из них: I степени — у 9 (17,3 %) пациентов, II степени — у 23 (44,2 %), III степени — у 20 (38,5 %). Асцит выявлен у 32 (46,4 %) пациентов, спленомегалия — у 52 (75,4 %). Явления печеночной недостаточности наблюдались у 72 (92,3 %) пациентов с заболеваниями печени, из них: легкой степени выраженности — у 10 (13,9 %) пациентов, умеренной — у 37 (51,4 %), тяжелой — у 25 (34,8 %).

Концентрацию ИЛ-6 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ «BioStat», 9,0, «Statistica», 6,0 (StatSoft). Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Количественные данные, распределение которых не являлось

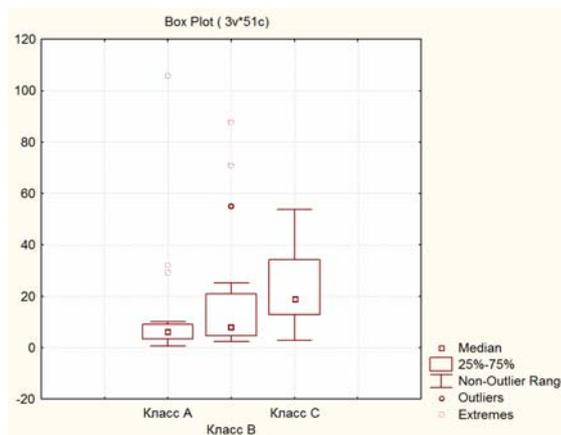
нормальным, описывались с помощью медианы, 25 и 75 перцентилей. Сравнение двух независимых выборок количественных признаков, если распределение не было нормальным, проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Сравнение нескольких независимых выборок количественных показателей проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

При анализе показателей уровня ИЛ-6 в крови пациентов были выявлены следующие закономерности.

В группе сравнения (здоровые люди) он составил 1,02 [0,36; 7,02] пг/мл. У всех пациентов из группы с хроническими заболеваниями печени ( $n = 78$ ) — 5,77 [5,26; 23,88] пг/мл. Имеет место статистически значимая разница между концентрацией ИЛ-6 в этих группах ( $p < 0,0001$ ; критерий Манна-Уитни,  $Z = 4,7$ ).

В группе пациентов с циррозом печени при наличии класса тяжести А по Чайлду-Пью уровень ИЛ-6 составил 6,19 [3,90; 9,3] пг/мл, с классом тяжести В — 8,29 [4,92; 23,04] пг/мл, с классом тяжести С — 18,90 [12,83; 38,37] пг/мл (рисунок 2). Различия между группами статистически значимы ( $p = 0,0004$ ; критерий Краскела-Уоллиса,  $H = 11,56$ ).

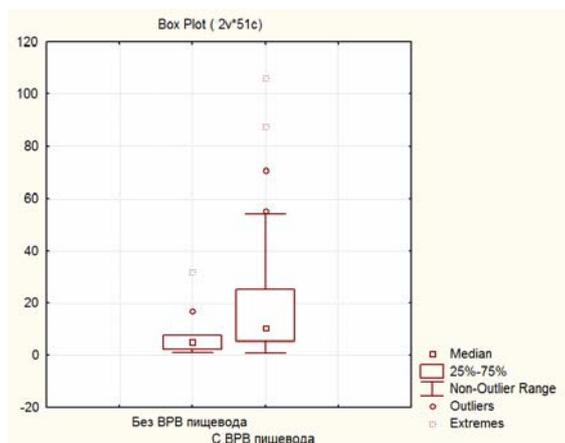


**Рисунок 2 — Значения концентрации ИЛ-6 в крови пациентов с циррозом печени класса тяжести А, В, С по Чайлду-Пью**

У пациентов с циррозом печени без явлений асцита уровень ИЛ-6 составил 6,94 [3,86; 11,07] пг/мл, а в случае наличия асцита — 17,93 [6,52; 34,23] пг/мл. Различия показателей между этими двумя группами также были статистически значимыми ( $p = 0,0113$ ; критерий Манна-Уитни,  $Z = 2,5331$ ).

У пациентов с циррозом печени и отсутствием варикозного расширения вен в пищеводе уровень

ИЛ-6 составил 4,7 [2,2; 7,6] пг/мл, а при осложнении цирроза печени портальной гипертензией с варикозным расширением вен пищевода уровень ИЛ-6 в крови пациентов был статистически значимо выше и составил 10,6 [5,3; 29,9] пг/мл ( $p = 0,03$ ; критерий Манна-Уитни,  $Z = 2,1$ ) (рисунок 3). При этом максимальный уровень в 18,9 [7,2; 43,8] пг/мл был выявлен у пациентов с III степенью варикозного расширения вен и угрозе кровотечения.



**Рисунок 3 — Значения концентрации ИЛ-6 в крови пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией и варикозным расширением вен пищевода**

При развитии печеночно-клеточной недостаточности на фоне цирроза печени отмечено также повышение уровня ИЛ-6. Статистически значимые различия выявлены у пациентов с

тяжелой степенью печеночно-клеточной недостаточности, когда уровень цитокина достиг 25,8 [12,8; 39,3] пг/мл ( $p = 0,0014$ ; критерий Краскела-Уоллиса,  $N = 15,6$ ) (рисунок 4).

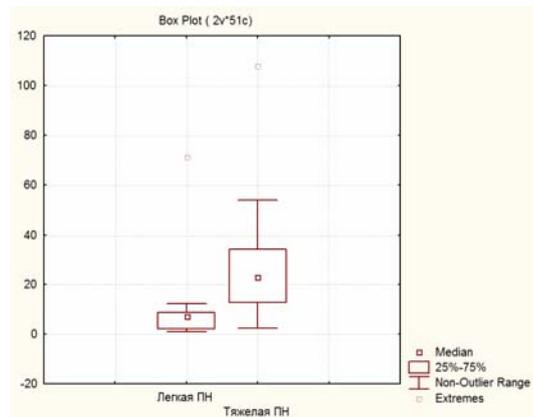


Рисунок 4 – Значения концентрации ИЛ-6 в крови пациентов с циррозом печени с явлениями печеночной недостаточности

### Заключение

Таким образом, на фоне снижения компенсации функции печени и прогрессирования цирроза печени и портальной гипертензии с развитием асцита, варикозного расширения вен пищевода с угрозой кровотечения, а также при развитии тяжелой печеночной недостаточности в крови пациентов отмечено статистически значимое повышение уровня концентрации интерлейкина-6, что может служить основанием для использования данного показателя в качестве дополнительного критерия, определяющего степень тяжести цирроза печени и декомпенсации портальной гипертензии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашкин, В. Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени / В. Т. Ивашкин // Российский физиологический журнал. — 2009. — № 10. — С. 74–76.

2. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.

3. Iwakiri, Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y. I. Wakiri, R. J. Groszmann // Hepatology. — 2006. — Vol. 43, Suppl. 1. — P. 122–130.

4. Chen, T. A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Chen, T. Y. Csaio, T. A. Chen // Scand. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44, № 5. — P. 619–625.

5. Кужош, М. В. Современные серологические маркеры острого панкреатита / М. В. Кукош, М. С. Петров, Н. В. Емельянов // Нижегородский медицинский журнал. — 2003. — № 3–4. — С. 25–27.

6. La Villa, G. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis / G. La Villa, P. Gentilini // Mol. Aspects Med. — 2008. — Vol. 29. — P. 113–119.

7. Интерлейкин – 6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени / Г. К. Мироджанов [и др.] // Клиническая медицина. — 2012. — № 1. — С. 47–53.

8. Köksal, A. S. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis / A. S. Köksal, S. Köklü, M. Ibc // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, № 12. — P. 3494–3497.

Поступила 02.12.2016

УДК 618.14-006:616-076-091.8-037:311.2

## МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** создать математическую модель прогноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки I–III ст.

Материалы и методы. В обучающую группу было включено 60 пациенток, в проверочную — 40. Клиническое течение заболевания у каждой пациентки отслеживали, используя данные Белорусского Канцер-регистра. Предикторы, оказавшие значимое ( $p < 0,05$ ) влияние на выживаемость, были выбраны методом многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты.** Среди всех изученных морфологических и иммуногистохимических параметров эндометриоидной аденокарциномы только 4: площадь сосудов, экспрессия CD3-лимфоцитов, дендритических клеток (S100) и экспрессия сосудистого фактора роста (VEGF) — являлись предикторами неблагоприятного клинического исхода заболевания.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования дают возможность отнести пациенток к группам с хорошей или низкой выживаемостью с диагностической точностью 92,5%.

**Ключевые слова:** эндометриоидная аденокарцинома, прогноз, выживаемость.

## THE MODELING OF CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA OF THE UTERINE BODY

*D. A. Zinovkin, E. A. Nadyrov*

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to create a mathematical model of prognosis of endometrial adenocarcinoma of the uterine body I–III stages.

**Material and methods.** The training group included 60 patients, the screening one — 40. The clinical course of the disease in each female patient was monitored using data of the Belarusian Cancer Registry. Predictors that had a significant ( $p < 0.05$ ) effect on the survival rate were selected by multivariable regression analysis of Cox's proportional hazards.

**Results.** Among all the studied morphological and immunohistochemical parameters of endometrioid adenocarcinoma only 4 were predictors of adverse clinical outcomes of the disease: vascular area, expression of CD3-lymphocytes, dendritic cells (S100), and the expression of vascular growth factor (VEGF).

**Conclusion.** The results of this study give an opportunity to put the female patients into groups with high or low survival rate with the diagnostic accuracy of 92.5 %.

**Key words:** endometrioid adenocarcinoma, prognosis, survival rate.

### **Введение**

Одной из первостепенных задач в терапии опухолей женской репродуктивной системы является определение индивидуального прогноза течения заболевания. Факторы прогноза определяют выбор тактики дальнейшей терапии и диспансерного наблюдения, что позволяет значительно улучшить показатели выживаемости. В настоящее время в публикациях отечественных и зарубежных авторов представлено большое количество способов прогнозирования течения эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки с использованием различных клинических, морфологических и иммуногистохимических факторов [1-5]. Определена прогностическая значимость таких факторов, как инвазия опухоли в шейку матки, степень злокачественности, гистологический тип карциномы, лимфоидная инфильтрация окружающих тканей, количество пораженных метастазами лимфатических узлов, наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, экспрессия в опухолевых структурах онкопротеина p53, маркера пролиферации Ki-67, HER2/neu, CD44, Progesteronereceptor, Estrogenreceptor, VEGF и других [6–9].

Однако на сегодняшний день отсутствует математически обоснованное прогнозирование исходов заболевания при сочетаниях стромально-сосудистых морфологических и иммуногистохимических маркеров ЭА.

### **Цель исследования**

Создать математическую модель прогноза ЭА тела матки I–III ст.

### **Материал и методы**

Для исследований была определена выборка из 100 пациенток с ЭА тела матки I–III стадии. Тренировочная группа составила 60 случаев. Контрольная группа пациенток, использованная для проверки работоспособности полученной модели, включала 40 пациенток. Пациенткам проводилось комплексное клиничко-лабораторное

обследование и лечение ЭА согласно стандартным протоколам, принятым в Республике Беларусь. Все пациенты в выборках были поровну разделены на 2 основные группы: с выживаемостью до 3 лет и с выживаемостью более 3 лет.

Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Иммуногистохимическое исследование срезов тканей опухоли проводилось с использованием моноклональных и поликлональных антител производства корпорации «DAKO Cytomation» (Dako, Дания), применялся иммунопероксидазный метод. В качестве системы визуализации использовался набор LSAB+, в качестве хромогена — диаминобензидин (DAB+).

Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nikon (микроскоп Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1) с программным обеспечением NIS-Elements. Микропрепараты фотографировали на увеличении  $\times 12,5$ ,  $\times 200$  и  $\times 400$ .

MELF-паттерн определяли в строме матки в участках инвазии ЭА. Выявлялось либо наличие, либо отсутствие фибропластической реакции стромы в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличении  $\times 200$ . Определение опухолевых сосудов микроциркуляторного русла проводили в местах с наибольшим числом капилляров («hot spots»), подсчитывая их число в 5 полях зрения, определяли количество и площадь сосудов в  $1 \text{ мм}^2$ . Количество опухолевых эмболов подсчитывали в 5 полях зрения при увеличении  $\times 400$ , после чего пересчитывали в  $1 \text{ мм}^2$ . Полученные результаты пересчитывали на  $1 \text{ мм}^2$  площади ткани опухоли. Глубину инвазии определяли при увеличении  $\times 12,5$ , для чего 10-кратно измеряли толщину от края опухоли до адвентициальной оболочки, затем 10-кратно определяли глубину инвазии опухоли и высчитывали среднюю глубину инвазии опу-

холи в миометрий, которую выражали в процентном соотношении. Иммуногистохимические маркеры для определения опухоль-ассоциированных лимфоцитов, опухоль-ассоциированных макрофагов и дендритических клеток были выбраны в соответствии с рекомендациями, описанными в руководстве М. Shurinetal. «Tumor Immunoenvironment» [10]. Подсчет клеточных элементов иммунной реакции на новообразование с экспрессией CD3, CD20, CD57, CD68, S100 проводили в прилегающей к опухоли строме в 5 случайных полях зрения при увеличении  $\times 400$ , исходя из процента окрашенных клеток. Оценка экспрессии VEGF в опухолевых клетках проводилась в 5 случайных полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ , исходя из процента окрашенных эпителиальных клеток, учитывалась распространенность и интенсивность иммуногистохимической реакции,

результат выражался в проценте позитивных эпителиальных клеток.

Предикторы, оказавшие значимое ( $p < 0,05$ ) влияние или устойчивую тенденцию ( $p < 0,1$ ) на выживаемость, были выбраны методом многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Для математического моделирования исходов заболевания использовался пакет прикладных программ «Medcalc», 11.5 (trialversion).

**Результаты и обсуждение**

Было установлено, что из предложенных 11 предикторов: глубины инвазии, площади и количества сосудов, MELF-паттерна, CD3, CD20, CD57, CD68, S100, VEGF — вклад в прогнозирование риска развития неблагоприятного исхода заболевания вносили только 4 переменные, которыми являлись: площадь сосудов, экспрессия CD3, S100 и VEGF. (таблица 1).

Таблица 1 — Переменные, включенные в уравнение, у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки

Шаг	Критерий	В	Стандартная ошибка	Вальд	Степени свободы	р	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
								нижняя	верхняя
1	Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	0,001	0,0001	34,535	1	0,0001	1,001	1,001	1,002
2	Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	0,001	0,0001	34,356	1	0,0001	1,001	1,001	1,002
	Экспрессия S100	0,045	0,015	9,588	1	0,002	1,046	1,017	1,077
3	Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	0,001	0,0001	8,832	1	0,003	1,001	1,000	1,002
	Экспрессия S100	0,063	0,018	12,896	1	0,0001	1,065	1,029	1,102
	Экспрессия VEGF	0,053	0,018	8,950	1	0,003	1,054	1,018	1,091
4	Площадь сосудов в 1 мм <sup>2</sup>	0,001	0,0001	6,018	1	0,014	1,001	1,000	1,001
	Экспрессия S100	0,067	0,018	15,271	1	0,0001	1,069	1,034	1,105
	Экспрессия VEGF	0,055	0,018	9,531	1	0,002	1,056	1,020	1,093
	Экспрессия CD3	-0,047	0,020	5,538	1	0,019	0,954	0,917	1,105

Полученные коэффициенты регрессии были выбраны для расчета итогового значения функции. Пороговые точки итогового значения функции были определены с использованием ROC-анализа. Оптимальное пороговое значе-

ние, позволяющее разделить пациентов на две группы, соответствовало значению 6,66 баллов. Площадь под кривой составила 0,938, что указывает на очень хорошую прогностическую значимость (рисунок 1).

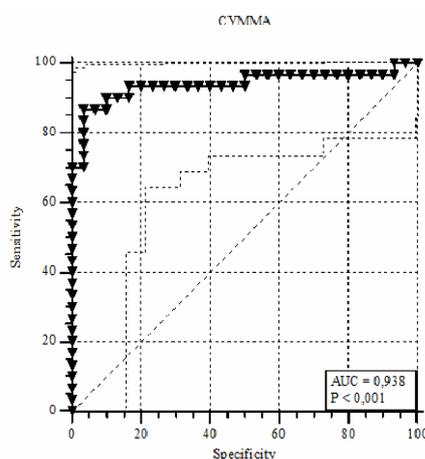


Рисунок 1 — Чувствительность и специфичность предлагаемой модели

Общая чувствительность модели на обучающей выборке составила 86,7 % (69,3–96,2 %), специфичность — 96,7 % (82,8–99,9 %).

В соответствии с полученными данными была предложена формула расчета относительного риска неблагоприятного прогноза ЭА в первые 3 года после выявления заболевания:

$$T = 0,001 \times S + (-0,047) \times CD3 + 0,064 \times S100 + 0,055 \times VEGF$$

где: T — сумма баллов, полученная при сложении всех значений предикторов; S — площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> ткани опухоли; CD3 — CD3-позитивные Т-лимфоциты; S100 — S100-позитивные дендритические клетки; VEGF — экспрессия сосудистого фактора роста в эпителиальном компоненте ЭА.

Сумма баллов более 6,66 соответствовала 3-летней выживаемости, менее 6,66 — выживаемости более 3 лет.

На следующем этапе была проведена процедура проверки работоспособности полученной модели. В модель были включены 40 наблюдений пациенток с ЭА, не вошедших в обучающую выборку. По результатам расчетов из 17 пациенток с ЭА с низкой выживаемостью были определены корректно 16 (94,1 %) случаев. Из 23 пациенток с высокой выживаемостью правильно была определена у 21 (91,3 %). Диагностическая точность модели в экзаменационной выборке составила 92,5 %.

Использование метода многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса позволяет с одинаковой точностью проводить определение прогноза исхода заболевания, что является экономически обоснованным. Таким образом, на основании совокупности иммуногистохимических параметров нами был впервые апробирован оптимальный диагностический алгоритм с использованием модели, включающей четыре иммуногистохимических (CD34, CD3, S100, VEGF) параметра, позволяющий определять вероятность неблагоприятного исхода.

Данные факторы с точки зрения патогенеза роста ЭА являются одними из наиболее значимых. Опухоль-ассоциированные CD3+ Т-лимфоциты составляют основную популяцию иммунных клеток, инфильтрирующих злокачественные образования, и считаются необходимыми для эффективной элиминации малигнизированных клеток [11]. Дендритные клетки являются ключевыми эффекторами врожденного иммунитета и направления развития адаптации иммунной системы. По мнению А. Honigetal. (2005), в виду того, что опухоли часто прекращают экспрессировать все или несколько аллелей главного комплекса гистосовместимости I, опухоль-ассоциированные дендритные клетки играют определяющую роль в презентации ан-

тигенов и развитии Т-клеточного иммунного ответа [12]. По мнению ряда авторов, существует взаимосвязь между этими морфологическими и функциональными изменениями дендритических клеток и уровнем экспрессии VEGF и IL-10 [13].

Ангиогенез также является важным этапом в усилении клеточной пролиферации на стадии ее развития, ее последующей инвазии и метастазировании. На сегодняшний день VEGF является наиболее изученным промотором ангиогенеза, его экспрессия наблюдается как в нормальной эндометрии, так и в злокачественных новообразованиях тела матки. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, и более того, увеличивает сосудистую проницаемость [14–15].

Результаты проведенного исследования патогенетически обоснованно дают возможность отнести пациенток к группе с высокой или низкой выживаемостью с диагностической точностью 92,1 %. Полученные результаты позволяют выделять группы риска среди пациенток с ЭА тела матки.

#### **Выводы**

1. На основании иммуногистохимических и морфологических параметров были апробированы диагностические алгоритмы с применением метода многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса.

2. При использовании многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса для оценки риска прогрессирования онкологического заболевания была разработана модель, включающая 4 параметра: площадь сосудов в 1 мм<sup>2</sup> опухоли, экспрессия CD3, S100, VEGF. На основании многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса были определены коэффициенты регрессии каждого параметра, на основании которых была получена формула, с использованием 4 прогностических факторов.

3. Результаты проведенного исследования обеспечивают возможность отнести пациенток к группе с хорошей или низкой выживаемостью с диагностической точностью 92,5 %. Формула, полученная в нашем исследовании, позволяет выделять группы риска среди пациенток с ЭА тела матки, которым требуются более углубленное обследование и диспансерное наблюдение в послеоперационном периоде.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: possible etiologic pathways and management options / C. Iavazzo [et al.] // *Maturitas*. — 2014. — Vol. 78, № 3. — P. 155–159.
2. Prognostic significance of overexpression of p53 in uterine endometrioid adenocarcinomas with an analysis of nuclear grade / R. Urabe [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2014. — Vol. 40, № 3. — P. 812–819.
3. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/ neu in primary and extra-corporeal endometrial cancer /

- S. Tangjitgamol [et al.] // *Histol. Histopathol.* — 2013. — Vol. 28, № 6. — P. 787–794.
4. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008 / P. M. Jamison [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 233–241.
  5. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer / K. May [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 75–85.
  6. Comparison of outcomes in patients with early-stage mucinous endometrial cancer and those with endometrioid endometrial cancer, with and without adjuvant therapy / S. Owusu-Darko [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 2014. — Vol. 59. — P. 527–533.
  7. Stewart, C. J. Galectin-3 expression in uterine endometrioid adenocarcinoma: comparison of staining in conventional tumor glands and in areas of MELF pattern myometrial invasion / C. J. Stewart, M. L. Crook // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2010. — Vol. 29, № 6. — P. 555–561.
  8. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma / E. Euscher [et al.] // *Am J SurgPathol.* — 2013. — Vol. 37, № 11. — P. 1728–1736.
  9. Redefining stage I endometrial cancer: incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion, and lymph node assessment / J. N. Barlin [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2013. — Vol. 23, № 9. — P. 1620–1628.
  10. Shurin, M. R. *The Tumor Immunoenvironment* / M. R. Shurin, V. Umansky, A. Malyguine. — New York: Springer, 2013. — P. 19–125.
  11. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma / I. K. Jung [et al.] // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2014. — Vol. 57, № 4. — P. 266–273.
  12. S100 as an immunohistochemically-detected marker with prognostic significance in endometrial carcinoma / A. Honig [et al.] // *Anticancer Res.* — 2005. — Vol. 25, № 3A. — P. 1747–1753.
  13. Tumor-infiltrating dendritic cells may be used as clinicopathologic prognostic factors in endometrial carcinoma / Z. Lijun [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2012. — Vol. 22, № 5. — P. 836–841.
  14. Schmid, B. C. Improvements in progression-free and overall survival due to the use of anti-angiogenic agents in gynecologic cancers / B. C. Schmid, M. K. Oehler // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2015. — Vol. 16, № 1. — P. 318.
  15. Endoglin, VEGF, and its receptors in predicting metastases in endometrial carcinoma / S. K. Saarelainen [et al.] // *Tumour. Biol.* — 2014. — Vol. 35, № 5. — P. 4651–4657.

Поступила 21.11.2016

## 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.