



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 3 (57) 2018
(июль – сентябрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызигов Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

Председатель редакционной коллегии:

Воропаев Евгений Викторович

Ответственный секретарь:

Мицура Виктор Михайлович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

заместителя главного редактора —

+375 232 75-44-72

редакционной коллегии —

+375 232 75-51-91

ответственного секретаря —

+375 232 75-44-90

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:

АНАШКИНА С. А. (Гомель)	МИХАЙЛОВА Е. И. (Гомель)
АНИЧКИН В. В. (Гомель)	МИХАЙЛОВ И. В. (Гомель)
БАРАНОВ И. В. (Гомель)	НАДЫРОВ Э. А. (Гомель)
БАРАНОВ О. Ю. (Гомель)	НАУМОВ А. Д. (Витебск)
БЕЛЯКОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	НОВИКОВА И. А. (Гомель)
БОРТНОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	ПИТКЕВИЧ Э. С. (Витебск)
ВОРОБЕЙ А. В. (Минск)	ПЛАТОШКИН Э. Н. (Гомель)
ГАИН Ю. М. (Минск)	ПОТЕНКО В. В. (Гомель)
ГАЛИНОВСКАЯ Н. В. (Гомель)	ПРИЗЕНЦОВ А. А. (Гомель)
ГРИЦУК А. И. (Гомель)	РУЗАНОВ Д. Ю. (Гомель)
ДУНДАРОВ З. А. (Гомель)	САЛИВОНЧИК Д. П. (Гомель)
ЖДАНОВИЧ В. Н. (Гомель)	СКУРАТОВ А. Г. (Гомель)
ЗАРЯНКИНА А. И. (Гомель)	СОРОКА Н. Ф. (Минск)
ЗАХАРЕНКОВА Т. Н. (Гомель)	СТАРОДУБЦЕВА М. Н. (Гомель)
КАЛИНИН А. Л. (Гомель)	СТОЖАРОВ А. Н. (Минск)
КАПЛАН М. Л. (Гомель)	СУКАЛО А. В. (Минск)
КАРПОВ И. А. (Минск)	ТАПАЛЬСКИЙ Д. В. (Гомель)
КРАСАВЦЕВ Е. Л. (Гомель)	УГОЛЬНИК Т. С. (Гомель)
КРЫЛОВ Ю. В. (Витебск)	УСОВА Н. Н. (Гомель)
ЛАТЫШЕВА В. Я. (Гомель)	ФИЛОНЮК В. А. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А. А. (Гомель)	ЧЕРНЯКОВА Ю. М. (Гомель)
МАЛАЕВА Е. Г. (Гомель)	ЧЕШИК И. А. (Гомель)
МЕЛЬНИК В. А. (Гомель)	ШИЛОВА О. В. (Гомель)
МЕЛЬНОВ С. Б. (Минск)	ШЛЯГА И. Д. (Гомель)

Редакционный совет:

БЕЛОВ Ю. В. (Россия)	ПУЗАНОВА О. Г. (Украина)
БОГДАН Е. Л. (Беларусь)	РЕШЕТНИКОВ В. А. (Россия)
ВОРОБЕЙ А. В. (Беларусь)	РОЖКО А. В. (Беларусь)
ВЯЛКОВ А. И. (Россия)	СЕРДЮЧЕНКО Н. С. (Беларусь)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (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)
МАЛАШКО В. А. (Беларусь)	ШЕВЧУК В. Е. (Беларусь)
МЫШКИН Н. К. (Беларусь)	ЩАСТНЫЙ А. Т. (Беларусь)
НЕЙЛСОН УИЛЬЯМ (США)	ЯВОРОВСКИЙ А. П. (Украина)
НОВИКОВ В. С. (Россия)	ЯМАСИТА С. (Япония)
ПИНЕВИЧ Д. Л. (Беларусь)	

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И. А. Славников, Ю. И. Ярец, З. А. Дундаров
Оптимизация подходов к лечению и мониторингу его эффективности у пациентов с локальными раневыми дефектами и сахарным диабетом 4

В. А. Саварина
Нейропатический компонент болевого синдрома при остеоартрите 8

О. Н. Гапусевич, Т. Н. Нестерович, И. В. Федоркевич
Современные подходы к лечению рака молочной железы (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017)..... 11

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, И. В. Назаренко
Морфологическая оценка выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных, крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок: возможности биопсии18

С. С. Ивкина, Н. А. Скуратова
Клиническая характеристика детей с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу23

Ю. А. Лызикова, Н. М. Голубых, А. Е. Козлов
Оценка уровня альфа-2 микроглобулина фертильности на системном и тканевом уровнях как показатель функционального состояния эндометрия26

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, И. В. Назаренко
Дифференциальная диагностика возраст-зависимых дистрофических изменений и изменений, возникших вследствие функциональной перегрузки в подвздошно-поясничных, задних длинной крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связках (in vitro)30

О. Г. Шатова, Е. К. Курлянская, Т. Л. Денисевич, Ю. П. Островский
Клинические результаты и выживаемость после хирургического лечения атриовентрикулярной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка сердца34

И. А. Корбут, Т. Н. Захаренкова, Томохико Накамура, Такехико Хирома
Перинатальные аспекты преждевременных родов: параллели между Республикой Беларусь и Японией42

Д. А. Зиновкин
Корреляционные взаимосвязи опухолевого микроокружения и относительный риск неблагоприятного исхода эндометриодной аденокарциномы тела матки 48

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. С. Морголь, Л. В. Якубова
Оптимизация уровня витамина D с оценкой влияния на морфофункциональное состояние миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса..... 54

В. Н. Бондаренко, В. А. Штанзе, Л. В. Золотухина
Характеристика лекарственной устойчивости *m. Tuberculosis*, определенной молекулярно-генетическими и фенотипическими методами 61

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. А. Лызиков, М. Л. Каплан
Первично инфицированная аневризма интраартерального отдела брюшной аорты..... 66

О. А. Ярмоленко, Е. Г. Малаева, И. А. Худяков, М. Н. Меньшакова, Л. А. Кобрусева
Диабетическая энтеропатия..... 70

С. Г. Сейфидинова
Синдром Шатерье 74

И. А. Новикова, А. П. Саливончик, Н. М. Плотникова, С. А. Ходулева, К. С. Макеева
Сложный случай дифференциальной диагностики первичного иммунодефицита и лимфомы 79

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, В. М. Мицура, А. А. Зятков, Д. В. Терешков, Т. В. Перволоцкая, А. Н. Перволоцкий
Torque teno virus: распространенность и особенности ПЦР-диагностики 85

Н. А. Некрасова, И. А. Григорова, В. В. Третьяк
Обоснование использования программно-информационной системы «SVBI-pro» в неврологической практике 90

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- I. A. Slavnikov, Yu. I. Yarets, Z. A. Dundarov**
The optimization of the approaches to the treatment of patients with local wound defects and diabetes mellitus and monitoring of its efficacy..... 4

- V. A. Savarina**
The neuropathic component of pain syndrome in osteoarthritis 8

- O. N. Ganusevich, T. N. Nesterovich, I. V. Fedorkevich**
Modern approaches to breast cancer treatment (by the proceedings of St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2017)11

CLINICAL MEDICINE

- A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko**
Morphological evaluation of intensity of dystrophic changes in iliolumbar, sacro-iliac and sacrotuberous ligaments: potential for biopsy18

- S. S. Ivkina, N. A. Skuratova**
Clinical characteristics of children with neurocirculatory dystonia on hypertonic type23

- Yu. A. Lyzikova, N. M. Golubykh, A. E. Kozlov**
Assessment of the level of alpha-2 microglobulin of fertility at the systemic and tissue levels as an indicator of the functional state of the endometrium26

- A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko**
Differential diagnosis of age-related and dystrophic changes developing in the iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments (in vitro) due to functional overuse30

- O. G. Shatova, A. K. Kurlianskaya, T. L. Denisevich, J. P. Ostrovskiy**
The clinical outcomes and survival potential of patients with chronic heart failure and expressed dysfunction of the left ventricle after surgery of atrioventricular insufficiency.....34

- I. A. Korbut, T. N. Zakharenkova, Tomohiko Nakamura, Takehiko Hiroma**
Perinatal aspects of preterm birth: parallels between Belarus and Japan.....42

- D. A. Zinovkin**
Correlative interrelations of the tumor microenvironment and relative risk of unfavourable outcome of endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri..... 48

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- A. S. Morgol, L. V. Yakubova**
Optimization of vitamin d level with an assessment of the effect on the morphofunctional state of the myocardium in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction 54

- V. N. Bondarenko, V. A. Shtanze, L. V. Zolotukhina**
Characteristics of *M. Tuberculosis* drug resistance determined by molecular genetic and phenotypic methods..... 61

CLINICAL CASE

- A. A. Lyzikov, M. L. Kaplan**
Primarily infected aneurysm of the infrarenal portion of the abdominal aorta 66

- O. A. Yarmolenko, E. G. Malayeva, I. A. Khudyakov, M. N. Menshakova, L. A. Kobruseva**
Diabetic enteropathy..... 70

- S. G. Seyfidinova**
Chatterjee phenomenon 74

- I. A. Novikova, A. P. Salivonchik, N. M. Plotnikova, S. A. Hoduleva, K. S. Makeyeva**
A complex case of differential diagnosis of primary immunodeficiency and lymphoma 79

NEW TECHNOLOGIES

- O. V. Osipkina, E. V. Voropayev, V. M. Mitsura, A. A. Zyatkov, D. V. Tereshkov, T. V. Perevolotskaya, A. N. Perevolotskiy**
Torque teno virus: prevalence and features of PCR analysis..... 85

- N. A. Nekrasova, I. A. Grygorova, V. V. Tretyak**
Substantiation of application of the program-informative system «SVBI-pro» in neurological practice 90

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.379-008.64:[616-001.4-039.22:615.468]:616.153.455-008.61-073.43(048)
**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ И МОНИТОРИНГУ
ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ
РАНЕВЫМИ ДЕФЕКТАМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

И. А. Славников¹, Ю. И. Ярец², З. А. Дундаров³

¹Гомельская городская клиническая больница № 1

²Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека, г. Гомель

³Гомельский государственный медицинский университет

В статье освещены проблемные аспекты при лечении локальных раневых дефектов у пациентов с сахарным диабетом, проанализированы и обобщены данные отечественных и зарубежных исследователей по данному вопросу.

Ключевые слова: сахарный диабет, локальные раны, гипергликемия, дебридмент.

**THE OPTIMIZATION OF THE APPROACHES TO THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH LOCAL WOUND DEFECTS AND DIABETES
MELLITUS AND MONITORING OF ITS EFFICACY**

I. A. Slavnikov¹, Yu. I. Yarets², Z. A. Dundarov³

¹Gomel City Clinical Hospital No. 1

²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

³Gomel State Medical University

The article covers problematic aspects of the management of local wound defects in patients with diabetes mellitus, analyzes and summarizes modern data of national and foreign researchers in this area.

Key words: diabetes mellitus, local wounds, hyperglycemia, debridement.

Введение

По данным исследователей, число людей, страдающих сахарным диабетом, составляет 1,5–6 % населения земного шара, причем каждый второй является потенциальным пациентом хирургического отделения; а к 2025 году абсолютное число заболевших составит не менее 380 миллионов человек [1, 2]. Так, пациенты с диабетом составляют от 6 до 20 % в любом госпитале США. В промышленно развитых странах от 10 до 20 % населения старше 60 лет страдают сахарным диабетом. В Республике Беларусь около 4 % населения страдают сахарным диабетом, причем у 3 % из них были выполнены ампутации нижних конечностей на различных уровнях [3].

Манифестация заболевания возникает во все более молодом возрасте, по оценкам ученых к 2030 году в возрастной группе 45–64 года диабетом заболеют около 170 миллионов человек [4]. По оценкам российских исследователей, при лечении каких-либо осложнений сахарного диабета годовые расходы государства

увеличиваются на 60 %, причем речь идет только о прямых расходах на лечение диабетических осложнений без учета расходов на лечение травм и хирургических заболеваний у данной группы пациентов [5].

Ввиду старения населения в развитых странах, повышения планки пенсионного возраста возникает необходимость достижения таких результатов в лечении данной группы пациентов, которые позволили бы сохранить прежний уровень качества жизни, дать возможность продолжения трудовой деятельности по имеющейся специальности, сокращения сроков временной нетрудоспособности, минимизировать число пациентов со снижением либо утратой трудоспособности. В прямой зависимости от количества людей, страдающих нарушением углеводного обмена, находится число пациентов с локальными раневыми дефектами и сопутствующим сахарным диабетом, с которыми приходится иметь дело специалистам хирургического профиля на этапах оказания амбулаторной и стационарной помощи.

Лечение пациентов с локальными ранами и нарушением углеводного обмена является достаточно сложной задачей, так как наряду с выбором методики закрытия раневого дефекта хирургу приходится решать несколько сопутствующих задач: определение степени компенсации нарушений углеводного обмена, коррекция осложнений диабета и имеющейся сопутствующей патологии, выбор методики санации раны и варианта подготовки ее к пластике, обеспечение стабильности достигнутого результата пластического закрытия раневого дефекта в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. В течение последних нескольких лет достигнут значительный эффект при лечении пациентов с диагнозом «Диабетическая стопа» [6].

Произошел пересмотр многих представлений о лечении ран. На современном этапе стратегия лечения хронических ран — wound bed preparation [7] предопределяет всестороннее вмешательство в течение раневого процесса, итогом которого является формирование здоровой грануляционной ткани и заживление раны. Разработанная для реализации этой цели концепция TIME (T — tissue, I — infection, M — moisture balance, E — epithelisation) предусматривает комплексное воздействие на местные и системные факторы, влияющие на репаративную регенерацию [8]. Значительный прогресс наблюдается в разработке и производстве перевязочных средств для лечения ран. В современной клинической практике используется значительный арсенал повязок, дающих возможность комплексного химико-биологического воздействия на рану [9, 10].

Несмотря на успехи, достигнутые в разработке методов и средств для лечения ран, уровень осложнений течения раневого процесса остается высоким, особенно у категории пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена.

Одной из причин данной проблемы является неправильный выбор тактики местного лечения ран. Так, средством выбора для лечения раневых дефектов на амбулаторном этапе являются преимущественно марлевые повязки с мазями на водорастворимой основе. Дополнительно назначается эмпирическая антибактериальная терапия без учета качественного и количественного состава микрофлоры раны и чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. В итоге большинство таких пациентов к моменту госпитализации в специализированный стационар имеют положительный результат микробиологического исследования ран, причем в значительной части случаев определяются микробные ассоциации, полирезистентные ко многим антибактериальным препаратам [11]. Основной причиной колонизации раны микробной флорой является сохранение в

ране девитализированных тканей, фибрина, что способствует поддержанию воспаления, препятствует развитию нормальной грануляционной ткани и процессов эпителизации [12, 13].

Другой важной причиной хронизации раневого процесса у пациента с сахарным диабетом является изменение состояния местных и системных механизмов иммунореактивности. Раневой процесс при сахарном диабете имеет свои особенности, обусловленные нарушением углеводного обмена. Так, экспериментальными данными на лабораторных животных доказано, что заживление раны при диабете I типа протекает на фоне недостаточного количества нейтрофилов и нарушения их функциональной активности. На фоне нарушения углеводного обмена, абсолютного и относительного дефицита инсулина происходит изменение воспалительного ответа, что влечет за собой неудовлетворительное заживление раны. Элиминация макрофагов является непосредственной причиной последующего замедления процесса созревания грануляционной ткани, характеризующегося уменьшением пролиферации фибробластов и синтеза коллагена. Отмечено, что для восстановления необходимого уровня коллагенового синтеза требуется близкий к нормальному уровень глюкозы крови.

Нарушения воспалительной фазы раневого заживления, дефекты функциональной активности нейтрофилов создают предпосылки к развитию инфекционных осложнений в ране. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано нарушение адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, которое было ликвидировано при снижении уровня глюкозы в крови. Показано, что при гипергликемии происходит нарушение способности нейтрофильных лейкоцитов осуществлять эффективный фагоцитоз и внутриклеточный киллинг.

Таким образом, при адекватно корригируемой гипергликемии нарушения воспалительного ответа и функции клеток могут быть значительно уменьшены или происходит их восстановление. Однако назначаемая сахароснижающая терапия не всегда позволяет достичь адекватной коррекции углеводного обмена, что приводит к наличию персистирующей гипергликемии, особенно постпрандиальной. Данный момент наиболее актуален при терапии сахарного диабета 2 типа, когда отдается предпочтение оральным сахароснижающим препаратам, назначаемым по стандартным схемам [14]. Персистирующая гипергликемия приводит к возникновению специфических неврологических и сосудистых изменений, уменьшению функциональной активности лейкоцитов, выраженности воспалительной реакции, нарушению процессов репарации

тканей [15, 16]. Наличие раны является стрессовым фактором для организма, что также способствует возникновению некорректируемой гипергликемии даже у пациентов, которые ранее имели компенсацию углеводного обмена. Наличие ангиопатии и полинейропатии у пациентов с длительными сроками существования сахарного диабета сопровождается хронической гипоксией тканей. Возникает «порочный круг»: наличие раны — стрессовая гипергликемия — гипоксия — снижение выраженности воспалительной реакции — замедление репарации. Универсальные механизмы самостоятельного заживления ран путем «вторичного натяжения» оказываются неэффективными, рана у пациентов, страдающих диабетом, в более короткие сроки приобретает признаки хронической [17, 18, 19].

Для очищения раны от некротических и нежизнеспособных тканей, которое не всегда удается достичь даже современными перевязочными средствами, рекомендуются различные методики дебридмента. Одним из наименее травматичных методов дебридмента является воздействие на рану низкочастотным ультразвуком, который за счет очищения раны и стимуляции развития грануляционной ткани позволяет достичь наиболее эффективных показателей заживления [20, 21]. В наших предварительных исследованиях показано, что использование ультразвукового дебридмента на этапе подготовки хронической раны к пластическому закрытию приводит к более полноценному ее очищению, чем применение только консервативного лечения в виде повязок с мазями на водорастворимой основе [22, 23].

Полноценная санация раны позволяет добиться положительного результата пластического закрытия раневого дефекта, стимулирует процессы естественной регенерации и компенсацию углеводного обмена.

Дополнительное очищение раны на этапе ее предоперационной подготовки также обеспечивает современная аппаратная методика — терапия контролируемым отрицательным давлением [24, 25]. Предварительные результаты наших исследований подтверждают, что данный метод санации ран на предоперационном этапе является более эффективным, чем местное лечение раневых дефектов путем перевязок с мазями на гидрофильной основе [26, 27]. Интраоперационно применяются различные виды дебридмента: механический (некрэктомия с помощью хирургических инструментов), физический (обработка ран ультразвуком, аргон-плазменными или воздушно-плазменными потоками, высокоэнергетическим лазерным излучением), химический (использование растворов антисептиков) [17]. Следует отметить,

что применение большинства методик требует существенных материальных затрат со стороны лечебных учреждений и самих пациентов, связанных с высокой стоимостью необходимой аппаратуры и расходных материалов. В результате использование того или иного метода лечения раны у пациента с сахарным диабетом должно быть четко обоснованным.

Необходимо также отметить, что изолированное применение только аппаратных методов лечения не всегда является эффективным для лечения раны на фоне сахарного диабета. Имеющаяся тканевая гипоксия у такой категории пациентов обосновывает использование препаратов системного действия (центральные миорелаксанты, гемодериваты крови животных, препараты тиоктовой кислоты, поливитамины), биотехнологических методик (нативный коллаген, обогащенная тромбоцитами аутоплазма), которые требуют длительных сроков применения, существенных материальных затрат и не всегда оказываются эффективными [28–32].

На этапе выбора варианта пластического закрытия раневого дефекта спектр операций является достаточно узким ввиду наличия у пациентов диабетической ангиопатии, что ограничивает выбор хирурга в плане несвободной лоскутной пластики и делает предпочтительным выбор в пользу свободной кожной пластики расщепленным лоскутом. При локализации раневых дефектов на опорных поверхностях стоп в ближайшем послеоперационном периоде требуется полное исключение нагрузки на пораженную конечность, а в отдаленном — защита опорных поверхностей нижних конечностей [33].

Несмотря на первостепенное значение иммунологических нарушений в хронизации раневого процесса при сахарном диабете, оценке состоянию местных и системных показателей иммунных механизмов регенерации уделяется недостаточное внимание. Преимущественно контролируются биохимические показатели, включающие определение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, ацетона мочи и других показателей углеводного обмена. В результате выбор метода лечения раны и контроль его эффективности в ряде случаев представляет значительные трудности.

Заключение

Таким образом, для достижения эффективных результатов лечения раневых дефектов у пациентов с сахарным диабетом необходима оптимизация имеющихся лечебно-диагностических методик. Комплексный контроль различных параметров, ответственных за раневое заживление с выяснением специфических особенностей его течения при сахарном диабете, позволит разработать алгоритм диагностики раны у

данной категории пациентов и выбора метода ее лечения. Это обеспечит оптимизацию заживления и существенно снизит риск послеоперационных раневых осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин МИ. Диабетология. Москва, РФ: Медицина; 2000. 672 с.
2. World Health Organisation: Report of the Director-General. The World Health Report 1998. Life in 21st century – a vision for all. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1998. 232 p. https://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf
3. Абаев ЮК. Сахарный диабет и раневое заживление. *Мед Журн.* 2010;1:107-18.
4. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
5. Sountsov YI, Dedov II. The State Register of Diabetic Patients — the main information system calculating and planning the state economic spending on Diabetes. *Sakharny Diabet.* 2005;2:2-5.
6. Белтрамо Е, Браунли М, Кемплер П, Раббани Н, Штирбан А., Штраке Г, Торнелли ПД. Осложнения сахарного диабета: патофизиология и варианты патогенетического лечения. Штутгарт, ФРГ: Thieme; 2009. 68 с.
7. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration.* 2003;11:1-28.
8. Foley L. The application of TIME (wound bed preparation principles) in the management of a chronic heel ulcer. *Primary Intention: the Australian Journal of Wound Management.* 2004;4(12):163-64,66.
9. Шаповалов СГ. Современные раневые покрытия в комбустиологии. *ФАРМиндекс-Практик.* 2005;8:38-46.
10. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, Keast DH. Best Practice Recommendations for Preparing the Wound Bed: Update 2006. *Wound Care Canada.* 2006;4(1):15-29.
11. Ярец ЮИ, Шевченко НИ, Рубанов ЛН. Мониторинг штаммов и лекарственной чувствительности микроорганизмов Гомельского областного центра термической травмы, ран, раневой инфекции и реконструктивной хирургии. *Инфекции в Хирургии.* 2011; 9(3):8-11.
12. Sibbald RG, Woo KY, Ayello E. Wound bed preparation: DIM before DIME. *Wound Healing Southern Africa.* 2008;1(1):29-34.
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery.* 2003;30(1):37-45. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298\(02\)00066-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298(02)00066-4).
14. Аметов АС. Современные возможности прандиальной регуляции глюкозы. *Рус Мед Журн.* 2009;24:1582-86.
15. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993;36:150-54.
16. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Кремнинская ВМ. Микроангиопатия — одно из сосудистых осложнений сахарного диабета II. *Consilium medicum.* 2000;3:213-20.
17. Оболенский ВН. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *Рус Мед Журн.* 2013;5:282-89.
18. Кузин МИ, Костюченко БМ. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. Москва, РФ: Медицина; 1990. 591 с.
19. Абаев ЮК. Биология заживления острой и хронической раны. *Мед Новости.* 2003(6):3-10.
20. Gillian V. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our ar-mour? *J Foot Ankle Res.* 2011;4(1):7.
21. Брискин БС, Полянский МВ., Якобишвили ЯИ. Ультразвуковая кавитация в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Материалы Международного Симпозиума «Диабетическая стопа»: Москва, 1-2 июня, 2005 года. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2005. с. 42-43.
22. Рубанов ЛН, Ярец ЮИ, Дундаров ЗА. Клинико-лабораторное подтверждение эффективности использования ультразвукового дебріданта хронической раны в процессе подготовки пациентов к аутодермопластике. *Новости Хирургии.* 2012;20(5):70-76.
23. Славников ИА, Рубанов ЛН., Ярец ЮИ. Эффективность использования аппаратных методов лечения при подготовке к аутодермопластике пациентов с хроническими ранами и

сахарным диабетом. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики: тези доповідей 72-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Медицина та фармація ХХІ століття — крок у майбутнє», 19-20 квітня 2012, Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет; 2012. 149 с.

24. Ларичев АБ, Антонюк АВ, Кузьмин ВС. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. Методическое пособие для врачей. Ярославль, РФ: Аверс-Плюс; 2007. 43 с.
25. Доронина ЛП, Токмакова АЮ. Применение вакуум-терапии у больных с синдромом диабетической стопы. *Сахарный Диабет.* 2009;1:67-70.
26. Рубанов ЛН, Славников ИА, Ярец ЮИ. Применение СНР-терапии в лечении пациентов с локальными глубокими ожогами, страдающими сахарным диабетом. *Инфекции в Хирургии.* 2011;9(3):23-25.
27. Славников ИА, Ярец ЮИ, Рубанов ЛН. Комплексный подход при подготовке к пластическому закрытию раневых дефектов у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет и хирургические инфекции: сборник тезисов Международного научно-практического конгресса, посвященного 40-летию отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А.В. Вишневского, 14-17 октября 2013. Москва: Институт хирургии им. А.В. Вишневского; 2013. с. 137-138.
28. Мелешкевич ТА, Лучина ЕИ, Лукашова МЕ. Двойной эффект Актовегина в лечении поздних осложнений диабета. *Рус Мед Журн.* 2011;13:858-61.
29. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2004;21(2):114-21.
30. Аметов МЕ, Карпова ЕВ. Роль Мильгаммы композитум в лечении диабетической полинейропатии. *Рус Мед Журн.* 2010;23:1437-40.
31. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BE-DIP-Study). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 2005;43(2):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43071>.
32. Оболенский ВН, Ермолова ДА. Применение тромболитических факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии. *Хирургия. Журн им НИИ Пирогова.* 2012;5:42-47.
33. Подолинский СГ, Мартов ЮБ, Мартов ВЮ. Сахарный диабет в практике хирурга и реаниматолога. Москва, РФ: Мед лит; 2008. 288 с.

REFERENCES

1. Balabolkin MI. Diabetologija. Moskva, RF: Medicina; 2000. 672 p. (in Russ.)
2. World Health Organisation: Report of the Director-General. The World Health Report 1998. Life in 21st century – a vision for all. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1998. 232 p. https://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf
3. Abaev YK. Saharnyj diabet i ranevoe zazhivlenie. *Med Zhurn.* 2010;1:107-18. (in Russ.)
4. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
5. Sountsov YI, Dedov II. The State Register of Diabetic Patients — the main information system calculating and planning the state economic spending on Diabetes. *Sakharny Diabet.* 2005;2:2-5.
6. Beltramo E, Braunli M, Kempler P, Rabbani N, Shtirban A., Shtrake G, Tornelli PD. Oslozhnenija saharnogo diabeta: patofiziologija i varianty patogeneticheskogo lechenija. Shtutgart, FRG: Thieme; 2009. 68 p. (in Russ.)
7. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration.* 2003;11:1-28.
8. Foley L. The application of TIME (wound bed preparation principles) in the management of a chronic heel ulcer. *Primary Intention: the Australian Journal of Wound Management.* 2004;4(12):163-64,66.
9. Shapovalov SG. Sovremennye raneveye pokrytija v kombustiologii. *FARMIndeks-Praktik.* 2005;8:38-46. (in Russ.)
10. Sibbald RG, Orsted HL, Coutts PM, Keast DH. Best Practice Recommendations for Preparing the Wound Bed: Update 2006. *Wound Care Canada.* 2006;4(1):15-29.
11. Yarets YI, Shevchenko NI, Rubanov LN. Monitoring shtamov i le-karstvennoj chuvstvitel'nosti mikroorganizmov Gomeľ'skogo

- oblastnogo centra termicheskoj travmy, ran, ranevoj infekcii i rekonstruktivnoj hirurgii. *Infekcii v Khirurgii*. 2011; 9(3):8-11. (in Russ.)
12. Sibbald RG, Woo KY, Ayello E. Wound bed preparation: DIM before DIME. *Wound Healing Southern Africa*. 2008;1(1):29-34.
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003;30(1):37-45. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298\(02\)00066-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-1298(02)00066-4).
14. Ametov AS. Sovremennye vozmozhnosti prandial'noj reguljacji gljukozy. *Rus Med Zhurn*. 2009;24:1582-86. (in Russ.)
15. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-54.
16. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. Mikro-angio-patija — odno iz sosudistyh oslozhnenij saharnogo diabeta II. *Consilium medicum*. 2000;3:213-20. (in Russ.)
17. Obolenskij VN. Hronicheskaja rana: obzor sovremennyh metodov lechenija. *Rus Med Zhurn*. 2013;5:282-89. (in Russ.)
18. Kuzin MI, Kostjuchonok BM. Rany i ranevaja infekcija. Rukovodstvo dlja vrachej. Moskva, RF: Medicina; 1990. 591 p. (in Russ.)
19. Abaev YK. Biologija zazhivlenija ostroj i hronicheskoy rany. *Med Novosti*. 2003(6):3-10. (in Russ.)
20. Gillian B. Low frequency ultrasonic debridement: a new tool in our ar-moury? *J Foot Ankle Res*. 2011;4(1):7.
21. Briskin BS, Poljanskij M.V., Jakobishvili YI. Ul'trazvukovaja kavitacija v lechenii gnojno-nekroticheskijh oslozhnenij sindroma diabeticheskoy stopy. Materialy Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Diabeticheskaja stopa»: Moskva, 1-2 ijunya, 2005 goda. Moskva: Ministerstvo zdravoochranenija Rossijskoj Federacii; 2005. p. 42-43. (in Russ.)
22. Rubanov LN, Yarets YI, Dundarov ZA. Kliniko-laboratornoe pod-tverzhdenie jeffektivnosti ispol'zovanija ul'trazvukovogo debridementa hronicheskoy rany v processe podgotovki pacientov k autodermoplastike. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(5):70-76. (in Russ.)
23. Slavnikov IA, Rubanov LN., Yarets YI. Jeffektivnost' ispol'zovanija apparatnyh metodov lechenija pri podgotovke k autodermoplastike pacientov s hronicheskimi ranami i saharnym diabetom. Aktual'ni pitannya farmacevтиchnoi i medicnoej nauki ta praktiki: tezi dopovidej 72-j Vseukrains'koj navukova-praktichnaj konferencii molodih vchenih ta studentiv z mizhnarodnoju uchastju, prisvjachena Dnju nauki «Medicina ta farmacija XXI stolittja — krok u majbutne», 19-20 kvitnja 2012, Zaporiz'kij derzhavnij medicchnij universitet. Zaporizhzhja: Zaporiz'kij derzhavnij medicchnij universitet; 2012. p. 149. (in Russ.)
24. Larichev AB, Antonjuk AV, Kuz'min VS. Vakuum-terapija v lechenii hronicheskijh ran. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. Jaroslavl', RF: Avers-Pljus; 2007. 43 p. (in Russ.)
25. Doronina LP, Tokmakova AY. Primenenie vakuum-terapii u bol'nyh s sindromom diabeticheskoy stopy. *Saharnyj Diabet*. 2009;1:67-70. (in Russ.)
26. Rubanov LN, Slavnikov IA, Yarets YI. Primenenie CNP-terapii v lechenii pacientov s lokal'nymi glubokimi ozhogami, stradajushimi saharnym diabetom. *Infekcii v Khirurgii*. 2011;9(3):23-25. (in Russ.)
27. Slavnikov IA, Yarets YI, Rubanov LN. Kompleksnyj podhod pri podgotovke k plasticheskomu zakrytiju ranevyh defektov u pacientov s saharnym diabetom. Saharnyj diabet i hirurgical'eskie infekcii: sbornik tezisov Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo kongressa, posvjashhennogo 40-letiju otdela ran i ranevyh infekcij Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo, 14-17 oktjabrja 2013. Moskva: Institut hirurgii im. A.V. Vishnevskogo; 2013. p. 137-138. (in Russ.)
28. Meleshkevich TA, Luchina EI, Lukashova ME. Dvoynoj jeffekt Aktovegina v lechenii pozdnyh oslozhnenij diabeta. *Rus Med Zhurn*. 2011;13:858-61. (in Russ.)
29. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004;21(2):114-21.
30. Ametov ME, Karpova EV. Rol' Mil'gammy kompozitum v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. *Rus Med Zhurn*. 2010;23:1437-40. (in Russ.)
31. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 2005;43(2):71-77. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43071>.
32. Obolenskij VN, Ermolova DA. Primenenie trombocitarnyh faktorov rosta i kollagenovyh biopreparatov v lechenii bol'nyh s hronicheskimi troficheskimi jazvami razlichnoj jetiologii. *Khirurgija. Zhurn im NI Pirogova*. 2012;5:42-47. (in Russ.)
33. Podolinskij SG, Martov YB, Martov VY. Saharnyj diabet v praktike khirurgii i reanimatologa. Moskva, RF: Med lit; 2008. 288 p. (in Russ.)

Поступила 02.10.2015

УДК 616.72-002.155-009.7:616.85

НЕЙРОПАТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

В. А. Саварина

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить (по данным литературных источников) механизмы развития нейропатической боли при остеоартрите и методы ее контроля.

Материалы и методы. Анализ публикаций, содержащих информацию о нейропатической боли при остеоартрите, размещенных на ресурсе PubMed и российского информационного портала eLIBRARU.RU.

Результаты. Определен патогенез нейропатической боли при остеоартрите различной локализации, изучены методы ее лечения.

Заключение. Сделан вывод о необходимости разработки более тщательного подхода к лечению боли при остеоартрите и оценки его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: остеоартрит, периферическая сенситизация, центральная сенситизация.

THE NEUROPATHIC COMPONENT OF PAIN SYNDROME IN OSTEOARTHRITIS

V. A. Savarina

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to access (according to data of literature references) mechanisms of development of neuropathic pain in osteoarthritis and methods of its management.

Material and methods. Analysis of publications containing information on neuropathic pain in osteoarthritis which are stored on the PubMed resource and the Russian information portal eLIBRARU.RU.

Results. The pathogenesis of neuropathic pain of various localization in osteoarthritis has been determined, methods of its treatment have been studied.

Conclusion. The work draws an inference that it is requisite to develop a more thorough approach to the treatment of pain in osteoarthritis and assessment of its effectiveness and safety.

Key words: osteoarthritis, peripheral sensitization, central sensitization.

Введение

При таких дегенеративных заболеваниях суставов, как остеоартрит на первое место среди жалоб пациентов выходит боль. Сам по себе хрящ не провоцирует появление болевого синдрома, к его развитию приводят изменения в кости, синовиальной оболочке сустава и перипартикулярных тканях. Однако зачастую отсутствует корреляция между выраженностью деструктивных изменений и болевым синдромом. Так, после эндопротезирования боль по-прежнему может сохраняться. Помимо этого нестероидные противовоспалительные средства, используемые в качестве анальгетиков, не всегда оказываются эффективными. Таким образом, возникает вопрос об этиологии этой боли.

Зачастую эта боль имеет нейропатический характер, проявляющийся типичными соматосенсорными симптомами и особенностями, включая жгучий характер, парестезии, ощущение покалывания, механическую и температурную гипералгезии, аллодинию, пароксизмальные боли и онемение. Наличие этих жалоб у пациента позволяет дифференцировать нейропатическую боль от хронической ноцицептивной.

Цель исследования

Прояснить (по данным литературных источников) возможные механизмы возникновения нейропатической боли при остеоартрите.

Материалы и методы

Проанализированы публикации, содержащие информацию о нейропатической боли при остеоартрите, размещенные на ресурсе PubMed и российского информационного портала

Результаты и обсуждение

Появление нейропатической боли может быть связано с травмированием иннервирующего сустав чувствительных нервных волокон поврежденной субхондральной костной пластинкой, что особенно характерно для гонартроза. Помимо этого к развитию нейропатической боли может привести такой механизм, как центральная сенситизация.

Хронический воспалительный процесс, имеющий место при остеоартрите, приводит к увеличению числа Na^+ -каналов в нервных волокнах и частоты генерации нервных импульсов, в результате чего нарушаются контроль и модуляция боли. Увеличивается активность периферических ноцицепторов, усиливается ангиогенез, что приводит к прорастанию но-

вых чувствительных волокон в ткани сустава. Так развивается периферическая сенситизация [1]. Продолжительно существующая периферическая сенситизация приводит к центральной сенситизации — спонтанной активности центральных болевых нейронов и их растормаживанию. Нейроны таких зон, как ствол мозга, передняя поясная зона, правая дорзоперифронтальная кора, левая средняя фронтальная извилина и левая латеральная затылочная область становятся гипервозбудимы, понижается порог их активации [2].

Механизм этого процесса достаточно сложен. Через возбуждающее действие глутамата происходит нарушение процессов поляризации и деполяризации — стойкая деполяризация мембран нейронов. Субстанция Р активирует рецепторы к нейрокинину-1, что удлиняет деполяризацию и повышает концентрацию ионов кальция в клетках. Это активирует протеинкиназу С и приводит к фосфорилированию белковых фрагментов NMDA-рецепторов, которые, связываясь с магнием и открывая кальциевые каналы, повышают возбудимость мембраны, развивается стойкая деполяризация. Помимо этого ионы кальция активируют фермент нитроксидсинтазу: повышается количество свободно диффундирующей закиси азота, которая выступает в функции нейромедиатора и повышает болевую чувствительность. Также увеличивается амплитуда потенциалов действия на чувствительные нейроны заднего рога спинного мозга. Нейроны начинают воспринимать неболевую импульсацию как болевую (явление аллодинии) и генерировать болевые импульсы самостоятельно (явление вторичной гипералгезии) [3].

Также подавляется работа антиноцицептивной системы, к чему приводят и сама центральная сенситизация, и такие факторы, как тревога, страх и неправильные методы борьбы с ними.

Для выявления нейропатической боли определяется наличие положительных (повышенная или аберрантная чувствительность) и отрицательных (снижение чувствительности) неврологических симптомов. Положительные симптомы включают механическую и температурную аллодинию и гипералгезию, пароксизмальные боли и дизестезии, отрицательные — онемение, потерю вибрационной и болевой чувствительности.

При поражении периферических нервов, иннервирующих глубокие ткани, клиническая оценка соответствующих им зон иннервации

практически невозможна, за исключением проприорецепции. В частности, нарушение суставной проприорецепции является отрицательным неврологическим симптомом и наблюдается при артрозе коленного сустава [4].

Помимо этого наблюдается потеря кожной вибрационной, температурной и болевой чувствительности.

У некоторых пациентов нарушения чувствительности (боль в ответ на сдавление, кожная механическая гипералгезия, аллодиния) также встречаются в зонах отраженной боли. Механическая гиперчувствительность в отраженной зоне вовлекает центральную сенситизацию в спинном мозге: в заднем спинномозговом корешке меняется чувствительность к стимулам от механорецепторов, что приводит к восприятию легкого прикосновения как болезненного стимула (аллодиния) [5].

Центральная сенситизация является предиктором плохого ответа на лечение даже после удаления суставных нервных волокон, индуцировавших сенситизацию [6].

Для верификации именно нейропатической этиологии боли можно применять такие инструменты, как опросник DN4, опросник painDETECT.

Для лечения нейропатической боли нестероидные противовоспалительные средства, успешно справляющиеся с умеренной ноцицептивной болью, не всегда оказываются эффективными. Канадская ассоциация боли рекомендует применять в качестве терапии первой линии антиконвульсанты и некоторые антидепрессанты. Из антиконвульсантов предлагаются такие препараты, как габапентин и прегабалин. Габапентиноиды, связываясь с вольтаж-зависимыми кальциевыми каналами на пресинаптической мембране нейронов задних рогов спинного мозга, ингибируют выделение возбуждающих нейротрансмиттеров (субстанция Р, глутамат), что, в свою очередь, ослабляет явление центральной сенситизации и, соответственно, уменьшает выраженность болевого синдрома.

Антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин) ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, что активирует антиноцицептивную систему: включается центральный механизм подавления болевого синдрома и повышается болевой порог.

При неэффективности данных препаратов применяется терапия второй линии, включающая трамадол и опиоидные анальгетики. Трамадол, будучи анальгетиком смешанного типа действия, проявляет себя как слабый опиоид и как трициклический антидепрессант, ингибируя обратный захват серотонина и норадреналина.

В качестве терапии третьей линии рекомендуются каннабиноиды (тетрагидроканнабинол, каннабинол, набилон).

Терапией четвертой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, циталопрам) и лидокаин местно, в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Лидокаин блокирует натриевые каналы в дисфункциональных или поврежденных А-δ- и С-волокнах, что приводит к подавлению спонтанной эктопической активности и снижению выраженности гипералгезии участков кожи. На А-δ-сенсорные волокна лидокаин в низких концентрациях не влияет. В результате исчезает чувствительность к холодным, теплым, тактильным раздражителям и реакция на глубокое надавливание без развития локального анестезирующего действия.

Преимуществом лидокаин-содержащих ТТС является их местное действие при минимальной выраженности системных побочных эффектов. Также возможно применение мазей с лидокаином, однако в этом случае пациентам нужно носить окклюзионную повязку, при снятии которой у них часто наблюдаются механические повреждения кожи.

Одним из потенциальных методов лечения является применение фактора роста нервов (NGF). Этот фактор является нейротропином, который высвобождается из воспаленных тканей и сенситизирует периферические рецепторы. Опыты на животных показали, что блокирование данного фактора растворимыми рецепторами или моноклональными антителами приводит к значительному уменьшению болевого синдрома [8, 9]. В ходе клинических испытаний танезумаба, человеческого моноклонального антитела к NGF, у пациентов с остеоартритом коленных суставов было достигнуто значительное уменьшение болевого синдрома и улучшение длительной функции [10]. В дальнейшем разработка данного антитела была прекращена из-за прогрессирования остеоартрита, однако клиническая эффективность инновационной таргетной терапии остеоартроза дает уверенность, что в дальнейшем она будет развиваться.

Заключение

Таким образом, причиной нейропатической боли при остеоартрите может являться как непосредственное повреждение иннервирующего сустав волокон, так и центральная сенситизация на фоне длительного воспаления. Лечение подобной боли будет коренным образом отличаться от традиционной терапии боли ноцицептивного характера.

Тем не менее необходима разработка новых подходов к лечению нейропатической боли при остеоартрите, требуется анализ применения отдельных препаратов и их комбинаций и долговременных результатов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and
2. Филатова ЕС. Применение антиконвульсанта прегабалина в практике ревматолога: терапия остеоартрита коленных суставов. *Рус Мед Журн*. 2017; 25:1893-97.
3. Лихачев СА, Усова НН, Савостин АП, Линков МВ. Синдром центральной сенситизации. *Мед Новости*, 2018;1(280):19-23.
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann G O, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383-91. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.018.
5. Sharma L, Pai Y C, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<1518::AID-ART22>3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19(6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkAd5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

REFERENCES

1. Suri S, Gill SE, de Camin SM, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and
2. Filatova ES. Primenenie antikonvulsanta pregabalina v prak- (in Russ.).
3. Lihachev SA, Usova NN, Savostin AP, Linkov MV. Sindrom tsentralnoy sensitizatsii. *Med Novosti*; 2018;1(280): 9-23. (in Russ.)
4. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*.
5. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40(8):1518-25. doi: 10.1002/1529-0131(199708)40:8<1518::AID-ART22>3.0.CO;2-O.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566-72. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.023.
7. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Man*. 2014;19 (6):328-35. PMID: PMC4273712.
8. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. Treatment of murine osteoarthritis with TrkAd5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain* 2010;149:386-92. doi: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
9. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, Herrera MB, Jimenez-Andrade J.M., Ghilardi JR, Peters CM, Sullivan LJ, Kuskowski MA, Lewis JL, Mantyh PW. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1732-42. doi: 10.1359/jbmr.070711.
10. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010;363:1521-31. doi: 10.1056/NEJMoa0901510.

Поступила 04.05.2018

УДК 618.19-006.6-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017)

О. Н. Ганусевич¹, Т. Н. Нестерович¹, И. В. Федоркевич²

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Лечение рака молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой во всем мире, поскольку продолжается увеличение показателей заболеваемости РМЖ на 20 %, а смертности — на 14 %. Для разработки наиболее оптимального варианта лечения для каждой пациентки необходимо основываться не только на распространенности опухолевого процесса, а что порой и более важно, на биологическом подтипе опухоли. Это позволяет, прежде всего, улучшить отдаленные результаты лечения (увеличение общей и безрецидивной выживаемости), расширить возможности для применения органосохраняющего лечения, снизить частоту послеоперационных осложнений, достигнуть лучших эстетических результатов, а соответственно, и лучшего качества жизни пациенток. С 2017 года для некоторых форм РМЖ сужены показания к применению лучевой и лекарственной терапии, а для агрессивных форм РМЖ (трижды негативный, HER2-позитивный и некоторые формы люминального В рака) наоборот расширены показания к проведению лекарственной (таргетной и химиотерапии), что закреплено в международных рекомендациях по лечению РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечение, биологические подтипы.

MODERN APPROACHES TO BREAST CANCER TREATMENT
(by the proceedings of St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2017)

O. N. Ganusevich¹, T. N. Nesterovich¹, I. V. Fedorkevich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

Treatment of breast cancer (BC) remains to be a topical worldwide issue as the annual BC incidence rate continues to increase by 20 %, and the mortality rate — by 14 %. To develop the most optimal treatment method for each patient, it is necessary to rely not only on the extent to which the tumorous process has spread, but at times more importantly, on the biological subtype of the tumor. This allows to improve the long-term results of the treatment (higher general and relapse-free survival rates), to expand the potential for organ-preserving treatment, to reduce frequency of postoperative complications, to achieve better aesthetic results, and, accordingly, a better quality of the patient's life. Since 2017 the indications for radiation and drug therapy for some BC types have been curtailed, and on the contrary the indications for drug therapy (targeted therapy and chemotherapy) for aggressive forms (triple negative, HER2-positive and some types of luminal B-like cancer) have been broadened, which is endorsed in international guidelines on BC treatment.

Key words: breast cancer, treatment, biological subtype.

Рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. За период с 2008 по 2013 гг. заболеваемость PMЖ выросла на 20 %, а смертность — на 14 % [1]. Учитывая рост показателей заболеваемости и смертности, лечение PMЖ остается актуальной проблемой для онкологов. В данной статье мы осветим основные мировые тенденции в лечении PMЖ, которые были рассмотрены на очередной 15-й Международной согласительной конференции (Сан-Галлен, 2017) [2].

При лечении протоковой карциномы *in situ* стандартом признаны органосохраняющие операции (если нет опухолевого роста в краях резекции) с последующей лучевой терапией (ЛТ) [3]. Большинство исследователей (SSO, AS-отмечается, что край резекции ≥ 2 мм является достаточным, чтобы избежать перерезки [4]. Доказано, что и ингибиторы ароматазы (ИНА), и тамоксифен могут снизить риск рецидива протоковой карциномы *in situ* при использовании их в качестве адъювантной терапии [5].

При лечении пациенток с инвазивными формами PMЖ должны учитываться кроме распространенности процесса еще и клинические и биологические подтипы опухоли [2]. Выделяют несколько клинически значимых подтипов PMЖ (таблица 1), требующих различных подходов к лечению: трижды негативный PMЖ, при котором химиотерапия (ХТ) наиболее эффективный и единственно возможный вариант лекарственного лечения, HER2-позитивный независимо от наличия или отсутствия экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), когда показана анти-HER2 терапия и ХТ, и два подтипа гормонозависимого (люминального) PMЖ, для лечения которых предпочтительна гормонотерапия (ГТ) [2]. ХТ не требуется большинству пациенток с гормонозависимым PMЖ. Степень дифференцировки и индекс

пролиферации (Ki-67) — это факторы, которые в ряде случаев определяют назначение ХТ при ER-положительных опухолях [2].

При опухолях низкого риска (pT1a/ b, G1, выраженная экспрессия ER, N0) оценка генной экспрессии не имеет клинического значения, поскольку ХТ не будет рекомендована. Для пациенток с неклассифицируемым люминальным PMЖ (низкие промежуточные значения ER/PR, промежуточная степень злокачественности, «серая зона» пролиферативного индекса (Ki67)) геномные классификаторы помогают в оценке прогноза при отсутствии метастатических лимфоузлов (ЛУ) (pN0), однако их роль в прогнозировании N-позитивных (pN+) случаев PMЖ сомнительна [2, 6].

Определенные сигнатуры генной экспрессии (21-генная шкала рецидива, 70-генная сигнатура, шкала PAM 50 ROR Score ®, шкала EpClin ® и Breast Cancer Index ®) могут служить прогностическими маркерами при назначении адъювантной ГТ пациенткам с PMЖ без метастазов в региональные ЛУ. Вышеуказанные панели позволяют выявлять опухоли низкого риска с благоприятным прогнозом, когда назначение ХТ нецелесообразно [2, 6].

Геномные тесты не показаны: пациенткам, которым адъювантная ХТ не будет проводиться из-за сопутствующей патологии или низкой стадии/риска; пациенткам, которым однозначно показана адъювантная ХТ (III стадия заболевания, трижды негативный и HER2-экспрессирующий PMЖ).

Геномные тесты целесообразно выполнять пациенткам с опухолью от 1 до 3 см, без метастазов в ЛУ или при поражении 2–3 ЛУ и с промежуточными показателями пролиферации. Однако мультигенный анализ не следует считать единственным фактором, который следует учитывать при решении вопроса о назначении ХТ [2, 6].

Таблица 1 — Определение биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип согласно клинико-патоморфологическим особенностям и геномному маркеру	Определение
Дуктальный трижды негативный	Негативные ER, PR, HER2
Базально-подобный РМЖ	Геномная оценка
Гормон-рецептор негативный (ER-/PR-) и HER2-позитивный	Указания ASCO/CAP
Гормон-рецептор позитивный (ER+/PR+) и HER2-позитивный	Указания ASCO/CAP, ER и/или PR-позитивные — 1 % и >*1
HER2-обогащенный (enriched) подтип	Геномная оценка
Гормон-рецептор позитивный (ER+/PR+) и HER2-негативный Люминально-подобный подтип А	Высокий уровень ER, PR, низкий пролиферативный индекс, низкая степень злокачественности
Промежуточный/неклассифицируемый тип	Низкий/промежуточный уровень ER, PR, промежуточная степень злокачественности, «серая зона» Ki-67*2). Геномные классификаторы актуальны для уточнения прогноза таких пациентов без метастатического поражения л/у (N0)
Люминально-подобный подтип В	Низкий уровень ER, PR, высокий пролиферативный индекс, высокая степень злокачественности. Мультигенная сигнатура «высокий риск»

*1. Уровень ER от 1 до 9 % считается сомнительным (двусмысленным), в этом случае нельзя полагаться только на гормонотерапию.

*2. Ki-67 должен интерпретироваться с учетом локальных лабораторных показателей.

Хирургическое лечение первично-оперативных форм рака молочной железы

При условии достижения чистых краев резекции, проведения ЛТ в адъювантном режиме как для мультифокальных, так и для мультицентричных форм РМЖ показано проведение органосохраняющего лечения. Кроме того, это позволяет получить и хороший эстетический эффект, что немаловажно для пациентки [7, 8].

Органосохраняющее лечение включает: органосохраняющую резекцию; биопсию сигнальных ЛУ;

ЛТ (крупнофракционная или ускоренная ± системное лечение в зависимости от биологического подтипа РМЖ).

При инвазивном РМЖ в независимости от биологического подтипа края резекции определяются «отсутствием красителя на опухоли» [7, 8].

Если пациентке выполняется мастэктомия, то вариант с сохранением сосково-ареолярного комплекса считается наиболее предпочтительным. Данное оперативное вмешательство рекомендовано и пациенткам с носительством мутаций BRCA1/2 при отсутствии опухолевого роста в ретроареолярной зоне [9]. Пациенткам с метастазами в 1–2 сторожевых ЛУ, которым выполнена органосохраняющая операция и планируется адъювантная ЛТ на ткань молоч-

ной железы вместе с системной терапией, по рекомендациям ACOSOG (The American College of Surgeons Oncology Group) (ЛАЭ) не показана. Спорным был данный вопрос у пациенток после мастэктомии. Рекомендована послеоперационная ЛТ на подмышечную область или подмышечная ЛАЭ при выявлении у таких пациенток при биопсии сигнальных ЛУ 1-2 макрометастазов [10].

Хирургия молочной железы после неoadъювантной терапии (НАТ)

После проведения НАТ рекомендуется удаление только зоны остаточной опухоли, удалять всю зону первичной опухоли нет необходимости.

«Отсутствие красителя на опухоли» после НАТ служит показателем «чистых» краев резекции, но при мультифокальной и/или «рассеянной» остаточной опухоли рекомендованы более «широкие» края резекции. Делается акцент на то, что тактика ведения пациентки должна приниматься мультидисциплинарной командой [11].

Мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса является вариантом выбора после НАТ при отсутствии данных о вовлечении ретроареолярной области в патологический процесс [12].

Хирургия подмышечной зоны после НАТ

Пациенткам с клинически негативными подмышечными ЛУ после НАТ рекомендуется выполнять биопсию сторожевых ЛУ.

Спорным остается вопрос о выборе между биопсией сторожевых ЛУ и подмышечной ЛАЭ у пациенток с клинически позитивными ЛУ и у пациенток с ответом на НАТ с уменьшением стадии при клинически негативных ЛУ [2].

Биопсия сторожевых ЛУ вместо подмышечной ЛАЭ считается адекватной при определении 3 и более отрицательных сторожевых ЛУ. В случае получения 1 или 2 отрицательных сторожевых ЛУ результат может быть ложно-отрицательным и такая хирургия сторожевых ЛУ не может быть признана достаточной. Подмышечная ЛАЭ рекомендована пациенткам с клинически позитивными ЛУ или с макроте-

тастазами, определяемыми в сторожевых ЛУ после НАТ. Единого мнения о необходимости выполнения подмышечной ЛАЭ при остаточных микрометастазах в ЛУ после НАТ в настоящее время нет [2, 13].

Лучевая терапия после хирургического лечения

Учитывая недостаточность данных об ответе на ЛТ в качестве неoadьювантного лечения, рекомендовано учитывать стадию заболевания (до и после неoadьювантного лечения) при планировании и назначении ЛТ. Сведения о ЛТ после органосохраняющего лечения и мастэктомии приведены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 — Лучевая терапия после органосохраняющего лечения

Лучевая терапия	Деэскалация	Эскалация
Гипофракционирование	Рекомендуется особенно для пациенток старше 50 лет и без метастазов в региональные ЛУ	Является стандартным радиотерапевтическим режимом во всех остальных случаях
Парциальное облучение молочной железы	Вариант для лечения пациенток с низким риском (по рекомендациям ASTRO / ESTRO (pT1N0, ER+, G1, HER2-)), особенно получающих ГТ	В случае промежуточного или высокого риска рекомендуется облучение всей молочной железы
Ложе опухоли (boost)	Можно не проводить пациенткам старше 60 лет с низкой степенью злокачественности и/или с благоприятными биологическими характеристиками опухоли, если затем планируется адьювантная ГТ	

Таблица 3 — Лучевая терапия после мастэктомии

Лучевая терапия	Деэскалация	Эскалация
ЛТ после мастэктомии	В случае pT1/pT2, pN1(1-3) и благоприятного биологического профиля опухоли от ЛТ после мастэктомии следует воздержаться	Рекомендуется ЛТ при pT3 или с 4 и более метастатическими узлами
Облучение зоны регионарных ЛУ	Не рекомендуется при pN1 (1-3 позитивных узла) и отсутствии неблагоприятных клинических факторов	Рекомендована при категории pN1 при наличии неблагоприятных клинических факторов*

*К неблагоприятным клиническим признакам относятся:
 молодой возраст ≤ 40 ;
 низкая или отрицательная экспрессия ER;
 низкая дифференцировка;
 выраженная лимфо-сосудистая инвазия;
 наличие более 3 метастатических ЛУ.

У пациенток с pN1 и низким риском потенциальная польза от ЛТ должна быть соотнесена с риском осложнений (токсичность, пневмониты, лимфедема, увеличение риска осложнений последующей реконструкции молочной железы).

Реконструктивно-пластические операции рекомендовано выполнять после завершения ЛТ [2].

Показания для неoadьювантной терапии

НАТ:

обеспечивает эффективное системное лечение; позволяет оценить чувствительность первич-

ной опухоли к проводимой терапии; дает возможность адекватно планировать адъювантное лечение; обеспечивает деэскалацию хирургического и лучевого лечения для большинства пациенток с более крупными опухолями и/или поражением подмышечных ЛУ; улучшает отдаленные результаты лечения, особенно при достижении полной морфологической регрессии опухоли.

НАТ рекомендована как предпочтительный вариант начала лечения при II или III стадии, -экспрессирующем, трижды негативном, неблагоприятных формах люминального В РМЖ.

В качестве общепринятого варианта лечения при HER2-экспрессирующем РМЖ рекомендована двойная анти-HER2 терапия пертузумабом и трастузумабом в комбинации с ХТ. При трижды негативном раке рекомендуются режимы, аналогичные адъювантной терапии [2].

Показания для адъювантной системной терапии

Трижды негативный РМЖ

Адъювантная химиотерапия (АХТ) показана при трижды негативном РМЖ стадии pT1bN0 и выше. Рекомендованы антрациклин- и таксан-содержащие схемы ХТ, платиносо-

держащие схемы не показаны в рутинной практике. При РМЖ, ассоциированном с мутацией BRCA1/2, показаны алкилирующие агенты в дополнение к таксанам и антрациклинам.

Оптимальные схемы должны включать дозоуплотненные и дозонеуплотненные антрациклин-, таксан-содержащие режимы ХТ, а также режимы, включающие алкилирующие агенты [2].

HER2-экспрессирующий РМЖ

При HER2-экспрессирующем РМЖ стадии pT1bN0 и выше назначается АХТ и анти-HER2 терапия, при стадии pT1aN0 — возможно применение в отдельных случаях.

Схема паклитаксел + трастузумаб, как правило, достаточна пациенткам с I стадией HER2-экспрессирующего РМЖ, однако при II и III стадии рекомендуется анти-HER2 терапия в комбинации с полихимиотерапией. Трастузумаб в адъювантном режиме следует применять в течение года.

У пациенток, получавших неoadъювантную анти-HER2 терапию двойной блокадой пертузумабом и трастузумабом, рекомендовано завершить один год терапии трастузумабом [14]. Данные о системной терапии HER2-экспрессирующего РМЖ приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Системная терапия HER2-экспрессирующего РМЖ

Подтип опухоли	Рекомендации по лечению	Деэскалация	Эскалация
	Без системной терапии	Без системной терапии	
ER-/ HER2 + pT1в/c pN0	ХТ + трастазумаб	Предпочтительно паклитаксел + 1 год трастазумаб (без антрациклинов)	
более распространенная Т и N стадии	НАТ во II–III ст. предпочтительное первичное лечение. Антрациклины/таксаны + трастазумаб до 12 мес.	Возможен режим ТСН (таксотер, карбоплатин, трастазумаб)	В НАТ предпочтительна двойная анти-HER2 терапия пертузумабом и трастузумабом вместе с ХТ
ER+/HER2 + pT1в/c T2 pN0	ХТ паклитаксел + трастазумаб, далее последовательно ГТ согласно менопаузальному статусу		Терапия нератинибом после 1 года лечения трастузумабом может снизить риск рецидива в данной подгруппе
–III стадии	НАТ (антрациклины + таксаны) + 0пертузумаб + трастузумаб, далее последовательно ГТ согласно менопаузальному статусу		Терапия нератинибом после 1 года лечения трастузумабом может снизить риск рецидива в данной подгруппе

ER-положительный, HER2-отрицательный РМЖ

При гормонозависимом РМЖ назначение ХТ основывается или на данных иммуногистохимического исследования и патоморфологи-

ческих характеристик опухоли, или данных геномных сигнатур (таблица 5).

К патоморфологическим факторам, использующимся в качестве относительных показаний к АХТ, относят:

метастатическое поражение ЛУ;

✓ выраженную лимфососудистую инвазию;
высокий уровень Ki-67;
низкую экспрессию гормональных рецепторов.

Молодой возраст не служит однозначным показанием к ХТ, более важную роль играет биология опухоли и потенциальная роль подавления функции яичников. АХТ не рекомендуется пациенткам с I и II стадией люминального А РМЖ, особенно когда целесообразность ее не доказана геномными тестами. АХТ также не рекомендуется при люминальном В РМЖ с низки-

ми значениями риска по 21-геной и 70-геной сигнатурам и ограниченном поражении ЛУ, но рекомендована в случаях промежуточного или высокого значения геномной шкалы и/или при наличии 4 и более метастатических ЛУ. В качестве АХТ назначаются стандартные антрациклин- и таксан-содержащие режимы [2].

Адьювантное системное лечение ER+ / HER2-форм РМЖ

Данные об адьювантном системном лечении ER+ /HER2-форм РМЖ приведены в таблице 6.

Таблица 5 — Факторы, влияющие на показания применения химиотерапии у пациентов с ER-позитивным, HER2-негативным РМЖ

Относительные показания для назначения ХТ дополнительно к ГТ	Область неопределенности для показаний ХТ в дополнение к ГТ	Относительные показания для одной ГТ
3-я степень гистологической злокачественности (Grade3). Высокий или промежуточный «геномный риск»	2-я степень гистологической злокачественности (Grade2). Промежуточный «геномный риск»	1-я степень гистологической злокачественности (Grade1). Низкий «геномный риск»
Высокая пролиферация (Ki67)	Промежуточная пролиферация	Низкая пролиферация (Ki67)
Низкий уровень ER и PR	Высокий/промежуточный уровень ER и PR	Высокий уровень ER и PR
pN+ (4 и более метастатических ЛУ)	–3 метастатических ЛУ)	(отсутствие метастатических ЛУ)
Наличие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии		Отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии
pT > 5 см	pT > 5 см	pT < 2 см

Таблица 6 — Адьювантное системное лечение ER+ /HER2-форм РМЖ

Подтип опухоли	Рекомендации лечения	Расширение (эскалация)
Высокая или промежуточная экспрессия ER, PR, pT1c-T2 N0-N1 (1–3 метастатических ЛУ), промежуточная или высокая пролиферация по Ki67, G2-3; промежуточный геномный риск	ГТ согласно менопаузальному статусу + АХТ во многих случаях	
Пременопаузальные пациентки «неясного клинического риска» (pN0), промежуточного геномного риска	Супрессия овариальной функции (OFS) + тамоксифен или OFS + эксеместан	В отдельных случаях дополнительная ХТ; в некоторых — расширенная адьювантная ГТ тамоксифеном
Пременопаузальные пациентки промежуточного/высокого «клинического риска» (pN1), промежуточного/высокого геномного риска	Супрессия овариальной функции (OFS) + эксеместан + АХТ во многих случаях	ХТ. Расширенная адьювантная ГТ тамоксифеном (до 10 лет)
Постменопаузальные пациентки «неясного клинического риска» (pN0), промежуточного геномного риска	Ингибиторы ароматазы. ХТ в некоторых случаях	Бисфосфанаты. В некоторых случаях расширенная ГТ
Постменопаузальные пациентки промежуточного/высокого «клинического риска» (pN1), промежуточного/высокого геномного риска	ХТ, далее ГТ ингибиторами ароматазы	Расширенная адьювантная ГТ ингибиторами ароматазы согласно риску и толерантности. Бисфосфанаты

Адъювантная гормонотерапия у пременопаузальных женщин

Стандартной адъювантной ГТ при люминальном А РМЖ в пременопаузе считается тамоксифен. Результаты недавних исследований показали, что овариальная супрессия может снизить риск рецидива РМЖ в группе высокого риска, поэтому таким пациенткам может быть предложено подавление овариальной функции в дополнение к ХТ [15].

Овариальная супрессия проводится:

✓ в возрасте 35 лет и моложе;

и/или при поражении 4 или более ЛУ;

и/или при пременопаузальном уровне эстрогенов после АХТ.

Овариальная супрессия назначается или в комбинации с тамоксифеном, или ИнА. ХТ может вызвать временную или постоянную менопаузу у молодых женщин. Необходимо осторожно интерпретировать лабораторные анализы гипофизарно-овариальной функции у пациенток, получавших ХТ. Лучше использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для подавления функции яичников в случаях спорной оценки менопаузального статуса, особенно когда применялись ИнА [16]. Пациенткам из группы высокого риска тамоксифен назначается сроком до 10 лет [2].

Адъювантная гормонотерапия у постменопаузальных женщин

В адъювантном лечении постменопаузальных пациенток также показано применение тамоксифена или ИнА (при наличии противопоказаний к тамоксифену). Доказано, что первичная терапия ИнА может снизить риск рецидива и улучшить выживаемость по сравнению с применением тамоксифена. Однако монорежим тамоксифена в некоторых случаях по-прежнему остается оптимальным вариантом лечения.

ИнА предпочтительнее назначать в случае: метастатического поражения ЛУ;

высокого уровня Ki67;

высокой степени злокачественности;

долькового подтипа опухоли;

коэкспрессии HER2+/ER+.

Имеют значение также предпочтения самой пациентки и переносимость терапии, особенно учитывая выраженные различия между тамоксифеном и ИнА даже у больных группы высокого риска.

Проводились исследования роли продленной адъювантной ГТ после 5 лет лечения. Ее преимуществами является снижение риска loco-регионарного рецидива, отдаленного метастазирования и контралатерального РМЖ. Продленная ГТ до 10 лет рекомендуется пациенткам с высоким или умеренным риском рецидива, получавшим тамоксифен в течение 5 лет, а также с целью вторичной профилактики [2, 17].

Адъювантное применение остеомодифицирующих агентов

В адъювантной терапии постменопаузальных больных РМЖ рекомендуется применять бисфосфонаты. Предпочтительные схемы: золедроновая кислота каждые 6 месяцев в течение 5 лет или ежедневный пероральный прием клодроната в течение 3 лет.

Данное лечение не показано пациенткам в пременопаузе с продолжающимся регулярным менструальным циклом. Однако возможно у пременопаузальных пациенток, которым проводится подавление функции яичников [2].

Заключение

Таким образом, стоит отметить, что при лечении ранних стадий РМЖ наметилась деэскалация как местного (хирургического и лучевого), так и системного лечения. Эскалация лечения (ХТ, таргетная терапия) сохраняется при наиболее агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, HER2-позитивном и некоторых формах люминального В РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нелюбина ЛА. Рак молочной железы: стратегии оценки и снижения риска заболевания. *Вестник ТГУ*. 2014;19(6):1919-27.
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. of Oncol.* 2017;28(8):1700-12. doi:10.1093/annonc/mdx308.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian T.B, et al. Long-term outcome of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
4. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris J.R, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.pro.2016.06.011.
5. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
6. Семиглазов ВФ. Итоги 15-й международной конференции по раку молочной железы (Сан-Галлен, 2017). Эскалация и деэскалация лечения [Электронный ресурс]. *Медвестник. Портал российского врача*. [дата обращения: 2018 Май 03]. <https://www.medvestnik.ru/content>.
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1507-15.
8. Летягин ВП, Высоцкая ИВ, Григорьева ТА. Современные подходы к лечению больных первично-операбельным раком молочной. *Рос Онкол Журн.* 2013;6:39-47.
9. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3241-49. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.

11. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
12. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-66.
13. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
14. Семглазов ВФ, Семглазов ВВ, Николаев КС, Комяхов АВ, Семглазова ТЮ, Палтуев РМ. Деэскалация и эскалация лечения пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы. *Фарматека*. 2017;17:8-13.
15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
16. Pagan O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
17. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon K.E, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258.
- REFERENSES**
1. Nelyubina LA. Rak molochnoy zhelezhi: strategii otsenki i
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann of Oncol*. 2017;28(8):1700-12. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
3. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian T.B, et al. Long-term outcome of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027.
4. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris J.R, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat. Oncol*. 2016;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.pro.2016.06.011.
5. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
6. Semiglazov VF. Itogi 15-y mezhunarodnoy konferentsii po raku molochnoy zhelezhi (San-Gallen, 2017). Eskalatsiya i deeskalatsiya lecheniya [Elektronnyy resurs]. Medvestnik. Portal rossiyskogo vracha. [data obrascheniya: 2018 May 03]. <https://www.medvestnik.ru/content> (in Russ.).
- et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:1507-15.
8. Letyagin VP, Vvisotskaya IV, Grigoreva TA. Sovremennyye podhody k lecheniyu bolnykh pervichno-operabelnyim rakom molochnoy. *Ros Onkol. ZHurn*. 2013;6:39-47. (in Russ.)
9. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-49. doi: 10.1245/s10434-015-4739-1.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90.
11. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1118-27.
12. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast*. 2015;24(5):661-66.
13. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212(5):969-81. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Nikolaev KS, Komyahov AV, Semiglazova TYu, Paltuev RM. Deeskalatsiya i eskalatsiya lecheniya patsientov s HER2-pozitivnym rakom molochnoy zhelezhi. *Farmateka*. 2017;17:8-13. (in Russ.)
- et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379.
- et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
17. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon K.E, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258.

Поступила 04.05.2018

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.75-007.17-076

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНЫХ, КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ И КРЕСТЦОВО-БУГОРНЫХ СВЯЗОК: ВОЗМОЖНОСТИ БИОПСИИ

А. М. Юрковский¹, С. Л. Ачинович², И. В. Назаренко¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: определить возможности использования диагностической пункции для оценки выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной, крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок.

Материал и методы. Проведено сравнение результатов полуколичественной морфологической оценки (шкала Bonar) секционного материала с материалом, полученным при биопсии подвздошно-поясничных, крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок от 15 трупов (средний возраст умерших $64,5 \pm 6,5$ года).

Результаты. Выявлены различия в оценках выраженности дистрофических изменений при сравнении секционных данных с данными биопсии в части, касающейся оценки фибробластов, приводящими к занижению итоговой оценки по шкале Bonar на 1 балл.

Заключение. Биопсийный материал может использоваться для ориентировочной оценки выраженности дистрофических изменений по критериям «межуточное вещество», «коллагеновые волокна» и «васкуляризация». По критерию «клетки фибробластического дифферона» оценка может оказаться заниженной на 1 балл, что необходимо учитывать при интерпретации данных.

Ключевые слова: подвздошно-поясничные, крестцово-подвздошные и крестцово-бугорные связки, биопсия, гистопатологические изменения.

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF INTENSITY OF DYSTROPHIC CHANGES IN ILIOLUMBAR, SACRO-ILIAC AND SACROTUBERAL LIGAMENTS: POTENTIAL FOR BIOPSY

A. M. Yurkovskiy¹, S. L. Achinovich², I. V. Nazarenko¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to evaluate the potential of the use of a diagnostic puncture for the analysis of intensity of dystrophic changes in ilio-lumbar, sacro-iliac, and sacro-tuberal ligaments.

Material and methods. The work presents the comparison of the results of the semi-quantitative morphological evaluation (Bonar scale) of the sectional material and the material obtained during biopsy of the iliac-lumbar, sacro-iliac and sacro-ligamentous ligaments from 15 corpses (the average age at death was 64.5 ± 6.5).

Results. The comparison of the sectional data and biopsy data detected differences in the evaluations of intensity of dystrophic changes in the part concerning the evaluation of fibroblasts that lead to a decreased final Bonar score by 1 point.

Conclusion. Biopsy material can be used for approximate evaluation of intensity of dystrophic changes according to the criteria «interstitial substance», «collagenous fibers» and «vascularization». The evaluation according to the criterion «fibroblastic programmed differentiation cells» can be decreased by 1 point, which should be taken in account in the data interpretation.

Key words: iliolumbar ligament, long dorsal sacroiliac ligament, sacrotuberous ligament, biopsy, histopathologic changes.

Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (синдроме БНЧС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Структурами, потенциально способными в случае повреждения инициировать боль, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника, в частности, подвздошно-поясничные (ППС), задние длинные крестцово-подвздошные (ЗДКПС) и крестцово-бугорные (КБС) связки [1–3]. Диагностика патологии указанных связок основывается на выявлении локальной болезненности (при пальпации и/или провокационных тестах) [3, 7, 8], структурных изменений (на диагностических изображениях) [4–6, 7, 8] и положительном эффекте (уменьшении интенсивности боли) от введения в область указанных связок раствора анестетика [7, 9].

Насколько специфичны для лигаментиндуцированного синдрома БНЧС перечисленные критерии, неизвестно [7, 8], поскольку не разработаны способы прижизненной морфологической верификации изменений, выяв-

ляемых методами визуализации в ППС, ЗДКПС и КБС при указанной патологии.

Предложенные ранее методики оценки гистопатологических изменений ППС, ЗДКПС и КБС (оценка по шкале Bonar и/или по морфометрическим показателям клеток фибробластического дифферона), с одной стороны, хорошо зарекомендовали себя при секционных исследованиях [4–6, 10], однако с другой — опыт их применения для оценки биопсийного материала, полученного из указанных связок, отсутствует. Во всяком случае в ресурсах PubMed и e-Library такой информации не найдено.

Цель работы

Определить возможности использования диагностической пункции для оценки выраженности дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели была проведена оценка выраженности дистрофических изменений в материале, полученном из одних и тех же связок при биопсии и во время секции.

Для этого на первом этапе была выполнена биопсия и аутопсия ППС, ЗДКПС и КБС от 15 трупов (возрастной диапазон умерших 48–77 лет): 8 мужчин (средний возраст $62,0 \pm 10,1$ года) и 7 женщин (средний возраст $67,4 \pm 5,9$ года).

На втором этапе проводилось приготовление гистологических препаратов: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; приготавливались срезы толщиной 4 мкм, которые затем окрашивались гематоксилин-эозином, проводилась ШИК-реакция, окраска толуидиновым синим и по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете на большом увеличении ($\times 400$).

Оценка патогистологических изменений материала проводилась двумя специалистами независимо друг от друга по следующим критериям: клетки 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, визуализируется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, обильная цитоплазма с формирующимися углублениями); межуточное вещество (0 баллов — отсутствие окрашивания межуточного вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с малозаметным прокрашиванием волокон коллагена); коллагеновые волокна (0 баллов — отсутствие разделения волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межуточного вещества; 3 балла — разделение волокон колла-

гена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до одного в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более 2 капилляров в 10 полях зрения) [10].

Для вычисления морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона изображения микропрепаратов фиксировались с помощью микроскопа Olympus CX 41 с фотокамерой SC-20 в 6 полях зрения (площадь исследуемых полей зрения составляла 159490 мкм^2 при увеличении $\times 400$). Морфометрические расчеты проводились при помощи анализатора изображений WCIF ImageJ [10].

Использовались следующие методы статистической обработки: оценка нормальности распределения признаков проводилась с применением критерия Шапиро-Уилка; в случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me 25 %–75 %), при нормальном распределении признаков — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для сравнения морфометрических параметров контрлатеральных связок использовался T-test.

Результаты и обсуждение

Дистрофические изменения разной степени выраженности были выявлены во всех образцах ППС, ЗДКПС и КБС. Статистически значимых различий между выраженностью дистрофических изменений контрлатеральных ППС, ЗДКПС и КБС выявлено не было.

Итоговые оценки по шкале Bonar, полученные при анализе секционного материала, в большинстве случаев оказались на 1 балл выше оценок, полученных при анализе биопсийного материала (рисунок 1).

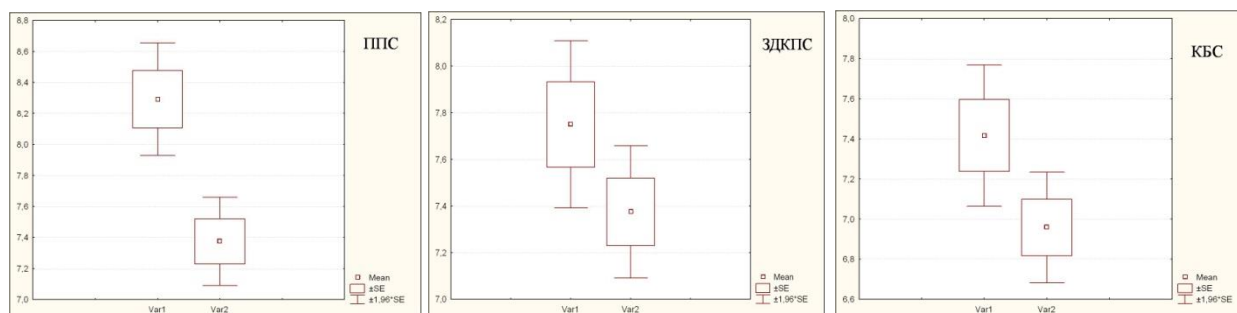


Рисунок 1 — Сопоставление итоговых оценок по шкале Bonar ППС, ЗДКПС и КБС соответственно: Var. 1 — биопсийный материал; Var. 2 — секционный материал ($p = 0,02$; $p = 0,02$; $p = 0,05$ соответственно)

Что касается остальных критериев, то значимых различий между секционными данными

и данными, полученными при оценке биопсийного материала, отмечено не было: по кри-

териям «межуточное вещество», «коллагеновые волокна» и «васкуляризация» результаты оказались сопоставимыми.

Исходя из того, что количество биопсийного материала может оказаться весьма незначительным, была оценена перспектива использования показателя ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) для ориентировочной оценки выраженности дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС [10]. В итоге оказалось, что по этому критерию также есть различия: средний показатель при оценке секционного материала был значимо выше, чем при оценке биоптата: $0,49 \pm 0,05$ и $0,43 \pm 0,0$ соответственно ($p = 0,0004$); кроме того, количество выбросов показателей ЯЦО при оценке биопсийного материала

было выше по сравнению с секционными данными (график рассеяния представлен на рисунке 2). Этому соответствуют и результаты корреляционного анализа: коэффициент корреляции между итоговыми оценками по шкале Bonag и показателями ЯЦО при оценке материала, полученного во время секции, оказался более высоким, чем при биопсии: $R = 0,88$ ($p = 0,00001$) и $R = 0,48$ ($p = 0,05$) соответственно. Та же закономерность была отмечена и при оценке материала, полученного из ЗДКПС и КБС.

Как следует из вышеприведенных данных, различия в величине итоговых показателей по шкале Bonag являются следствием не точной оценки по критерию «клетки фибробластического дифферона» (рисунок 3).

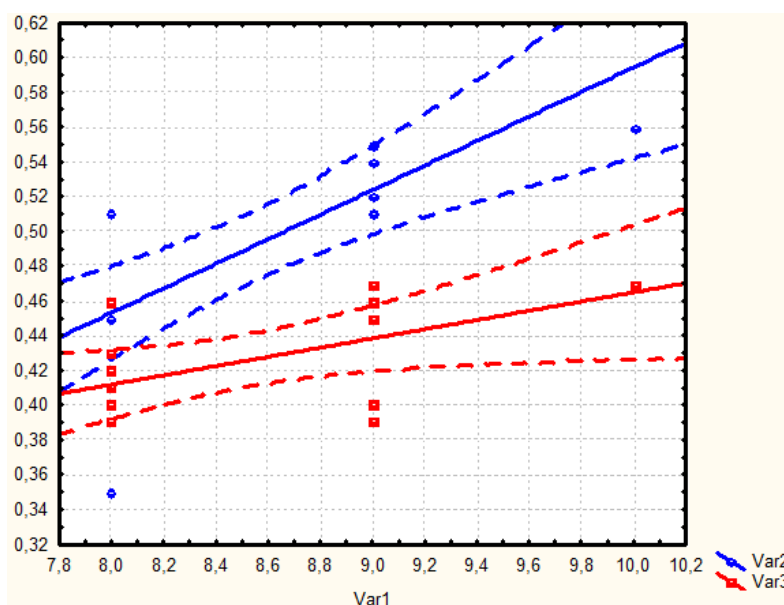


Рисунок 2 — График рассеяния показателей ядерно-цитоплазматического отношения относительно итоговой оценке по шкале Bonag (без учета гендерной принадлежности материала) на примере ППС: Var. 1 — итоговая оценка по шкале Bonag; Var. 2 — ЯЦО по результатам оценки биопсийного материала; Var. 3 — ЯЦО по результатам оценки секционного материала; пунктирная линия — 95 % доверительная область

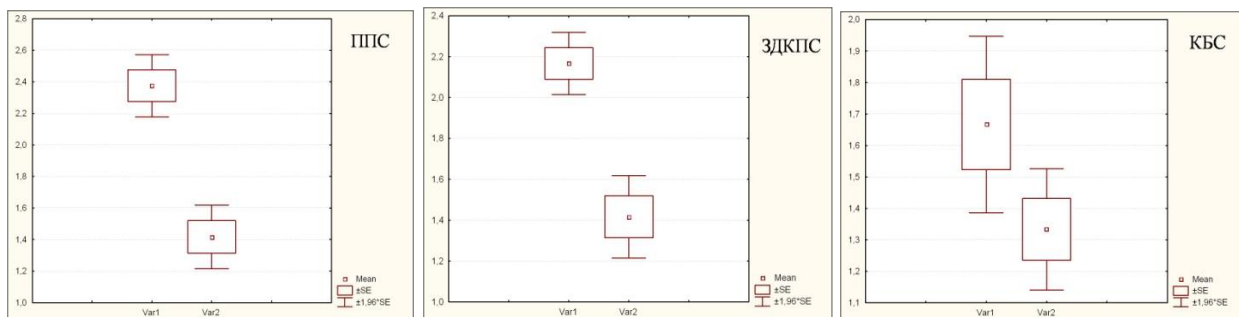


Рисунок 3 — Сопоставление оценок по критерию «клетки фибробластического дифферона» ППС, ЗДКПС и КБС соответственно: Var. 1 — секционный материал; Var. 2 — биопсийный материал ($p = 0,00001$; $p = 0,00001$; $p = 0,06$ соответственно)

Вероятнее всего неточность оценки обусловлена тем, что красители гематоксилин и эозин не совсем подходят для окраски препа-

ратов, состоящих из оформленной плотной волокнистой соединительной ткани, поскольку цитоплазма клеток и волокна коллагена при

этой методике окрашиваются почти одинаково, а потому на участках со спирально закрученными волокнами клетки, оказавшиеся в разных плоскостях, теряют четкость очертаний, что и приводит к ошибкам. Это нужно отметить в первую очередь. Во-вторых, оценке обычно подлежит материал, полученный из очень ограниченного участка связки, что в условиях неоднородности изменений, имеющих в ППС, ЗДКПС и КБС [11], также может приводить к ошибкам, то есть либо к недооценке (например, при биопсии средней трети связок), либо к переоценке (например, при биопсии латеральной трети ППС, проксимальной трети ЗДКПС и дистальной трети КБС) выраженности изменений.

Таким образом, имеются определенные сложности с использованием биопсии для оценки выраженности дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС. Однако в ситуации, когда других способов верификации изменений на диагностических изображениях не существует, биопсия остается единственным способом решить эту проблему. Все, что для этого нужно — это учесть вышеприведенные обстоятельства при интерпретации результатов.

В случае же, если будет предложен новый способ окраски, обеспечивающий более четкую дифференцировку цитоплазмы на фоне волокон коллагена, вполне возможно, что оценки по критерию «клетки фибробластического дифферона» станут более точными.

Выводы

1. Биопсийный материал может использоваться для ориентировочной оценки выраженности дистрофических изменений ППС, ЗДКПС и КБС по критериям «межуточное вещество», «коллагеновые волокна» и «васкуляризация», поскольку по этим критериям вероятность несоответствия с секционными данными минимальная;

2. По критерию «клетки фибробластического дифферона» оценка биопсийного материала с высокой вероятностью окажется ниже секционных данных на 1 балл, поэтому данное обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации итогового показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юрковский АМ. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;4:84–89.
2. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Латышева ВЯ. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;4:67–72.
3. Reichert B, Stelzenmueller W. Palpation techniques: surface anatomy for physical therapists. New York: Thieme, 2011. P. 203–238.
4. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Военная медицина*. 2014;4:66–69.

5. Михайлов АН, Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Известия Национальной академии наук Беларуси (серия медицинских наук)*. 2014;4:9–13.

6. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;3:33–37.

7. Юрковский АМ. Экспертиза подвздошно-поясничной связки при синдроме боли в нижней части спины. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011;3:106–110.

8. Назаренко ИВ. Лигаментоз задней длинной крестцово-подвздошной связки: нерешенные вопросы лучевой диагностики. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017;2:4–7.

9. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Результаты диагностической блокады в области задней длинной крестцово-подвздошной связки под сонографическим контролем при синдроме боли в нижней части спины. *Журнал ГрГМУ*. 2017;5:516–20.

10. Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Диагностическая значимость морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;1:102–107.

11. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Диагностическое значение различий в выраженности дистрофических изменений центральных и периферических участков подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4:59–63.

REFERENCES

1. Jurkovskij AM. Podvzdoshno-pojasnichnaja svjazka: anatomicheskij bazis dlja lucheвого диагноста. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2010;4:84–89. (in Russ.)
2. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Latsheva VJa. Svjazki, asociirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomicheskij bazis dlja lucheвого диагноста. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2013;4:67–72. (in Russ.)
3. Reichert B, Stelzenmueller W. Palpation techniques: surface anatomy for physical therapists. New York: Thieme, 2011. P. 203–238. (in Russ.)
4. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Voennaja medicina*. 2014;4:66–69. (in Russ.)
5. Mihajlov AN, Jurkovskij AM, Achinovich SL. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Izvestija Nacional'noj akademii nauk Belarusi (serija medicinskih nauk)*. 2014;4:9–13. (in Russ.)
6. Jurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmenenija krestcovo-bugornoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie paralleli (in vitro). *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;3:33–37. (in Russ.)
7. Jurkovskij AM. Jekspertiza podvzdoshno-pojasnichnoj svjazki pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2011;3:106–110. (in Russ.)
8. Nazarenko IV. Ligamentoz zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki: nereshennye voprosy luchevoj diagnostiki. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2017;2:4–7. (in Russ.)
9. Jurkovskij AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Rezul'taty diagnosticheskoj blokady v oblasti zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki pod sonograficheskim kontrol'em pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny. *Zhurnal GrGMU*. 2017;5:516–20. (in Russ.)
10. Jurkovskij AM, Achinovich SL. Diagnosticheskaja znachimost' morfometricheskikh pokazatelej kletok fibroblasticheskogo differona pri ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnyh svjazok. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014;1:102–107. (in Russ.)
11. Jurkovskij AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Diagnosticheskoe znachenie razlichij v vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij central'nyh i perifericheskikh uchastkov podvzdoshno-pojasnichnoj, zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj i krestcovo-bugornoj svjazok. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2016;4:59–63. (in Russ.)

Поступила 08.05.2018

УДК 616.8-008.6-009.12-053.2

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ
С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ***С. С. Ивкина, Н. А. Скуратова*

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь
Учреждение
«Гомельская областная детская клиническая больница»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить клинические особенности детей с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) по гипертоническому типу.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 детей в возрасте от 7 до 16 лет с НЦД по гипертоническому типу, находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы.

Результаты. По данным клинического обследования детей с НЦД по гипертоническому типу установлено, что у большинства пациентов наиболее часто выявлялись неврологические и кардиальные жалобы, преобладали высокое физическое развитие, клинически-незначимые нарушения ритма, гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, средняя толерантность к физической нагрузке, а также лабильная артериальная гипертензия по данным суточного мониторинга артериального давления.

Заключение. Описанные клинические особенности детей с НЦД по гипертоническому типу свидетельствуют о наличии у пациентов данной группы функциональных сдвигов вегетативной регуляции, что позволяет осуществить подбор патогенетически обоснованного лечения и контроль его эффективности.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, дети, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, кардиологическое обследование.

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN
WITH NEUROCIRCULATORY DYSTONIA ON HYPERTONIC TYPE***S. S. Ivkina, N. A. Skuratova*

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
Gomel Regional Children`s Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to study clinical characteristics of children with neurocirculatory dystonia (NCD) on hypertonic type.

Material and methods. The study included 30 children aged 7–16 with NCD on hypertensive type who were undergoing a check-up or treatment at the Cardiologic Ward of Gomel Regional Children's Clinical Hospital.

Results. According to the data of the clinical examination of the children with NCD on hypertensive type, it was found that the majority of the patients had neurological and cardiac complaints; intensive physical development, clinically non-significant arrhythmias, hypersympathicotonic vegetative reactivity, moderate exercise tolerance and labile arterial hypertension according to the data of 24-hour blood pressure monitoring were predominant.

Conclusion. The described clinical characteristics of the children with NCD on hypertonic type testify to the presence of functional shifts in the vegetative regulation in the patients of this group, which makes it possible to select a pathogenetically grounded therapy and to control its effectiveness.

Key words: vegetative dysfunction, children, neurocirculatory dystonia on hypertonic type, cardiologic examination.

Введение

Вегетативная дисфункция (ВД) – комплекс функциональных расстройств, в основе которого лежит нарушение регуляции сосудистого тонуса вегетативной нервной системы [2, 7]. В возникновении ВД играют роль обычно несколько этиологических факторов одновременно. НЦД по гипертоническому типу является проявлением нарушения вегетативной регуляции [1, 3]. К предрасполагающим факторам, вызывающим НЦД, относятся:

— острые и хронические психоэмоциональные и социально-бытовые стрессовые ситуации [2, 3];

— перенесенная острая и рецидивирующая носоглоточная инфекция [2];

— воздействие физических и химических факторов (гиперинсоляция) [3];

— повышенная температура окружающей среды, ионизирующая радиация, вибрация и другие отрицательные производственные факторы) [1];

— алкогольная и табачная интоксикация [3];

— гиподинамия и чрезмерная перегруженность в школе [3,4];

— дисгормональные расстройства в пубертатном возрасте [4];

— умственное и физическое переутомление [3, 7];

— черепно-мозговая травма [3, 4].

Среди всех представленных факторов в развитии НЦД наибольшую роль играют стрессовые ситуации, а также острые и хронические инфекции верхних дыхательных путей и носоглотки [1, 3, 4].

Гипоталамус является высшим регулирующим центром нейроэндокринной и вегетативной нервной системы, лимбическая зона мозга отвечает за регуляцию эмоционального статуса и адекватности эмоций. Этиологические факторы вызывают дезинтеграцию нейрогормонально-метаболической регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) и других систем, прежде всего на уровне коры головного мозга, гипоталамуса и лимбической зоны. При ВД развивается возбуждение лимбических центров, управляющих отрицательными эмоциями (гнев, страх, тоска, тревога), значительно снижается активность и быстро истощается центр положительных эмоций, локализованный в ретикулярной формации [3]. Вследствие этого наступает состояние неадекватности отрицательных эмоций, они преобладают в эмоциональном статусе пациента и становятся пролонгированными при неадекватно психотравмирующей ситуации и даже после ее устранения. Положительные эмоции угасают, настроение человека становится подавленным, тревожным, тоскливым, он сосредоточен преимущественно на своих болезненных ощущениях. Нарушение функционального состояния гипоталамуса и лимбико-ретикулярной зоны ведет к нарушению функции вегетативной нервной системы, ее симпатического и парасимпатического отделов, что обуславливает развитие основных клинических синдромов: кардиального, респираторного, гастроинтестинального и др. [3, 6]. Развиваются изменения гомеостаза в виде расстройств гистамин-серотониновой и калликреин-кининовой систем, происходит активация симпато-адреналовой системы и гиперкатехоламинемия, которые способствуют стимуляции анаэробного гликолиза и накоплению в тканях, в первую очередь в миокарде, молочной кислоты [2, 3]. Особенно заметно это проявляется в условиях физической нагрузки и приводит к развитию состояния ацидоза в миокарде. Происходит развитие местного (тканевого) ацидоза, накопление в тканях гистамина, серотонина, вследствие нарушения обмена простагландинов развиваются нарушения микроциркуляции и миокардиодистрофии [3].

Выделяют следующие особенности ССС в пубертатном периоде, создающие предпосылки к развитию ВД с кардиальными проявлениями [1, 2, 6]:

— отставание размеров сердца от размеров тела. У взрослого отношение размеров сердца к размерам тела составляет 1:60, у подростка — 1:90;

— опережение нарастания размеров сердца по отношению к увеличению просвета крупных сосудов, что является одним из факторов, способствующих повышению артериального давления (АД);

— рост, развитие и функциональное совершенствование ССС завершается только к 19–20 годам.

НЦД выражается повышением АД, головными болями, которые зависят от физической нагрузки и усиливаются при ней, головокружением, учащенным сердцебиением, быстрой утомляемостью. Частота гипертонических состояний у детей колеблется в широких пределах, в частности, в пре- и пубертатном возрасте — 10–15 %. Почти у 40 % детей этот вариант НЦД возникает вследствие эмоционального напряжения, которое сопровождает длительную умственную нагрузку в школе или нарушенные взаимоотношения с окружающими [1, 3, 5]. Изучение наследственности выявило отягощенность сердечно-сосудистыми заболеваниями в 50–75 % случаев у родственников матери и в 50–65 % — у родственников отца [3].

Известно, что ВД может предшествовать развитию хронической патологии взрослых: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца и другим заболеваниям [3–6]. Поэтому раннее выявление и коррекция вегетативных нарушений у детей является актуальной проблемой педиатрии.

Цель работы

Изучить особенности клинического течения заболевания у детей с НЦД по гипертоническому типу.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей с НЦД по гипертоническому типу, находившихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Гомельской областной детской клинической больницы с диагнозом ВД: НЦД по гипертоническому типу (G 90.8). Из них 11 (36 %) девочек и 19 (64 %) мальчиков в возрасте от 7 до 16 лет, 28 (93 %) детей проживали в городе. Наряду с общеклиническими и лабораторными методами обследования, оценкой физического развития детям были проведены электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и эхокардиография (Эхо-КГ). С целью оценки вегетативного статуса у детей с НЦД по гипертоническому типу проводилась кардиоинтервалография (КИГ). Оценивались исходный вегетативный тонус (ВТ), вегетативная реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение (ВО) деятельности. Оценка ВТ, ВР и ВО проводилась согласно расчетной таблице параметров (Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер, 1987) [1]. ВТ характеризовался ритмологическими показателями в период относительного покоя в гори-

зонтальном положении пациента и определялся по фоновому индексу напряжения как ваготония — от 1 до 29 условных единиц (усл. ед.), нормотония — от 30 до 90 усл. ед., симпатикотония — от 91 и выше усл. ед. ВР оценивалась как нормальная, асимпатическая, гиперсимпатическая [2, 3, 4]. Детям также проводился тредмил-тест по стандартному протоколу Брюса с оценкой нарушений ритма и толерантности к физической нагрузке. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием носимого регистратора системы суточного мониторирования АД с анализом средних значений АД и индекса времени гипертензии в течение 24 часов. Далее данные считывались с носимого аппарата на персональный компьютер с дальнейшей компьютерной обработкой. Для анализа использовались перцентильные таблицы АД по данным СМАД у детей и подростков в зависимости от роста, пола и возраста [1]. Значения 50–95 перцентилей расценивались как нормотония. За лабильную артериальную гипертензию (АГ) при СМАД принимали значения, соответствующие индексу времени гипертензии более 25 % измерений повышенного давления за сутки, стабильная АГ соответствовала индексу времени гипертензии более 50 %. Также всем детям был выполнен общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, проведен осмотр глазного дна.

Результаты и обсуждение

По данным клинического осмотра при поступлении состояние у всех детей расценивалось как средней степени тяжести относительно вегетативной дисфункции. При сборе анамнеза выявлено, что наследственность была отягощена у 2 (7 %) пациентов по АГ. Среди сопутствующих заболеваний у детей встречались малые аномалии развития сердца: аномальная хорда левого желудочка — 22 (73 %) пациента, нарушения ритма сердца — 10 (33,3 %) человек, хронический тонзиллит — 2 (7 %) ребенка, хронический гастрит — 6 (20 %) случаев. При оценке физического развития среднее гармоничное развитие было зарегистрировано у 10 (33 %) детей, выше среднего гармоничного — у 12 (40 %), избыточная масса тела наблюдалась у 8 (27 %) пациентов.

Наиболее частые жалобы при поступлении: повышение АД — у 27 (90 %) детей, головная боль — у 18 (60 %), эпизоды учащенного сердцебиения — у 7 (23 %), головокружение — у 7 (23 %), общая слабость — у 6 (20 %) человек. Повышенное АД при поступлении (согласно перцентильным значениям АД в зависимости от возраста, пола и роста) было зарегистрировано у 18 (60 %) детей, тахикардия наблюдалась у 9 (30 %) пациентов. По данным

объективного осмотра границы относительной сердечной тупости у всех детей были в норме. У 23 (77,7 %) детей выслушивался систолический шум в зоне Боткина и на верхушке сердца. При объективном осмотре патологии со стороны других органов не выявлено. Патологических изменений лабораторных показателей у детей не зарегистрировано.

На ЭКГ у всех детей отмечался синусовый ритм, у 6 (20 %) человек — синусовая аритмия, у 20 (67 %) детей — нормальное положение ЭОС, у 6 (20 %) — вертикальное положение ЭОС, у 2 (7 %) — горизонтальная ЭОС. По результатам ЭКГ у 18 (60 %) детей были выявлены клинически незначимые нарушения или изменения ритма, среди которых синдром укороченного интервала PQ отмечался у 10 (55,5 %) пациентов, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — у 9 (33 %), синдром ранней реполяризации желудочков — у 1 (5,5 %), единичная наджелудочковая экстрасистола — у 1 (5,5 %), единичный эпизод синоатриальной блокады 2-й степени — у 1 (5,5 %) ребенка.

СМАД было проведено 22 (73 %) детям. Из них у 14 (64 %) человек среднесуточные величины соответствовали лабильной АГ систолического АД (САД) и лабильной АГ диастолического АД (ДАД), у 5 (23 %) детей — стабильной гипертензии САД и ДАД, у 3 (13 %) пациентов — соответствовали нормотонии. Средноночные величины соответствовали стабильной АГ САД и лабильной АГ ДАД — у 13 (59 %) детей, лабильной гипертензии САД и ДАД — у 7 (32 %) человек и нормотонии — у 2 (9 %) пациентов.

По данным Эхо-КГ у 17 (57 %) детей наблюдалась физиологическая регургитация на трехстворчатом клапане, у 12 (40 %) человек — на клапане легочной артерии, у 3 (10 %) — на митральном клапане. У 21 (70 %) пациента имели место аномальные хорды левого желудочка. У 4 (13 %) пациентов — Эхо-КГ была в норме.

По данным исследования глазного дна у детей патологии не выявлено.

Нормотонический ВТ отмечался у 24 (80 %) детей, симпатикотонический ИВТ — у 1 (3 %) человека, ваготонический — у 5 (17 %) пациентов. Вегетативная реактивность у большинства детей — 19 (63 %) пациентов была гиперсимпатикотонической, у 9 (30 %) — нормотонической, у 2 (7 %) — асимпатикотонической. Вегетативное обеспечение деятельности: нормальное — у 16 (61 %) детей, гиперсимпатический тип — у 8 (31 %) человек, асимпатикотонический — у 2 (8 %) пациентов.

Тредмил-тест был проведен 26 (87 %) детям. Высокая толерантность к физической нагрузке отмечалась у 2 (8 %) детей, средняя — у 20 (77 %), ниже средней — у 3 (11 %), низкая — у 1 (4 %)

ребенка. Клинически значимых нарушений ритма и проводимости при проведении нагрузочной пробы не было зарегистрировано.

Таким образом, для детей с НЦД по гипертоническому типу характерно отсутствие органических нарушений со стороны ССС на фоне лабильного высокого АД, что свидетельствует о функциональных расстройствах при данном варианте ВД.

Выводы

1. НЦД по гипертоническому типу чаще выявлялась у детей с высоким физическим развитием и преобладанием в клинике неврологических и кардиальных жалоб.

2. У детей с НЦД по гипертоническому типу выявлены клинически незначимые нарушения ритма, сопутствующие малые аномалии развития сердца, по результатам пробы с физической нагрузкой характерна средняя толерантность к физической нагрузке.

3. По данным вегетативных тестов и СМАД у детей преобладали избыточная ВР, нормальное ВО и лабильная АГ, что свидетельствует о функциональных сдвигах нарушений адаптации и требует тщательного наблюдения за динамикой цифр АД.

4. Комплексное обследование пациентов с НЦД по гипертоническому типу с использованием вегетативных тестов, анализом толерантности к физической нагрузке позволяет осуществить подбор патогенетически обоснованного лечения и контроль его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева ЛМ. Педиатрия. Курс лекций. Москва, РФ: Мед лит; 2011. 568 с.
2. Вейн АМ. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. Москва, РФ: Медицина; 1991. 624 с.
3. Ивкина СС. Синдром вегетативной дисфункции: методические рекомендации. Гомель; 2004.
4. Ивкина СС. Состояние вегетативной нервной системы у юных спортсменов: документы, представленные на республиканской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Гомельского государственного медицинского университета. Гомель, 2011; (2): 32–34.
5. Михайлов ВМ. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново РФ: А-Гриф; 2005. 440 с.
6. Скуратова НА. Значение тредмилл-теста и кардиоинтервалографии в «спорных» вопросах допуска детей к занятиям спортом. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2012; (2): 95–99.
7. Царегородцева ЛВ. Лечение синдрома вегетативной дисфункции. *Педиатрия*. 2003; (2): 52–55.

REFERENCES

1. Belyaeva LM. Pediatrics. Lecture course. Moskva, RF: Med lit; 2011. 568 p. (in Russ.)
2. Wayne AM. Diseases of the autonomic nervous system: a guide for physicians Moskva, RF: Medicine, 1991. 624 p. (in Russ.)
3. Ivkina SS. Syndrome of autonomic dysfunction: guidelines. GomeI; 2004. (in Russ.)
4. Ivkina S.S. The state of the autonomic nervous system in young athletes: documents presented at the republican scientific and practical conference dedicated to the 20-th anniversary of the GomeI State Medical University. GomeI; 2011; (2): 32-34. (in Russ.)
5. Mikhailov VM. Stress testing under the control of ECG: veloergometry, treadmill test, step test, walking. Ivanovo, RF: A-Grief; 2005. (in Russ.)
6. Skuratova NA. The significance of the treadmill test and cardiointervalography in "controversial" questions about admission of children to sports. *Problems of Health and Ecology*. 2012; (2): 95-99. (in Russ.)
7. Tsaregorodtseva LV. Treatment of the syndrome of autonomic dysfunction. *Pediatrics*. 2003; (2): 52-55. (in Russ.)

Поступила 03.05.2018

УДК 612.663:618.14

ОЦЕНКА УРОВНЯ АЛЬФА-2 МИКРОГЛОБУЛИНА ФЕРТИЛЬНОСТИ НА СИСТЕМНОМ И ТКАНЕВОМ УРОВНЯХ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Ю. А. Лызикова¹, Н. М. Голубых¹, А. Е. Козлов²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии НАН Беларуси»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: определить уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови и в эндометрии у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациенток. По результатам клинико-анамнестических данных в основную группу вошли 20 (66,67 %) женщин с нарушением репродуктивной функции, 10 (33,33 %) здоровых пациенток составили контрольную группу. В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценена концентрация гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, альфа-2 микроглобулин фертильности), в ткани эндометрия определен уровень альфа-2 микроглобулин фертильности.

Результаты. У пациенток с нарушением репродуктивной функции выявлены изменения концентрации половых гормонов. Концентрация эстрадиола составила 0,22 (0,21–0,24) нмоль/л у пациенток основной группы и 0,25 (0,24–0,28) нмоль/л — у здоровых женщин ($z = -3,37$, $p = 0,0007$). Концентрация прогестерона составила 9,57 (7,60–53,54) нмоль/л у пациенток основной группы и 5,37 (3,59–26,44) нмоль/л — у здоровых женщин ($z = 1,78$, $p = 0,07$). Уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови достоверно не различался у пациенток обеих групп. В эндометрии уровень альфа-2 микроглобулина фертильности со-

ставил 0,87 (0,69–1,38) нг/мл у пациенток основной группы и 1,82 (1,38–5,81) нг/мл — у здоровых женщин ($z = -2,31$, $p = 0,02$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности эндометрия в развитие нарушений репродуктивной функции. Данные об уровнях альфа-2 микроглобулина фертильности в ткани эндометрия являются перспективными для дальнейшего изучения и определения границ его нормальных значений. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать разработке теста для прогнозирования успешной имплантации.

Ключевые слова: бесплодие, альфа-2 микроглобулин фертильности.

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF ALPHA-2 MICROGLOBULIN OF FERTILITY AT THE SYSTEMIC AND TISSUE LEVELS AS AN INDICATOR OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENDOMETRIUM

Yu. A. Lyzikova¹, N. M. Golubikh¹, A. E. Kozlov²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus,

²Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to determine the level of alpha-2 microglobulin of fertility in the serum and endometrium of female patients of reproductive age.

Material and methods. 30 female patients of reproductive age were included in the study. According to the results of clinical and case history data, 20 (66.67 %) patients with reproductive dysfunction were included in the study group, 10 (33.33 %) healthy patients were included in the control group. The concentration levels of hormones (FSH, LH, testosterone, prolactin, estradiol, progesterone, fertility alpha-2 microglobulin) in the blood serum and the level of alpha-2 microglobulin of fertility in the endometrial tissue were determined by the method of enzyme immunoassay.

Results. The female patients with reproductive dysfunction revealed changes in the concentration of sex hormones. The estradiol concentration was 0.22 (0.21–0.24) nmol/l in the study group of the patients, and 0.25 (0.24–0.28) nmol/l in the healthy patients ($z = -3.37$, $p = 0.0007$). The progesterone concentration was 9.57 (7.60–53.54) nmol/l in the study group of the patients and 5.37 (3.59–26.44) nmol/l in the healthy women ($z = 1.78$, $p = 0.07$). The level of alpha-2 microglobulin of fertility did not differ significantly in the patients of both the groups. The level of alpha-2 microglobulin of fertility in the endometrium was 0.87 (0.69–1.38) ng/ml in the female patients of the study group and 1.82 (1.38–5.81) ng/ml in the patients of the control group ($z = -2.31$, $p = 0.02$).

Conclusion. The obtained results are indicative of the involvement of the endometrium in the development of reproductive dysfunction. The data on the levels of alpha-2 microglobulin of fertility in the endometrial tissue are promising for further study and determination of the boundaries of its normal values. Further research in this area will facilitate the development of a test to predict successful implantation.

Key words: infertility, alpha-2 microglobulin of fertility.

Введение

Нормальное развитие эндометрия и его трансформация в течение менструального цикла является предиктором успешной имплантации и пролонгирования беременности. С функциональной неполноценностью эндометрия сегодня связывают не только невынашивание беременности, но и развитие преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода [1]. Для успешной имплантации необходимо, чтобы в эндометрии произошли изменения дифференциации клеток эндометрия и возникло так называемое «окно имплантации». Несмотря на то, что морфофункциональное состояние эндометрия во многом определяет течение и исход беременности, в настоящее время отсутствует универсальный маркер, отражающий способность эндометрия к имплантации [2].

Одним из ключевых факторов, обеспечивающих процесс имплантации плодного яйца, является альфа-2 микроглобулин фертильности, который продуцируется железистым эпи-

телием эндометрия и является показателем функционального состояния эндометрия.

Для реализации репродуктивной функции важным является цикличность продукции альфа-2 микроглобулина фертильности в эндометриальных железах, поскольку он является не только мощным иммуносупрессором, но и обладает контрацептивной активностью. В нормальном менструальном цикле фертильных женщин продукция альфа-2 микроглобулина фертильности минимальна в перiovуляторном периоде, резко усиливается во время имплантационного окна и сохраняется на высоком уровне при наступлении и развитии беременности [3]. Поскольку указанный гликопротеин секретируется эндометрием, изменения его продукции могут не отражаться в сывороточных показателях концентрации белка. Поэтому более информативным для оценки функциональной активности эндометрия представляется определение альфа-2 микроглобулина фертильности в ткани эндометрия.

Учитывая повышенный интерес к оценке функционального потенциала эндометрия, актуальным является поиск диагностических подходов к оценке способного к имплантации эндометрия.

Цель исследования

Определить уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови и в эндометрии у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Всего обследовано 30 женщин репродуктивного возраста. В основную группу вошли 20 (66,67 %) пациенток с различными нарушениями репродуктивной функции, контрольную группу составили 10 (33,33 %) здоровых женщин. Группы сопоставимы по возрасту: 28 (26–33) лет — в основной группе, 27 (26–32) — в контрольной ($p = 0,53$).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие нарушений репродуктивной функции для основной группы, информированное согласие пациентки. Критерии исключения: беременность, острые или хронические заболевания в стадии обострения, гормональная терапия, неопластические процессы.

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценена концентрация гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, альфа-2 микроглобулин фертильности). Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Хема» (Россия), концентрацию альфа-2 микроглобулина фертильности — с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, «Elabscience») (согласно инструкции производителей) и микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия).

В образцах эндометрия методом иммуноферментного анализа определен уровень альфа-2 микроглобулина фертильности. Взятые образцы эндометрия помещались в полипропиленовые микропробирки (Eppendorf), замораживались (-800°C) и хранились при этой же температуре. Размораживание образцов осуществлялось непосредственно перед получением тканевых гомогенатов при температуре тающего льда. Образцы ткани отмывались от слизи и крови в холодном 10 мМ Na-фосфатном буфере (рН 7.4). Гомогенизация осуществлялась в этом же буфере, содержащем коктейль ингибиторов протеаз (Sigma-Aldrich P8340; при 100-кратном конечном разведении), в охлаждаемой льдом стеклянной ступке стеклянным пестиком (зазор 0,2–0,3 мм) на протяжении 30 секунд при 400 об/мин. Соотношение массы ткани к объему буфера составило 1:9. Полученные гомогенаты трижды подвергались замораживанию в жидком азоте и размораживанию при комнатной температуре. Гомогенаты центри-

фугировались (5000 g, 5 мин, 40°C). Супернатанты помещались в микропробирки, замораживались (-800°C) и хранились при этой же температуре. Размораживание осуществлялось непосредственно перед постановкой иммуноферментного анализа.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9 день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального ($p < 0,001$). В связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки — нижний (0,25) и верхний квартили (0,75). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета «Statistica», 10.0.

Статистическую значимость различий для анализируемых групп определяли по критерию Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди патологии репродуктивной функции у 8 (40,00 %) пациенток в анамнезе был самопроизвольный выкидыш. Наиболее часто встречаемой патологией репродукции было бесплодие, диагностированное у 12 (60,00 %) женщин основной группы. Первичное бесплодие было у 7 (35,00 %) пациенток, у 5 (25,00 %) — вторичное бесплодие. Среди пациенток основной группы 5 (25,00 %) предъявляли жалобы на боли в низу живота тянущего характера, 2 (10,00 %) — на скудные менструации, 2 (10,00 %) — на обильные менструации, 1 (5,00 %) — на обильные выделения из половых путей.

Гинекологическая патология встречалась с одинаковой частотой (10 %) у пациенток обеих групп. В основной группе у 1 (3,33 %) пациентки был хронический сальпингоофорит, у 1 (3,33 %) — миома матки. Патология шейки матки встречалась у 1 (3,33 %) пациентки основной группы и у 1 (10,00 %) — контрольной.

Экстрагенитальную патологию отметили 6 (30,00 %) пациенток основной группы. У 2 (10,00 %) женщин с нарушением репродуктивной функции был хронический цистит, у 2 (10,00 %) — гайморит, у 1 (5,00 %) — храни-

ческий гастрит. В контрольной группе экстрагенитальная патология не встречалась ($p = 0,28$).

У пациенток обеих групп был регулярный менструальный цикл, длительность его у пациенток с нарушением репродуктивной функции составила 26,5 (26,0–27,2) дня, у пациенток контрольной группы — 27,0 (27,0–28,0) дня ($p = 1,0$). Длительность менструации составила 5,00 (3,00–6,00) дня у пациенток с нарушением репродуктивной функции и 5,00 (5,00–6,00) дня — у здоровых женщин ($p = 0,65$).

Всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. Толщина М-эхо на день проведения аспирационной биопсии составила 8,00 (8,00–9,00) мм у женщин с нарушением репродуктивной функции, 9 (8,00–9,25) мм — у здоровых пациенток ($z = 0,78$, $p = 0,78$). Миома матки по данным ультразвукового исследования диагностирована у 1 (5,00 %) женщины основной группы. В контрольной группе патологии органов малого таза не было ($p = 1,0$).

Результаты исследования уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови не выявили статистически значимых различий между группами. Уровень ЛГ в основной группе составил 4,58 (3,98–5,79), в контрольной — 5,07 (3,61–7,29) мМЕ/мл ($z = -0,65$, $p = 0,51$). У женщин с патологией репродуктивной функции уровень ФСГ составил 6,98 (6,05–7,93), в контрольной группе — 7,03 (5,78–9,35) мМЕ/мл ($z = -0,40$, $p = 0,68$).

Нарушения репродуктивной функции наиболее часто являются следствием изменения концентрации пролактина и тестостерона. Гиперпролактинемия ассоциирует с неблагоприятными последствиями в виде ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы, ранними потерями беременности. При сравнении уровня пролактина не получено статистически значимых различий между группами. У женщин с патологией репродукции уровень пролактина составил 536,96 (357,14–577,09) мМЕ/мл, у пациенток контрольной группы — 526,53 (291,38–577,09) мМЕ/мл ($z = 0,61$, $p = 0,53$).

При сравнении исследуемых групп по уровню тестостерона не получено статистически значимых различий. Так, в основной группе концентрация тестостерона составила 1,77 (1,07–2,55) нмоль/л, в контрольной — 1,26 (0,54–1,62) нмоль/л ($z = 1,36$, $p = 0,17$). Однако следует отметить, что у 2 (6,67 %) пациенток с бесплодием концентрация тестостерона была меньше минимального значения, определяемого тест-системой. Не вызывает сомнения факт, что повышение концентрации тестостерона ассоциировано с нарушением репродукции, возможно, снижение уровня тестостерона ниже физиологических значений также влечет за собой нарушение фертильности.

У пациенток с нарушением репродуктивной функции выявлены изменения концентрации половых гормонов. Так, концентрация эстрадиола в фолликулярную фазу составила 0,22 (0,21–0,24) нмоль/л у пациенток основной группы и 0,25 (0,24–0,28) нмоль/л — у здоровых женщин ($z = -3,37$, $p = 0,0007$). В лютеиновую фазу концентрация прогестерона составила 9,57 (7,60–53,54) нмоль/л у пациенток основной группы и 5,37 (3,59–26,44) нмоль/л у здоровых женщин ($z = 1,78$, $p = 0,07$). Таким образом, у пациенток с нарушениями репродуктивной функции отмечено снижение уровня эстрадиола по сравнению с пациентками контрольной группы. Однако у всех обследованных пациенток уровни гормонов определены в пределах нормальных значений.

Уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови достоверно не различался у пациенток обеих групп и составил 25,11 (20,08–32,49) нг/мл у женщин с патологией репродуктивной системы и 29,07 (26,98–38,08) нг/мл у пациенток контрольной группы ($z = -0,97$, $p = 0,33$) (рисунок 1).

В эндометрии уровень альфа-2 микроглобулина фертильности составил 0,87 (0,69–1,38) нг/мл у пациенток основной группы и 1,82 (1,38–5,81) нг/мл — в контрольной группе ($z = -2,31$, $p = 0,02$) (рисунок 2).

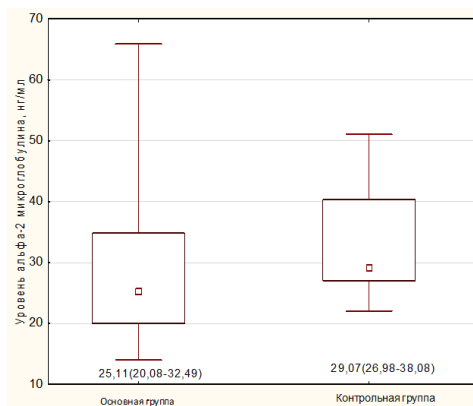


Рисунок 1 — Уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови

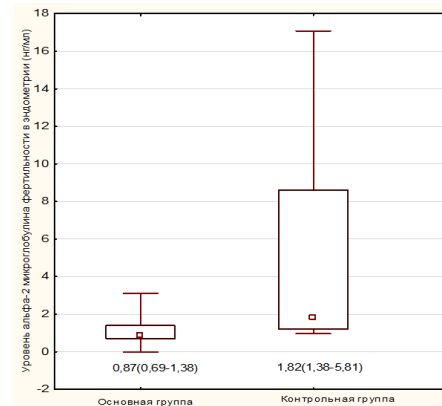


Рисунок 2 — Уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в эндометрии

Выводы

1. У пациенток с нарушением репродуктивной функции уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в сыворотке крови не отличается от аналогичного показателя у здоровых женщин.

2. Уровень альфа-2 микроглобулина фертильности в эндометрии статистически значимо ниже у пациенток с нарушением репродуктивной функции ($p = 0,02$).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности эндометрия в развитие нарушений репродуктивной функции. Данные об уровнях альфа-2 микроглобулина фертильности в ткани эндометрия являются перспективными для дальнейшего изучения и определения границ его нормальных значений. Отсутствие различий по уровню половых и гонадотропных гормонов между группами указывает на необходимость определения уровня альфа-2 микроглобулина фертильности в ткани эндометрия как маркера нарушения репродуктивной функции. Дальнейшие исследования в

этом направлении помогут разработать тест для прогнозирования успешной имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аганезов СС, Аганезова НВ, Морочка АВ, Пономаренко КЮ. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. *Журн. акуш и жен бол.* 2017; LXVI:135-142.

2. Хириева ПМ, Кузнецова МВ, Быстрицкий АА, Мартынов СА, Бурменская ОВ, Трофимов ДЮ, Адамян ЛВ. Исследование уровня мРНК генов в ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. *Акуш и гин.* 2018;2:56-62.

3. Старосветская НА, Степанов АА, Степанова ИИ, Назимова СВ, Болтовская МН. Исследование роли альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина) в репродукции человека. *Клин. и эксперим. морфология.* 2012;1:8-13.

REFERENCES

1. Aganezov SS, Aganezova NV, Morockaja AV, Ponomarenko KJu. Receptivnost' jendometrija u zhenshhin s narushenijami reproduktivnoj funk-cii. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2017;LXVI:135-142 (in Russ.).

2. Hirieva PM, Kuznecova MV, Bystrickij AA, Martynov SA, Burmen-skaja OV, Trofimov DJu, Adamjan LV. Issledovanie urovnja mRNK ge-nov v tkani jendometrija u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta s vnutrimatocnymi sinehijami. *Akusherstvo i ginekologija.* 2018;2:56-62 (in Russ.).

3. Starosvetskaja NA, Stepanov AA, Stepanova II, Nazimova SV, Bol-tovskaja MN. Issledovanie roli al'fa2-mikroglobulina fer-til'no-sti (glikodelina) v reprodukcii cheloveka. *Klinicheskaja i jek-sperimen-tal'naja morfologija.* 2012;1:8-13 (in Russ.).

Поступила 12.06.2018

УДК 616-053.9-007.17-07+616.75

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ, ВОЗНИКШИХ ВСЛЕДСТВИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕГРУЗКИ В ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНЫХ, ЗАДНИХ ДЛИННОЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНЫХ И КРЕСТЦОВО-БУГОРНЫХ СВЯЗКАХ (IN VITRO)

А. М. Юрковский¹, С. Л. Ачинович², И. В. Назаренко¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: разработать способ дифференциальной диагностики возраст-зависимых дистрофических изменений, а также изменений, возникших вследствие функциональной перегрузки подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок.

Материалы. Подвздошно-поясничные, задние длинные крестцово-подвздошные и крестцово-бугорные связки от 101 трупа, в том числе 65 мужчин и 36 женщин (возрастной диапазон умерших - 24–83 года).

Результаты. Получены данные, характеризующие выраженность дистрофических изменений в различные возрастные периоды жизни людей применительно к подвздошно-поясничным, задним длинным крестцово-подвздошным и крестцово-бугорным связкам.

Заключение. Сопоставление оценок по шкале Вонаг конкретного пациента с соответствующими возрастными значениями позволяет дифференцировать возраст-зависимые изменения от изменений, вызванных функциональной перегрузкой.

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

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF AGE-RELATED AND DYSTROPHIC CHANGES DEVELOPING IN THE ILIOLUMBAR, LONG DORSAL SACROILIAC AND SACROTUBEROUS LIGAMENTS (IN VITRO) DUE TO FUNCTIONAL OVERUSE

A. M. Yurkovskiy¹, S. L. Achinovich², I. V. Nazarenko¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to develop a method for differential diagnosis of age-related and dystrophic changes developing in the iliolumbar, long dorsal sacroiliac, and sacrotuberous ligaments due to functional overuse.

Material: iliolumbar, long dorsal sacroiliac ligaments, and sacrotuberous ligaments taken from 101 corpses (65 men and 36 women, aged 25–83).

Results. We have obtained data describing the intensity of dystrophic changes in the iliolumbar, long dorsal sacroiliac, and sacrotuberous ligaments at different age periods of patients.

Conclusion. Comparison of a patient's Bonar score with the permissible age-related changes makes it possible to differentiate age-related changes from those caused by functional overuse.

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

Введение

Болевой синдром в нижней части спины ограничен областью от нижнего края двенадцатого ребра до ягодичных складок, он является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний в возрастном периоде 30–50 лет [1].

Возникновение синдрома боли в нижней части спины связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата. К структурам, потенциально способным (в случае их перенапряжения и/или повреждения) инициировать указанный синдром, относят связочный аппарат пояснично-крестцового отдела позвоночника и, в частности, подвздошно-поясничные связки (ППС), задние длинные крестцово-подвздошные связки (ЗДКПС) и крестцово-бугорные связки (КБС) [2, 3].

Риск повреждения указанных связок зависит от степени выраженности имеющихся в них на момент перегрузки дистрофических изменений [4]. Факторами, в значительной мере предопределяющими выраженность этих изменений в подвздошно-поясничных и задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок, являются: возраст [5], высокий (> 30,0) или, наоборот, низкий (< 18,5) индекс массы тела (ИМТ) [6–8], «фоновый» синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии [9], вторичный амилоидоз [10]. При этом каких-либо морфологических критериев, которые бы позволили отграничить такие возраст-зависимые и ИМТ-зависимые дистрофические изменения от изменений, возникших из-за функциональной перегрузки в вышеперечисленных связках, не существует. Отсюда и необходимость в разработке способа разграничения указанных состояний, однако это возможно лишь при наличии четких представлений относительно выраженности «фоновых» дистрофических изменений в подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связках в конкретные возрастные периоды человека.

Цель исследования

Разработать способ разграничения возраст-зависимых дистрофических изменений и изменений, возникших вследствие функциональной перегрузки подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели был проведен анализ данных морфологических исследований подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок. Для этого была выполнена аутопсия указанных связок от 101 трупа (возрастной диапазон умерших от 25 до 83 лет).

Далее были приготовлены гистологические препараты: проведена стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и по Романовскому-Гимза; кроме того, при необходимости (то есть в случаях, когда необходимо было оценить фрагменты с перекрученными волокнами) окраска осуществлялась толудиновым синим и ядерным прочным красным по предложенной нами методике [11]. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете при большом увеличении ($\times 400$).

Оценка патогистологических изменений в баллах проводилась двумя специалистами независимо друг от друга по следующим критериям:

— оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлинённая форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализируется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, с обильной цитоплазмой и формирующимися углублениями);

— оценка межучного вещества (0 баллов — отсутствие окрашивания межучного 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 межучного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки);

— оценка васкуляризации (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волок-

нами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в количестве до одного в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более чем два в 10 полях зрения) [6–8].

Результаты, полученные при гистологическом исследовании, были сгруппированы по возрасту и ИМТ. При группировке руководствовались рекомендациями ВОЗ. Согласно указанным рекомендациям, полученные данные были распределены на следующие группы: с пониженной массой (ИМТ менее 18,5); с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,9); с избыточным весом (ИМТ 25,0–29,9); с ожирением I степени (ИМТ 30,0–34,9); ожирением II степени (ИМТ 35,0–39,9). Группировка по возрасту также проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ [12].

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, Version 17. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me (25 %–75 %), при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для оценки силы взаимосвязи морфометрических параметров ППС использовался метод Спирмена (r_s); для сравнения морфометрических

параметров контрлатеральных связок использовался U-тест Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди исследованных образцов подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок признаки дистрофических изменений разной степени выраженности были выявлены во всех случаях. Статистически значимых различий по критерию «выраженность дистрофических изменений по шкале Bonar» между контрлатеральными подвздошно-поясничными, задними длинными крестцово-подвздошными и крестцово-бугорными связками выявлено не было ($p > 0,05$; U-тест Манна-Уитни).

Между возрастом и показателями, характеризующими выраженность дистрофических изменений крестцово-бугорных, задних длинных крестцово-подвздошных и подвздошно-поясничных связок, была выявлена сильная взаимосвязь ($r_s = 0,78/0,8/0,82$ соответственно; $p = 0,00001$).

С целью получения ориентировочных показателей, характеризующих выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок в определенные возрастные периоды (согласно возрастной периодизации ВОЗ), была определена медиана 25-го и 75-го перцентилей: Me (25 %–75 %) оценок по шкале Bonar (таблица 1).

Таблица 1 — Выраженность дистрофических изменений (по шкале Bonar) подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок в различные возрастные периоды, Me (Q_{25} – Q_{75})

Возрастные периоды	Итоговая оценка по шкале Bonar		
	ППС	ЗДКПС	КБС
25–35 лет	5,0 (4,0–5,0)	5,0 (4,0–5,0)	5,0 (4,0–5,0)
36–45 лет	5,0 (5,0–6,0)	5,0 (5,0–6,0)	5,0 (5,0–6,0)
46–60 лет	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (6,0–7,0)
60–74 года	7,5 (7,0–8,0)	7,0 (6,0–7,0)	7,0 (6,0–7,0)
75–89 лет	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (7,0–8,0)	8,0 (8,0–9,0)

Предполагая, что избыточный вес также может оказывать влияние на состояние подвздошно-поясничных, задних длинных крестцо-

во-подвздошных и крестцово-бугорных связок, была проведена оценка силы взаимосвязи итоговых значений шкалы Bonar с ИМТ (таблица 2).

Таблица 2 — Сила взаимосвязи оценок, отражающих выраженность дистрофических изменений (по шкале Bonar) подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-

ИМТ	Коэффициент корреляции (Spearman Rank Order Correlations)		
	ППС	ЗДКПС	КБС
18,5–24,9	$r_s = 0,02$ ($p = 0,9$)	$r_s = 0,2$ ($p = 0,6$)	$r_s = 0,04$ ($p = 0,9$)
25,0–29,9	$r_s = 0,05$ ($p = 0,9$)	$r_s = 0,1$ ($p = 0,8$)	$r_s = 0,2$ ($p = 0,7$)
30,0–40,0	$r_s = 0,4$ ($p = 0,05$)	$r_s = 0,5$ ($p = 0,05$)	$r_s = 0,27$ ($p = 0,2$)

Исходя из данных, приведенных в таблице 2, можно сделать вывод об отсутствии какой-либо статистически значимой взаимосвязи между выраженностью дистрофических изменений подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок и ИМТ в диапазоне значений 18,5–30,0. Что касается диапазона значений ИМТ более 30,0, то в этом случае наблюдалась лишь умеренная корреляция между ИМТ и выраженностью дистрофических изменений вышеперечисленных связок. А это означает, что фактор ожирения будет сказываться на итоговой оценке по шкале Вонаг лишь у незначительной части пациентов (применительно к данной выборке — у 18 %).

Выводы:

1) имеется сильная корреляция между возрастом и выраженностью дистрофических изменений подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок, при этом каждому возрастному периоду соответствует свой диапазон значений шкалы Вонаг, а потому любое превышение пределов этого диапазона должно расцениваться как следствие функциональной перегрузки;

2) ИМТ может повлиять на величину итоговой оценки по шкале Вонаг подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок лишь при значениях выше 30,0, следовательно, предложенная шкала «долженствующих» значений по шкале Вонаг может использоваться в большинстве случаев.

ЛИТЕРАТУРА

- Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Waiker BF, Wyatt M. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine*. 2008 Jan 1;33(1):95-103. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815e7f94.
- Юрковский АМ. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста. *Пробл здор и экол*. 2010;4(26):84–89.
- Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Латышева ВЯ. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста. *Пробл здор и экол*. 2013;4(38):67–72.
- Юрковский АМ. Есть ли патологический континуум при повреждении подвздошно-поясничной связки? *Пробл здор и экол*. 2012;4(34): 27–32.
- Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Подвздошно-поясничные, задние длинные крестцово-подвздошные и крестцово-бугорные связки в различные возрастные периоды: сонографические и гистологические сопоставления. *Мед журн*.
- Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки: сонографические и гистологические сопоставления. *Воен мед*. 2014;4:66–69.
- Михайлов АН, Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления. *Изв НАН Беларуси (сер мед наук)*. 2014;4:9–13.
- Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели. *Пробл здор и экол*. 2015;3(45):33–37.
- Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Медуллобластома ассоциированная с фиксирующим гиперостозом: случай из практики и краткий обзор литературы. *Пробл здор и экол*. 2012;3(33):46–51.
- Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок при вторичном амилоидозе. *Пробл здор и экол*. 2017;2(52):102–106.
- Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Назаренко ИВ. Способ приготовления и окраски пленочных препаратов (фрагментов), состоящих из оформленной плотной волокнистой соединительной ткани. *Пробл здор и экол*. 2018;2(56):43–47.
- World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. (WHO technical report series no. 854). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. p. 329–330.

REFERENCES

- Dionne CE, Dunn KM, Croft PR, Nachemson AL, Buchbinder R, Waiker BF, Wyatt M. A consensus approach toward the standardization of back pain definitions for use in prevalence studies. *Spine*. 2008 Jan 1;33(1):95-103. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815e7f94.
- Yurkovskij AM. Podvzdoshno-poyasnichnaya svyazka: anatomicheskij bazis dlya lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2010;4(26):84–89 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Achinovich SL, Latsysheva VYA. Svyazki, associirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomicheskij bazis dlya lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2013;4(38):67–72 (in Russ.).
- Yurkovskij AM. Est' li patologicheskij kontinuum pri povrezhdeniyah podvzdoshno-poyasnichnoj svyazki? *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2012;4(34):27–32 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Podvzdoshno-poyasnichnye, zadnie dlinnye krestcovo-podvzdoshnye i krestcovo-bugurnye svyazki v razlichnye vozrastnye periody: sonograficheskie i gistologicheskie сопоставления. *Meditsinskij zhurnal*. 2015;3(53):137–140 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-poyasnichnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie сопоставления. *Voennaya medicina*. 2014;4:66–69 (in Russ.).
- Mihajlov AN, Yurkovskij AM, Achinovich SL. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie сопоставления. *Izvestiya NAN Belarusi (seriya medicinskih nauk)*. 2014;4:9–13 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmeneniya krestcovo-bugurnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie параллели. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2015;3(45):33–37 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Achinovich SL. Medulloblastoma associirovannaya s fiksiruyushchim giperostozom: sluchaj iz praktiki i kratkij obzor literatury. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2012;3(33):46–51 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Distroficheskie izmeneniya podvzdoshno-poyasnichnoj, zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj i krestcovo-bugurnoj svyazok pri vtorighnom amiloidoze. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2017;2(52):102–106 (in Russ.).
- Yurkovskij AM, Achinovich SL, Nazarenko IV. Способ приготовления и окраски пленочных препаратов (фрагментов), состоящих из оформленной плотной волокнистой соединительной ткани. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2018;2(56):43–47 (in Russ.).
- World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. (WHO technical report series no. 854). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. p. 329–330.

Поступила 19.07.2018

УДК 616.12-008.64-092:616.126.4-089.844

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
И ВЫРАЖЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА**

О. Г. Шатова, Е. К. Курлянская, Т. Л. Денисевич, Ю. П. Островский

**Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь**

Цель: оценить клиническую, гемодинамическую, лабораторную эффективность и выживаемость пациентов после пластики атриовентрикулярных клапанов.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с III–IV функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA (New-York Heart Association — Functional Classification), перенесшие пластику атриовентрикулярных клапанов.

Результаты. В ходе исследования установлено, что возврат митральной регургитации после пластики митрального клапана ассоциирован с возрастом пациента, 4-й степенью и объемом митральной регургитации более 42 мл до хирургического вмешательства.

Заключение. Результаты, полученные в ходе данного исследования, позволяют сделать вывод, что хирургическая коррекция атриовентрикулярных клапанов способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов, дает возможность отсрочить выполнение трансплантации сердца и в связи с этим может рассматриваться в качестве «хирургического моста» к ортотопической трансплантации сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пластика атриовентрикулярных клапанов, возврат митральной регургитации.

**THE CLINICAL OUTCOMES AND SURVIVAL POTENTIAL OF PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE AND EXPRESSED DYSFUNCTION OF THE LEFT
VENTRICLE AFTER SURGERY OF ATRIOVENTRICULAR INSUFFICIENCY**

O. G. Shatova, A. K. Kurlianskaya, T. L. Denisevich, J. P. Ostrovskiy

**Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus**

Objective: to assess the clinical, hemodynamic, laboratory efficiency and survival potential of patients having undergone plastic repair of atrioventricular valves.

Material and methods. Patients with functional class (FC) III and IV chronic heart failure (CHF) according to NYHA (New York Heart Association — Functional Classification), who had undergone plastic repair of atrioventricular valves, were included in the study.

Results. The study has found that the return of mitral regurgitation after mitral valve repair in patients is associated with their age, 4 degree and volume of mitral regurgitation of more than 42 ml before the surgery.

Conclusion. The results obtained during the study allow to draw a conclusion that surgical reconstruction of atrioventricular valves contributes to a longer life expectancy and enhances quality of life of patients. Furthermore, it makes it possible to postpone heart transplantation and thus may be regarded as «a surgical bridge» to orthotopic heart transplantation.

Key words: chronic heart failure, plastic repair of atrioventricular valves, return of mitral regurgitation

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой сложный патофизиологический синдром, который в настоящее время является одной из актуальных медико-социальных проблем. Это обусловлено ее широкой распространенностью, постоянным ростом заболеваемости и неблагоприятным прогнозом (потеря трудоспособности, инвалидизация и смерть пациентов).

Согласно статистическим данным, в последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа случаев ХСН во всех странах мира, независимо от их экономического состояния.

Так, распространенность сердечной недостаточности среди взрослого населения как в США, так и в европейских странах составляет в среднем 1,5–2 % популяции, прогрессивно увеличиваясь с возрастом и достигая 10 % в возрастной группе 70–89 лет [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в г. Минске в 2013–2016 гг., заболеваемость ХСН ФК II–III (по NYHA) среди взрослой популяции населения столицы в течение 3 лет составила 2,1 % [2, 3].

Несмотря на использование современных методов терапии, прогрессирование сердечной

недостаточности приводит к увеличению эпизодов декомпенсации сердечной деятельности, что требует увеличения доз принимаемых препаратов. В терминальной стадии сердечной недостаточности пациенты становятся толерантными к консервативной терапии, что требует применения радикальных методов лечения, в частности, ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Однако в связи с необходимостью пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов выживаемость пациентов после ОТС лимитирована. Выживаемость в течение первого года после ОТС составляет в среднем 80 %, десятилетняя выживаемость — 50 % [4]. По результатам исследования, проведенного в РНПЦ «Кардиология» в 2017 году, годовая выживаемость после ОТС в Республике Беларусь — 84 %, 3-летняя — 78 %, 5-летняя — 74 %, 7-летняя — 67 % [5, 6.].

Потенциальными кандидатами на ОТС являются пациенты с выраженной митральной регургитацией (МР) на фоне тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца, так как МР в сочетании со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ вносит весомый вклад в прогрессирование ХСН [6]. Хирургическое устранение или уменьшение МР может предотвратить дальнейшее ухудшение функции ЛЖ и улучшить качество жизни пациентов за счет уменьшения выраженности симптомов сердечной недостаточности. Однако вопрос хирургического лечения АВ недостаточности у пациентов с серьезной дисфункцией ЛЖ в настоящее время дискуссионен, так как операционный риск может превышать ожидаемую пользу [7]. Однако, как отмечалось в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.), целесообразность реконструкции митрального клапана как метода лечения отдельных пациентов с МР II–IV степени, наступившей вследствие тяжелой левожелудочковой недостаточности при ХСН ФК III–IV, недостаточно изучена (уровень доказательности — C, класс рекомендаций — Ib) [7]. В связи с этим в настоящее время актуальной является проблема разработки критериев отбора пациентов с ХСН ФК III–IV, низкой ФВ ЛЖ и тяжелой МР на реконструкцию митрального клапана с учетом среднесрочных и отдаленных результатов хирургического лечения. Персонализированный подход при решении вопроса хирургического лечения таких пациентов значительно повысит его клиническую и экономическую эффективность.

Цель исследования

Изучить эхокардиографическую и клиническую эффективность пластики АВ клапанов у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–

30 % и выживаемость в отдаленном периоде после хирургического лечения.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с ХСН ФК III–IV функциональным классом по NYHA (New-York Heart Association — Functional Classification), перенесшие пластику атриовентрикулярных клапанов в РНПЦ «Кардиология» в период с 2012 по 2017 гг. (n = 149). Количество мужчин в выборке — 140 (94 %), женщин — 9 (6 %).

Всем пациентам выполнялась операция, которая включала срединную стернотомию в условиях нормотермического искусственного кровообращения с антеградной кардиopleгией. Коррекцию митральной недостаточности осуществляли пластикой митрального клапана на опорном кольце. Трикуспидальный клапан оперировали по ДеВега. Кроме этого выполняли сегментарную резекцию стенки ЛЖ и пликацию папиллярных мышц. Изолированная пластика митрального клапана выполнена 33 пациентам (22 %), реконструкция митрального и трикуспидального клапанов — 116 пациентам (78 %).

Для сравнительной оценки выживаемости в исследование включены 50 пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 %, находящихся на медикаментозной терапии, сопоставимых с пациентами после пластики митрального клапана по возрасту, полу и клинико-функциональному статусу.

Пациентам, включенным в исследование, до, непосредственно после операции и через 3, 6, 12 месяцев после хирургического лечения выполнены трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторные исследования с определением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, проведена оценка качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью».

Эффективность пластики атриовентрикулярных клапанов оценивали с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Определяли следующие параметры ЭхоКГ: степень регургитации митрального и трикуспидального (ТР) клапанов, объем митральной регургитации (VMR), передне-задний размер левого предсердия (ЛП), поперечный размер левого предсердия (ЛП1), продольный размер левого предсердия (ЛП2), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), поперечный размер правого предсердия (ПП1), продольный размер правого предсердия (ПП2), поперечный размер правого желудочка (ПЖ1), продольный размер правого

желудочка (ПЖ2), давление в легочной артерии (ДЛА).

Для контроля индивидуальных изменений количественных показателей после оперативного лечения вычисляли базисные индексы динамики и цепной индекс динамики [8]. Базисный индекс динамики (БИД) — отношение значения показателя через 3 или 6 месяцев после операции к значению до операции (базисному), выраженное в процентах. Цепной индекс динамики (ЦИД) — отношение значения показателя через 6 месяцев после операции к значению предыдущего временного периода (3 месяца после операции), выраженное в процентах.

Конечными точками исследования считали летальный исход, постановку в лист ожидания трансплантации сердца, выполнение ОТС, промежуточная точка исследования — возвратная регургитация после хирургической коррекции митральной недостаточности.

Для статистической обработки результатов применяли непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде Me (LQ; UQ): Me — медиана, LQ — 25 перцентиль, UQ — 75 перцентиль. Сравнение независимых групп выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Достоверность попарно связанных значений (динамики показателей) оценивали при помощи парного T-критерия Вилкоксона. Номинальные данные представлены в виде абсолютной (n) и относительной (p) частот. Сравнение групп по бинарному признаку выполняли с использованием точного двустороннего F-критерия Фишера.

Оценку прогностической значимости и определения пороговых значений (cut-off) показателей проводили с помощью ROC-анализа с построением характеристических кривых. Для этого использовали массив точек «Чувствительность-Специфичность». Для каждого заданного с определенным шагом значения порога отсека рассчитывали чувствительность (Se) и специфичность (Sp) и строили ROC-кривую. Индикатором информативности переменной служила площадь под ROC-кривой (AUC — area under curve). Критерием определения точки разделения являлось минимальное абсолютное значение разницы между Se и Sp ($|Se - Sp|$), то есть оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью, когда $Se \approx Sp$. Значение порога разделения выверялось из условия, чтобы Se и Sp были $\geq 80\%$. Для cut-off вычисляли стандартную ошибку (SE) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ).

Анализ наступления события (АНС) (событие — конечная точка исследования) проводили методом множительных оценок Каплана-Мейера [9]. Для функции АНС рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Сравни-

тельную оценку вероятности наступления события выполняли с применением логрангового критерия.

Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. При множественных парных сравнениях применяли значение уровня значимости, скорректированное при помощи поправки Бонферрони

Результаты

В целом по выборке прооперированных пациентов снижение значений степени митральной регургитации в 1–3-и сутки после пластики митрального клапана наблюдалось у 143 человек (96 %). Остаточная регургитация ≥ 2 -й степени в ближайшем послеоперационном периоде выявлена у 25 (17 %) пациентов. Дооперационная МР снизилась с выраженной до 2-й степени у 19 (13 %) пациентов, до 1-й степени — у 103 человек (69 %). У 21 пациента (14 %) в данный период обследования митральная регургитация отсутствовала.

У лиц с резидуальной регургитацией на митральном клапане отмечено достоверное по сравнению с остальными 124 пациентами увеличение объемных показателей ЛЖ сердца через 12 месяцев после пластики митрального клапана, что подтверждают значения индексов динамики КСО ЛЖ и КДО ЛЖ: ИД (КСО ЛЖ) — 110 (98; 117) и 88 (67; 90) % соответственно ($p = 0,039$); ИД(КДО ЛЖ) — 105 (93; 113) и 88 (76; 105) % соответственно ($p = 0,047$). При отсутствии остаточной регургитации наблюдалось достоверное уменьшение значений планиметрических показателей левого желудочка (ЛЖ) к 6 месяцу после хирургического лечения: КДР — с 72 (67; 78) до 66 (62; 75) мм ($p = 0,002$), КСР — с 62 (57; 67) до 57 (50; 60) мм ($p = 0,014$). За указанный период наблюдения отмечено также статистически значимое снижение размеров ЛП, ПЖ2, ФВ ЛЖ и ДЛА: ЛП — с 51 (47; 55) до 48 (46; 53) мм ($p = 0,049$); ПЖ2 — с 80 (75; 86) до 77 (70; 80) мм ($p = 0,038$); ФВ ЛЖ — с 28 (25; 29) до 33 (32; 35) % ($p = 0,050$); ДЛА — с 48 (40; 56) до 38 (30; 44) мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Медианные значения концентрации NT-proBNP и СРБ после пластики атриовентрикулярных клапанов представлены в таблице 1. Не наблюдалось достоверных изменений уровня биомаркеров при контрольном обследовании через 6 месяцев после операции ($p > 0,05$). Отмечена лишь тенденция к снижению концентрации NT-proBNP ($p = 0,087$).

В течение 6 месяцев после операции у всех пациентов увеличилась пройденная дистанция по результатам теста 6-минутной ходьбы (с 227 (185; 290) до 328 (196; 310) м, $p < 0,041$) и значительно улучшилось качество

жизни, что подтверждало уменьшение количества баллов по Миннесотскому опроснику (с 64 (51; 75) до 39 (22; 48) баллов, $p = 0,038$).

Сравнительный анализ наступления события (конечной точки) после хирургической коррекции митральной недостаточности и на фоне медикаментозной терапии показал, что

после пластики митрального клапана значительно увеличивалась медиана функции АНС: 27 (18; 35) месяцев по сравнению с 4 (2; 10) месяцами у лиц, которым оперативное лечение по коррекции недостаточности атриовентрикулярных клапанов не проводилось ($p < 0,001$) (рисунок 1).

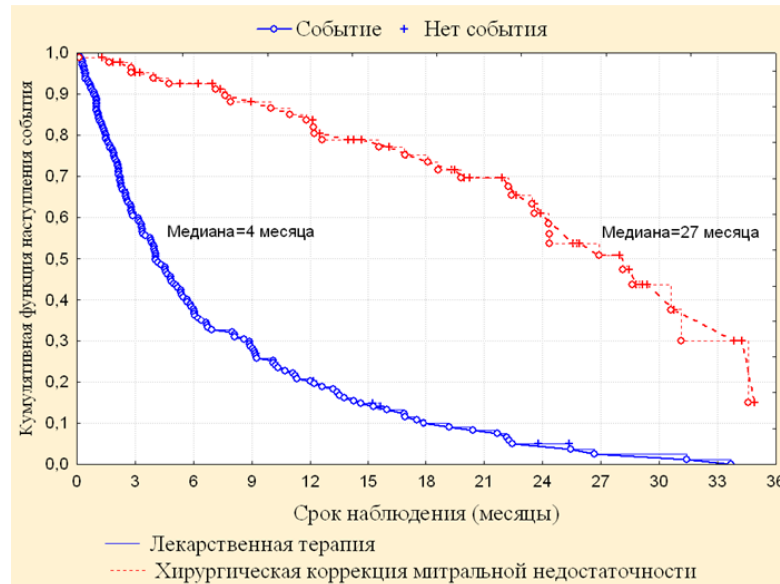


Рисунок 1 — Кумулятивная функция наступления события (постановка в лист ожидания, ОТС, летальный исход) у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % в течение 3 лет после хирургической коррекции митральной недостаточности

Таким образом, хирургическая коррекция митральной недостаточности у пациентов с тяжелой ХСН и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ сердца способствует не только стабилизации внутрисердечной гемодинамики, улучшению клинико-функционального статуса и качества жизни, но и значительно увеличивает общую продолжительность жизни пациента и продолжительность жизни, свободной от трансплантации сердца.

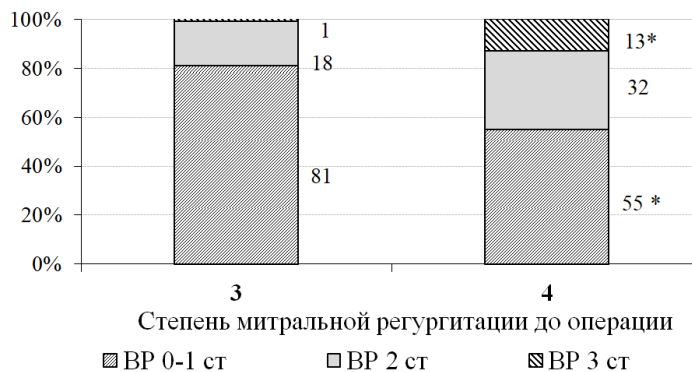
Тем не менее на протяжении 6 месяцев наблюдения после хирургического лечения у 35 пациентов наблюдался возврат митральной регургитации (ВР) ≥ 2 -й степени, что составило 28 % от всего числа лиц с отсутствием резидуальной регургитации непосредственно после операции. Для последующего анализа данных пациенты были распределены в две группы по наличию или отсутствию ВР митрального клапана: группа 1 — лица с ВР ≥ 2 -й степени ($n = 35$), группа 2 — пациенты с митральной регургитацией 0–1-й степени ($n = 89$).

Не получено статистически значимых различий групп 1 и 2 по дооперационным значениям размеров камер сердца, КДО, КСО, ФВ ЛЖ, теста 6-минутной ходьбы и лабораторным биомаркерам ($p > 0,050$). Однако пациенты группы 1 были старше по возрасту (64 (53; 69)

года по сравнению с 57 (53; 60 годами в группе 2, $p = 0,049$), имели более высокие исходные значения степени митральной регургитации (4-я (3; 4) по сравнению с 3-й (3; 4) в группе 2, $p = 0,034$) и объема митральной регургитации (32 (29; 36) мл по сравнению с 42 (38; 52) мл в группе 2, $p = 0,006$).

До операции 3-я степень митральной регургитации имели 80 человек, 4-ю степень — 44 пациента. Распределение пациентов с исходной 3-й и 4-й степенью регургитации по наличию и выраженности ОР показано на рисунке 2. Как следует из представленной диаграммы, ВР отсутствовала у 81 % лиц с исходной МР 3-й степени и лишь у 55 % пациентов с дооперационной МР 4-й степени ($p < 0,001$). Группы были сопоставимы по доле случаев ВР 2-й степени ($p = 0,063$). У пациентов с исходной МР 4-й степени выявлена также более высокая частота ВР 3-й степени: 13 % случаев по сравнению с 1 % среди лиц с МР 3-й степени ($p = 0,001$).

Оценку информативности дооперационного показателя VMR в прогнозировании ВР после хирургической коррекции митральной недостаточности у исследуемых пациентов выполняли с помощью ROC-анализа. Полученная ROC-кривая и ее количественные характеристики представлены на рисунке 3.



* — Достоверны различия с пациентами с 3-й степенью МР до операции ($p < 0,050$)

Рисунок 2 — Частота случаев возврата митральной регургитации через 6 месяцев после хирургической коррекции атриовентрикулярной недостаточности у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 %

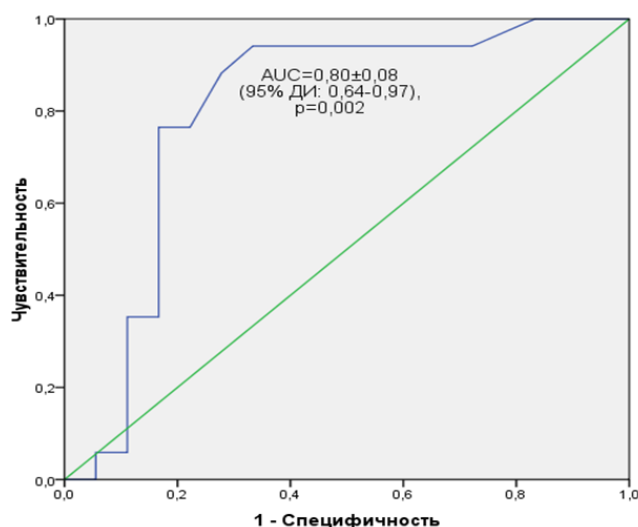
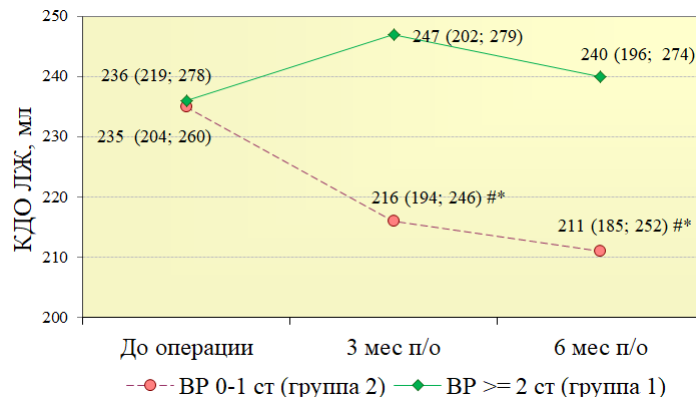


Рисунок 3 — ROC-кривая классификации пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % с наличием и отсутствием возвратной регургитации после хирургической коррекции атриовентрикулярной недостаточности по исходному объему митральной регургитации

В соответствии с экспертной шкалой для AUC показатель VMР продемонстрировал очень хорошее качество прогнозирования возврата регургитации в течение 6 месяцев после хирургического лечения порока митрального клапана: $0,80 \pm 0,08$ (95 % ДИ: 0,64–0,97). Вычисленное оптимальное пороговое значение объема митральной регургитации для разделения пациентов с наличием и отсутствием ВР — 42 мл (чувствительность — 80 %, специфичность — 83 %). То есть пациенты с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % при дооперационном значении VMР > 42 мл имеют высокую вероятность возврата регургитации в течение 6 месяцев после пластики митрального клапана.

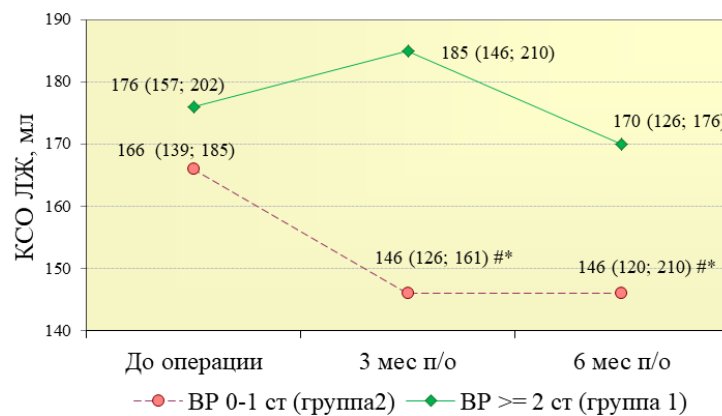
Хирургическая коррекция митральной недостаточности в первую очередь направлена на устранение или уменьшение объемной перегрузки, что впоследствии приводит к обратному ремоделированию левых камер сердца и улучшению клинических результатов. Обрат-

ное ремоделирование ЛП и ЛЖ — результат удачной пластической коррекции митрального клапана. Известно, что сохраняющаяся МР вследствие продолжающейся объемной перегрузки левых отделов сердца приводит к прогрессированию их дилатации и дальнейшему увеличению митральной регургитации [10]. Это способствует нарастанию левожелудочковой недостаточности, что прогностически неблагоприятно для такой тяжелой категории пациентов. В проведенном исследовании у пациентов с отсутствием ВР обратное ремоделирование левых отделов сердца после хирургической коррекции митральной недостаточности наблюдалось уже к 3-му месяцу после операции с сохранением достигнутого эффекта к 6-му месяцу наблюдения, о чем свидетельствовало снижение объемных показателей ЛЖ (рисунки 4–5). Так, через 6 месяцев медианные значения КДО и КСО ЛЖ в группе 2 снизились, соответственно, на 10 ($p = 0,006$) и на 12 % ($p = 0,003$).



— Достоверно по сравнению с данными до операции ($p \leq 0,017$)
 * — достоверны различия с группой 1 ($p \leq 0,050$)

Рисунок 4 — Динамика КДО ЛЖ у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % в зависимости от наличия VR после пластики митрального клапана

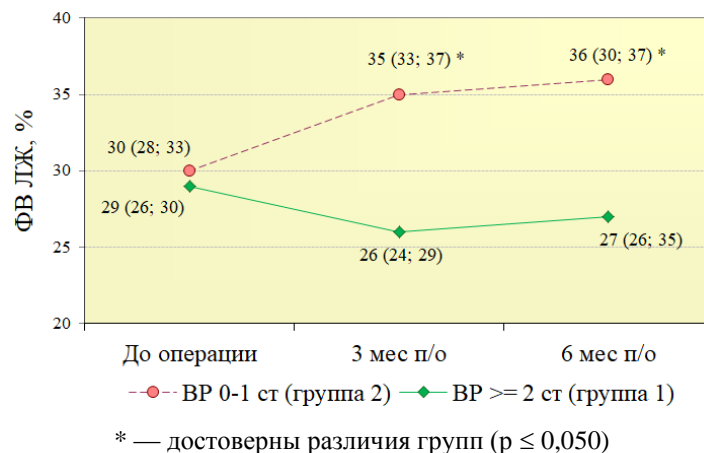


— Достоверно по сравнению с данными до операции ($p \leq 0,017$)
 * — достоверны различия с группой 1 ($p \leq 0,050$)

Рисунок 5 — Динамика КСО ЛЖ у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % в зависимости от наличия VR после пластики митрального клапана

Следствием положительной динамики объемов ЛЖ стало улучшение сократительной способности ЛЖ (рисунок 6). В группе 2 наблюдалась тенденция к увеличению медианы ФВ ЛЖ на 5 % к 3-му месяцу ($p = 0,041$) и

на 6 % — к 6-му месяцу ($p = 0,037$) после операции. В группе 1 не отмечено клинически и статистически значимых изменений ФВ ЛЖ в течение 6 месяцев после пластики митрального клапана.



* — достоверны различия групп ($p \leq 0,050$)

Рисунок 6 — Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % в зависимости от наличия VR после пластики митрального клапана

Аналогичная динамика после хирургической коррекции митральной недостаточности выявлена и при анализе размеров предсердий сердца. Через 6 месяцев после оперативного лечения в группе 2 достоверно уменьшались поперечные размеры ЛП и ПП: ЛПП — с 51 (48; 56) до 48 (45; 49) мм ($p = 0,003$), ППП — с 48 (43; 51) до 43 (44; 51) мм ($p = 0,033$). В группе 1 не получено статистически значимых изменений данных показателей: до и через 6 месяцев после операции медианы ЛПП — 52 (49; 58) и 50 (48; 52) мм соответственно ($p = 0,100$), медианы ППП — 48 (43; 51) мм и 47 (48; 53) мм соответственно ($p = 0,629$). Через 3 и 6 месяцев после операции в группе 2 медианные значения КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были достоверно ниже ($p = 0,002$ и $p = 0,009$

соответственно), а ФВ ЛЖ — выше ($p = 0,011$ и $p = 0,016$ соответственно), чем в группе 1.

Данные динамики абсолютных значений параметров внутрисердечной гемодинамики подтверждаются результатами сравнительной оценки индивидуальных индексов динамики данных показателей. У пациентов с ВР, в отличие от лиц без ВР, не наблюдалось обратного ремоделирования левых отделов сердца и улучшения функции ЛЖ сердца через 6 месяцев после оперативного лечения митральной недостаточности (рисунок 7). Группы исследования достоверно различались по базовым индексам динамики передне-заднего размера ЛП ($p = 0,020$), КДО ЛЖ ($p = 0,017$), КСО ЛЖ ($p = 0,032$) и ФВ ЛЖ ($p = 0,049$).

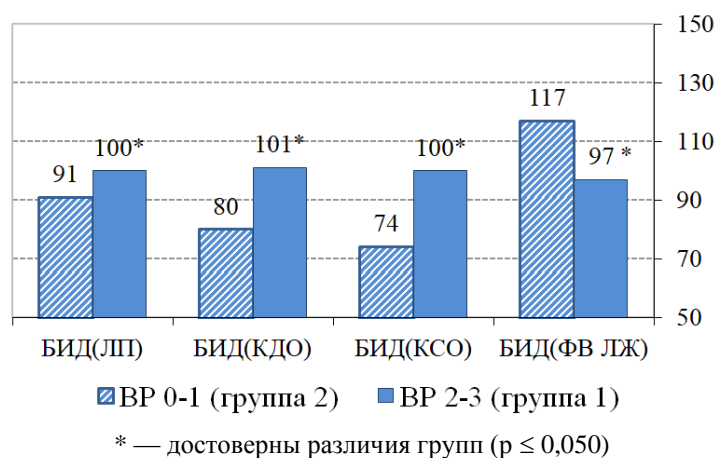


Рисунок 7 — Показатели динамики (через 6 месяцев после операции) параметров левых отделов сердца у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % с наличием и отсутствием возврата митральной регургитации после хирургической коррекции атриовентрикулярной недостаточности

Медианные значения ЦИД свидетельствуют о том, что в группе 1 на фоне отсутствия обратного ремоделирования миокарда левых отделов после 3 месяцев от выполнения пластики митрального клапана наблюдалось

статистически значимое увеличение размеров правого предсердия и правого желудочка сердца, а в группе 2 значения параметров правых камер сердца не претерпевали существенных изменений (рисунок 8).

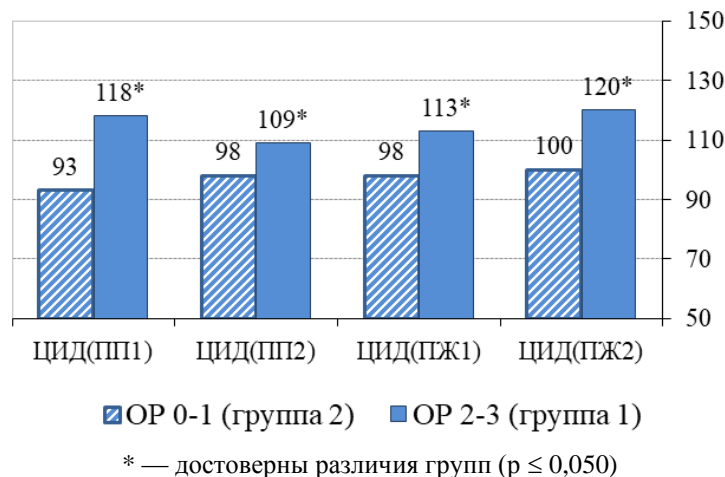


Рисунок 8 — Показатели динамики (с 3 до 6 месяцев после операции) параметров правых отделов сердца у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % с наличием и отсутствием возврата митральной регургитации после хирургической коррекции атриовентрикулярной недостаточности

Выявлены межгрупповые различия по медианным значениям ЦИД поперечных размеров правого предсердия ($p = 0,025$) и правого желудочка ($p = 0,020$), а также по медианам продольных размеров правого предсердия ($p = 0,025$) и правого желудочка ($p = 0,048$).

Все прооперированные пациенты продемонстрировали положительную динамику результатов теста 6-минутной ходьбы после коррекции митральной недостаточности (ри-

сунок 9). Однако в группе 2 увеличение пройденной дистанции фиксировалось уже через 3 месяца после хирургического вмешательства (с 295 (270; 310) до 420 (400; 550) м, $p = 0,018$), в группе 1 — к 6 месяцу наблюдения (с 300 (240; 325) до 410 (350; 480) м, $p = 0,033$). Через 6 месяцев после оперативного лечения группы исследования не различались по медианным значениям теста 6-минутной ходьбы ($p = 0,523$).

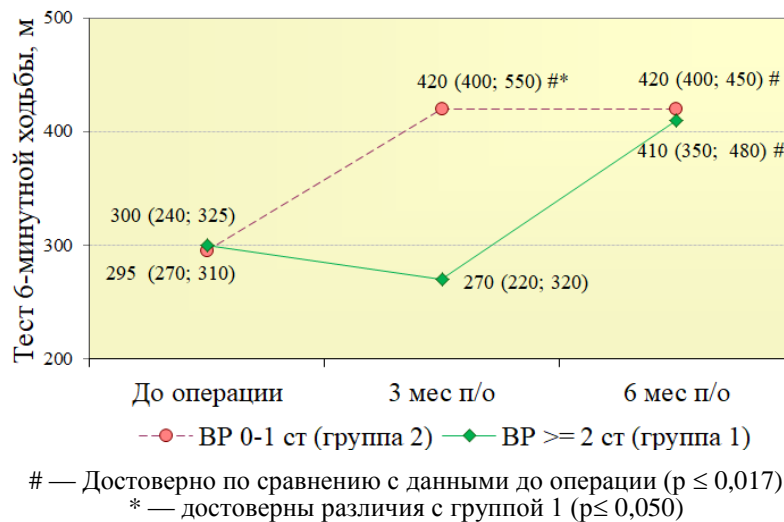


Рисунок 9 — Динамика значений теста 6-минутной ходьбы у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % в зависимости от наличия ВР после пластики митрального клапана

Известно, что при длительном сохранении выраженной митральной регургитации после хирургической коррекции, несмотря на увеличение пройденной дистанции в соответствии с тестом 6-минутной ходьбы и улучшение качества жизни, изменения геометрии и функции левых отделов сердца могут стать необратимыми [11]. Следствием прогрессирования ремоделирования левых и правых отделов сердца является снижение показателей выживаемости пациентов. В данном исследовании в течение 24 месяцев после пластики митрального клапана неблагоприятные клинические исходы (трансплантация сердца, смерть пациента) чаще регистрировались среди пациентов с ВР после операции (35 % случаев по сравнению с 10 % у лиц с отсутствием ВР, $p = 0,002$). При этом срок неблагоприятного исхода не зависел от наличия ВР. Частота и время достижения конечных точек исследования не были связаны и со степенью ВР.

Выводы

Хирургическая коррекция атриовентрикулярной недостаточности у лиц с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов, позволяет отсрочить выполнение трансплантации сердца ОТС.

Снижение общей выживаемости и выживаемости, свободной от трансплантации сердца, у пациентов с тяжелой ХСН и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ сердца в течение 24 месяцев после устранения митральной недостаточности связано с развитием возвратной митральной регургитации в течение 6 месяцев после оперативного лечения (28 % случаев).

Возврат митральной регургитации после пластики митрального клапана у пациентов с ХСН ФК III–IV и ФВ ЛЖ 20–30 % ассоциирован с возрастом пациента, 4-й степенью и объемом митральной регургитации более 42 мл до хирургического вмешательства.

Развитие возвратной регургитации сопровождается динамическим увеличением размеров правых камер на фоне отсутствия обратного ремоделирования левых отделов сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Но КК, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. The Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
2. Зотова ОВ, Курлянская ЕК, Ревтович ОП, Денисевич ТЛ. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Минске. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2015;(3):С182-86.
3. Курлянская ЕК. Распространенность, заболеваемость и прогрессирование хронической сердечной недостаточности по результатам выборочного комбинированного аналитического эпидемиологического исследования взрослой популяции г. Минска. *Кардиология в Беларуси.* 2017; 9(6):1108-15.

4. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, Bresson J, Gjertson D, Kobashigawa JA. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: P. 49–59.
5. Курлянская ЕК, Островский ЮП, Рачок ЛВ, Шумовец ВВ, Денисевич ТЛ, Троянова-Щуцкая ТА, Крачак ДИ, Шатова ОГ. Отдаленные результаты после ортотопической трансплантации сердца *Кардиология в Беларуси.* 2017;9(3):492-97.
6. Островский ЮП. Сердечная недостаточность. Минск, РБ: Беларуская навука; 2016. 503 с.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM. 3rd Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2): 252-289.
8. Горемыкина ТК Общая теория статистики: учеб. пособие. 2-е изд., стереотип. Москва, РФ: МГИУ; 2007. 144 с.
9. Бурдяк АЯ. Применение анализа «Анализ наступления события (Eventhistoryanalysis)» с помощью пакета SPSS» *SPERO. Социальная политика: экспертиза, рекомендации, обзоры.* 2007;(6):189-202.
10. Дземешкевич СЛ, Стивенсон ЛУ. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2000. 156с
11. Starling MR. Effects of valve surgery on left ventricular function in patients with long-term mitral regurgitation. *Circulation.* 1995;92: 811-18.
- gorode Minske. *Evrazijskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2015.(3): 182-86. (in Russ.)
3. Kurlianskaya AK, Ostrovskiy JP, Rachok LV, Shymovec VV, Denisevich TL, Troyanova TA, Krachak DI, Shatova OG. Otdalennue resyl'taty posle ortotopicheskoy transplantacii serdca. *Kardiologia v Belarusi.* 2017;9(3):492-97. (in Russ.)
4. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, Bresson J, Gjertson D, Kobashigawa JA. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125: 49-59.
5. Bir VJ, Ramos TL, Danovich GV. Evaluation of living renal donors-a current practice of UNOS transplant centers. *Transplantation.* 1995;60: 322-27.
6. Ponikowski P, Voors A, Anker DS, Bueno H, Cleland GF, Coats JS, Falk V, González-Juanatey JR. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2016;29:2388-2442
7. Barth E, Durand M, Heylbroeck C, Rossi Blancher M. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation. *Clin Transplant.* 2012; 26 (3): 484-88.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM. 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2): 252-89.
9. Goremykina TK. Obshay teoriy statistiki. Moskva, RF: MGIU;2007. 144 p. (in Russ.)
10. Byrdyak AY. Primenenie analiza «Analiz nastypneniya sobytiya(Eventhistoryanalysis) s pomosh'yu paketa SPSS». *SPERO. Social'naya politika:ekspertiza, rekomendacii, obzory.* 2007; 6:189-202. (in Russ.)
11. Dzemeshevikich SL, Stivenson LU. Bolezni mitral'nogo klapan. Fynkciya, diagnostika, lechenie. Moskva, RF:GEOTAR-Media; 2015. 362. (in Russ.)

REFERENCES

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. The Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
2. Zotova OV, Denisevich TL, Kurlianskaya AK, Revtovich OP. Epidemiologya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v

- gorode Minske. *Evrazijskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2015.(3): 182-86. (in Russ.)
3. Kurlianskaya AK, Ostrovskiy JP, Rachok LV, Shymovec VV, Denisevich TL, Troyanova TA, Krachak DI, Shatova OG. Otdalennue resyl'taty posle ortotopicheskoy transplantacii serdca. *Kardiologia v Belarusi.* 2017;9(3):492-97. (in Russ.)
4. Laks H, Marelli D, Fonarow GC, Hamilton MA, Ardehali A, Moriguchi JD, Bresson J, Gjertson D, Kobashigawa JA. Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125: 49-59.
5. Bir VJ, Ramos TL, Danovich GV. Evaluation of living renal donors-a current practice of UNOS transplant centers. *Transplantation.* 1995;60: 322-27.
6. Ponikowski P, Voors A, Anker DS, Bueno H, Cleland GF, Coats JS, Falk V, González-Juanatey JR. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2016;29:2388-2442
7. Barth E, Durand M, Heylbroeck C, Rossi Blancher M. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation. *Clin Transplant.* 2012; 26 (3): 484-88.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM. 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2): 252-89.
9. Goremykina TK. Obshay teoriy statistiki. Moskva, RF: MGIU;2007. 144 p. (in Russ.)
10. Byrdyak AY. Primenenie analiza «Analiz nastypneniya sobytiya(Eventhistoryanalysis) s pomosh'yu paketa SPSS». *SPERO. Social'naya politika:ekspertiza, rekomendacii, obzory.* 2007; 6:189-202. (in Russ.)
11. Dzemeshevikich SL, Stivenson LU. Bolezni mitral'nogo klapan. Fynkciya, diagnostika, lechenie. Moskva, RF:GEOTAR-Media; 2015. 362. (in Russ.)

Поступила 30.07.2018

УДК 618.396(476)(520)

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ:
ПАРАЛЛЕЛИ МЕЖДУ РЕСПУБЛИКОЙ БЕЛАРУСЬ И ЯПОНИЕЙ**

И. А. Корбут¹, Т. Н. Захаренкова¹, Томохико Накамура², Такехико Хирома²

**¹Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь**

²Детская больница префектуры Нагано, Япония

Цель: исследовать особенности преждевременных родов и состояние здоровья белорусских и японских недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка особенностей преждевременных родов и состояния недоношенных новорожденных, родившихся на сроках 189–252 дня гестации в родильном отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (n = 50) и детской больницы префектуры Нагано (Япония) (n = 50).

Результаты. У белорусок по сравнению с японками преждевременные роды происходят в более молодом возрасте (p = 0,02) при более высоком паритете беременности (p = 0,004) и значительно чаще начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек (60 % против 32 %, p = 0,009). Японские недоношенные новорожденные чаще, чем белорусские имеют низкий вес к сроку гестации (50 % против 10 %, p < 0,0001), но несмотря на большее количество рожденных в состоянии тяжелой асфиксии, к пятой минуте жизни имеют более высокую оценку по шкале Апгар ($Z_t = -3,9$, p < 0,001) и лучшие показатели газового состава крови ($Z_t = -2,9$, p = 0,004). У недоношенных новорожденных в РБ перинатальный период чаще осложняется внутриутробной инфекцией (74 % против 8 %, p < 0,0001) и респираторным дистресс-синдромом (88 % против 38 %, p < 0,0001).

Заключение. Преждевременные роды имеют географические особенности, что обусловлено социально-медицинскими и конституциональными факторами.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенность, внутриутробная инфекция.

**PERINATAL ASPECTS OF PRETERM BIRTH:
PARALLELS BETWEEN BELARUS AND JAPAN***I. A. Korbut¹, T. N. Zakharenkova¹, Tomohiko Nakamura², Takehiko Hiroma²*¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus²Nagano Prefectural Children's Hospital, Japan

Objective: to investigate the features of preterm birth and state of health of Belarusian and Japanese premature newborns.

Material and methods. We have performed a comparative evaluation of the characteristics of preterm birth and condition of premature newborns born at the gestational age of 189–252 days in the maternity wards of Gomel Regional Clinical Hospital (n = 50) and Nagano Prefectural Children's Hospital (n = 50).

Results. Preterm birth is observed in Belarusian women at a younger age ($p = 0.02$) at a higher parity of pregnancy ($p = 0.004$) and significantly more often begins with premature rupture of the membranes (60 % vs 32 %, $p = 0.009$). Japanese premature newborns have low gestational weight (50 % vs 10 %, $p < 0.0001$) more often than Belarusian ones, but despite the greater number of newborns born at the state of severe asphyxia, they have a higher Apgar score ($Z_t = -3.9$, $p < 0.001$) and better indices of blood gas ($Z_t = -2.9$, $p = 0.004$) by the fifth minute of life. The perinatal period in preterm newborns in Belarus is more often complicated by intrauterine infection (74 % vs. 8 %, $p < 0.0001$) and respiratory distress syndrome (88 % vs. 38 %, $p < 0.0001$).

Conclusion. Premature births have geographical features, which is due to sociomedical and constitutional factors.

Key words: preterm birth, prematurity, congenital infection.

Введение

Согласно докладу ООН «Рожденные слишком рано» (2012), около 10 % детей в мире рождается преждевременно, что составляет примерно 15 миллионов ежегодно [1]. При этом наблюдается увеличение частоты преждевременных родов, что представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [2, 3]. Более 1 миллиона детей умирают ежегодно от осложнений, связанных с преждевременными родами, в том числе инфекционных [4]. Достаточно большое количество детей становится инвалидами, включая тех, у кого проблемы со зрением, слухом и обучением [5].

В развитых странах мира показатели выживаемости для детей, рожденных в сроке гестации до 28 недель, составляют 90 %, в то время как в развивающихся странах — около 10 %. В ряде исследований установлено, что африканские и южноазиатские дети по сравнению с белыми европейцами имеют значительно меньшую продолжительность гестации и большую частоту преждевременных родов [6, 7]. В то же время при сроках беременности менее 37 недель у этих новорожденных ниже риск респираторного дистресс-синдрома, а процент выживаемости у африканских детей выше, чем у европейских. Этот паттерн сохраняется даже при нивелировании социально-экономических факторов [8].

Цель работы

Исследовать состояние здоровья белорусских и японских недоношенных новорожденных.

Материалы и методы

Была проведена сравнительная оценка сплошной выборки, включающей по 50 недоношенных новорожденных, родившихся на сроках 189–252 дня гестации в родильном отделении

учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ, n = 50) и детской больницы префектуры Нагано (Япония) (ДБПН, n = 50) за период с мая 2013 г. по апрель 2014 г. Был проведен анализ осложнений беременности и перинатального периодов, срока досрочных родов, антропометрических показателей новорожденных, уровня гемоглобина и лейкоцитов в крови матери и ребенка, результатов бактериологического исследования. Многоплодная беременность была критерием исключения из исследования. Статистический анализ проводили с помощью MedCalc 12.1.4.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Методом Колмогорова-Смирнова определяли нормальность распределения исследуемых показателей, методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента — долю (P%) изучаемого признака и стандартную ошибку доли ($S_p\%$). Количественные показатели представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей (Me; 25-й; 75-й), использовали критерий χ^2 для оценки значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах и критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса (Z_t) — для сравнения в независимых группах. Взаимоотношения между исследуемыми признаками оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Статистически значимой признавали 95 % вероятность различий ($P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Нами проведен анализ частоты преждевременных родов в У «ГОКБ», выполняющего роль перинатального центра III уровня для Гомельской области, и в детской больнице префектуры Нагано (Япония), выполняющей роль перинатального центра III уровня для префектуры Нагано, в период 2009–2013 гг. (таблица 1).

Таблица 1 — Частота преждевременных родов в перинатальных центрах III уровня Республики Беларусь и Японии (n, P ± Sp %)

Год	УГОКБ		ДБПН	
	общее число родов	преждевременные роды	общее число родов	преждевременные роды
2013	1800	99 (5,5 ± 0,5 %)	410	116 (28,3 ± 2,3 %)
2012	1800	87 (4,8 ± 0,5 %)	399	116 (29,1 ± 2,3 %)
2011	1960	89 (4,5 ± 0,5 %)	420	142 (33,8 ± 2,3 %)
2010	1370	60 (4,4 ± 0,6 %)	340	132 (38,8 ± 2,6 %)
2009	1130	55 (4,9 ± 0,6 %)	320	107 (33,4 ± 2,6 %)

Как видно из данных таблицы 1, ДБПН является более специализированным центром для приема ПР, о чем свидетельствует частота досрочных родов в структуре родоразрешений этого учреждения. Стоит отметить особенности распространенности преждевременных родов в Республике Беларусь и Японии. Если в нашей стране процент преждевременных родов стабильно низкий, последние 10 лет составляет около 4 % (4,1–3,9 %), то в Японии отмечается рост преждевременных родов за 30 лет с 3,71 до 4,77 %.

Для оценки возможных факторов риска досрочного начала родовой деятельности проведен анализ возраста, паритета беременности и родов, особенностей течения настоящей беременности у 50 белорусских и 50 японских женщин, беременность у которых завершилась преждевременными родами. Возраст белорусок на момент родов составил 28 (26; 34) лет и был значимо меньше, чем у обследованных японок — 34 (28; 37) года, $Z = -2,3$, $p = 0,02$. При этом, несмотря на более молодой возраст, паритет беременностей был выше у наших соотечественниц (таблица 2).

Таблица 2 — Паритет и исход беременностей у пациенток с преждевременными родами (n, P ± Sp %)

Показатели	УГОКБ (n = 50)	ДБПН (n = 50)	Уровень значимости
Беременность по счету:			
1	11 (22,0 ± 5,9 %)	26 (52,0 ± 7,1 %)	$\chi^2 = 2,9$, $p = 0,004$
2	15 (30,0 ± 6,5 %)	15 (30,0 ± 6,5 %)	
3 и последующие	24 (48,0 ± 7,1 %)	9 (18,0 ± 5,4 %)	$p > 0,05$ $\chi^2 = 3,0$, $p = 0,003$
Роды по счету:			
1	36 (72,0 ± 7,4 %)	29 (58,0 ± 7,0 %)	$p > 0,05$
2	12 (24,0 ± 6,0 %)	14 (28,0 ± 6,4 %)	
3 и последующие	2 (4,0 ± 2,8 %)	7 (14,0 ± 4,9 %)	$p > 0,05$
Медицинский аборт в анамнезе, всего	39 (78,0 ± 5,9 %)	6 (12,0 ± 4,6 %)	$\chi^2 = 41,4$, $p < 0,0001$
1	18 (36,0 ± 6,8 %)	5 (10,0 ± 4,2 %)	$\chi^2 = 8,1$, $p = 0,004$
2	12 (24,0 ± 6,0 %)	1 (2,0 ± 2,0 %)	
3 и более	9 (18,0 ± 5,4 %)	0	$\chi^2 = 8,8$, $p = 0,003$ $\chi^2 = 7,8$, $p = 0,005$

Как видно из данных таблицы 2, у белорусских женщин по сравнению с японскими преждевременные роды значимо реже были при 1-й беременности и значимо чаще при 3-й и последующих ($p < 0,005$). Медицинские аборты по желанию, предшествующие наступлению настоящей беременности, чаще выполняли наши соотечественницы — в 78 % случаев против 12 % ($p < 0,0001$), причем примерно с одинаковой частотой они прерывали как 1-ю, так и последующие беременности. Только у обследованных белорусок в анамнезе было 3 и более медицинских аборта (18 % случаев).

Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания почти у половины обследованных белорусок и японок — у 21 (42,0 ± 7,0 %) и 27 (54,0 ± 7,1 %) женщин соответственно. Такое осложнение периода гестации, как умеренная преэклампсия была диагностирована у 11

(22,0 ± 5,9 %) и 7 (14,0 ± 4,9 %) пациенток соответственно. Вагинит отягощал течение беременности у 28 (56,0 ± 7,0 %) белорусок и у 22 (44,0 ± 7,0 %) японок.

У 30 (60,0 ± 6,9 %) европейек и у 16 (32,0 ± 6,6 %) пациенток азиатской расы наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,009$. Неблагоприятным предсказательным значением в отношении преждевременного разрыва плодных оболочек обладали сочетание вагинита и высокого паритета родов ($p = 0,04$).

Профилактика РДС дексаметазоном в антенатальном периоде была проведена у 25 (50,0 ± 7,1 %) белорусок и у 11 (22,0 ± 5,9 %) обследованных японок ($\chi^2 = 7,3$, $p = 0,007$). Родоразрешение путем операции кесарева сечения было выполнено у примерно одинакового количества пациенток — у 29 (58,0 ± 7,0 %) и 25 (50,0 ± 7,1 %) соответственно.

Распределение новорожденных по полу было одинаковым в обеих группах: мальчиков 27 (54,0 ± 7,1 %) и 26 (52,0 ± 7,1 %), девочек —

23 (46,0 ± 7,1 %) и 24 (48,0 ± 7,1 %) соответственно. Показатели массы новорожденных представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Масса недоношенных детей в зависимости от срока гестации (Ме; 25–75 %) в исследуемых учреждениях; при n<5 представлены все значения

Срок гестации, дни	УГОКБ	ДБПН
246–252, n = 14	2530 (2403; 2808)	2120 (2042; 2755)
239–245, n = 6	2268 (2021; 2500)	2112 (1915; 2236)
232–238, n = 9	2030 (1900; 2180)	1794 (1612; 2242)
225–231, n = 3	1720; 1880; 2630	1597; 1603; 1753
218–224, n = 5	1450 (1450; 1800)	1737 (1654; 1814)
211–217, n = 5	1480 (1200; 1540)	1324 (1320; 1364)
204–210, n = 3	1190; 1350; 1400	1185; 1244; 1394
197–203, n = 4	1134; 1220; 1320; 1340	534; 1045; 1075; 1207 *
189–196, n = 1	1090	955
Средняя, n = 50	2015 (1450; 2470)	1790 (1394; 2124)

* Значимые различия по сравнению с белорусками, $Z_t = -2,0$, $p = 0,04$.

При анализе установлено, что недоношенные дети при одинаковом гестационном сроке в УГОКБ имеют большую массу тела при рождении по сравнению с ДБПН, что может быть обусловлено конституциональными различиями. При этом среди белорусских младенцев диагноз: «Маловесный к сроку гестации» был у 5 (10,0 ± 4,2 %), а у японских — у 25 (50,0 ± 7,1 %) новорожденных, $\chi^2 = 17,2$, $p < 0,0001$.

Оценка белорусских новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте составила 6 (6; 7) баллов, японских — 8 (4; 8) баллов. На 5-й минуте оценка белорусских детей по шкале Апгар была 7 (7; 8) баллов, а японских — 8 (7; 9), $Z_t = -3,9$, $p < 0,001$.

В обеих группах мы проанализировали степень асфиксии новорожденных по шкале Апгар, а также газовый состав крови (таблица 4).

Таблица 4 — Клинико-лабораторные показатели состояния недоношенных детей (n, P ± Sp %)

Признаки	УГОКБ (n = 50)	ДБПН (n = 50)	p-уровень значимости
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни:			
0–4	2 (4,0 ± 2,8 %)	13 (26,0 ± 6,2 %)	$\chi^2 = 7,8$, $p = 0,005$
5–7	42 (84,0 ± 5,2 %)	13 (26,0 ± 6,2 %)	$\chi^2 = 31,7$, $p < 0,0001$
8–10	6 (12,0 ± 4,6 %)	24 (48,0 ± 7,1 %)	$\chi^2 = 13,8$, $p = 0,002$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни:			
0–4	0	5 (10,0 ± 4,2 %)	$p > 0,05$
5–7	37 (74,0 ± 6,2 %)	10 (20,0 ± 5,7 %)	$\chi^2 = 27,1$, $p < 0,0001$
8–10	13 (26,0 ± 6,2 %)	35 (70,0 ± 6,5 %)	$\chi^2 = 17,7$, $p < 0,0001$
pH:			
< 7,0	0	2 (4,0 ± 2,8 %)	$p > 0,05$
7,0–7,25	8 (16,0 ± 5,2 %)	10 (20,0 ± 5,7 %)	$p > 0,05$
> 7,25	42 (84,0 ± 5,2 %)	38 (76,0 ± 6,0 %)	$p > 0,05$
Дефицит буферных оснований (ммоль/л)			
< -20	0	2 (4,0 ± 2,8 %)	$p > 0,05$
от -20 до -10	5 (10,0 ± 4,2 %)	4 (8,0 ± 3,8 %)	$p > 0,05$
от -10 до -5	20 (40,0 ± 6,9 %)	10 (20,0 ± 5,7 %)	$\chi^2 = 3,8$, $p = 0,049$
> -5	25 (50,0 ± 7,1 %)	34 (68,0 ± 6,6 %)	$p > 0,05$

Установлено, что у белорусских детей преобладала асфиксия средней тяжести, а у японских детей значимо чаще наблюдались тяжелая степень и отсутствие асфиксии соответственно. При этом значимых различий в уровне pH крови при

рождении не было выявлено. В то же время уровень дефицита буферных оснований у европейских новорожденных был более выражен и составил -5,9 (-7,3; -3,6), в то время как у японских — -3,0 (-5,8; -1,8), $Z_t = -2,9$, $p = 0,004$. Нельзя исклю-

читать тот факт, что в Японии детские реаниматологи более смело на 1-й минуте выставляют тяжелую асфиксию и четко отражают эффективность проводимых мероприятий в течение первых 5 минут, что находит яркое отражение в значимом увеличении числа детей с отсутствием асфиксии к 5-й минуте после рождения ($p = 0,04$).

На основании первичного анализа течения перинатального периода установлено, что наиболее значимыми осложнениями перинатального периода, независимо от страны, являются врожденные инфекции, респираторный дистресс-синдром и низкий к сроку гестации вес новорожденных (таблица 5).

Таблица 5 — Осложнения неонатального периода у новорожденных обеих групп (n, P ± Sp %)

Патология	УГОКБ (n = 50)	ДБПН (n = 50)	p-уровень значимости
Респираторный дистресс-синдром (РДС)	44 (88,0 ± 4,6 %)	19 (38,0 ± 6,9 %)	$\chi^2 = 15,5, p = 0,0001$
Маловесный к сроку гестации	5 (10,0 ± 4,2 %)	25 (50,0 ± 7,1 %)	$\chi^2 = 17,1, p < 0,0001$
ВУИ, всего:	37 (74,0 ± 6,2 %)	4 (8,0 ± 3,8 %)	$\chi^2 = 42,3, p < 0,0001$
— врожденная пневмония	20 (40,0 ± 6,9 %)	1 (2,0 ± 2,0 %)	$\chi^2 = 14,5, p < 0,0001$
— врожденный токсоплазмоз	0	1 (2,0 ± 2,0 %)	$p > 0,05$
— конъюнктивит	3 (6,0 ± 3,4 %)	0	$p > 0,05$
— сепсис	15 (30,0 ± 6,5 %)	3 (6,0 ± 3,4 %)	$\chi^2 = 8,2, p = 0,004$
— бактериальный менингит	0	2 (4,0 ± 2,8 %)	$p > 0,05$

Примечание. ВУИ - внутриутробная инфекция

Недоношенные новорожденные ДБПН значимо чаще имели низкий вес к сроку гестации ($p < 0,0001$), а у новорожденных в УГОКБ чаще выявлялись признаки респираторного дистресс-синдрома и внутриутробной инфекции (ВУИ). У японских детей наблюдались единичные случаи ВУИ. У одного ребенка был диагностирован врожденный токсоплазмоз, у одного пациента имела место ВУИ с первичным очагом в виде бактериального менингита, а еще у одного — сепсис с преимущественным поражением мозговых оболочек и легких. У 20 (40,0 ± 6,9 %) белорусских новорожденных была диагностирована врожденная пневмония, причем в большинстве случаев течение пневмо-

нии осложнялось РДС, обусловленного недоношенностью, что требовало более тщательного дифференциального диагноза и интенсивного лечения, в том числе антибактериальными лекарственными средствами «группы резерва».

Среди заболеваний неонатального периода только у японских детей было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного — у 7 (14,0 ± 4,9 %) человек, что можно отнести к функциональным состояниям неонатального периода.

Нами был изучен микробный пейзаж половых путей матерей перед родами и результаты микробиологического исследования аспирата дыхательных путей новорожденного (таблица 6).

Таблица 6 — Результаты микробиологического обследования пациентов обеих групп (n, P ± Sp %)

Результат обследования	УГОКБ (n = 50)	ДБПН (n = 50)	p-уровень значимости
Патогенные микроорганизмы у матери	28 (56,0 ± 7,0 %)	22 (44,0 ± 7,0 %)	$p > 0,05$
Патогенные микроорганизмы у ребенка	21 (42,0 ± 7,0 %)	6 (12,0 ± 4,6 %)	$\chi^2 = 9,9; p = 0,0016$
Патогенные микроорганизмы у матери и ребенка,	12 (24,0 ± 6,0 %)	1 (2,0 ± 2,0 %)	$\chi^2 = 8,8; p = 0,003$
в т.ч. совпадение микрофлоры	7 (14,0 ± 4,9 %)	1 (2,0 ± 2,0 %)	$p > 0,05$

Около половины беременных обеих групп имели положительные результаты бактериологического исследования отделяемого из влагалища накануне родов. Однако патогенные микроорганизмы значимо чаще были выявлены у белорусских новорожденных, что может быть связано с нарушением протективных свойств материнского организма вследствие отягощенного акушерского анамнеза (медицинские аборт) или других не установленных факторов. Преобладание совпадения микроорганизмов, высеянных из половых пу-

тей матери и дыхательных путей новорожденного, может быть обусловлено восходящим инфицированием.

Структура инфекционных агентов половых путей представлена на рисунке 1.

На рисунке видно, что у белорусских женщин наиболее часто определялась грибковая (16,0 ± 5,2 %), стафилококковая (6,0 ± 3,4 %) и энтерококковая (12,0 ± 4,6 %) инфекция, а также грибково-бактериальные ассоциации (6,0 ± 3,4 %), в то время как у японок — стрептококковая инфекция (8,0 ± 3,8 %) и смешанная бактериальная

флора ($18,0 \pm 5,4 \%$). Вместе с тем такие возбудители, как клебсиелла, протей и коринебактерии были выявлены в отделяемом половых путей только женщин, родоразрешенных в УГОКБ.

Присутствие в организме патогенной и условно-патогенной микрофлоры приводили к изменениям в данных лабораторных методов обследования у матери и ребенка (таблица 7).

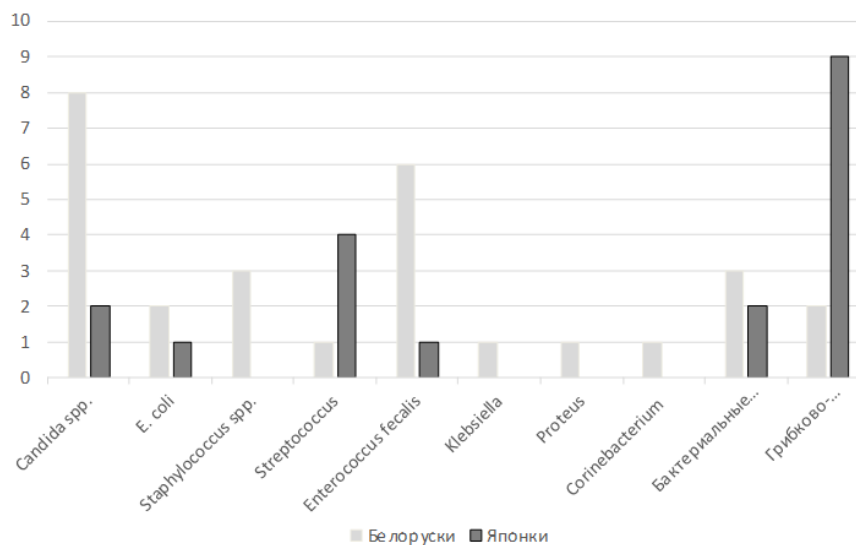


Рисунок 1 — Спектр патогенных микроорганизмов, высеянных из отделяемого половых путей матерей обеих групп (n)

Таблица 7 — Исследование показателей общего анализа крови в парах «мать-ребенок», Ме (25-й; 75-й перцентили)

Показатель	УГОКБ (n = 50)	ДБПН (n = 50)	p-уровень значимости
Мать:			
уровень лейкоцитов накануне родов, $\times 10^9/\text{л}$	12,9 (9,0; 16,0)	10,5 (8,4; 12,9)	$Z_t = 2,1, p = 0,04$
концентрация гемоглобина накануне родов, г/л	115 (108; 120)	113 (105; 120)	$p > 0,05$
Новорожденный:			
уровень лейкоцитов при рождении, $\times 10^9/\text{л}$	11,8 (9,6; 16,3)	12,9 (8,7; 17,2)	$p > 0,05$
концентрация гемоглобина при рождении, г/л	168 (151; 188)	162 (139; 180)	$p > 0,05$
Уровень тромбоцитов при рождении, $\times 10^9/\text{л}$	213 (172; 256)	228 (177; 274)	$p > 0,05$

Белорусские женщины имели более выраженный лейкоцитоз перед родами по сравнению с японками, $Z_t = 2,1, p = 0,04$, что может быть связано с реализацией ВУИ, однако у новорожденных наблюдалась обратная картина, свидетельствующая об отсутствии активной воспалительной реакции организма новорожденного на внедрение материнских микроорганизмов или попадание в организм уже при прохождении через родовые пути и отсроченное развитие ВИУ.

С помощью логистического регрессионного анализа мы установили у белорусских пациенток взаимосвязь частоты вагинита и количества родов в анамнезе с возникновением преждевременного разрыва амниотических мембран, $p = 0,04$, у японских женщин такой взаимосвязи установлено не было.

Среди новорожденных УГОКБ масса менее 2030 г была пороговой для манифестации внутриутробной инфекции (AUC = 0,9 [0,7–0,9], Se — 70,2 %, Sp — 100,0 %, $p = 0,0001$), у

новорожденных ДБПН такой закономерности выявлено не было.

Заключение

По нашим данным, преждевременные роды у белорусок по сравнению с японками происходят в более молодом возрасте ($p = 0,02$) при более высоком паритете беременности ($p = 0,004$) на фоне отягощенного предыдущими медицинскими абортми анамнеза ($p < 0,0001$).

Вагинит и угрожающее прерывание беременности с одинаковой частотой осложняли течение гестационного периода у половины пациенток обеих групп, а начало родов с преждевременного разрыва плодных оболочек значимо чаще наблюдалось у белорусок и составило 60 % против 32 % ($p = 0,009$). По нашим данным, у белорусок наиболее неблагоприятным предсказательным значением в отношении преждевременного разрыва плодных оболочек обладает сочетание вагинита и высокого паритета родов ($p = 0,04$).

В связи с физиологическими конституциональными особенностями, а также за счет того,

что японские недоношенные новорожденные значимо чаще являются маловесными к сроку гестации (50 % против 10 %, $p < 0,0001$), при одинаковом гестационном сроке белорусские недоношенные новорожденные имеют большую массу тела при рождении по сравнению с японскими ($p = 0,04$).

Несмотря на большее количество японских детей, рожденных в состоянии тяжелой асфиксии на 1-й минуте жизни, к 5-й минуте жизни они имели более высокую оценку по шкале Апгар ($Z_t = -3,9$, $p < 0,001$), лучшие показатели газового состава крови ($Z_t = -2,9$, $p = 0,004$), чем белорусские недоношенные новорожденные.

В неонатальном периоде у недоношенных белорусских новорожденных чаще, чем у японских была диагностирована внутриутробная инфекция (74,0 % против 8,0 % случаев, $p < 0,0001$) и респираторный дистресс-синдром (88,0 % против 38,0 % случаев, $p < 0,0001$).

Для реализации врожденной инфекции в европейской популяции пороговое значение принадлежит весу новорожденного ≤ 2030 г ($p = 0,0001$).

Таким образом, на примере сравнения особенностей преждевременных родов в Республике Беларусь и в Японии установлено, что преждевременные роды имеют географические особенности, что обусловлено прежде всего социально-медицинскими и конституциональными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martin JA, Osterman MJ. Preterm Births - United States, 2006 and 2010. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)*. 2013;62:136-138.
2. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss III JF. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):398-405.
3. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O'Shea T, Bada H, Kaiser J, Lifton R, Bauer C, Ment L. Maternal Race,

Demography, and Health Care Disparities Impact Risk for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2014;164(5):1005-11.e3.

4. Корбут ИА. Прогнозирование реализации врожденной инфекции у родильниц Гомельской области при повышенном перинатальном риске. *Медико-Биологические Проблемы Жизнедеятельности*. 2012;1(7):54-61.

5. Недосейкина МС, Захаренкова ТН, Барановская ЕИ. Особенности анамнеза, клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с преждевременными родами. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2012;1(31):100-104.

6. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, M. Reddy A, Adams GGW. Relationships between Maternal Ethnicity, Gestational Age, Birth Weight, Weight Gain, and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr*. 2013;163(1):67-72.

7. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):749-754.

8. Margerison-Zilko CE, Talge NM. Preterm delivery trends by maternal race/ethnicity in the United States, 2006–2012. *Ann Epidemiol*. 2017;27:689-694.

REFERENSES

1. Martin JA, Osterman MJ. Preterm Births - United States, 2006 and 2010. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)*. 2013;62:136-138.

2. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss III JF. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(5):398-405.

3. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O'Shea T, Bada H, Kaiser J, Lifton R, Bauer C, Ment L. Maternal Race, Demography, and Health Care Disparities Impact Risk for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2014;164(5):1005-11.e3.

4. Korbut IA. Prognozirovanie realizatsii vrozhdennoj infekcii u rodilnic Gomelskoj oblasti pri povyshennom perinatalnom riske. *Medico-Biologicheskie Problemy Zhiznedejatelnosti*. 2012;1(7):54-61. (in Russ.)

5. Nedosejkina MS, Zakharenkova TN, Baranovskaja EI. Oso-bennosti anamneza, klinicheskogo techenija beremennosti, rodov I poslerodovogo perioda u zhenschin s prezhdevremennymi rodami. *Problemy Zdorovja i Ecologii*. 2012;1(31):100-104. (in Russ.)

6. Husain SM, Sinha AK, Bunce C, Arora P, Lopez W, Mun KS, M. Reddy A, Adams GGW. Relationships between Maternal Ethnicity, Gestational Age, Birth Weight, Weight Gain, and Severe Retinopathy of Prematurity. *J Pediatr*. 2013;163(1):67-72.

7. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):749-754.

8. Margerison-Zilko CE, Talge NM. Preterm delivery trends by maternal race/ethnicity in the United States, 2006–2012. *Ann Epidemiol*. 2017;27:689-694.

Поступила 08.05.2018

УДК 618.14-006-091.8-076

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: выявить корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы и относительного риска ее прогноза.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое и морфометрическое исследование было проведено на гистологическом материале 60 пациенток.

Результаты. Были выявлены корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами. Определены относительные риски прогрессии эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Заключение. Выявленные различия во взаимосвязях между морфологическими и иммуногистохимическими показателями у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки с различной выживаемостью отражают биологические особенности опухолевого роста и прогрессии заболевания

Ключевые слова: рак эндометрия, опухолевое микроокружение, прогноз.

CORRELATIVE INTERRELATIONS OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT AND RELATIVE RISK OF UNFAVOURABLE OUTCOME OF ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF THE CORPUS UTERI

D. A. Zinovkin

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to identify correlative interrelations among the parameters of the tumor microenvironment of endometrioid adenocarcinoma and relative risk of its prognosis.

Material and methods. Immunohistochemic and morphometric studies were performed on the histological material of 60 patients.

Results. Correlative interrelations were revealed among the studied parameters in groups with favorable and unfavorable outcomes. Relative risks for progression of endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri were determined.

Conclusion. The revealed differences in the interrelations among morphological and immunohistochemical parameters in female patients with endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri of different survival potential reflect biological features of the tumorous growth and the disease progression.

Key words: endometrial cancer, tumor microenvironment, prognosis.

Введение

Прогностическими факторами, влияющими на прогрессию злокачественной опухоли, по мнению ряда авторов, являются степень анатомического распространения процесса, классифицированного по системе TNM, степень гистологической дифференцировки опухоли, наличие отдаленных метастазов в лимфатических узлах, возраст, вид лечения и многое другое [1]. На сегодняшний день существует небольшое количество работ, посвященных прогностическому значению маркеров перитуморозных опухоль-ассоциированных иммунных и стромально-сосудистых реакций в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы (ЭА) тела матки [2, 3, 4].

На сегодняшний день представляет интерес изучение взаимосвязей между различными морфологическими и иммуногистохимическими маркерами: глубиной инвазии, стромально-сосудистым компонентом опухоли и основными типами клеток перитуморозных опухоль-опосредованных иммунных реакций ЭА, а также расчет относительного риска прогрессии данного типа опухоли.

Цель исследования

Выявить корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения ЭА и относительный риск прогрессии данной опухоли на основании представленных параметров.

Материалы и методы

В исследовании использовался гистологический материал 60 случаев ЭА тела матки. Все пациентки находились в возрасте от 42 до 80 лет. Медиана возраста составила 63,0 (58,0–71,0) года, что соответствует медиане заболеваемости раком эндометрия по данным рекомендаций диагностики и лечения Европейского общества медицинской онкологии [5]. Все пациентки были распределены по двум груп-

пы: 1-я — с ранней (до 3 лет) прогрессией заболевания и гибелью пациенток; 2-я — прожившие более 3 лет после постановки диагноза.

Для исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). В данном исследовании использовали первичные моноклональные мышинные антитела (Diagnostic Biosystems, США): для выявления опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) — антитела к CD68, опухоль-ассоциированных Т-лимфоцитов (ОАТ) — к CD3, опухоль-ассоциированных В-лимфоцитов (ОАВ) — к CD20, опухоль-ассоциированных NK-лимфоцитов (NK) — к CD57, опухоль-ассоциированных дендритических клеток (ДК) — антитела к S100, сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) — к VEGF, площади, количества сосудов в 1 мм² и количества опухолевых эмболов в 1 мм² — к CD34. Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контр-окрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США).

При рутинном гистологическом исследовании выявляли наличие MELF-структур в строме опухоли и глубину ее инвазии.

Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа «Nicon Eclipse 50i» с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 5 неперекрывающихся полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ

для анализа изображений. Все измерения осуществляли при увеличении $\times 400$, площадь одного поля зрения составляла $6299,11 \times 397,67 = 118\,952,07$ мкм². Экспрессию антител опухоль-опосредованных иммунных реакций оценивали исходя из процента иммуногистохимически позитивных клеток на 100 клеток в поле зрения, результат выражали в процентном содержании позитивных клеток. Экспрессию VEGF выявляли в эпителиальном компоненте опухоли и выражали в процентах позитивных клеток. Площадь сосудов в 1 мм² выявляли с использованием инструмента «площадь сложных фигур» в 5 полях зрения и пересчитывали в 1 мм². Количество сосудов и опухолевых эмболов в 1 мм² определяли также в 5 неперекрывающихся полях зрения и рассчитывали их количество в 1 мм². Глубину инвазии определяли, десятикратно измеряя толщину от серозной/адвентициальной оболочки до самой нижней границы опу-

холи. MELF-структуры выявляли либо не выявляли при микроскопии.

Корреляционные взаимосвязи между параметрами опухолевого микроокружения определяли в 1-й и 2-й группах отдельно с использованием критерия Тау-Кедалла (τ). Пороговые значения показателей, полученных при ROC-анализе в предыдущих наших исследованиях, были использованы для расчета относительного риска (ОР) раннего (до 3 лет) неблагоприятного исхода заболевания [6, 7]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием пакета программ «MedCalc», v15.4 и «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждения

Характер корреляций между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями в подгруппе пациентов с низкой выживаемостью представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Характер корреляционных связей у пациенток, проживших до 3 лет

Показатель	τ	p
Глубина инвазии vs количество сосудов в 1 мм ²	0,375	0,009
ОАТ vs количество сосудов в 1 мм ²	-0,369	0,010
ОАВ vs НК	0,480	0,001
ОАВ vs ДК	0,463	0,001
ДК vs VEGF	-0,306	0,032

Глубина инвазии и наличие опухолевых эмболов в сосудах, по мнению ряда авторов, являлись независимыми предикторами течения эндометриального рака, в том числе эндометриоидной аденокарциномы [8, 9, 10].

Прямая корреляционная связь между глубиной инвазии и количеством сосудов в 1 мм² опухоли ($\tau = 0,375$; $p = 0,009$) может указывать на усиление ангиогенеза в строме опухоли в процессе инвазивного роста.

Клеточное звено противоопухолевого иммунитета играет важную роль в подавлении ангиогенеза и локальном снижении экспрессии ангиогенных факторов [11]. Наше исследование подтвердило эти литературные данные. При проведении корреляционного анализа между ОАТ и количеством сосудов в 1 мм² ткани опухоли определялась обратная связь ($\tau = -0,369$; $p = 0,010$).

ОАВ имели прямую корреляционную связь с НК ($\tau = 0,480$; $p = 0,001$). Такие же данные были получены в экспериментальной работе Y. Zhang et al. (2013) при изучении роли В-лимфоцитов в развитии опухоль-опосредованных иммунных реакций [12].

Корреляционный анализ между показателями количества CD20 и S100-позитивных клеток выявил прямую связь ($\tau = 0,463$; $p = 0,001$). Данная связь может являться проявлени-

ем взаимодействия между ОАВ и ДК посредством В-лимфоцит-стимулирующего фактора.

M. Gulubova et al. (2016) на примере рака щитовидной железы показала активное участие экспрессируемого опухолью VEGF в снижении количества и дифференцировки S100-позитивных ДК [13]. Обратная корреляционная связь наблюдалась в случаях неблагоприятного исхода ЭА между количеством ДК и VEGF ($\tau = -0,306$; $p = 0,032$), что возможно в ЭА также связано с влиянием VEGF на количество и дифференцировку опухоль-ассоциированных ДК в перитуморозной зоне.

Также в исследовании были изучены корреляционные взаимосвязи между критериями у пациенток с высокой выживаемостью. Характер зависимостей между исследуемыми показателями представлен в таблице 2.

Также как и в группе с неблагоприятным исходом, в данной группе наблюдалась прямая корреляционная связь между MELF структурами стромы и глубиной инвазии опухоли ($\tau = 0,330$; $p = 0,005$). Глубина инвазии опухоли и количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм², также имела прямую корреляционную связь ($\tau = 0,426$; $p < 0,001$).

Обратная корреляционная связь отмечалась между глубиной инвазии опухоли и количеством ДК ($\tau = -0,524$; $p < 0,001$).

Таблица 2 — Характер корреляционных связей в группе пациенток, проживших более 3 лет

Показатель	τ	p
MELF vs глубина инвазии опухоли	0,330	0,005
Глубина инвазии опухоли vs количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм ²	0,426	< 0,001
Глубина инвазии опухоли vs ДК	-0,524	< 0,001
Количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм ² vs ДК	-0,397	< 0,001
Количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм ² vs VEGF	0,305	0,010
Площадь сосудов в 1 мм ² vs НК	-0,545	< 0,001
Площадь сосудов в 1 мм ² vs VEGF	0,387	0,001

ДК играют важную роль в противоопухолевом иммунитете и, по мнению ряда авторов, подавляют ангиогенез и метастазирование злокачественных опухолей [14]. В нашем исследовании количество эмболов в сосудах в 1 мм² имело обратную корреляционную связь с количеством ДК ($\tau = -0,397$; $p < 0,001$).

Также количество опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм² имело прямую корреляционную связь с экспрессией VEGF железистыми клетками опухоли ($\tau = 0,305$; $p = 0,010$), что являлось одним из проявлений проангиогенного действия VEGF в развитии ЭА [15].

Выявленная обратная корреляционная связь между площадью сосудов в 1 мм² и количеством НК ($\tau = -0,545$; $p < 0,001$) может являться подтверждением гипотезы А. Bruno et al. (2014) об изменении поляризации не только в ОАМ, но и НК и дальнейшем участии последних в неоангиогенезе [14].

Наблюдаемая прямая корреляционная связь слабой силы между площадью сосудов в 1 мм² и экспрессией VEGF ($\tau = 0,387$; $p = 0,001$) была вызвана возможным действием VEGF на рост новых сосудов ЭА [13].

Для сравнительного анализа между группами пациенток с различными исходами был проведен расчет ОР неблагоприятного исхода заболевания.

Расчет ОР показал, что факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания являются следующие прогностические критерии:

- наличие десмопластической реакции стромы по типу MELF (ОР = 3,7; 95 % ДИ (1,7–8,1); $p < 0,001$);
- инвазия опухоли в миометрий более 54,1 % (ОР = 2,5; 95% ДИ (1,5–4,3); $p < 0,001$);
- количество сосудов в 1 мм² ткани опухоли более 114 (ОР = 5,8; 95 % ДИ (2,7–13,4); $p < 0,001$);
- площадь сосудов в 1 мм² более 3541,2 мкм² (ОР = 5,9; 95% ДИ (2,8–12,1); $p < 0,001$);
- количество опухолевых эмболов в 1 мм² (ОР = 3,2; 95 % ДИ (1,5–6,6); $p < 0,001$);
- высокая экспрессия VEGF (ОР = 7; 95 % ДИ (3,2–15,7); $p < 0,001$);
- слабая инфильтрация ОАТ (ОР = 7,7; 95 % ДИ (3,7–14,4); $p < 0,001$);
- слабая инфильтрация ОАМ (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1); $p < 0,001$);

• выраженная инфильтрация ОАВ (ОР = 5,6; 95 % ДИ (2,7–12,7) $p < 0,001$);

• увеличение количества ДК выше порогового уровня (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1) $p < 0,001$).

Полный сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических показателей пациенток с различными исходами ЭА представлен на рисунке 1.

В группе пациенток с неблагоприятным исходом определялись MELF структуры у 16 пациенток (53,3 %), глубина инвазии ЭА в миометрий > 54,1 % отмечалась в 20 случаях (66,7 %).

При благоприятном исходе ЭА отсутствие MELF структуры роста опухоли наблюдалось у 29 пациенток (96,7 %), глубина инвазии ЭА в миометрий $\leq 54,1$ % отмечалась в 24 случаях (80,0 %).

У пациенток с низкой выживаемостью наиболее часто выявлялось количество сосудов в 1 мм² ткани опухоли более 114 (21 случай), что составило 70,0 %, площадь сосудов в 1 мм² более 3541,2 мкм² определялась во всех случаях — 25 (83,3 %) страдающих ЭА, количество опухолевых эмболов более 6,7 в 1 мм² обнаруживалось в 21 случае, что составило 70,0 %. Высокая экспрессия VEGF наблюдалась у 25 (83,3 %) женщин, страдающих ЭА, снижение CD3-позитивных клеток менее порогового значения выявлялась в 22 (73,3 %) случаях, увеличение количества ОАВ отмечалась в меньшем количестве — 12 (40,0 %) случаев, инфильтрация опухоли в зоне инвазии CD57-позитивными иммунными клетками ниже 30,8 % была в 20 (66,7 %) наблюдениях. Снижение ОАМ менее порогового значения 45,5 % отмечалась в 18 (60,0 %) случаях, определялось увеличение выше порогового значения S100-позитивных клеток в 9 (30,0 %) случаях.

У пациенток с высокой выживаемостью наиболее часто выявлялось количество сосудов в 1 мм² ткани опухоли менее 114 (30 случаев), что составило 100,0 %, площадь сосудов в 1 мм² менее 3541,2 мкм² определялась в — 29 (96,7 %) случаях, количество опухолевых эмболов менее 6,7 в 1 мм² обнаруживалось в 30 случаях, что составило 100,0 %. Повышение экспрессии VEGF наблюдалась у всех 25 (83,3 %) женщин, ОАТ менее порогового зна-

чения выявлялись в 22 (73,3 %) случаях, ОАВ имелись в большем количестве случаев — 27 (91,4 %), НК-клетки были выше порогового значения (30,8 %) в 27 (91,4 %) наблюдениях.

Количество ОАМ менее порогового значения 45,5 % отмечалось в 6 (20,0 %) случаях, ДК выше порогового значения не выявлялись ни в одном случае.

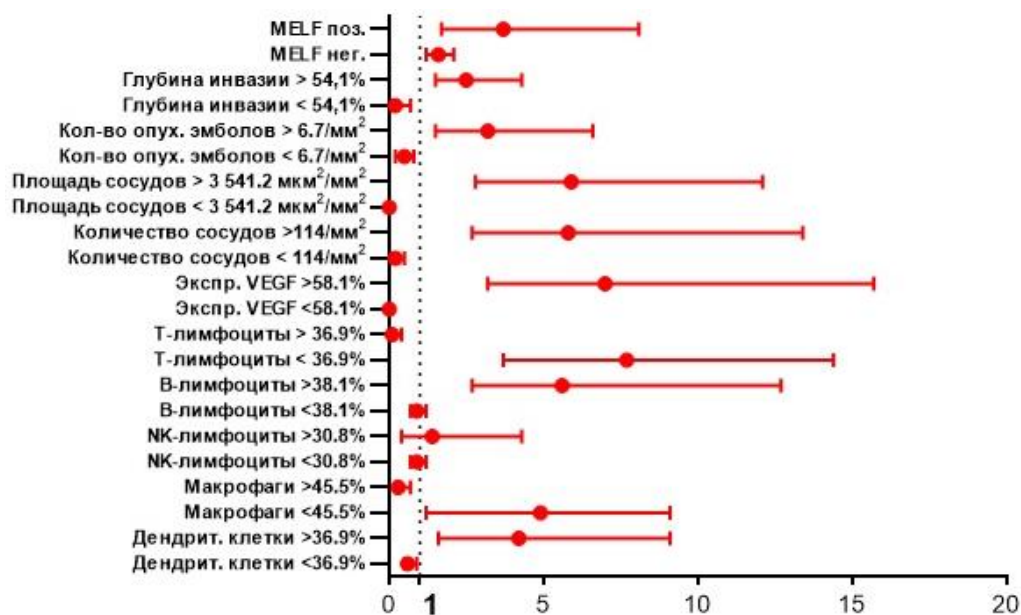


Рисунок 1 — Относительный риск при различных исходах эндометриоидной аденокарциномы в зависимости от пороговых значений морфологических и иммуногистохимических показателей

Таким образом, проведенное исследование значимости клинико-морфологических критериев прогрессии ЭА у пациенток выявило, что факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания являются: наличие десмопластической реакции стромы по типу MELF структур и инвазия опухоли в миометрий более 54,1 %.

Полученные нами данные также подтверждают, что наличие изменений стромы является фактором риска неблагоприятного прогноза у пациенток с I–III стадией после радикального лечения.

У пациенток, страдавших ЭА, глубина инвазии опухоли > 54,1 % в миометрий являлась неблагоприятным прогностическим признаком. Полученное пороговое значение глубины инвазии ЭА близко рекомендованному FIGO для оценки прогноза заболевания (50 %).

Также наше исследование позволило определить значимость различных иммуногистохимических маркеров для показателя общей наблюдаемой выживаемости и ОР неблагоприятного исхода заболевания. Высокая плотность сосудистой сети является прогностически значимым критерием неблагоприятного прогноза заболевания, также как и экспрессия VEGF. Проведенное нами исследование подтвердило значимость данных прогностических факторов ($p < 0,001$). Кроме того, было установлено, что точное значение количества эмболов в 1 мм² ткани опухоли является фактором риска неблагоприятного

течения ЭА ($p < 0,001$). Полученные нами данные позволили определить значение отдельных факторов опухоль-опосредованных иммунных реакций. Снижение количества ОАТ, НК-лимфоцитов и ОАМ является фактором риска неблагоприятного исхода заболевания. В нашем исследовании также подтвердились эти данные ($p < 0,001$).

Установленное нами увеличение количества ОАВ может быть ассоциировано со снижением общего количества ОАТ и НК-клеток в перитуморозном инфильтрате при неблагоприятном исходе заболевания ($p < 0,001$). Большое количество ДК также было связано с неблагоприятным исходом ЭА. Следует отметить, что в доступных нам литературных источниках была найдена только одна публикация, указывающая на связь выраженной инфильтрации данным типом клеток и прогрессией рака [15].

Выводы

1. У пациенток с низкой выживаемостью были выявлены 4 зависимости, связанные с различными маркерами иммунных реакций: обратные корреляционные связи между количеством ОАТ и количеством сосудов в 1 мм² ($\tau = -0,369$; $p = 0,010$) и между количеством ДК и VEGF ($\tau = 0,304$; $p = 0,010$). Также определялись прямые корреляционные связи между количеством ОАВ и НК ($\tau = 0,480$; $p = 0,001$) и между количеством ОАВ и ДК ($\tau = 0,463$; $p = 0,001$).

2. У пациенток с высокой выживаемостью были выявлены 3 зависимости, связанные с различными маркерами иммунных реакций: обратные корреляционные связи между глубиной инвазии опухоли и количеством ДК ($\tau = -0,524$; $p < 0,001$); количеством опухолевых эмболов в сосудах в 1 мм^2 и количеством ДК ($\tau = -0,397$; $p < 0,001$); площадь сосудов в 1 мм^2 и количеством НК ($\tau = -0,545$; $p < 0,001$).

3. Выявленные различия во взаимосвязях между морфологическими и иммуногистохимическими показателями у пациенток с ЭА с различной выживаемостью отражают биологические особенности опухолевого роста и прогрессии заболевания.

4. Относительный риск прогрессии ЭА повышается при наличии реакции стромы по типу MELF (ОР = 3,7; 95% ДИ (1,7–8,1); $p < 0,001$), глубины инвазии более 54,1 % (ОР = 2,5; 95 % ДИ (1,5–4,3); $p < 0,001$), увеличении количества (ОР = 5,8; 95 % ДИ (2,7–13,4); $p < 0,001$) и площади сосудов (ОР = 5,9; 95 % ДИ (2,8–12,1); $p < 0,001$), количества эмболов в 1 мм^2 (ОР = 3,2; 95 % ДИ (1,5–6,6); $p < 0,001$), высокой экспрессии VEGF (ОР = 7; 95 % ДИ (3,2–15,7); $p < 0,001$), снижении количества ОАТ (ОР = 7,7; 95 % ДИ (3,7–14,4); $p < 0,001$) и ОАМ (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1); $p < 0,001$) и увеличении количества ОАВ (ОР = 5,6; 95 % ДИ (2,7–12,7); $p < 0,001$) и ДК (ОР = 4,2; 95 % ДИ (1,6–9,1) $p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

- Rădulescu D, Cărăuleanu MD. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Pathology*. 2014;46
- Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2014 Jul;464(3):315-31.
- Hahn H-S, Lee I-H, Kim T-J, Lee K-H, Shim J-U, Kim J-W, Lim K-T. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(3):293-7.
- Hachisuga T, Fukuda K, Nakamura S, Iwasaka T, Sugimori H. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):110-4.
- Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):226-40.
- Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-Infiltrated Lymphocytes, Macrophages, and Dendritic Cells in Endometrioid Adenocarcinoma of Corpus Uteri as Potential Prognostic Factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
- Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):456-62.
- Geels Y, Pijnenborg J, Erp SVDB-V, Sniijders M, Bulten J, Massuger L. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):285-91.
- Momeni M, Kolev V, Cardenas-Goicoechea J, Getrajdman J, Fishman D, Chuang L, Kalir T, Rahaman J, Zakashansky K. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1).
- Francis S, Boothe D, Werner T, Wolfson A, Gaffney D. The Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Locoregional Endometrial Cancer by Adjuvant Treatment and Stage. *Brachytherapy*. 2017;16(3).
- Szekeres K, Koul R, Mauro J, Lloyd M, Johnson J, Blanck G. An Oct-1-based, feed-forward mechanism of apoptosis inhibited by co-culture with Raji B-cells: Towards a model of the cancer cell/B-cell microenvironment. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):585-9.
- Zhang Y, Gallastegui N, Rosenblatt JD. Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *Int Immunol*. 2015;27(10):521-30.
- Gulubova M, Ivanova K, Ananiev J, Gerenova J, Zdravski A, Stoyanov H, Vlaykova T. VEGF expression, microvessel density and dendritic cell decrease in thyroid cancer. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 Apr;28(3):508-17.
- Malyguine A, Dunham K, Sayers TJ, Shurin MR. Evaluation of the Tumor Immunoenvironment in Clinical Trials. *The Tumor Immunoenvironment*. 2013:695-706.
- Schmid BC, Oehler MK. Improvements in Progression-Free and Overall Survival Due to the Use of Anti-Angiogenic Agents in Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(1).

REFERENCES

- Rădulescu D, Cărăuleanu MD. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Pathology*. 2014;46
- Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2014 Jul;464(3):315-31.
- Hahn H-S, Lee I-H, Kim T-J, Lee K-H, Shim J-U, Kim J-W, Lim K-T. Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(3):293-7.
- Hachisuga T, Fukuda K, Nakamura S, Iwasaka T, Sugimori H. Local immune response in endometrial carcinomas. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):110-4.
- Azueta A, Gatius S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):226-40.
- Zinovkin D, Pranjol MZI. Tumor-Infiltrated Lymphocytes, Macrophages, and Dendritic Cells in Endometrioid Adenocarcinoma of Corpus Uteri as Potential Prognostic Factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1207-12.
- Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):456-62.
- Geels Y, Pijnenborg J, Erp SVDB-V, Sniijders M, Bulten J, Massuger L. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):285-91.
- Momeni M, Kolev V, Cardenas-Goicoechea J, Getrajdman J, Fishman D, Chuang L, Kalir T, Rahaman J, Zakashansky K. Does the type of surgery for early-stage endometrial cancer affect the rate of reported lymphovascular space invasion in final pathology specimens? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1).
- Francis S, Boothe D, Werner T, Wolfson A, Gaffney D. The Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Locoregional Endometrial Cancer by Adjuvant Treatment and Stage. *Brachytherapy*. 2017;16(3).
- Szekeres K, Koul R, Mauro J, Lloyd M, Johnson J, Blanck G. An Oct-1-based, feed-forward mechanism of apoptosis inhibited by co-culture with Raji B-cells: Towards a model of the cancer cell/B-cell microenvironment. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):585-9.
- Zhang Y, Gallastegui N, Rosenblatt JD. Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *Int Immunol*. 2015;27(10):521-30.
- Gulubova M, Ivanova K, Ananiev J, Gerenova J, Zdravski A, Stoyanov H, Vlaykova T. VEGF expression, microvessel density and dendritic cell decrease in thyroid cancer. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2014 Apr;28(3):508-17.
- Malyguine A, Dunham K, Sayers TJ, Shurin MR. Evaluation of the Tumor Immunoenvironment in Clinical Trials. *The Tumor Immunoenvironment*. 2013:695-706.
- Schmid BC, Oehler MK. Improvements in Progression-Free and Overall Survival Due to the Use of Anti-Angiogenic Agents in Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.12-008.46-036.12:612.172:577.161.2

**ОПТИМИЗАЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D С ОЦЕНКОЙ ВЛИЯНИЯ
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА
У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА***А. С. Морголь, Л. В. Якубова***Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь**

Цель: оценить эффективность приёма витамин D-содержащих препаратов различных дозовых режимов с оценкой уровня 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D) и показателей эхокардиографии у лиц с ХСН-сФВ.

Материалы и методы. 82 пациента с ХСН-сФВ и D-гиповитаминозом распределены на четыре группы: в I (n = 26) — принимали холекальциферол 2000 МЕ/сутки, во II (n = 16) — 1000 МЕ/сутки, в III (n = 23) — витамин D-содержащую добавку к пище (400 МЕ/сутки), в группе сравнения (n = 17) использовалась только комплексная патогенетическая терапия ХСН.

Результаты. В группе I уровень 25(OH)D достиг оптимума у 84,6 % лиц, в группе II — у 56,2 % (p = 0,04), в группе III — у 69,6 %, в группе сравнения — у 29,4 % (p = 0,0006). Уровень 25(OH)D отрицательно ассоциирован с диаметром грудного отдела аорты и конечно-диастолическим объемом левого желудочка (КДО ЛЖ).

Заключение. Оптимизация 25(OH)D положительно влияет на диаметр грудного отдела аорты, передне-задний размер левого предсердия и КДО ЛЖ.

Ключевые слова: Витамин D, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, миокард.

**OPTIMIZATION OF VITAMIN D LEVEL WITH AN ASSESSMENT OF THE EFFECT
ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION***A. S. Morgol, L. V. Yakubova***Grodno State Medical University»,
Grodno, Republic of Belarus**

Objective: to evaluate the effectiveness of intake of vitamin D-containing drugs at different dose modes with an assessment of 25-hydroxy-cholecalciferol (25(OH)D) level and echocardiography parameters in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-PEF).

Material and methods. 82 patients with CHF-PEF and D-hypovitaminosis were divided into 4 groups: group I (n = 26) — received Cholecalciferol 2000 IU/day, group II (n = 16) — 1000 IU/day, group III (n = 23) — a vitamin D-containing food additive, the comparison group (n = 17) — underwent only complex pathogenetic CHF therapy.

Results. The 25(OH)D level in group I reached the optimal level in 84.6 % persons, in group II — in 56.2 % (p = 0.04), in group III — in 69.6 %, in the comparison group in 29.4 % (p = 0.0006). The level of 25(OH)D was negatively associated with the thoracic aorta diameter and end-diastolic volume of the left ventricle (EDV-LV).

Conclusion. Optimization of 25(OH)D has a positive effect on the thoracic aorta diameter, anterior-posterior size of the left atrium and EDV-LV.

Key words: vitamin D, chronic heart failure, echocardiography, myocardium.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных проблем современной кардиологии по причине высокой распространенности, частых повторных госпитализаций, высокого уровня инвалидности и смертности. По результатам эпидемиологиче-

ского исследования, проведенного в г. Минск в 2012 году, распространенность ХСН составила 13,2 случая на 100 человек [1]. При этом известно, что удельный вес пациентов, страдающих ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) (ФВ > 45–50 %), достигает половины от общей численности пациентов с ХСН.

Как правило, это лица пожилого возраста. У данной группы пациентов основной причиной ХСН является нарушение диастолической желудочковой функции [2].

В свою очередь, во многих исследованиях [3, 4, 5], в том числе проведенных в Республике Беларусь (РБ) [6, 7] была показана высокая частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D — от 70 до 96,8 %.

В настоящее время доказано, что дефицит витамина D служит дополнительным фактором, вносящим вклад в развитие патологии сосудов и сердца. Рецепторы к витамину D (VDR) расположены более чем в 40 тканях-мишенях, в том числе и на кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [8]. По мнению ряда исследователей, взаимодействие витамина D с сердечно-сосудистой системой включает его влияние на сократительную функцию миокарда и регуляцию артериального давления (АД). Согласно имеющимся экспериментальным данным, устранение дефицита витамина D уменьшает гипертрофию миокарда и снижает АД [9, 10].

В настоящее время имеется крайне ограниченное количество данных об эффективности восполнения дефицита/недостаточности витамина D в организме и его влиянии на морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с ХСН-сФВ.

Цель работы

Оценить эффективность приема витамин D-содержащих препаратов различных дозовых режимов с оценкой уровня 25-гидрокси-холекальциферола (25(ОН)D) и показателей эхокардиографии у лиц с ХСН-сФВ.

Материалы и методы

Проведено проспективное, когортное, одноцентровое исследование 82 лиц с ХСН-сФВ функционального класса (ФК) I–II (49 женщин и 33 мужчины, средний возраст $62,8 \pm 8,8$ года), которая развилась на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ). Все обследованные были с дефицитом/недостаточностью витамина D. Критериями исключения были: прием глюкокортикоидов, симптоматическая АГ, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца (пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий и др.), митральная регургитация II степени и выше, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких, саркоидоз, сахарный диабет, нарушения функции печени, почек, анемии, онкологические заболевания, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата с НФС II–III степени.

Диагноз ХСН-сФВ выставляли согласно Национальным рекомендациям по ХСН (2010 г.)

[11], клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности [12] и рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ХСН (2012 г.) [13]. Для подтверждения ФК ХСН всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы.

На момент включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения (3 месяца) всем пациентам была назначена комплексная патогенетическая терапия ХСН согласно клиническим протоколам диагностики и лечения сердечной недостаточности в Республике Беларусь [12].

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание в плазме крови общего витамина D (25(ОН)D total). Содержание 25(ОН)D в плазме крови > 30 нг/мл расценивалось как оптимальное, 20–29 нг/мл — как недостаточность, менее 20 нг/мл — как дефицит, менее 10 нг/мл — как выраженный дефицит [3, 14]. Забор крови проводился утром, натощак, в период с октября по декабрь.

Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование с определением антропометрических параметров, измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, эхокардиография (Эхо-КГ) на аппарате GELogic P5 Premium (Корея) фазированным секторным датчиком с частотой 2–4 МГц в режимах M-, B-, PW, CW и цветного доплеровского картирования. Определялись следующие параметры: диаметр аорты на уровне аортального клапана (АК), восходящего отдела аорты, дуги аорты, нисходящего отдела аорты, передне-задний размер левого предсердия (ЛПП), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объем левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, размеры межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (МЖП (с) и МЖП (д)), толщина передней стенки ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу, масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Для определения модели замедленного расслабления диастолической дисфункции сердца использовались следующие ультразвуковые диагностические нормативы: уменьшение пиковой скорости волны E трансмитрального потока ($E < 0,53$ м/с), увеличение пиковой скорости волны A трансмитрального потока ($A > 0,70$ м/с), уменьшение отношения E/A ($E/A < 1$), увеличение времени замедления раннего трансмитрального потока ($DT > 220$ мс), снижение пиковой скорости наполнения ($270 < \text{мл/с}$), увеличение длительности фазы изоволюметрического расслабления ($ВИР > 100$ м/с) [11]. Интервал между исходным и повторным проведением ЭхоКГ составил в среднем $7,3 \pm 4,2$ месяца.

Для оценки эффективности восполнения дефицита/недостаточности витамина D при различных дозовых режимах холекальциферола пациенты были распределены на четыре группы. В группе I (n = 26) пациентам в дополнение к комплексной патогенетической терапии ХСН был рекомендован прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки ежедневно, в группе II (n = 16) — в дозе 1000 МЕ/сутки ежедневно; в группе III (n = 23) — витамин D-содержащая добавка к пище (10 мкг витамина D3 в сутки, что соответствует 400 МЕ холекальциферола) с рядом других витаминов в составе, которые задействованы в превращении витамина D в организме. Группу сравнения составили 17 пациентов, принимавших комплексную патогенетическую терапию ХСН без дополнительного получения холекальциферола. Всем пациентам были даны рекомендации по увеличению времени пребывания на улице в дневное время и употреблению продуктов питания, богатых витамином D.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы «Statistica», 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ–UQ]. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Спирмана (R). Сравнение двух зависимых групп изучаемых переменных проводили с помощью Wilcoxon test. При количестве групп больше двух и для попарного сравнения достоверности отличий между группами использовался Дункан тест. Рассчитывался показатель «динамика» (Δ) — как разность значений после и до назначенной

терапии. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p \leq 0,05$. Для исследования влияния нескольких факторов на величину изучаемого показателя применялся прямой пошаговый регрессионный анализ (Forwardstepwise).

Результаты и обсуждение

Общая характеристика групп обследованных пациентов представлена в таблице 1, по представленным в ней данным видно, что группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам, тесту шестиминутной ходьбы и применяемой терапии. Уровень 25(OH)D в плазме крови в группе I был ниже ($p = 0,0002$), а значение САД выше ($p = 0,03$) чем в группе III, а значение ДАД выше, чем в группе II ($p = 0,01$).

Исходно дефицит и недостаточность витамина D встречались у 84,6 и 15,4 % в группе I, 62,5 и 37,5 % в группе II, 43,5 и 56,5 % в группе III и 70,6 и 29,4 % в группе сравнения. В группе I дефицит витамина D встречался чаще ($p = 0,04$), а недостаточность реже ($p = 0,03$), чем в группе III.

В группе I через 3 месяца лечения показатель 25(OH)D достиг оптимального уровня у 84,6 % лиц, что было больше, чем в группе II — 56,2 % ($p = 0,04$) и группе сравнения — 29,4 % ($p = 0,0006$). В группе III уровень 25(OH)D достиг оптимального уровня у 69,6 % лиц, что было больше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$). Динамика 25(OH)D была наибольшей в группе I, составила 25,2 (21,9; 32,6) нг/мл, была больше, чем в группе II — 16,6 (2,9; 26,4) нг/мл ($p = 0,02$), группе III — 17,9 (2,8; 28,1) нг/мл ($p = 0,02$) и группе сравнения — 9,5 (5,8; 14,2) нг/мл ($p = 0,00003$).

Таблица 1 — Общая характеристика групп обследованных пациентов

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
25(OH)D, нг/мл	12,5 (8,5; 16,6) ³	15,9 (12,3; 23,9)	21,4 (17,6; 25,8)	14,4 (8,6; 21,9)
Возраст, лет	61,5 (54; 70)	64 (59,5; 65,5)	63 (61; 67)	61 (54; 70)
Рост, см	166,5 (163; 172)	164 (158; 170)	167 (160; 176)	176 (159; 180)
Вес, кг	78 (71; 86)	79 (65; 97)	78 (72; 84)	85 (74; 90)
ИМТ, кг/м ²	30,8 (25,6; 32,9)	30,8 (25,6; 32,9)	28 (25,8; 29,7)	28,1 (5,9; 30,1)
САД, мм рт. ст.	150 (130; 150) ³	135 (125; 145)	130 (120; 140)	130 (130; 160)
ДАД, мм рт. ст.	90 (80; 100) ²	80 (75; 87)	90 (80; 90) ²	90 (80; 100)
Тест шестиминутной ходьбы, м	427,8 ± 48,5	418,1 ± 38,3	420,5 ± 25,9	430,4 ± 52,2
иАПФ/АРА, %	88	81	84	77
БАБ, %	59	64	61	75
Диуретики, %	12	7	9	13

² — при $p < 0,05$ при сравнении с группой II; ³ — при $p < 0,05$ при сравнении с группой III

Таблица 2 — Морфометрические и гемодинамические показатели Эхо-КГ в исследуемых группах

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения	
Аорта на уровне АК, мм	Исходно	35 (31; 37,5) ^{2,3}	29 (28,5; 31,5)	30,5 (29; 33)	30 (29; 36)
	Повтор	31 (28,5; 37)*	30 (28,5; 30,5)	30 (29; 32)	30 (28; 36)
Восходящий отдел аорты, мм	Исходно	34 (31; 35)	30 (29; 33)	31 (30; 33)	31 (30; 36,5)
	Повтор	32 (30; 34)	31 (29,5; 32)	30 (30; 33)	31,4 (30; 34)

Окончание таблицы 2

Показатель		Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
Дуга, мм	Исходно	26 (26; 26) ²	24 (24; 25)	24 (24; 26)	28 (27; 30)
	Повтор	26 (25; 26)	24 (24; 26)	24 (24; 26)	28 (24; 30)
Нисходящий отдел аорты, мм	Исходно	24 (24; 24) ^{2,3}	23 (23; 24)	23 (23; 24)	22,5 (20; 25)
	Повтор	23,5 (23; 24)*	24 (23; 24)	23 (23; 24)	23 (23; 25)
Передне-задний размер ЛП, мм	Исходно	39 (36; 41) ²	35,5 (33; 37,5)	37 (32; 40)	37 (34; 43)
	Повтор	38,5 (34,5; 40)*	35,5 (33; 36,5)	34,5 (31; 37)	36 (34; 42)
КДР ЛЖ, мм	Исходно	52 (48; 55,5)	50 (48; 52)	50 (48; 52)	50,5 (47,75; 52,5)
	Повтор	51,5 (48; 55)	51 (47,5; 52)	50 (47; 52)	51 (49; 59)
КСР ЛЖ, мм	Исходно	34 (31,5; 38)	34 (32,5; 35)	32 (31; 34)	33 (30; 34,5)
	Повтор	34 (31,5; 37,5)	34 (31,5; 35)	33 (31; 36)	34 (30; 37)
КДО ЛЖ, мл	Исходно	123 (110; 157) ³	107 (101; 126,5)	106 (102; 129)	118 (102; 131)
	Повтор	114,5 (99; 145)*	106 (96; 126,5)	106,5 (101; 126)	120 (106; 136)
КСО ЛЖ, мл	Исходно	41 (38; 62)	43 (35,5; 49,5)	40 (37; 53)	41 (32; 76)
	Повтор	40,1 (34,5; 61)	42,5 (33; 49)	40 (35; 50)	40 (32; 76)
УО ЛЖ, мл	Исходно	75,5 (70; 97,5) ^{2,3}	68,5 (63,5; 78,5)	68 (65; 72)	73 (61; 81)
	Повтор	69 (64,5; 90)*	67,5 (63,5; 77,5)	69 (66; 76)	74 (66; 90)
ФВ ЛЖ, %	Исходно	63 (60,3; 68)	62 (60; 63,5)	63 (62; 64)	63 (61; 65)
	Повтор	63 (61; 64,5)	62 (60,5; 64,5)	63,5 (61; 65)	63 (61; 66)
МЖП (д), мм	Исходно	12 (12; 14)	12 (11; 12,5)	12 (12; 13)	12 (11; 13)
	Повтор	12 (12; 13)	12 (11; 13)	12 (12; 13)	11 (11; 13)
МЖП (с), мм	Исходно	17 (14; 18)	16 (14; 16)	16 (16; 16)	15,5 (15; 17)
	Повтор	16 (15; 17)	16 (14,5; 16,5)	16 (15; 16)	16 (15; 18)
ЗСЛЖ (д), мм	Исходно	12 (12; 13)	12 (10,5; 12,5)	11,5 (11; 13)	11 (11; 12)
	Повтор	12 (12; 13)	12 (11; 12,5)	12 (11; 12)	11 (11; 13)
ЗСЛЖ (с), мм	Исходно	17 (16; 18)	16 (15; 17)	16 (15; 17)	16 (15; 19)
	Повтор	16 (16; 17)	16 (15; 16,5)	16 (15; 17)	16 (15; 19)
ММ ЛЖ, г	Исходно	266,5 (243,5; 275)	238 (169; 274)	245,5 (219; 279)	215 (188; 230)
	Повтор	247 (231; 269)	230 (169; 263)	261 (238; 272)	224 (190; 276)
ИММ ЛЖ, г/м ²	Исходно	143 (125; 152)	122 (106; 143)	135 (112; 147)	114 (112; 119)
	Повтор	132 (115; 152)	122 (104; 140)	139 (120; 147)	116 (113; 124)
Диаметр выходного тракта ЛЖ, мм	Исходно	20 (20; 21,5)	21 (20; 21)	21 (20; 21)	20 (19; 21)
	Повтор	21 (20; 21)	20 (20; 21)	21 (20; 21)	21 (19,5; 21)
Скорость кровотока в ЛЖ, м/сек	Исходно	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (0,93; 1)
	Повтор	1 (1; 1)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1,2)	1 (1; 1)
Систолический градиент	Исходно	4 (4; 5,6)	4 (4; 6)	4 (4; 6)	3,8 (2,9; 4,5)
	Повтор	4 (4; 4)	4 (4; 6)	4 (4; 6)	4 (4; 4)
ПП поперечный размер, мм	Исходно	33,5 (31; 39)	29,5 (28,5; 31,5)	31 (30; 34)	35,5 (32,5; 45)
	Повтор	32 (28; 37)	30 (28; 32,5)	31 (28; 33)	32 (31; 37)
ПП верх/низ, мм	Исходно	43 (42; 47)	37 (35; 41)	42 (40; 44)	43 (39,5; 46)
	Повтор	42 (38; 45)	37 (35,5; 43)	42 (37; 42)	42 (41; 43)
ПЖ, мм	Исходно	24 (20; 24)	23 (22; 24)	24 (23; 25,5)	23 (20; 24)
	Повтор	23,5 (22,5; 24)	23,5 (22; 24)	23 (23; 24)	23 (21; 24)
Толщина передней стенки ПЖ, мм	Исходно	3,25 (3; 4)	3 (2,75; 3,1)	3 (3; 3)	3,5 (3; 4)
	Повтор	3 (3; 4)	3 (3; 3)	3 (3; 3,4)	3 (3; 4)

* — При $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением; ² — при $p < 0,05$ при сравнении с группой 2; ³ — при $p < 0,05$ при сравнении с группой 3.

Как видно из данных таблицы 2, в группе I исходно диаметр аорты на уровне АК, нисходящий отдел аорты и УО ЛЖ были больше, чем в группе II ($p = 0,002; 0,03; 0,04$ соответственно) и III ($p = 0,02; 0,04; 0,009$ соответственно), диаметр дуги аорты и передне-задний размер ЛП больше, чем в группе II ($p = 0,02$ и $0,03$ соответственно), а КДО ЛЖ больше, чем в группе III ($p = 0,04$). При повторном

обследовании отличий в данных показателях между группами выявлено не было. При этом в группе I отмечалось уменьшение следующих показателей ЭхоКГ по сравнению с исходными: диаметр аорты на уровне АК ($p = 0,008$), нисходящий отдел аорты ($p = 0,04$), передне-задний размер ЛП ($p = 0,04$), КДО ($p = 0,003$) и УО ЛЖ ($p = 0,01$). В группе I динамика показателей КДО (-4 (-13; 0) мл) и УО ЛЖ (-3 (-8,5;

0,5) мл) достоверно отличалась от динамики этих показателей в группе III (1 (-3; 2), 1 (-2; 4) мл, $p = 0,04$ и $0,03$ соответственно) и группе сравнения (2 (-1; 4), 1 (-2; 2) мл, $p = 0,002$ и $0,03$ соответственно), а динамика показателя диаметра аорты на уровне АК (-1 (-2; 0) мм) от

динамики данного показателя в группе сравнения (0 (0; 1) мм, $p = 0,02$). При этом у тех пациентов группы I, у которых отмечалось уменьшение диаметра аорты на уровне аортального клапана более 1 мм ($n = 16$), также наблюдалось значимое снижение значения САД ($p = 0,005$).

Таблица 3 — Показатели диастолической функции сердца в исследуемых группах

Показатели		Группа I	Группа II	Группа III	Группа сравнения
Пиковая скорость волны E, м/с	Исходно	0,59 (0,57; 0,60)	0,54 (0,50; 0,66)	0,58 (0,56; 0,60)	0,61 (0,55; 0,68)
	Повтор	0,58 (0,58; 0,60)	0,57 (0,49; 0,66)	0,58 (0,57; 0,60)	0,62 (0,54; 0,68)
Пиковая скорость волны A, м/с	Исходно	0,80 (0,78; 0,82)	0,80 (0,72; 0,84)	0,81 (0,75; 0,90)	0,83 (0,78; 0,89)
	Повтор	0,80 (0,78; 0,82)	0,81 (0,75; 0,87)	0,80 (0,72; 0,90)	0,80 (0,78; 0,92)
Отношение E/A	Исходно	0,72 (0,62; 0,76)	0,71 (0,67; 0,82)	0,72 (0,67; 0,78)	0,73 (0,70; 0,79)
	Повтор	0,71 (0,67; 0,75)	0,69 (0,63; 0,77)	0,73 (0,64; 0,80)	0,75 (0,69; 0,85)
DT, мс	Исходно	226,0 (224,0; 231,0)	229,0 (226,0; 234,0)	230,0 (227,0; 233,0)	223,0 (220,0; 231,0)
	Повтор	226,0 (223,0; 230,0)	228,0 (226,0; 230,5)	228,0 (227,0; 233,0)	224,0 (221,0; 230,0)
Пиковая скорость наполнения, мл/с	Исходно	251,4 (240,0; 272,6)	244,6 (220,8; 277,2)	257,6 (243,8; 282,0)	264,6 (239,2; 308,0)
	Повтор	251,4 (249,4; 272,6)	253,7 (220,8; 279,3)	266,8 (250,0; 282,0)	268,8 (226,8; 319,6)
ВИР, мс	Исходно	108,5 (103,5; 111,5)	108,5 (105,0; 114,0)	109,0 (108,0; 114,0)	110,5 (107,0; 115,0)
	Повтор	109,0 (106,5; 116,5)	109,0 (105,5; 114,5)	109,0 (107,0; 114,0)	107,0 (102,0; 110,0)

Как видно из данных таблицы 3, группы пациентов с ХСН-сФВ были сопоставимы по показателям диастолической функции сердца. Пиковая скорость волны E была меньше 0,53 мс у 42,3 % пациентов в группе I, 31,3 % — в группе II, 39,1 % — в группе III и 35,3 % — в группе сравнения, пиковая скорость наполнения была меньше 270 мл/с у 69,2 % пациентов в группе I, 62,5 % — в группе II, 60,9 % — в

группе III и 69,6 % — в группе сравнения. Пиковая скорость волны A была больше 0,7 мс, отношение E/A — меньше 1, DT — больше 220 мс, ВИР — больше 100 мс у всех обследованных пациентов с ХСН-сФВ. Таким образом, показатели диастолической функции у пациентов с ХСН-сФВ свидетельствуют о наличии у них модели замедленного расслабления (нарушенной релаксации) диастолической дисфункции ЛЖ [11].

Таблица 4 — Корреляционные связи у обследованных лиц с ХСН исходно

Показатели	R	p
25(ОН)D & САД	-0,3	0,009
КДР ЛЖ & 25(ОН)D	-0,24	0,04
КДО ЛЖ & 25(ОН)D	-0,28	0,02
КДО ЛЖ & САД	0,36	0,002
УО ЛЖ & 25(ОН)D	-0,31	0,009
УО ЛЖ & САД	0,26	0,03
Аорта на уровне АК & 25(ОН)D	-0,25	0,04
Аорта на уровне АК & САД	0,5	0,000003
Восходящий отдел аорты & САД	0,4	0,004
Дуга аорты & 25(ОН)D	-0,34	0,02
Передне-задний размер ЛП & САД	0,4	0,001

Как видно из данных таблицы 3, группы пациентов с ХСН-сФВ были сопоставимы по показателям диастолической функции сердца. Пиковая скорость волны E была меньше 0,53 мс у 42,3 % пациентов в группе I, 31,3 % — в группе II, 39,1 % — в группе III и 35,3 % — в группе сравнения, пиковая скорость наполнения была меньше 270 мл/с у 69,2 % пациентов в группе I, 62,5 % — в группе II, 60,9 % — в группе III и 69,6 % — в группе сравнения. Пиковая скорость волны A была больше 0,7 мс,

отношение E/A — меньше 1, DT — больше 220 мс, ВИР — больше 100 мс у всех обследованных пациентов с ХСН-сФВ. Таким образом, показатели диастолической функции у пациентов с ХСН-сФВ свидетельствуют о наличии у них модели замедленного расслабления (нарушенной релаксации) диастолической дисфункции ЛЖ [11].

Как видно из представленных в таблице 4 данных, у лиц с ХСН уровень 25(ОН)D исходно отрицательно ассоциирован с САД. Уровень 25(ОН)D и значение САД достоверно свя-

заны с такими показателями ЭхоКГ, как размер аорты на уровне АК, передне-задний размер ЛП, КДО и УО ЛЖ.

Через 3 месяца лечения у пациентов с ХСН отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь динамики повышения уровня 25(ОН)D с динамикой уменьшения показателя КДО ЛЖ ($R = -0,3$; $p = 0,02$), УО ЛЖ ($R = -0,34$; $p = 0,005$) и диаметра аорты на уровне АК ($R = -0,28$; $p = 0,03$), а также положительная корреляционная взаимосвязь динамики САД с динамикой КДО ЛЖ ($R = 0,3$; $p = 0,03$), восходящего отдела аорты ($R = 0,36$; $p = 0,03$) и передне-заднего размера ЛП ($R = 0,3$; $p = 0,04$). Также показатель САД положительно коррелировал с показателем КДО ЛЖ ($R = 0,29$; $p = 0,03$).

Методом прямого пошагового регрессионного анализа было построено регрессионное уравнение с оценкой показателя динамики КДО ЛЖ. Модель описывает 48 % общей дисперсии переменной КДО ЛЖ, высоко достоверна ($R^2 = 0,48$; $F(4,17) = 3,9$; $p = 0,02$) и указывает, что динамика повышения уровня 25(ОН)D влияет на динамику снижения КДО ЛЖ ($b = -1,06$, $p = 0,03$).

В литературных источниках описано кардиопротекторное действие витамина D посредством участия в регуляции АД и снижения гипертрофии миокарда [15]. Данными экспериментальных исследований показано, что активация VDR в кардиомиоцитах оказывает положительное влияние на функциональную и сократительную способность миокарда [16], а также замедляет процессы старения кардиомиоцитов, регулирует их пролиферацию и ингибирует гипертрофию [17].

Связь между высоким АД и низким уровнем витамина D была отмечена в ряде исследований [18, 19, 20, 21]. В нашем исследовании также была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D и САД. Известно, что АГ является фактором риска увеличения размеров аорты, которое, в свою очередь, может служить маркером субклинической диастолической дисфункции ЛЖ [22]. Выявленная нами корреляционная взаимосвязь уровня САД с размерами грудного отдела аорты и с уровнем 25(ОН)D свидетельствует о том, что повышение АД на фоне сниженного уровня витамина D может вносить дополнительный вклад в формирование расширения аорты. Кроме того, нами была выявлена ассоциация динамики снижения САД с уменьшением диаметра аорты на уровне АК. В ряде исследований снижение АД на фоне гипотензивной терапии у пациентов с синдромом Марфана приводило к уменьшению диаметра грудного отдела аорты и препятствовало прогрессированию расширения аневризмы аорты [23], а в одном из экспериментальных исследо-

ваний снижение АД на фоне индуцированного гиповолемического шока приводило к уменьшению диаметра грудного отдела аорты на 38 % [24].

Кроме того, в нашем исследовании были выявлены корреляционные взаимосвязи между исходным уровнем САД и передне-задним размером ЛП, показателями КДО и УО ЛЖ, а также ассоциация динамики САД с уменьшением передне-заднего размера ЛП и показателей КДО и УО ЛЖ. Размер аорты на уровне АК и грудного отдела аорты у пациентов группы I уменьшился при повторном обследовании, а динамика уровня 25(ОН)D во всей группе обследованных пациентов с ХСН была ассоциирована с динамикой изменения размеров грудного отдела аорты. Это позволяет предполагать, что одним из основных медиаторов, через которые витамин D воздействует на сердечно-сосудистую систему, является регуляция АД.

В нашем исследовании отмечалось уменьшение передне-заднего размера ЛП у пациентов группы I. В исследовании PRIMO у 196 пациентов с хронической болезнью почек отмечалось уменьшение размера ЛП на фоне приема активированного аналога витамина D в течение 24 и 48 недель [25].

Установленная в нашем исследовании отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D с КДО, КДР и УО ЛЖ свидетельствует о том, что при более низком уровне 25(ОН)D в крови показатели данных параметров повышаются. Ранее нами было показано, что у лиц с выраженным дефицитом витамина D были повышены параметры КДО, КСО и УО, а также имелась отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня 25(ОН)D в плазме крови с показателями КДО и УО ЛЖ [26]. Результаты исследования PIVUS также показали, что на фоне более высоких концентраций циркулирующего витамина D параметры КДО, УО и ФВ ЛЖ были лучше [27].

В свою очередь, данными регрессионного анализа установлено, что динамика снижения КДО ЛЖ зависит от динамики повышения уровня 25(ОН)D, а динамика уровня 25(ОН)D отрицательно коррелировала с динамикой КДО ЛЖ. Также было выявлено улучшение показателей КДО и УО ЛЖ в группе I. Данные нашего исследования согласуются с результатами исследования VINDICATE у 163 пациентов с ХСН, где улучшение таких показателей ЭхоКГ, как КДР, КСР, КДО, КСО и ФВ ЛЖ произошло через год лечения 4000 МЕ витамина D3 [28].

Выводы

1. У лиц с ХСН-сФВ дополнительный прием в течение 3 месяцев холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки приводит к оптимизации уровня витамина D в 84,4 % случаев, в дозе 1000 МЕ/сутки — в 56,2 % случаев, витамин D-содержащей добавки — в 69,6 % случаев.

2. Уровень 25(OH)D у лиц с ХСН-сФВ отрицательно ассоциирован с САД, диаметром грудного отдела аорты, показателями КДР, КДО и УО ЛЖ.

3. Оптимизация уровня витамина D оказывает положительное влияние на диаметр грудного отдела аорты, передне-задний размер ЛП и КДО ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курлянская ЕК. Распространенность, заболеваемость и прогрессирование хронической сердечной недостаточности по результатам выборочного комбинированного аналитического эпидемиологического исследования взрослой популяции г. Минска. *Кардиология в Беларуси*. 2017;9(6):1108-15.

2. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;(362):228-238.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

4. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D Status: United States, 2001–2006. *NCHS Data Brief*. 2011;(56):2001-2006.

5. Поворознюк ВВ, Балацкая НИ. Дефицит и недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Украины разного возраста. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012;3(7):99-100.

6. Янковская ЛВ, Снежицкий ВА, Поворознюк ВВ, Мойсенок АГ, Егорченко НП. Взаимосвязь уровня витамина D с возрастом, полом, диагнозом и факторами сердечно-сосудистого риска. *Мед Журн*. 2017;(2):115-20.

7. Rudenka E, Rudenka A, Kastryskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Stand Med / Pediatr*. 2015;(12):587-92.

8. Шварц ГЯ. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Рос Мед Журн*. 2009;17(7):477-86.

9. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;(24):861-68.

10. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, Bhattacharya SK, Weber KT. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):113-38.

11. Атрошенко ЕС, Курлянская ЕК. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: национальные рекомендации. Минск, РБ: РНПЦ «Кардиология»; 2010. 64 с.

12. Клинический протокол диагностики и лечения сердечной недостаточности. [Электронный ресурс]. Прил. 4 к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30 дек. 2014 г., № 117. [дата обращения: 10.01.2018]. lech-delo.by/...i...serdechnoj-nedostatocnosti.html

13. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Рос Кардиол Журн*. 2012;4(102 Прил 3):1-68.

14. Плутовский П, Карчмаревич Э, Байер М, Картер Г, Хлебна-Сокол Д, Чех-Ковальска Ю, Дебски Р [и др.]. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе — рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журн ГрГМУ*. 2014;(2):109-18.

15. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013;(35):45-49.

16. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Silljé HH, Ruijffok WP, de Boer RA. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;(132):282-89.

17. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2014;(114):379-93.

18. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens*. 2011;(24):253-62.

19. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010;(55):1283-88.

20. Кежун ЛВ, Янковская ЛВ, Ляликов СА, Курбат МН. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. *Журн ГрГМУ*. 2014;(3):112-16.

21. Янковская ЛВ, Снежицкий ВА, Поворознюк ВВ, Ляликов СА. Влияние на уровень 25-гидроксивитамина D и артериальное давление дополнительного приема холекальциферола при антигипертензивной терапии. *Кардиология в Беларуси*. 2015;5(42):140-150.

22. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;(21):531-38.

23. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oliver AO. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(2):161-71.

24. Jonker FHW, Mojibian HR, Schlösser FJV, Botta DM, Indies JE, Moll FL, Muhs BE. The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *Eur J of Vasc And Endovasc Surg*. 2010;40(5):564-71.

25. Tamez H. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Amer Heart J*. 2012;164(6):902-909.

26. Морголь АС, Янковская ЛВ. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная Гипертензия*. 2016;22(2):169-76.

27. Fall T, Shiue I, Bergeåaf Geijerstam P, Sundström J, Ärnlov J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail*. 2012;(14):985-91.

28. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott LJ. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2593-2603.

REFERENCES

1. Kurlyanskaya EK. Prevalence, incidence and progression of chronic heart failure according to the results of a selective combined epidemiological study of the adult population of Minsk. *Kardiologiya v Belarusi*. 2017;9(6):1108-15. (in Russ.)

2. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;(362):228-38.

3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

4. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D Status: United States. *NCHS Data Brief*. 2011;(56):2001-2006.

5. Povorozyuk VV, Balatskaya NI. Deficiency and insufficiency of vitamin D, secondary hyperparathyroidism, bone mineral density in Ukrainians of different ages. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;(7):99-100. (in Russ.)

6. Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povorozyuk VV, Moiseyenko AG, Egorchenko NP. Interrelation of vitamin D level with age, sex, diagnosis and cardiovascular risk factors. *Med Zhurn*. 2017;(2):115-20. (in Russ.)

7. Rudenka E, Rudenka A, Kastryskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-year data. *Stand Med / Pediatr*. 2015;(12):587-92

8. Schwartz GY. Deficiency of vitamin D and its pharmacological correction. *RosMmed Zhurn*. 2009;17(7):477-86. (in Russ.)

9. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;(24):861-68.

10. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, Bhattacharya SK, Weber KT. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci*. 2011;341(2):113-38.

11. Atroshchenko ES, Kurlyanskaya EK. Diagnosis and treatment of chronic heart failure: nat. Recommendations. Minsk: MZRB, RNPTS «Cardiology», 2010. (in Russ.)

12. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of heart failure [Electronic resource] ann. 4 to the decree of Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus 30 dec. 2014., № 117. [date of access: 10.01.2018]. lech-delo.by/...i...serdechnoj-nedostatocnosti.html. (in Russ.)

13. [Recommendations of the European Society of Cardiology on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Ross Kardiol Zhurn.* 2012;4(102 Annex3):1-68. (in Russ.)
14. Pludovski P, Karchmarevich E, Bayyer M, Karter G, Khlebn-Sokol D, Chekh-Koval'ska YU, Debski R [et al.]. Practical recommendations on the intake of vitamin D and the treatment of its deficiency in central Europe—the recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Jurn GrGMU.* 2014;(2):109-18. (in Russ.)
15. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and non dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;(35):45-49.
16. Meems LM, Cannon MV, Mahmud H, Voors AA, van Gilst WH, Silljé HH, Ruifrok WP, de Boer RA. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;(132):282-89.
17. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2014;(114):379-93.
18. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens.* 2011;(24):253-62.
19. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;(55):1283-88.
20. Kezhun LV, Yankovskaya LV, Lyalikov SA, Kurbat MN. Daily profile of arterial pressure in vitamin D deficiency/insufficiency optimisation in women with arterial hypertension in the early postmenopausal period. *Jurn GrGMU.* 2014;(3):112-16. (in Russ.)
21. Yankovskaya LV, Snezhitsky VA, Povoroznyuk VV, Lyalikov SA. Influence on the level of 25-hydroxyvitamin D and arterial pressure of additional intake of cholecalciferol in antihypertensive therapy. *Kardiologiya v Belarusi.* 2015;5(42):140-50. (in Russ.)
22. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancina G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;(21):531-38.
23. Attenhofer JCH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oliver AO. Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(2):161-71.
24. Jonker FHW, Mojibian HR, Schlösser FJV, Botta DM, Indes JE, Moll FL, Muhs BE. The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *Eur J of Vasc And Endovasc Surg.* 2010;40(5):564-71.
25. Tamez H. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *American Heart Journal.* 2012;164(6):902-909.
26. Morgol' AS, Yankovskaya LV. Association of the level of vitamin D in the body with the morphofunctional state of the myocardium in people with chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2016;22(2):169-76. (in Russ.)
27. Fall T, Shiue I, Bergeaaf Geijerstam P, Sundström J, Årnlöv J, Larsson A, Melhus H, Lind L, Ingelsson E. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. *Eur J Heart Fail.* 2012;(14):985-91.
28. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott LJ. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593-2603.

Поступила 06.07.2018

УДК 616-002.5:[615.281:579.8]:575

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*, ОПРЕДЕЛЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В. Н. Бондаренко¹, В. А. Штанзе², Л. В. Золотухина²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: определить генетическую и фенотипическую лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* к основным и резервным противотуберкулезным лекарственным средствам.

Материалы и методы. Изучены мутации генов у 247 штаммов *M. tuberculosis*, связанные с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам. Генетическая устойчивость возбудителя туберкулеза определялась с помощью LPA (GenoType® MTBDRsl MTBDRplus и MTBDRsl, ver.2.0). Результаты исследования подтверждены определением фенотипической лекарственной устойчивости в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960.

Результаты. Определены штаммы лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Гомельской области, микробиологическими методами подтверждена высокая достоверность определения молекулярно-генетической лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (к изониазиду и рифампицину — в 97,2 %, к фторхинолонам — в 85,1 %, к аминогликозидам — 92,3 % случаев). Выявлен значительный удельный вес штаммов лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* с мутациями генов (45,1 %), не включенных в систему GenoType® MTBDRsl.

Заключение. Значительная генетическая вариабельность лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* требует комплексного использования всех методов определения устойчивости к лекарственным препаратам.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, мутации, молекулярно-генетические методы.

CHARACTERISTICS OF *M. TUBERCULOSIS* DRUG RESISTANCE DETERMINED BY MOLECULAR GENETIC AND PHENOTYPIC METHODS

V. N. Bondarenko¹, V. A. Shtanze², L. V. Zolotukhina²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to determine the genetic and phenotypic drug resistance of *M. tuberculosis* to first-line and second-line anti-TB drugs.

Material and methods. Gene mutations in 247 strains of *M. tuberculosis* (MBT) associated with drug resistance to isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones, and aminoglycosides were studied. Genetic resistance of a tuberculosis causative agent was determined by means of LPA (GenoType® MTBDRsl MTBDRplus and MTBDRsl, ver.2.0). The results of the study are confirmed by the determination of phenotypic drug resistance in the automated system BACTEC™ MGIT™ 960.

Results. The drug resistant MBT strains circulating around Gomel region have been determined, and the high reliability of molecular and genetic determination of MBT drug resistance has been confirmed by microbiological methods (isoniazid and rifampicin — 97.2 %, fluoroquinolones — 85.1 %, aminoglycosides — 92.3 %). A considerable number of drug resistant MTB strains with gene mutations (45.1 %) which are not included in the GenoType® MTBDRsl system were detected.

Conclusion. The considerable genetic variability of drug-resistant MBT strains requires complex application of all the methods of drug resistance testing.

Key words: mycobacterium tuberculosis, drug resistance, mutations, molecular and genetic methods.

Введение

Несмотря на снижение в Республике Беларусь бремени туберкулеза (ТБ), острой проблемой остается распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Так, в 2017 г. в Гомельской области ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) среди новых случаев ТБ составил 32,3 %, среди повторно леченых пациентов — 56,0 %.

В различных регионах мира выявлена широкая вариабельность циркулирующих штаммов микобактерий туберкулеза за счет присутствия уникальных мутаций, вызывающих резистентность. В этих условиях для назначения пациенту оптимального и эффективного режима химиотерапии необходимо быстрое и точное исследование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ) с помощью молекулярно-генетических методов [1]. Тест-системы гибридизационного анализа на стрипах позволяют одновременно выявить все известные мутации, связанные с развитием устойчивости МБТ к изониазиду (H) и рифампицину (R) («GenoType MTBDRplus»), а также к фторхинолонам (FLG), аминогликозидам/циклическим пептидам (канамицин, амикацин/капреомицин, виомицин — AG/CP) («GenoType MTBDRsl») [2, 3]. Так, резистентность к R развивается при детекции мутаций гена *rpoB* (кодирующего бета субъединицу РНК полимеразы), устойчивость к H определяется двумя генами — *kat G* и *inhA* [2]. Наличие мутаций в гене *inhA*, определяющих устойчивость к H, позволяет включать этот препарат в схемы лечения в высоких дозах. Однако эта мутация ассоциирована с устойчивостью к этионамиду,

поэтому при ее наличии следует заменить этионамид (протионамид) в схеме лечения другим лекарственным средством. В то же время устойчивость к H, связанная с мутацией в гене *katG*, не позволяет использовать этот препарат [4].

По данным литературных источников, у 42–85 % клинических образцов МБТ к развитию устойчивости к FLG приводят мутации гена *gyrA*, у 7 % штаммов МБТ — мутации кодонов гена *gyrB* [5]. Описаны мутации ряда кодонов генов *gyrA*, которые не включены в тест-систему GenoType MTBDRsl [6, 7, 8]. В случае формирования устойчивости МБТ к AG/CP в 70 % штаммов МБТ возникают мутации в гене *rfs*, ответственном за синтез 16S рРНК [9]. Также описаны мутации в промоторной области гена *eis*, связанного с формированием низкого уровня устойчивости МБТ к канамицину [9, 10]. При мутациях в гене *rfs* отмечается высокая перекрестная устойчивость МБТ к канамицину, амикацину и капреомицину [11].

Исследование мутационных штаммов МБТ, циркулирующих в Гомельской области, ранее не проводилось. Не изучена связь между генетической и фенотипической устойчивостью МБТ к отдельным противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС). Исследование специфических мутаций в генах МБТ в сочетании с микробиологическим определением уровня лекарственной устойчивости к ПТЛС позволит повысить эффективность диагностики ТБ и правильно выбрать тактику лечения [1, 12].

Цель исследования

Определить спектр мутаций в генах, ответственных за развитие лекарственной устойчивости МБТ, и изучить связь между генетиче-

ской и фенотипической устойчивостью к отдельным ПТЛС штаммов МБТ, циркулирующих на территории Гомельской области.

Материалы и методы

Исследование выполнено в бактериологической лаборатории учреждения «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница» в 2016/17 гг. Всего исследовано 560 образцов патологического материала. Проводилась идентификация комплекса МБТ, определялась резистентность к R и H в мокроте с положительным мазком и культуре с помощью LPA MTBDRplus (тест-система GenoType® MTBDRplus, ver. 2.0). Генетическая устойчивость к FLG и AG/CP определялась методом LPA MTBDRsl (тест-системой GenoType® MTBDRsl, ver. 2.0) в соответствии с инструкцией производителя [2, 3].

Фенотипическая лекарственная устойчивость МБТ к ПТЛС определена в жидкой среде Middlebrook 7H9 с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 согласно инструкции производителя [13].

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica», 12.5 с использованием методов описательной статистики. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера-Пирсона.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период времени из 433 образцов патологического материала, исследованных с использованием тест-систем GenoType® MTBDRplus, лекарственная устойчивость была выявлена в 247 образцах (57,0 %; 50,7–63,2). В данных изолятах МБТ были определены мутации в локусах генов *groB*, *katG* и *inhA* изолированно и в сочетании друг с другом.

Монорезистентность к R выявлена лишь в 4 (1,6 %; 0,3–5,0) образцах. Из них, устойчивость в результате изменений нуклеотидной последовательности в мутации *groB* S531L выявлена в 2 (0,8 %; 0,1–3,7), в *groB* D516V и в *groB* H526Y — по 1 (0,4 %; 0,01–3,0) мутации соответственно.

Единичные мутации, свидетельствующие о монорезистентности к H, выявлены в 37 (15,0 %; 9,7–21,7) случаях, большая часть которых — 34 (13,8 %; 8,7–20,3) образца сопряжена с мутацией *katG* S315T1. Также выявлены мутации в кодонах *inhA* C15T — 2 образца, в *inhA* T8C — 1 образец. В 9 (3,6 %; 1,3–7,9) образцах отмечалось сопряжение мутаций: *katG* S315T1 + *inhA* C15T — в 8 (3,2 %; 1,1–7,4) образцах и *katG* S315T1 + *inhA* T8C — в 1 образце.

Были изучены самые распространенные мутации в генах *groB*, *katG* и *inhA* в изолятах *M. tuberculosis* с МЛУ. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Мутации изолятов *M. tuberculosis*, связанные с множественной лекарственной устойчивостью

Мутация	Абс.	% (95 % ДИ; min-max)
<i>groB</i> D516V	6	2,8 (0,7–7,1)
<i>groB</i> H526Y	7	3,3 (1,0–7,8)
<i>groB</i> H526D	57	26,5 (19,1–35,0)
<i>groB</i> S531L	145	67,4 (58,7–75,4)
<i>katG</i> S315T1	240	68,8 (62,0–75,0)
<i>inhA</i> C15T	76	21,8 (16,4–28,0)
<i>inhA</i> T8C	33	9,5 (5,9–14,2)

Из данных таблицы 1 видно, что наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к R, оказались *groB* S531L — у 67,4 % и *groB* H526D — у 26,5 % изолятов МБТ. У МБТ, устойчивых к H, самыми частыми мутациями явились *katG* S315T1 — 68,8 % случаев и *inhA* C15T — 21,8 % случаев. Важным является факт, что мутации к гену *inhA* выявлены у 109 (31,3 %; 26,4–36,4) штаммов МБТ, что не позволяет включать в схему лечения этих пациентов этионамид/протионамид. Результаты фенотипической ЛУ МБТ совпали с генотипической в 240 случаях (97,2 %, 94,2–98,9).

При изучении наиболее часто встречающихся сочетаний мутаций в изолятах *M. tuberculosis*, вызывающих МЛУ-ТБ, выявлены сочетания *groB* S531L + *katG* S315T1 — в 102 (49,8 %) пробах, *groB* H526D + *katG* S315T1 + *inhA*

C15T — у 48 (23,4 %) изолятов и *groB* S531L + *katG* S315T1 + *inhA* T8C — у 27 (13,2 %) изолятов. Остальные сочетания мутаций суммарно составили лишь 28 (13,7 %) случаев. Детализация данных мутационных сочетаний представлена в таблице 2.

Данные, полученные в нашем исследовании, в целом согласуются с результатами аналогичных исследований, проведенных в Российской Федерации и Республике Кыргызстан. Так, в этих странах наиболее часто встречающаяся мутация, приводящая к формированию устойчивости к R, была *groB* S531L — 71,6 и 69,7 % соответственно [12, 14]. Таким образом, распределение мутаций лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к R в Гомельской области сходно с данными, приводимыми по другим географическим регионам.

Таблица 2 — Сочетания мутаций изолятов *M. tuberculosis*, связанные с множественной лекарственной устойчивостью

Сочетания мутаций	Абс.	% (95 % ДИ, min-max)
rpoB D516V + katG S315T1	4	2,0 (0,3–6,0)
rpoB D516V + rpoB H526D + katG S315T + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + inhA C15T	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526Y + rpoB H526D + inhA T8C	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + rpoB S531L + katG S315T1	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526Y + rpoB S531L + katG S315T1 + inhA T8C	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526D + katG S315T1	2	1,0 (0,1–4,4)
rpoB H526D + katG S315T1 + inhA C15T	48	23,4 (16,3–31,9)
rpoB H526D + rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB H526D + inhA C15T	4	2,0 (0,3–6,0)
rpoB S531L + katG S315T1	102	49,8 (40,6–59,0)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T	8	3,9 (1,3–8,8)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA C15T + inhA T8C	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB S531L + inhA C15T	1	0,5 (0,04–3,6)
rpoB S531L + katG S315T1 + inhA T8C	27	13,2 (7,8–20,4)

В образцах с подтвержденной МЛУ возбудителя ТБ к H и R дополнительно определялась генетическая резистентность к FLG и AG/CP с помощью тест-системы GenoType® MTBDRsl. Всего исследовано 126 образцов патологического материала. В 91 образце (72,2 %; 63,5–79,8) была выявлена широкая лекарственная устойчивость, то есть устойчивость одновременно к FLG и FG/CP.

Мутации в генах *gyrA* и *gyrB*, отвечающие за формирование устойчивости к FLG, установлены в 47 (51,6 %; 40,9–62,3) случаях. Из них в 46 (97,9 %; 88,7–99,9) штаммах были выявлены мутации в гене *gyrA*, в 1 (2,1 %; 0,06–11,3) — в гене *gyrB*, не было выявлено штаммов МБТ с одновременными мутациями в двух генах. Самой частой заменой в гене *gyrA* были замены D94G — 18 (39,1 %; 25,1–54,6) случаев, в 13 (28,3 %; 16,0–43,5) штаммах определена замена A90V, в 5 (10,9 %; 3,6–23,6) образцах — мутация S91P, в 4 (8,7 %; 2,4–20,8) случаях — замена D94A и в 3 (6,5 %; 1,4–17,9) штаммах соответственно — мутации в кодонах D94N, D94Y. 1 (2,1 %; 0,06–11,2) образец мутации в гене *gyrB* был связан с заменой кодона N538D. Из 47 штаммов МБТ с генетической ЛУ фенотипическая ЛУ подтверждена в 40 (85,1 %; 71,7–93,8) случаях.

Характерно, что в 5 (10,9 %; 3,6–23,6) образцах при отсутствии полосок дикого типа тест-система не зафиксировала мутации, однако в 4 случаях ЛУ была подтверждена фенотипически. По-видимому, это связано с наличием мутаций в *gyrA*, кодоны которых не включены в GenoType® MTBDRsl.

В 79 (62,7 %; 53,6–71,1) из 126 исследуемых штаммов с помощью «GenoType MTBDRsl» были обнаружены мутации, ответственные за устойчивость к AG/CP: в 13 (16,5 %; 9,1–26,5)

штаммах — в гене *rrs* и в 66 (83,5 %; 73,5–90,9) — в гене *eis*. Из 18 культур в 17 (94,4 %; 72,7–99,8) случаев в гене *rrs* была определена замена A1401G, что свидетельствует о развитии перекрестной устойчивости к канамицину, амикацину и капреомицину. Лишь в 1 штамме выявлена замена C1402T, которая определяет устойчивость к канамицину, капреомицину и виомицину. В исследовании не обнаружены мутации гена *rss* с заменой G1484T, определяющей полную лекарственную устойчивость к AG/CP. На системе ВАСТЕСТ™ MGIT™ 960 из 13 образцов с мутацией гена *rss* ЛУ МБТ выявлена в 12 (92,3 %; 64,0–99,8) случаях, в том числе 100 % — к канамицину и амикацину.

В 66 культурах МБТ мутации в промоторной области гена *eis* распределились следующим образом: наиболее распространенной оказалась замена кодонов C-14T, выявленная в 30 штаммах (45,5 %; 33,1–58,2). Однако в 36 (54,5 %; 41,8–66,9) случаях отсутствовали полоски диких типов с одновременным отсутствием мутантной полоски (замена C-12T и G-10A), что свидетельствует о существовании большего числа мутаций в пределах исследуемого региона гена *eis*. Подтверждено, что мутации, которые могут вызвать сбой полосок дикого типа, но не выявляются мутантными зондами, также могут вызвать резистентность низкого уровня к канамицину. Характерно, что фенотипически ЛУ МБТ у этих штаммов была подтверждена в 42 (63,6 %; 50,9–75,1) образцах.

Выводы

1. Среди 247 штаммов *M. tuberculosis* в 67,4 % имеет мутации кодона *rpoB* S531L, связанного с устойчивостью к рифампицину, и в 68,8 % мутации *katG* S315T1, отвечающего за устойчивость к изониазиду, что не позволяет использовать изониазид в высоких дозировках

для лечения МЛУ-ТБ. Самым часто встречающимся сочетанием мутаций в изолятах возбудителя МЛУ-ТБ являлись кодоны groV S531L + katG S315T1 — 49,8 % случаев. Мутации к гену inh A выявлены у 31,3 % штаммов МБТ, это не позволяет включать в схему лечения этих пациентов этионамид/протионамид.

2. Доминирующей мутацией, вызывающей формирование устойчивости к фторхинолонам, была мутация в гене gyrA — 97,9 %. При исследовании генетической устойчивости к аминогликозидам/гликопептидам установлен высокий удельный вес штаммов с перекрестной устойчивостью одновременно к канамицину, амикацину и капреомицину — 94,4 %.

3. Определение мутаций в гене eis позволило дополнительно выявить 83,5 % устойчивых штаммов МБТ в дополнение к штаммам МБТ с заменами в гене rrs, что значительно повысило результативность молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости МБТ к канамицину.

4. Фенотипическая ЛУ у мутантных штаммов МБТ в высокой степени подтверждает генотипическую: к H и R — в 97,2 %, к FLG — в 85,1 %, к AG/CP — 92,3 % случаев.

5. Выявлен значительный удельный вес штаммов МБТ (45,1 %) с мутациями, не определяемыми мутантными зондами, что говорит о наличии мутаций в генах, не включенных в систему GenoType® MTBDRsl. Это требует комплексного использования молекулярно-генетических и микробиологических методов для определения ЛУ МБТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/ TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2011. 34 p.
2. GenoType® MTBDRplus. Руководство к пользованию. IFU304A02. Молекулярно-генетическое исследование для идентификации комплекса M. tuberculosis и определение его устойчивости к рифамицину и изониазиду в клинических образцах и культивированных образцах; 2012. 63 с.
3. GenoType® MTBDRsl. Руководство к пользованию. IFU317A02. Молекулярно генетическое исследование для идентификации комплекса M. tuberculosis и определения его устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам/циклическим пептидам из образцов мокроты или культивированных образцов; 2015. 13 с.
4. Brossier F, Veziris N, TruffotPernot C. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and highlevel resistance. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3659-64.
5. Pitaksajakul P, Wongwit W, Punprasit W. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med. Public Health*. 2005;36(4):228-36.
6. Lau R, Ho P, Kao R. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional analysis of gyrA mutation at position 74. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):608-14.
7. Malik S, Willby M, Sikes D. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One*. 2012;7(6):110.
8. Nosova E, Bukatina A, Isaeva Yu. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):108-13.

9. Via LE, Cho SN, Hwang S. Polymorphisms associated with resistance and crossresistance to aminoglycosides and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis isolates from South Korean Patients with drugresistant tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):402-11.

10. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009;106(47):20004-9.

11. Jugheli L, Bzekalava N, de Rijk P. High level of crossresistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among Mycobacterium tuberculosis isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53(12):5064-68.

12. Адамбеков ДА, Адамбекова АД, Кадиров АС. Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за множественную лекарственную устойчивость M. tuberculosis в Кыргызской Республике при исследовании GenoType MTBDR plus. *Здравоохранение (Минск)*. 2017;2:14-7.

13. MGIT Procedure Manual for BactecTM MGITM 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. Foundation for Innovative New Diagnostics. [Электронный ресурс] [дата обращения: 2018 Июнь 17]. Available from: <http://www.ipaqt.org/wpcontent/uploads/2013/02/MGITProcedureManual.pdf>.

14. Носова ЕЮ, Хахалина АА, Галкина КЮ, Краснова МА, Крылова ЛЮ, Сафонова СГ. Определение множественной и широкой лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis с помощью различных молекулярных тестсистем и BACTEC™ MGIT™ 960. *Туберкулез и Социально-Значимые Заболевания*. 2015;3:11-7.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/ TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2011. 34 p.
2. GenoType® MTBDRplus. Rukovodstvo k polzovaniju. IFU304A02. Molekuljarno-geneticheskoe issledovanie dlja identifikacii kompleksa M. tuberculosis i opredelenie ego ustojchivosti k rifampicinu i izoniazidu v klinicheskikh obrazcah i kul'tivirovannyh obrazcah; 2012. 63 p. (in Russ.)
3. GenoType® MTBDRsl. Rukovodstvo k polzovaniju. IFU317A02. Molekuljarno-geneticheskoe issledovanie dlja identifikacii kompleksa M. tuberculosis i opredelenija ego ustojchivosti k ftorhinolonam i aminoglikozidam/ciklicheskim peptidam iz obrazcov mokroty ili kul'tivirovannyh obrazcov; 2015. 13 p. (in Russ.)
4. Brossier F, Veziris N, TruffotPernot C. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low and highlevel resistance. *J Clin Microbiol*. 2006;44(10):3659-64.
5. Pitaksajakul P, Wongwit W, Punprasit W. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2005;36(4):228-36.
6. Lau R, Ho P, Kao R. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional analysis of gyrA mutation at position 74. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011;55(2):608-14.
7. Malik S, Willby M, Sikes D. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One*. 2012;7(6):110.
8. Nosova E, Bukatina A, Isaeva Yu. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):108-13.
9. Via LE, Cho SN, Hwang S. Polymorphisms associated with resistance and crossresistance to aminoglycosides and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis isolates from South Korean Patients with drugresistant tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(2):402-11.
10. Zaunbrecher MA, Sikes RD, Metchock B. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2009;106(47):20004-9.
11. Jugheli L, Bzekalava N, de Rijk P. High level of crossresistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among Mycobacterium tuberculosis isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5064-68.
12. Адамбеков ДА, Адамбекова АД, Кадиров АС. Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за

mnozhestvennuju lekarstvennuj ustoichivost' M. tuberculosis v Kyrgyzskoj Respublike pri issledovanii GenoType MTBDR plus. *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2017;2:14-7. (in Russ.)

13. MGIT Procedure Manual for Bactec™ MGIT™ 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT). Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. Foundation for Innovative New Diagnostics. [Jel-

ektronnyjresurs] [data obrashhenija: 2018 [jun 17]. Available from: <http://www.ipaqt.org/wpcontent/uploads/2013/02/MGITProcedureManual.pdf>.

14. Nosova EJu, Hahalina AA, GalkinaKJu, Krasnova MA, KrylovaLJu, Safonova SG. Opredelenie mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustoichivosti Mycobacterium tuberculosis s pomoshh'ju razlichnyh molekulyarnyh testsistem i BACTEC™ MGIT™ 960. *Tuberkulez i Social'no-Znachimye Zabolevaniya*. 2015;3:11-7. (in Russ.)

Поступила 25.06.2018

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.136-007.64-08

ПЕРВИЧНО ИНФИЦИРОВАННАЯ АНЕВРИЗМА ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ

А. А. Лызи́ков, М. Л. Ка́план

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Первично инфицированная аневризма брюшной аорты является редким, но угрожающим жизни заболеванием, которое трудно диагностировать, и при прогрессировании, отсутствии своевременного хирургического лечения приводит к развитию осложнений в виде разрыва, что сопровождается крайне высокой летальностью.

В статье приведен пример клинического случая верифицированной инфицированной аневризмы инфраренального отдела аорты *Citrobacter freundii*. Описывается успешное лечение первично инфицированной аневризмы аорты с применением открытого хирургического вмешательства: проведена резекция аневризмы аорты и реваскуляризация путем аорто-бифуркационно-бедренного протезирования. Интраоперационные данные позволили заподозрить инфицирование аневризмы аорты, было взято отделяемое из ее просвета на бактериологическое исследование. Особенности течения послеоперационного периода были продолжительная ремиттирующая лихорадка, длительный период лимфорей из областей послеоперационных ран. Данное состояние потребовало коррекции антибактериальной терапии с учетом чувствительности выявленного *Citrobacter freundii*.

Ключевые слова: инфицированная аневризма аорты, *Citrobacter freundii*.

PRIMARILY INFECTED ANEURYSM OF THE INFRARENAL PORTION OF THE ABDOMINAL AORTA

A. A. Lyzиков, M. L. Kaplan

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Primarily infected aneurysm of the abdominal aorta is a rare but life-threatening disease that is difficult to diagnose. The progression of the disease and absence of timely surgical treatment lead to development of such complications as a rupture, which is accompanied by an extremely high mortality rate.

The article presents a clinical case of a verified infected aneurysm of the infrarenal aorta caused by *Citrobacter freundii*. The clinical case describes successful treatment of a primary infected aortic aneurysm with open surgical resection and revascularization by aortic-bifemoral bypass. The intraoperative findings allowed to suspect that the aneurysm was infected, and a sample from its lumen was taken for bacteriological examination. The specific features of the course of the postoperative period were a long-term remitting fever, a long period of lymphorrhea from areas of postoperative wounds. This condition required adjustment of the antibacterial therapy according to the sensitivity of the detected *Citrobacter freundii*.

Key words: infected aortic aneurysm, *Citrobacter freundii*.

Введение

Первично инфицированная аневризма аорты и подвздошных артерий является редким, но смертельно опасным заболеванием, встречающимся в 0,8-2 % от общего числа выявлен-

ных аневризм [1, 2, 4-7]. Консервативное лечение и антибиотикотерапия инфицированных аневризм не позволяют добиться излечения, заболевание прогрессирует, что в итоге приводит к развитию разрыва [2]. Клиническое тече-

ние инфицированной аневризмы аорты может быть бессимптомным или сопровождается болевым синдромом в брюшной полости и/или поясничной области [1, 2]. При данном заболевании по результатам лабораторных методов исследования могут определяться признаки воспалительного процесса [1, 6, 7]. Также существуют публикации о наличии иммунодефицита у пациентов с описанным заболеванием [2, 4]. В ряде случаев у пациентов с инфицированной аневризмой аорты отмечается появление лихорадки, лейкоцитоза, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) [4, 6, 7]. Выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) с применением контрастирования или магнитно-резонансной томографии позволяет выявить в ряде случаев признаки воспаления и инфильтрации мягких тканей вокруг инфицированной аневризмы [4, 6].

Выбор способа хирургического лечения остается сложным и дискуссионным вопросом. Предлагаются традиционные открытые хирургические вмешательства: резекция аневризмы аорты и протезирование синтетическим эксплантатом; резекция инфицированной аневризмы и экстраанатомическое шунтирование; эндоваскулярные вмешательства — постановка стент-графта; гибридные хирургические вмешательства, сочетающие эндоваскулярные и открытые хирургические техники [1].

Первично инфицированная аневризма аорты является редким заболеванием, однако в ряде стран отмечается относительно высокая их распространенность. Так, на Тайване выявлено более 100 случаев данного заболевания: в 60 % случаев причиной являлась non-typhoid *Salmonella species*, в 16 % — *Staphylococcus aureus*, в 7 % — *Streptococci species*, в 6 % — *Escherichia coli*, в 6 % — *Klebsiella pneumoniae*, в 4 % — *Mycobacterium tuberculosis* и в 1 % — *Bacteroides speciein* [4, 8]. В научных публикациях описаны верифицированные случаи инфицирования аневризмы аорты *Helicobacter cinaedi* в Японии [5], *Escherichia coli* — в Бельгии и Корее [6, 7], *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella species*, *Streptococcus species* и *Citrobacter species* — в Корее [7].

Citrobacter freundii относится к факультативным анаэробным грамотрицательным бактериям семейства *Enterobacteriaceae*. Род *Citrobacter* был обнаружен в 1932 году Веркманом и Гилленом. *C. freundii* является компонентом микробиома у здоровых людей. Большинство штаммов, обитающих в толстом кишечнике, являются полезными, однако при попадании в другие органы и ткани, дисбиозе и иммунодефицитных состояниях могут стать причиной гастроэнтерита, энтероколита, холецистита, инфекций дыхательной, мочевыдели-

тельной систем [3]. Нами описан клинический случай инфицированной аневризмы инфраренального отдела брюшной аорты *Citrobacter freundii*.

Случай из клинической практики

Пациент С., 67 лет, поступил в плановом порядке по направлению из районной поликлиники Гомельской области в отделение сосудистой хирургии учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» с диагнозом: «Атеросклеротическая аневризма инфраренального отдела аорты» для хирургического лечения. На момент первичного осмотра активные жалобы отсутствуют. По результатам лабораторных исследований в общем анализе крови, выполненном в рамках предоперационного обследования, не обнаружено признаков лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига влево в лейкоцитарной формуле, выявлено повышение скорости оседания эритроцитов, что часто определяется при аневризмах аорты. Общий анализ крови в предоперационном периоде: эритроциты (RBC) — $4,22 \times 10^{12}/л$; гемоглобин (HGB) — 132 г/л; лейкоциты (WBC) — $8,7 \times 10^9/л$; тромбоциты (PLT) — $292 \times 10^{12}/л$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 18 мм/ч. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы (п/н) — 2 %; сегментоядерные нейтрофилы (с/н) — 58 %; лимфоциты (л) — 28 %; моноциты (м) — 4 %; эозинофилы (э) — 7 %; базофилы (б) — 1 %. По результатам биохимического анализа крови, все определяемые параметры в пределах возрастной нормы, СРБ не определяется. Параметры коагуляционного гемостаза в пределах нормы. Группа крови — вторая А (II), резус положительный.

Пациент нормального телосложения, индекс массы тела — 20,8 кг/м². Артериальное давление на обеих верхних конечностях — 150/85 мм рт. ст. По результатам электрокардиографии (ЭКГ) отмечается синусовый ритм, электрическая ось сердца в норме, имеются признаки нагрузки на левое предсердие.

Для уточнения диагноза, определения показаний и технических условий для выполнения реконструктивного хирургического вмешательства на аорте пациенту была выполнена СКТ с применением контрастирования. По результатам СКТ выявлено расширение инфраренального отдела аорты до 46 мм с неоднородными, асимметричными пристеночными тромботическими наложениями (рисунок 1). Отмечены выраженные распространенные признаки стенотического и окклюзионного поражения висцеральных артерий и артерий нижних конечностей: множественные гемодинамически значимые стенозы, критический стеноз наружных подвздошных артерий, поверхностной бедренной артерии слева, окклюзия добавочной почечной артерии, по-

верхностной бедренной, подколенной, передней большеберцовой, задней большеберцовой арте-

рии справа, передней большеберцовой, задней большеберцовой артерии слева.

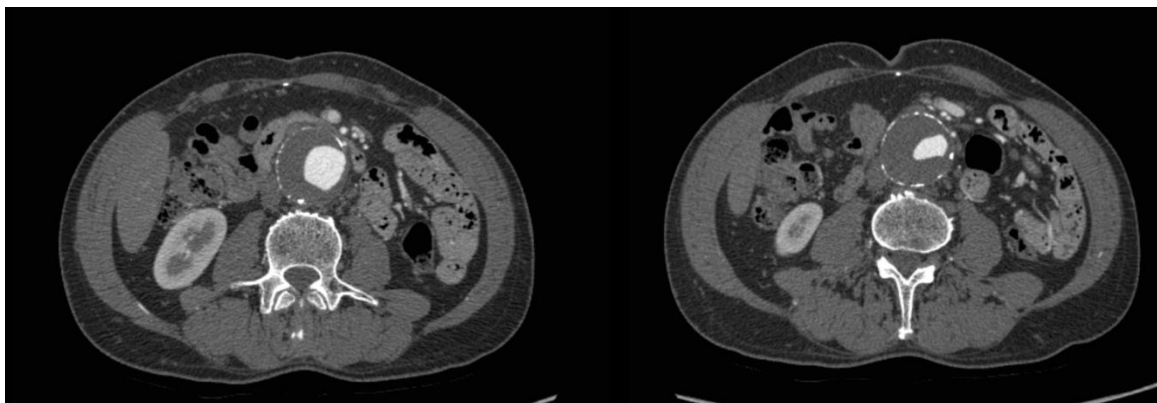


Рисунок 1 — Аневризма инфраренального отдела аорты по результатам СКТ с применением контрастирования

По результатам ультразвукового исследования сосудов шеи выявлены признаки атеросклеротического поражения с гемодинамически незначимыми стенозами общих, внутренних и наружных сонных артерий с двух сторон, подключичных артерий с двух сторон. Степень стеноза не превышает 50 %.

По результатам эхокардиографии выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки, кальциноз аортального клапана, незначительная регургитация на митральном, аортальном и трикуспидальном клапанах. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

При осмотре кардиологом в рамках предоперационного обследования выставлен сопутствующий диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения. Атеросклеротический кардиосклероз. Н 1. ФК 2. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хронический бронхит, ст. ремиссии. ДН 0».

Учитывая результаты инструментальных методов исследований, пациенту были определены показания к оперативному лечению. Пациенту проведено реконструктивное хирургическое вмешательство на аорте: резекция аневризмы аорты, аорто-бифуркационно-бедренное протезирование (АББП). При ревизии аневризмы отмечается расширение аорты в инфраренальном отделе до 60 мм, при вскрытии аневризматического мешка получено мутное отделяемое, которое было взято на бактериологическое исследование для постановки микробиологического диагноза и определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Содержимое аневризмы аорты было удалено, полость аневризмы промыта стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. АББП выполнено синтетическим

плетеным протезом на основе лавсана, импрегнированным желатином. Выполнена имплантация нижней брыжеечной артерии в протез. Стенка аневризмы ушита над протезом. Ушит задний листок брюшины. Оставлены дренажи в малом тазу и послеоперационных ранах на бедрах на 24 часа. Интраоперационная кровопотеря составила 650 мл.

После операции пациент переведен для дальнейшего лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии. Учитывая необходимость применения синтетического протеза, пациенту назначена трехкомпонентная антибиотикотерапия: трипсоцеф, метронидазол, амикацин. В 1-е сутки после хирургического вмешательства отмечается подъем температуры тела до 37,6 °С, на 2-е сутки — до 38,3 °С в вечернее время. Общий анализ крови в предоперационном периоде: RBC — $3,13 \times 10^{12}/л$; HGB — 102 г/л; WBC — $14,1 \times 10^9/л$; PLT — $242 \times 10^{12}/л$; СОЭ — 20 мм/ч. Лейкоцитарная формула: п/н — 7 %; с/н — 79 %; л — 10 %; м — 3 %. На 3-и сутки пациент переведен в отделение сосудистой хирургии.

После перевода пациента из отделения реанимации на протяжении первых семи суток раннего послеоперационного периода сохраняется подъем температуры тела до 38 °С в вечернее время с постепенным уменьшением числа лейкоцитов до $10,4 \times 10^9/л$, п/н — 6 %; с/н — 72 %. Отмечается лимфарезия из послеоперационных ран на обоих бедрах, более выраженная с левой стороны.

На 7-е сутки после операции был получен результат бактериологического исследования, в результате которого выявлен *Citrobacter freundii*, чувствительный к гентамицину и ципрофлоксацину. Отмечается повышение температуры до 38,6 °С в ночное время. Общий анализ крови в предоперационном периоде:

RBC — $3,24 \times 10^{12}/л$; HGB — 100 г/л; WBC — $14,1 \times 10^9/л$; PLT — $416 \times 10^{12}/л$; СОЭ — 42 мм/ч. Лейкоцитарная формула: п/н — 2 %; с/н — 78 %; л — 11 %; м — 4 %; э — 5 %; б — 1 %. В биохимическом анализе крови отмечается появление СРБ — 135 мг/дл. На фоне продолжающейся лихорадки и лифореи выполнена смена антибактериальных лекарственных средств на гентамицин, имицинем, ванкомицин в терапевтической дозировке. Получены отрицательные результаты проведенного иммуноферментного анализа на ВИЧ-инфекцию.

Пациенту проведена повторная СКТ с применением контрастирования для уточнения диагноза и верификации возможных осложнений. По результатам исследования, параортально на уровне протеза определяется жидкостная муфта плотностью +40–45 ед. НУ (шкала единиц Хаунсфилда), толщиной до 1,5 см, которая может быть расценена как парапротезная гематома (рисунок 2).

В забрюшинном пространстве кпереди от левой почечной вены, позади нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, над проксимальным анастомозом выявлено ограниченное скопление жидкостного содержимого толщиной до 2 см (плотностью до +50 ед. НУ), которое имеет связь с параортальным содержимым. Жидкостное содержимое окутывает собственные сосуды дистальнее бифуркации и распространяется вдоль бранш протезов, что более выражено слева, толщиной до 2 см. Протезы проходимы, затека контраста не выявлено. Слева в паховой области на уровне вмешательства количество содержимого меньше, дистальнее и медиальнее вмешательства ограниченное мешковидное скопление жидкостного содержимого до 2 см, более низкой плотности (до 10 ед. НУ), которое можно расценить как скопление лимфы, серозной жидкости. Справа симметрично менее выраженное скопление серозной жидкости (рисунок 3).

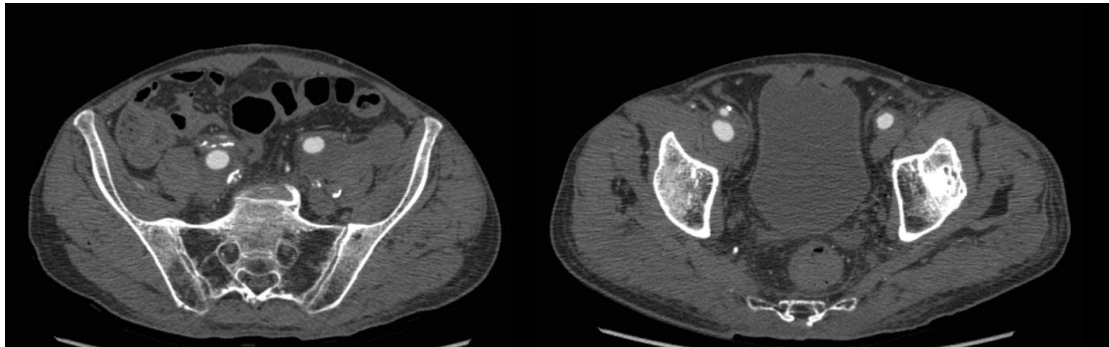


Рисунок 3 — Жидкостное скопление вдоль бранш бифуркационного аорто-бедренного протеза

Врачами лучевой диагностики сделано заключение: состояние после резекции аневризмы аорты, АББП. Парапротезное скопление жидкости вокруг аорты и бранш протеза и слева книзу и медиальнее дистального анастомоза.

По результатам динамического ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства на уровне проксимального анастомоза по передней поверхности определяется муфтообразное жидкостное скопление размером $76 \times 26 \times 32$ мм, дистально вокруг протеза циркулярное скопление жидкости толщиной до 4 мм, с переходом на обе бранши протеза. Вокруг правой бранши выявлено циркулярное скопление жидкости толщиной до 10–16 мм, слева — отграниченное скопление в левой подвздошной области с вовлечением бранши протеза общим размером $80 \times 45 \times 42$ мм — парапротезная гематома.

Данное состояние расценено как отсутствие отрицательной динамики, принято решение продолжить консервативное лечение. На фоне антибиотикотерапии отмечалось прекращение лимфореи в паховых областях и норма-

лизация лабораторных показателей. Пациент был выписан из отделения на 18-е сутки после проведенного хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии, общее количество койко-дней — 26. Швы были сняты на 12-е сутки после операции. При выписке определялась пульсация на дистальном анастомозе справа, на подколенной артерии слева.

Пациенту были даны рекомендации по коррекции образа жизни: отказаться от курения; избегать тяжелых физических нагрузок, психоэмоциональных стрессов; соблюдение диеты; дозированная ходьба; ношение бандажа в течение одного года; контроль артериального давления. Назначена антиагрегантная терапия, пероральный прием сосудорасширяющих препаратов; статины; медикаментозная коррекция артериальной гипертензии.

Заключение

Первично инфицированная аневризма брюшной аорты является редким, опасным для жизни заболеванием, которое может привести к разрыву сосуда и смерти пациента. Данное заболевание трудно диагностировать, поскольку даже при выполнении высокоточных инстру-

ментальных исследований, отсутствуют специфические признаки инфицирования аневризмы. Результаты бактериологического исследования отделяемого из просвета аневризмы аорты были получены только спустя 7 суток от проведенного хирургического вмешательства.

Проведение реконструктивного хирургического вмешательства на аорте в условиях ее первичного инфицирования сопровождается высоким риском гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде. Необходимо отметить значительную продолжительность ремиттирующей лихорадки в послеоперационном периоде, длительный период лимфорееи из послеоперационных ран, а также необходимость коррекции антибактериальной терапии с учетом чувствительности выявленного *Citrobacter freundii*.

ЛИТЕРАТУРА

- Han K, Lee DY, Kim MD, Lee S, Won JY, Kwon JH, Choi D, Ko YG Hybrid treatment: expanding the armamentarium for infected infrarenal abdominal aortic and iliac aneurysms. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Apr;28(4):564-69.
- Chino S, Kato N, Noda Y, Oue K, Tanaka S, Hashimoto T, Higashigawa T, Miyake Y, Okabe M. Treatment of infected aneurysms of the abdominal aorta and iliac artery with endovascular aneurysm repair and percutaneous drainage. *Anns Vasc Surg.* 2016 Oct;36:289.e11-289.e15.
- Chaudhry WN, Haq IU, Andleeb S, Qadri I. Characterization of a virulent bacteriophage LK1 specific for *Citrobacter freundii* isolated from sewage water. *J Basic Microbiol.* 2014 Jun;54(6):531-41.
- Lin CH, Hsu RB. Primary infected aortic aneurysm: clinical presentation, pathogen, and outcome. *Acta Cardiol Sin.* 2014 Nov;30(6):514-21.
- Nishida K, Iwasawa T, Tamura A, Alan T. Lefor. Infected abdominal aortic aneurysm with helicobacter cinaedi [Electronic resource] Case reports in surgery. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. — Date of access: 15.04.2018.
- Bouzas M, Tchana-Sato V, Lavigne JP. Infected abdominal aortic aneurysm due to *Escherichia coli*. *Acta Chir Belg.* 2017 Jun;117(3): 200-202.
- Kwon T.-W. In Situ Polytetrafluoroethylene Graft Bypass for Primary Infected Aneurysm of the Infrarenal Abdominal Aorta. *World J Surg.* 2010. Jul;34(7):1689-95.

REFERENCES

- Han K, Lee DY, Kim MD, Lee S, Won JY, Kwon JH, Choi D, Ko YG Hybrid treatment: expanding the armamentarium for infected infrarenal abdominal aortic and iliac aneurysms. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Apr;28(4):564-69.
- Chino S, Kato N, Noda Y, Oue K, Tanaka S, Hashimoto T, Higashigawa T, Miyake Y, Okabe M. Treatment of infected aneurysms of the abdominal aorta and iliac artery with endovascular aneurysm repair and percutaneous drainage. *Anns Vasc Surg.* 2016 Oct;36:289.e11-289.e15.
- Chaudhry WN, Haq IU, Andleeb S, Qadri I. Characterization of a virulent bacteriophage LK1 specific for *Citrobacter freundii* isolated from sewage water. *J Basic Microbiol.* 2014 Jun;54(6):531-41.
- Lin CH, Hsu RB. Primary infected aortic aneurysm: clinical presentation, pathogen, and outcome. *Acta Cardiol Sin.* 2014 Nov;30(6):514-21.
- Nishida K, Iwasawa T, Tamura A, Alan T. Lefor. Infected abdominal aortic aneurysm with helicobacter cinaedi [Electronic resource] Case reports in surgery. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>. — Date of access: 15.04.2018.
- Bouzas M, Tchana-Sato V, Lavigne JP. Infected abdominal aortic aneurysm due to *Escherichia coli*. *Acta Chir Belg.* 2017 Jun;117(3): 200-202.
- Kwon T.-W. In Situ Polytetrafluoroethylene Graft Bypass for Primary Infected Aneurysm of the Infrarenal Abdominal Aorta. *World J Surg.* 2010. Jul;34(7):1689-95.

Поступила 28.05.2018

УДК 616.34:616.379-008.64

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

О. А. Ярмоленко¹, Е. Г. Малаева¹, И. А. Худяков², М. Н. Меньшак ова², Л. А. Кобр усе ва²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельская городская клиническая больница № 3»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Диабетическая энтеропатия является редко диагностируемым осложнением сахарного диабета. В литературных источниках большинство исследователей отмечают связь данного осложнения с проявлением диабетической автономной нейропатии. Основными клиническими проявлениями диабетической энтеропатии являются: нарушение перистальтической активности тонкого кишечника, избыточный бактериальный рост, диарея и стеаторея. В статье представлено описание клинического случая диабетической энтеропатии у пациента молодого возраста, которая возникла через 8 лет после установления диагноза «Сахарный диабет 1-го типа».

Ключевые слова: диабетическая энтеропатия, диабетическая автономная нейропатия, диарея.

DIABETIC ENTEROPATHY

O. A. Yarmolenko¹, E. G. Malayeva¹, I. A. Khudyakov², M. N. Menshakova², L. A. Kobruseva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No.3, Gomel, Republic of Belarus

Diabetic enteropathy is a rarely diagnosed complication of diabetes mellitus. According to literature sources, most researchers note an association of this complication with the manifestation of diabetic autonomic neuropathy. The main clinical manifestations of diabetic enteropathy are: disrupted peristaltic activity of the small intestine, excessive bacterial growth, diarrhea, and steatorrhea. The article describes a clinical case of diabetic enteropathy in a young patient, which developed 8 years after diabetes mellitus type 1 had been diagnosed.

Key words: diabetic enteropathy, diabetic autonomic neuropathy, diarrhea.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из глобальных медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире. СД — это системное заболевание, негативно влияющее на функциональное состояние многих органов, и желудочно-кишечный тракт не является исключением. Известно, что СД I-го типа может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями, поражающими желудочно-кишечный тракт [1, 2]. Если аутоиммунное поражение исключается, гастроинтестинальные симптомы связывают с проявлением диабетической автономной нейропатии (ДАН), так как довольно часто у пациента с сахарным диабетом наблюдается клиническая ассоциация диареи и признаков поражения периферической и центральной нервной системы [2–6]. Вегетативная, или автономная полинейропатия отражает особую чувствительность тонких вегетативных нервных волокон к метаболическим нарушениям при сахарном диабете [1, 4, 5, 7, 8].

Поражение тонкой кишки при СД проявляется нарушением перистальтической активности, развитием избыточного бактериального роста, диареей и стеатореей [1, 8] и в литературных источниках описано как «Диабетическая энтеропатия» (ДЭ). В 1926 г. Bowen B. D. и Aaron A. H. впервые выявили 10 случаев сочетания у пациентов СД с тяжелой диареей [9]. Через 10 лет Vargen J. A. и соавторы опубликовали данные, что лечение ДЭ панкреатическим экстрактом не является эффективным, что вызвало предположение об отсутствии связи диареи с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы [10]. Стеаторея была впервые описана Verge K. G. и соавторами в 1956 г. Интересен тот факт, что она не сопровождалась полифекацией со зловонием, похуданием, несмотря на то, что потеря жира с калом достигала 70 г [11].

Клинические проявления ДЭ возникают в большинстве случаев через 5 и более лет после постановки диагноза СД I-го типа, частота встречаемости составляет около 20 %, зависит от степени контроля заболевания, преимущественно страдают лица мужского пола [4, 12]. Поскольку это достаточно редкое и нетрадиционное осложнение СД, у многих пациентов оно остается недиагностированным. Важную роль в развитии ДЭ играет диабетическая микроангиопатия сосудов кишечника, оксидативный стресс, местная гормональная перестройка кишечной стенки, а также электролитные нарушения, обусловленные, в том числе периодическими кетоацидотическими состояниями [12, 13, 14]. Определенный вклад вносят расстройства иммунитета, увеличивающие восприимчивость к инфекциям [15]. В последнее

время появляются публикации, посвященные изучению роли стволовых интестинальных клеток при ДЭ [16]. Диарея является наиболее типичным проявлением ДЭ. В тяжелых случаях частота стула достигает 20–30 раз в сутки, характерны ночные поносы, в некоторых случаях отмечается значительная потеря массы тела. Консистенция и объем стула варьируют, чаще объем небольшой, нередко отмечаются тенезмы. Периоды обострений и относительного благополучия могут сменять друг друга через разные промежутки времени без видимых причин [1, 4, 6, 8, 15, 17].

Диагностика ДЭ базируется на совокупности клинико-анамнестических данных, проведении лабораторно-инструментального обследования и дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями. При оценке моторики тонкой кишки отмечается повышение кишечного тонуса, ускорение пассажа жидкой пищи. Синдром избыточного бактериального роста (который верифицируется путем проведения неинвазивных дыхательных тестов и посева аспирата тонкокишечного содержимого) может отмечаться у небольшой части пациентов с ДЭ. Нарушение внешнесекреторной функции отмечается лишь у 12–15 % пациентов [1, 4]. Также у пациентов с подозрением на ДЭ нужно проводить дифференциальную диагностику с кишечными инфекциями, целиакией (в 3–6 % случаев может сочетаться с СД и протекать на этом фоне малосимптомно) [18]. Прием сахарозаменителей (ксилит, сорбит) в большом количестве может приводить к осмотической диарее [1, 4].

Целью лечения ДЭ является полноценный гликемический контроль, что приводит к снижению осложнений СД, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта [19]. В лечении диабетической полинейропатии широко применяются препараты бенфотиамина, альфалиповой кислоты, противодиарейные препараты, при синдроме избыточного бактериального роста — антибактериальные препараты, при выраженной стеаторее — заместительная терапия высокодозными ферментными препаратами поджелудочной железы [4, 7].

Случай из клинической практики

Пациент Э., 22 года, женщина, поступила в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» г. Гомеля с жалобами на частый жидкий стул (до 10 раз в сутки), возникающий после приема пищи, а также в ночное время, похудание на 6 кг в течение последнего месяца, боли в околопупочной области, вздутие живота, усиление кишечной перистальтики, общую слабость, повышенную утомляемость и снижение концентрации внимания, частое головокруже-

ние, периодически возникающие судороги в икроножных мышцах, парестезии верхних и нижних конечностей. Настоящее ухудшение самочувствия отмечает в течение месяца, предполагает, что триггерным фактором могла послужить перенесенная месяц назад пищевая токсикоинфекция, по поводу которой за медицинской помощью не обращалась.

Из анамнеза: страдает сахарным диабетом 1-го типа на протяжении 11 лет, проходит плановое стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) дважды в год. Получает инсулинотерапию по схеме: актрапид — перед завтраком, обедом и ужином по 10–12 ЕД, протофан 12–14 ЕД на ночь, периодически использует ультракороткий инсулин (новорапит) в промежутках между основными инъекциями. Однако у пациентки отмечается недостаточный метаболический контроль, что подтверждается оценкой уровня гликированного гемоглобина ежеквартально (обычно составляет 8–9 %), наличием частых как гипергликемических, так и гипогликемических состояний.

Жалобы на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта возникли 3 года назад, когда после перенесенного стресса внезапно появились расстройство стула в виде диареи до 50 раз в сутки, включая тенезмы, выраженная стеаторея, в течение полугода женщина потеряла в весе 12 кг (с 50 до 38 кг). Назначенная терапия (пребиотики, ферментные препараты) оказалась неэффективной. Улучшение состояния отметила через 6 месяцев после приема высокодозного (25000 ЕД липазы) ферментного препарата поджелудочной железы: нормализовался стул, вес пациентки увеличился. С тех пор на протяжении 2 лет принимает данный препарат практически ежедневно, вне обострения стул составляет 1–2 раза в сутки. Проходила генетическое консультирование на предмет муковисцидоза — диагноз не подтвердился. Из продуктов отмечает непереносимость цельного молока, яблок, свежих помидоров и капусты, жирной птицы, перловой, гречневой и пшеничной круп. Употребление хлебобулочных изделий кишечного дискомфорта не вызывает. У пациентки имеется поливалентная аллергия: на витамины группы В, киви (даже на запах), крахмал возникает отек Квинке, крапивница. На прием урсодезоксихолевой кислоты возникает диарея.

Объективный статус: пациентка астенического телосложения, отмечается выраженный дефицит массы тела (ИМТ — 15,8). Кожные покровы сухие, бледно-розовые, ломкость ногтей. Язык обложен белым налетом, видимые

слизистые не изменены. Периодически отмечается появление на коже фурункулов. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких — везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 80 в минуту. АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень — у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Частота стула до 10 раз в сутки, консистенция жидкая. Мочеиспускание учащенное, до 10 раз в сутки, безболезненное. Аппетит сохранен, по оценке самой пациентки повышен. Менструальный цикл нерегулярный: отмечала аменорею в течение 3 лет с 18 до 21 года, потом менструации восстановились, отмечались регулярно. В течение последних 3 месяцев вновь появилась аменорея. Проявления диабетической нейропатии в виде снижения чувствительности на конечностях по типу «перчаток и носков», признаки дисфункции автономной вегетативной нервной системы (выраженный гипергидроз, колебание АД, ортостатическая гипотензия, в анамнезе имеются указания на обмороки, четко не связанные с гипогликемическими состояниями). Со слов пациентки отмечается лабильность АД, измеренного в домашних условиях в диапазоне от 90/60 до 140/100 мм рт. ст. В летний период отмечает повышение АД. В возрасте 18 лет у пациентки диагностирован системный остеопороз по данным денситометрии Z-критерий (-3,3), периодически отмечается низкий уровень витамина Д в крови. Курсами принимает препараты кальция и витамина Д.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования:

Общий анализ крови: гемоглобин — 124 г/л, эритроциты — $4,57 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,6 \times 10^9$ /л (лейкоцитарная формула: лимфоциты — 49 %, палочкоядерные — 2 %, моноциты — 7 %, эозинофилы — 2 %, сегментоядерные — 40 %), тромбоциты — 228×10^9 /л, СОЭ — 29 мм/ч).

Общий анализ мочи: цвет-соломенно-желтый, мутная, реакция кислая, белок — 0,07 г/л, в микроскопии осадка, лейкоциты 4–6 в поле зрения, значительное количество оксалатов.

Биохимический анализ крови: билирубин — 10,5 мкмоль/л, мочевины — 4,3 ммоль/л, общий белок — 59 г/л, альбумин — 33 г/л, АЛТ — 177 ЕД/л, АСТ — 58 ЕД/л, креатинин — 56 мкмоль/л, холестерин — 4,6 ммоль/л, хлориды — 107 ммоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, натрий — 141 ммоль/л, кальций — 2,4 ммоль/л, альфаамилаза — 55 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 326 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 247 Е/л, сывороточное железо — 17,4 мкмоль/л, ферритин — 138 мг/мл. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 1,0, фибриноген плазмы — 3,6 г/л, АЧТВ — 29,7. Профиль глюкозы: 8,7 – 12,2 – 7,0 – 4,2 ммоль/л.

Анализ кала на *C. difficile* — 0,21 (сомнительный). В анализе кала патогенная микрофлора не обнаружена. Выявлен дисбактериоз.

Маркеры к вирусным гепатитам (HBsAg, a-HCV-tot) — отрицательные.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени, правая доля — КВР 158 см, контуры печени ровные, капсула не утолщена, эхоструктура паренхимы неоднородная, сосудистый рисунок обеднен, экзогенность повышена, очаговых образований в печени не выявлено, диаметр воротной вены — 0,9 см, размеры желчного пузыря и желчных протоков в пределах нормы, экзогенность поджелудочной железы повышена, структура неоднородная, размеры селезенки нормальные, структура однородная. При ультразвуковом исследовании почек выявлен нефроптоз справа, размеры правой почки 13,5 × 6,9 см, толщина паренхимы — 2,5 см, левая почка расположена нормально, размеры 13,5 × 6,7 см, толщина паренхимы — 2,5 см, экзогенность паренхимы повышена с обеих сторон, структура неоднородная, собирательная система обеих почек не расширена, надпочечники не визуализируются. Заключение по данным ультразвукового исследования: эхопризнаки стеатоза, диффузных изменений поджелудочной железы, двусторонней нефропатии.

При проведении электромиографии выявлена умеренная аксонопатия моторных и выраженной — сенсорных порций нервов обеих нижних конечностей.

При выполнении фиброколоноскопии патологии не выявлено.

По результатам фиброгастродуоденоскопии сделано заключение о наличии недостаточности кардии, катарального рефлюкс-эзофагита, рефлюкс-гастрита. Патологогистологическое заключение: хронический слабовыраженный малоактивный антральный гастрит без атрофии Hp-.

Заключительный клинический диагноз: «Сахарный диабет, тип 1, клинко-метаболическая декомпенсация. Диабетическая энтеропатия. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия. Мальнутриция 1–2-й ст. Остеопенический синдром. Гепатопатия, умеренно выраженная биохимическая активность».

Проведено лечение: препаратами разветвленных аминокислот, витамина D, альфа-липоевой кислоты, высокодозными ферментными препаратами поджелудочной железы. За время лечения отмечалась положительная динамика: нормализация стула, увеличение веса на 2 кг, исчезновение стеатореи, снижение печеночных ферментов. При выписке пациентке

рекомендовано продолжить лечение, пройти иммунологическое исследование для исключения целиакии.

Заключение

Разнообразие заболеваний, поражающих тонкий кишечник, диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики. Анализируя данный клинический случай, можно сделать вывод о целесообразности уточнения ведущего механизма поражения тонкого кишечника у пациентов, страдающих сахарным диабетом, что позволит выбрать оптимальную тактику лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапошникова ЮН, Клименко НИ. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета: современное состояние вопроса. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2010;(3):2-3:53-59.
2. Погромов АП, Батунова ВЮ. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения. *Фарматека*. 2011;218(5):42-45.
3. Hensley GT, Soergel KH. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. *Arch Pathol*. 1968;85(6):585-597.
4. Авдеев ВГ. Диабетическая энтеропатия. *Фарматека*. 2010;(3):46-49.
5. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad. Med. J.* 2006;82(964):95-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>.
6. Филиппов, Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии. *Врач*. 2011;(4):96-101.
7. Левин ОС. Диабетическая вегетативная невропатия. *Врач*. 2011;(8):5-11.
8. Верткин АЛ, Ткачева ОН, Торшхоева ХМ. Диабетическая автономная нейропатия. *Международ. мед. журн.* 2005;11(1):34-41.
9. Bowen BD, Aaron AH. Gastric secretion in diabetes mellitus. Report of ten diabetic patients who had diarrhea and achlorhydria. *Arch. Int. Med.* 1926;37(5):674-684. doi:10.1001/archinte.1926.00120230079005.
10. Dooley CP, Barger JA, Bellman JL. Diarrhea of diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency. *Mayo Clin. Proc.* 1936;11:737-742.
11. Kenneth G Berge MD, Eric E Wollaeger MD, Donald A Scholz MD, E Douglas Rooke MD, Randall G Sprague MD. Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. Report of cases without apparent external pancreatic insufficiency. *Diabetes*. 1956;5(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.5.1.25>.
12. García Jódar J, Del Olmo García D, Gallego Rodríguez S, Martínez De Icaya Ortiz De Urbina P. Enteral nutrition for management of diabetic enteropathy: a case report. *Endocrinol. Nutr.* 2011;58(9):497-505. doi:10.1016/j.endonu.2011.02.017.
13. Thomas H. Diabetes: circulating factors implicated in diabetic enteropathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;12(12):671. doi:10.1038/nrgastro.2015.183.
14. Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. Gastrointestinal complications of diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013;42(4):809-832. doi:10.1016/j.ecl.2013.07.006.
15. Малиновская НА. Поражения пищеварительного тракта при сахарном диабете. *Буковинський медичний вісник*. 2010;14(1):168-172.
16. Cheng CW, Yilmaz ÖN. IGFBP3 and T1D: Systemic Factors in Colonic Stem Cell Function and Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4):379-380. doi: 10.1016/j.stem.2015.09.008.
17. Lawrence D Wruble MD, Martin H Kalser MD. Diabetic Steatorrhea: A Distinct Entity Case Reports. *Am J Med.* 1964;37(1):118-129. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90216-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90216-5).
18. Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, Tahaghoghi S, Malekzadeh R. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver Dis.* 2004;36(3):191-194. doi:10.1016/j.dld.2003.10.015.
19. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(3):604-611. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x.

REFERENCES

1. Shaposhnikova YuN, Klimenko NI. Gastroenterologicheskoe oslozhneniya saharnogo diabeta: sovremennoe sostoyanie voprosa. *Ostrye i neotlozhnyie sostoyaniya v praktike vracha*. 2010;31(2-3):53-59. (in Russ.)
2. Pogromov AP, Baturova VYu. Diabeticheskaya avtonomnaya nevropatiya i organyi pischevareniya. *Farmateka*. 2011;218(5):42-45. (in Russ.)
3. Hensley GT, Soergel KH. Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. *Arch Path*. 1968;85(6):585-597.
4. Avdeev VG. Diabeticheskaya enteropatiya. *Farmateka*. 2010; (3):46-49. (in Russ.)
5. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad. Med. J*. 2006;82(964):95-100. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>.
6. Filippov Yu. Gastroenterologichesknie narusheniya pri diabeticheskoy nevropatii. *Vrach*. 2011;(4):96-101. (in Russ.)
7. Levin OS. Diabeticheskaya vegetativnaya nevropatiya. *Vrach*. 2011;(8):5-11. (in Russ.)
8. Vertkin AL, Tkacheva ON, Torshhoeva HM. Diabeticheskaya avtonomnaya nevropatiya. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2005;11(1):34-41. (in Russ.)
9. Bowen BD, Aaron AH. Gastric secretion in diabetes mellitus Report of ten diabetic patients who had diarrhea and achlorhydria. *Arch. Int. Med*. 1926;37(5):674-684. doi:10.1001/archinte.1926.00120230079005.
10. Dooley CP, Bargin JA, Bellman JL. Diarrhea of diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency. *Mayo Clin. Proc*. 1936;11:737-742.
11. Kenneth G Berge MD, Eric E Wollaeger MD, Donald A Scholz MD, E Douglas Rooke MD, Randall G Sprague MD. Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. Report of cases without apparent external pancreatic insufficiency. *Diabetes*. 1956;5(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.5.1.25>.
12. García Jódar J, Del Olmo García D, Gallego Rodríguez S, Martínez De Icaya Ortiz De Urbina P. Enteral nutrition for management of diabetic enteropathy: a case report. *Endocrinol. Nutr*. 2011;58(9):497-505. doi:10.1016/j.endonu.2011.02.017.
13. Thomas H. Diabetes: circulating factors implicated in diabetic enteropathy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015;12(12):671. doi:10.1038/nrgastro.2015.183.
14. Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. Gastrointestinal complications of diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2013;42(4):809-832. doi:10.1016/j.ecl.2013.07.006.
15. Malinovskaya NA. Porazheniya pischevaritelnogo trakta pri saharom diabete. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2010;14(1):168-172. (in Russ.)
16. Cheng CW, Yilmaz ÖH. IGFBP3 and T1D: Systemic Factors in Colonic Stem Cell Function and Diabetic Enteropathy. *Cell Stem Cell*. 2015;17(4):379-380. doi: 10.1016/j.stem.2015.09.008.
17. Lawrence D, Wruble MD, Martin H, Kalser MD. Diabetic Steatorrhea: A Distinct Entity Case Reports. *Am J Med*. 1964;37(1):118-129. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90216-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90216-5).
18. Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, Tahaghoghi S, Malekzadeh R. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver Dis*. 2004;36(3):191-194. doi:10.1016/j.dld.2003.10.015.
19. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am. J. Gastroenterol*. 2002;97(3):604-611. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x.

Поступила 19.06.2018

УДК 616.12-008.318-073.7-06

СИНДРОМ ШАТЕРЬЕ

С. Г. Сейфидинова

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Синдром Шатерье отражает изменения в реполяризации миокарда после длительной аномальной деполаризации желудочков и проявляется изменениями конечной части спонтанного желудочкового комплекса на электрокардиограмме.

Приведен клинический пример синдрома Шатерье у пациентки после имплантации электрокардиостимулятора, который был выявлен по данным электрокардиограммы в ранний послеоперационный период.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром Шатерье, электрокардиостимулятор, спонтанный желудочковый комплекс.

CHATTERJEE PHENOMENON

S. G. Seyfidinova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Chatterjee phenomenon reflects changes in repolarization of the myocardium after long-term abnormal depolarization of the ventricles and is revealed in changes of the final part of the spontaneous ventricular complex on the electrocardiogram.

The article presents a clinical example of Chatterjee phenomenon in a female patient after implantation of a pacemaker, which was detected by the electrocardiogram data during the early postoperative period.

Key words: coronary heart disease, Chatterjee phenomenon, pacemaker, spontaneous ventricular complex.

Введение

Нарушения ритма и проводимости, требующие имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), чаще встречаются у лиц пожилого и

старческого возраста, которые уже страдают ишемической болезнью сердца (ИБС). В настоящее время все больше возрастает количество пациентов с имплантированными ЭКС.

Ведущим скрининговым методом диагностики ИБС является электрокардиография (ЭКГ), следовательно, диагностика острых проявлений ИБС у пациентов с ЭКС приобретает важное значение. Интерпретация ЭКГ имеет свои особенности и/или даже трудности у данной категории пациентов. Например, диагностика ишемии, проявляющейся изменениями сегмента ST и зубца (з.) Т, затруднена в связи с аберрацией искусственно вызванных желудочковых комплексов и дискордантным смещением их конечной части. Кроме того, серьезные сложности в диагностике связаны с так называемым синдромом Шатерье. В 1969 году Kapu Chatterjee и соавт. описали ЭКГ изменения конечной части спонтанных желудочковых комплексов (СЖК) у пациентов с эндокардиальной стимуляцией (данный феномен в русскоязычных публикациях чаще применяется как синдром Шатерье). В патофизиологии данного синдрома играет роль аномальный ход процесса деполяризации в желудочках при непосредственной их стимуляции. Это вызывает изменения реполяризации миокарда, проявляющиеся на ЭКГ депрессией сегмента ST и инверсией з. Т., сохраняющиеся во времени. Степень инверсии и направление отклонения з. Т зависят от продолжительности, силы воздействия и направления патологической деполяризации желудочков. Локализация реполяризационных изменений на ЭКГ зависит от точки приложения стимуляции [1, 2]. Так, известно, что при стимуляции верхушки правого желудочка (ПЖ), где установлен желудочковый электрод, на ЭКГ наблюдаются изменения конечной части СЖК во II, III, AVF, V2–V6 отведениях. Наименее вероятны изменения при стимуляции проксимальных структур ПЖ (например, межжелудочковой перегородки в области ствола Гиса) [1, 2, 5], когда сохраняется близкий к нормальному ход деполяризации желудочков.

В целом феномен, включающий изменения реполяризации миокарда после аномальной активации желудочков не только в результате имплантации ЭКС, но и преходящей блокады левой ножки пучка Гиса, синдромов предвозбуждения желудочков, пароксизмальных тахикардий, известен в литературных источниках как электрическая сердечная память. Лежащие в основе синдрома Шатерье внутриклеточные механизмы до конца не изучены. Существующие данные указывают на потерю внутриклеточного калия с модификацией специфических калиевых каналов и изменения в процессе фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) [3, 6]. Известно, что CRE-связывающие белки играют важную роль для молекулярных основ памяти. В некоторых литературных источниках опи-

саны исследования по частичной или даже полной обратимости ЭКГ изменений на фоне синдрома Шатерье при проведении калиевой пробы.

Однако необходимо помнить, что синдром Шатерье должен быть диагностирован методом исключения других возможных причин, имеющих сходную ЭКГ картину: ишемия миокарда, электролитные нарушения, острые нарушения мозгового кровообращения, гипертрофическая кардиомиопатия, перикардит, миокардит, легочная эмболия, медикаментозное воздействие (чаще антиаритмические препараты) и др. [3, 4, 5, 6, 7].

Цель работы

Рассмотреть клинический пример выявления синдрома Шатерье с использованием фрагментов ЭКГ у пациентки с имплантированным ЭКС.

Случай из клинической практики

Пациентка С., 1939 года рождения, жительница г. Гомеля, была направлена на госпитализацию в плановом порядке для оперативного лечения в кардиохирургическое отделение учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (ГОККЦ) с диагнозом: «ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Синдром слабости синусового узла: синдром тахи-бради. Частая желудочковая экстрасистолия (по холтеровскому мониторингу ЭКГ (ХМ-ЭКГ) от 21.08.2018 г.). Синкопальные состояния. N1 ФК II (НУНА). Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 3. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) (стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА) до 50 %)».

Консультации и данные лабораторно-инструментальных методов обследования, выполненные до поступления в стационар:

ХМ-ЭКГ (21.08.2018 г.) в течение 22 часов 35 минут.

Заключение: основной ритм синусовый. Средняя ЧСС составила 77 уд/мин, минимальная ЧСС - 26 уд/мин, максимальная ЧСС — 126 уд/мин (соответствует 88 % от максимальной возрастной ЧСС (142 уд/мин). Максимальный RR-интервал (максимальная пауза): 2960 мс (22.08.17 04:17:17). Эпизоды чрезмерной синусовой брадикардии в ранние утренние часы. Желудочковые экстрасистолы: 1302, из них днем 1051. Среднее количество в час: 59,7. Одиночные экстрасистолы — 1302, тригеминии — 3. Наджелудочковые экстрасистолы — 41. Диагностически значимой и достоверной динамики сегмента ST не зарегистрировано. Длительность QT среднее — 424 мс, скорректированное QTc — 486 мс.

Консультация ангиохирурга с учетом результатов ультразвукового исследования БЦА (21.07.2018 г.): атеросклероз БЦА (стеноз ле-

вой ВСА до 50 %). Заключение: в оперативном лечении не нуждается. Даны рекомендации: контроль артериального давления, липидограммы, наблюдение у невролога, консультация кардиолога, прием ацетилсалициловой кислоты в профилактической дозировке длительно.

При поступлении пациентка жаловалась на головокружения, эпизоды потери сознания, перебои в работе сердца, периодическую боль в области сердца колющего характера вне связи с видимыми причинами, купирующуюся седативными препаратами, эпизоды общей немотивированной слабости.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые вышеуказанные жалобы появились у пациентки два года назад. В течение этих двух лет она лечилась амбулаторно, принимала эналаприл ежедневно, валидол по требованию. После выполнения на амбулаторном этапе Холтеровского мониторирования ЭКГ консультирована кардиологом ГОККЦ. Согласно приказу МЗ РБ № 1328, приложение № 7, от 21.11.2017 года, определены показания к эндокардиальной имплантации искусственного водителя ритма (ИВР) — ЭКС.

Анамнез жизни: простудные заболевания, заболевание левой молочной железы с мастэктомией (1975 г.). Туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергоанамнез: кож-

ная сыпь по типу крапивницы на местное применение раствора бриллиантового зеленого.

Объективный осмотр: общее состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание ясное. Очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика: глазные щели D = S, реакция зрачков сохранена, движение глазных яблок в полном объеме, сухожильные и периостальные рефлексы без четкой разницы сторон. Менингеальный симптомокомплекс отрицательный. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная и суставная система: при аускультации: дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 56 в минуту. Артериальное давление (D = S) — 160/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника выслушивается. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул ежедневный, без патологических примесей. Периферических отеков, варикозного расширения вен нижних конечностей нет.

Консультации и данные лабораторно-инструментальных методов обследования, выполненного в стационаре:

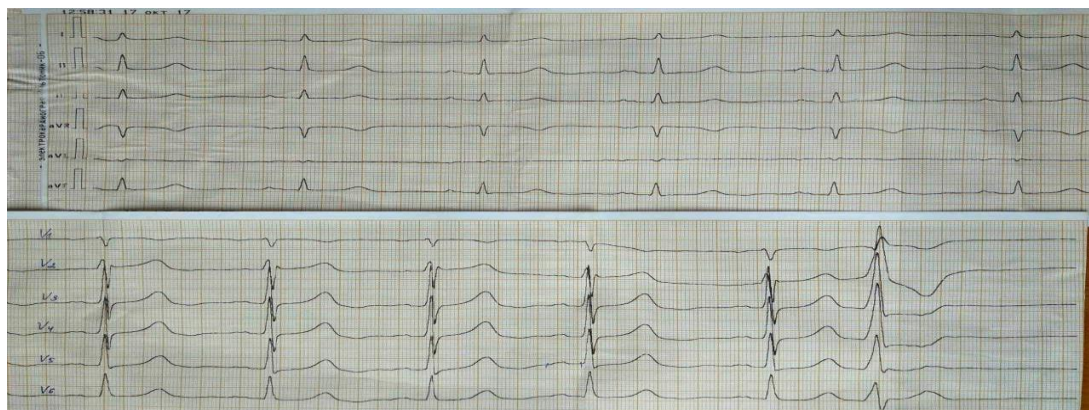


Рисунок 1 — ЭКГ (17.10.2017 г., до ИВР): ритм синусовый, ЧСС — 67 в минуту, положение ЭОС нормальное. Наджелудочковая экстрасистолия с аберрантными комплексами

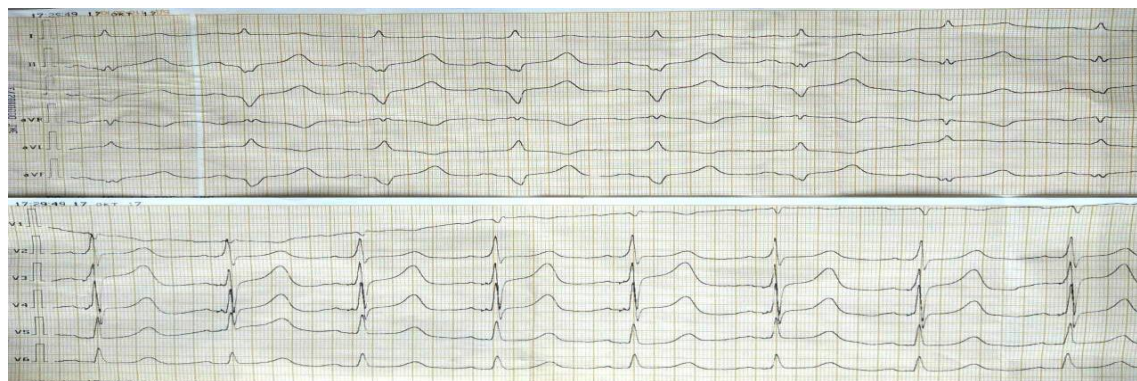


Рисунок 2 — ЭКГ (17.10.2017 г., после ИВР): ритм ИВР с ЧСС — 90 в минуту, желудочковая стимуляция

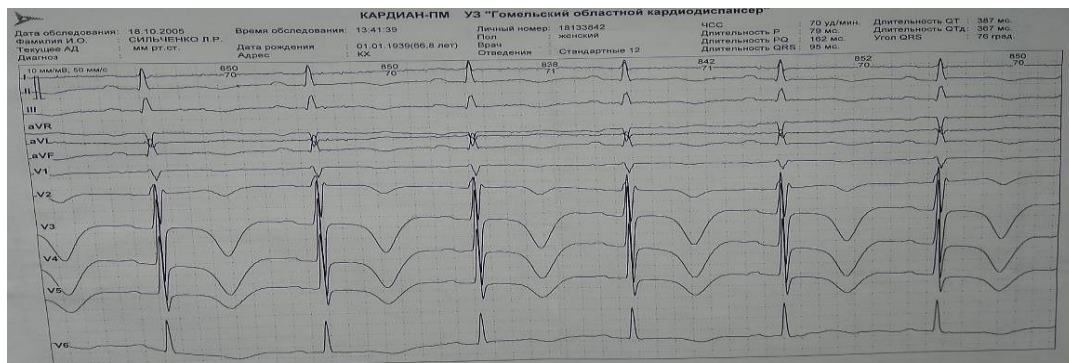


Рисунок 3 — ЭКГ (18.10.2017 г.): ритм синусовый, ЧСС — 70 в минуту, положение ЭОС нормальное. Субэпикардиальные изменения миокарда задне-иафрагмальной, передне-перегородочной, верхушки и боковой стенки левого желудочка (ЛЖ)

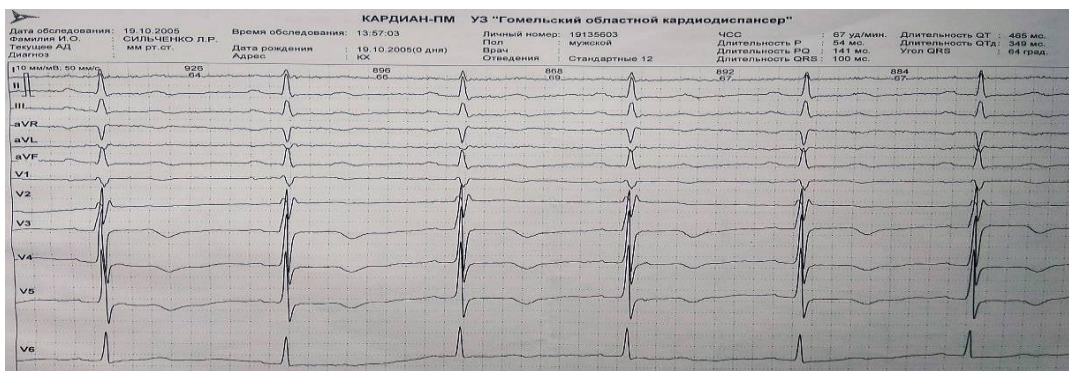


Рисунок 4 — ЭКГ (19.10.2017 г.): ритм синусовый, ЧСС — 67 в минуту, положение ЭОС нормальное. Субэпикардиальные изменения миокарда верхушки и боковой стенки ЛЖ. Динамика от 18.10.2017 г. положительная

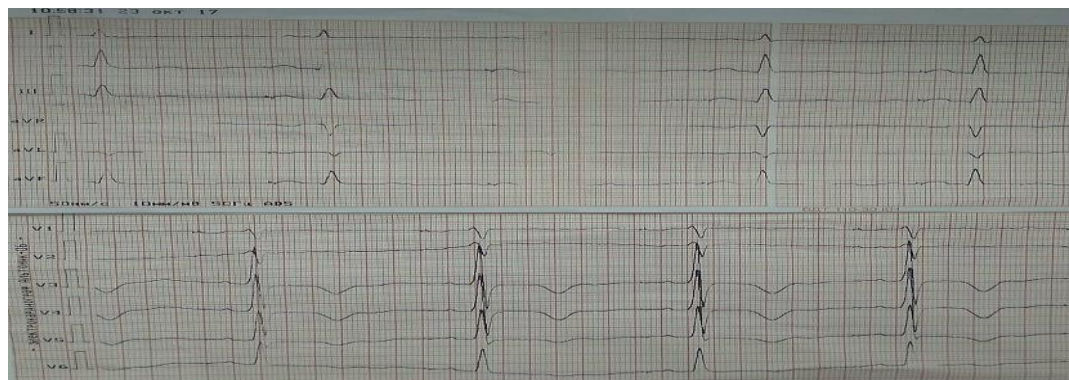


Рисунок 5 — ЭКГ (23.10.2017 г.): ритм ИВР, предсердная стимуляция с ЧСС. Субэпикардиальные изменения в передне-перегородочной, верхушечной, боковой стенке ЛЖ



Рисунок 6 — ЭКГ (27.10.2017 г.): ритм синусовый, ЧСС — 75 в минуту, положение ЭОС нормальное. Динамика от 23.10.2017 г. резко положительная

Эхокардиография (Эхо-КГ) (23.10.2018 г.). Заключение: глобальная систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Глобальная диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Локальная сократимость не нарушена. Камеры сердца не увеличены. Клапанный аппарат не изменен. Незначительная регургитация на МК, ТК. В полости правого предсердия и желудочка лоцируются электроды. Перикард не изменен, сепарации листков перикарда нет.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) головного мозга (20.10.2018 г.). Заключение: дисциркуляторная энцефалопатия с признаками гидроцефально-атрофических изменений.

Консультация невролога (20.10.2017 г.). Заключение: дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия 2-й степени. Стеноз левой ВСА.

Общий анализ крови (17.10.2017 г.): эритроциты — $4,81 \times 10^{12}/л$, Hb — 145 г/л, тромбоциты — $272 \times 10^9/л$, лейкоциты — $7,3 \times 10^9/л$, СОЭ — 13 мм/час.

Биохимический анализ крови (17.10.2017 г.): общий белок — 67,6 г/л, мочевины — 3,8 ммоль/л, креатинин — 57,3 мкмоль/л, общий билирубин — 12,7 мкмоль/л, глюкоза — 4,0 ммоль/л, МВ фракция креатинфосфокиназы (КФК) — 10,1 Ед/л (при норме до 24 Ед/л), калий (K^+) — 4,7 ммоль/л, Na — 142 ммоль/л.

Биохимический анализ крови (18.10.2017 г.): МВ фракция КФК — 10,4 Ед/л, K^+ — 4,2 ммоль/л, Na — 140 ммоль/л.

Биохимический анализ крови (19.10.2017 г.): МВ фракция КФК — 18,4 Ед/л, тропонин I — 0,0.

Проведенное оперативное лечение: эндокардиальная имплантация ИВР (Medtronic SENSIA SEDR01), режим стимуляции DDDR (двухкамерная стимуляция, по требованию для предсердий и желудочков, с функцией частотной адаптации). Интраоперационно проведено многократное электрофизиологическое исследование для оптимизации положения желудочкового электрода (электрод установлен в нижней трети межжелудочковой перегородки, ближе к верхушке).

Назначенное медикаментозное лечение: внутрь — эналаприл, метопролол, ацетилсалициловая кислота, аторвастатин; внутримышечно — анальгин, димедрол в послеоперационном периоде.

Обсуждение

В рассмотренном примере на стандартной ЭКГ, выполненной непосредственно после имплантации ИВР, определялся ритм работы ЭКС с желудочковой стимуляцией (рисунок 2). На следующий день после имплантации ИВР по данным ЭКГ были выявлены изменения конечной части СЖК в виде депрессии сегмента ST и глубокого отрицательного z. Т. в отведениях II, III, AVF, V2–V6 (рисунок 3). В

срочном порядке проведены диагностические мероприятия для исключения острого ишемического и неишемического повреждения миокарда (оценка жалоб, лабораторных маркеров повреждения и некроза (МВ фракция КФК)), нарушений электролитного обмена (уровень K^+). Учитывая отсутствие жалоб, нормальные значения лабораторных показателей, данных, свидетельствующих об остром повреждении миокарда, электролитных нарушениях не получено.

При анализе ЭКГ через 2 дня после имплантации регистрировались менее выраженные изменения конечной части СЖК (рисунок 4). В динамике жалоб не появилось, сохранялись нормальные значения маркеров повреждения и некроза миокарда (МВ фракция КФК, тропонин).

Через 5 дней на фоне предсердной стимуляции на ЭКГ продолжали регистрироваться изменения в СЖК (рисунок 5). С целью дополнительного метода исследования выполнена Эхо-КГ, при которой не выявлено патологических изменений сердца, в том числе нарушений локальной сократимости. Для исключения других вероятных причин (внутричерепные нарушения) выполнена КТ головного мозга, результат: без острой патологии (заключение от 20.10.2018 г.).

Учитывая отсутствие вновь появившихся жалоб, в том числе на одышку, результаты Эхо-КГ, а также отсутствие анамнеза приема препаратов, влияющих на реполяризацию кардиомиоцитов, исключены такие причины, как тромбоэмболия легочной артерии и медикаментозное воздействие.

После проверки работы ИВР с помощью устройства программирования пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, с улучшением: головокружение и перебои в работе сердца не беспокоили.

Спустя 10 дней (27.10.2017 г.) после имплантации ИВР на амбулаторном этапе выполнена ЭКГ, по данным которой наблюдалась полная нормализация вышеуказанных изменений (рисунок 6). В результате программированного контроля работы ИВР отмечен низкий процент стимулированных желудочковых комплексов (менее 5 %).

Заключение

Таким образом, в описанном случае послеоперационная устойчивая стимуляция с аномальным ходом электрической активации желудочков привела к нарушениям реполяризации в миокарде. Известно, что программированное снижение частоты электрических импульсов, вплоть до полного отключения ЭКС, позволяет следить за обратимостью изменений в течение нескольких часов-суток [5], недель [3] или лет [2], что чаще определяется длительностью предшествующей стимуляции. Ве-

роятно, в нашем случае снижение желудочковой стимуляции и, как следствие, пассивное ингибирование ЭКС привело к обратимым изменениям на ЭКГ от 27.10.2017 г.

Выводы

1. У пациентов с имплантированными ЭКС при выявлении на ЭКГ депрессии сегмента ST и глубокого отрицательного z. T., чаще в отведениях II, III, AVF, V2–V6, необходимо проводить дифференциальную диагностику на предмет выявления синдрома Шатерье.

2. С целью диагностики синдрома Шатерье первично должны быть исключены острые формы ИБС с оценкой клинической картины, биохимических маркеров повреждения миокарда и применены дополнительных инструментальных методов (например, Эхо-КГ).

3. При возможности оценки работы и проведения теста ингибирования ЭКС рекомендуется оценить степень стимуляции и в некоторых случаях — обратимость изменений конечной части СЖК.

4. Своевременная диагностика синдрома Шатерье имеет положительный социально-экономический аспект: позволяет избежать гипердиагностики заболеваний, потенциально влияющих на прогноз и качество жизни, а также снизить длительность, частоту госпитализаций пациентов и применение дорогостоящих инвазивных методов исследования [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Григоров СС, Вотчал ФБ, Костылева ОВ. Электрокардиограмма при искусственном водителе ритма. Москва, РФ: Медицина; 1990. 240 с. <http://bookre.org/reader?file=791159>
2. Chatterjee K, Harris A, Davies G, Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *British Heart Journal*. 1969 Nov;31(6):770-79. doi: 10.1136/hrt.31.6.770.

3. Oliveira M, Azevedo O, Calvo L, Faria B, Ribeiro S, Lourenco A. Cardiac Memory, an Underdiagnosed Condition. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017 Juli/Aug;30(4):558-66. doi: 10.5935/2359-4802.20170048.

4. Alessandrini RS, Pherson DD, Kadish AH, Kane BJ, Goldberger JJ. Cardiac memory: a mechanical and electrical phenomenon. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4):1952-59. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1952.

5. Искендеров БГ, Лохина ТВ, Минкин АА. Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне постоянной электрокардиостимуляции. *Рос Кардиол Журн*. 2003;(3):15-18. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-15-18.

6. Gautschi O, Naegeli B. Cardiac memory mimicking myocardial ischaemia. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):131-32. doi:10.1258/jrsm.96.3.131.

7. Behera SK, Samal AK, Pradhan AK. Temporary cardiac pacing induced electrocardiographic changes simulating myocardial infarction. *Int J Res Med Sci*. 2017 Sep;5(9):4172-74. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174006.

REFERENCES

1. Grigorov SS, Votchala FB, Kostyleva OV. Elektrokarдиограмма pri iskusstvennom voditele ritma: Moskva, RF: Meditsina; 1990. 240 p. <http://bookre.org/reader?file=791159>. (in Russ.)
2. Chatterjee K, Harris A, Davies G, Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *British Heart Journal*. 1969 Nov;31(6):770-79. doi: 10.1136/hrt.31.6.770
3. Oliveira M, Azevedo O, Calvo L, Faria B, Ribeiro S, Lourenco A. Cardiac Memory, an Underdiagnosed Condition. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017 Juli/Aug;30(4):558-66. doi: 10.5935/2359-4802.20170048.
4. Alessandrini RS, Pherson DD, Kadish AH, Kane BJ, Goldberger JJ. Cardiac memory: a mechanical and electrical phenomenon. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4):1952-59. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1952.
5. Iskenderov BG, Loxhina TV, Minkin AA. Differentsial'naya diagnostika ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda na fone postoyannoy elektrokardiostimulyatsii. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2003;(3):15-18. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-15-18. (in Russ.)
6. Gautschi O, Naegeli B. Cardiac memory mimicking myocardial ischaemia. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):131-32. doi: 10.1258/jrsm.96.3.131.
7. Behera SK, Samal AK, Pradhan AK. Temporary cardiac pacing induced electrocardiographic changes simulating myocardial infarction. *Int J Res Med Sci*. 2017 Sep;5(9):4172-74. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20174006.

Поступила 05.07.2018

УДК 616-006.441:616.98:578.828]-079.4

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И ЛИМФОМЫ

И. А. Новикова¹, А. П. Саливончик², Н. М. Плотникова²,
С. А. Ходулева¹, К. С. Макеева¹

¹ Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

² Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлен сложный случай дифференциальной диагностики первичного иммунодефицита и лимфомы у 29-летнего пациента. Показана диагностическая тактика постановки диагноза первичного иммунодефицита (общая переменная иммунная недостаточность). Дано описание клинических проявлений, а также лабораторно-инструментальных исследований и проведенного лечения.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, ОВИН, лимфома.

A COMPLEX CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY AND LYMPHOMA

*I. A. Novikova¹, A. P. Salivonchik², N. M. Plotnikova²,
S. A. Hoduleva¹, K. S. Makeyeva¹*

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Republic of Belarus

The article presents a complex case of differential diagnosis of primary immunodeficiency and lymphoma in a 29-year-old patient, shows the diagnostic tactics of forming the diagnosis of primary immunodeficiency (general variable immune deficiency) and describes the clinical manifestations, as well as laboratory and instrumental studies and the performed therapy.

Key words: primary immunodeficiency, general variable immune deficiency, GVID, lymphoma.

Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой сборную группу первичных иммунодефицитных состояний, характеризующихся нарушением продукции всех классов иммуноглобулинов при нормальном или сниженном числе В-лимфоцитов, клинически проявляющихся повторными бактериальными инфекциями [1]. Частота ОВИН в популяции, по данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), колеблется от 1:10000 до 1:100 000 [2]. ОВИН имеет два пика манифестации: первый в возрасте 1–5 лет, второй — в возрасте 20–30 лет, заболевание одинаково распространено среди мужчин и женщин. Встречаются различные типы наследования (аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное, Х-сцепленное), однако более 70 % диагностированных случаев ОВИН считаются спорадическими и наследование в них не прослеживается [1]. Описаны несколько генетических дефектов при ОВИН: дефицит ICOS, дефект CD19, дефицит TAC1, VAFF-R, дефект CD81, дефект CD20, TWEAK дефицит, NFkB2-дефицит и другие. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение дифференцировки В-лимфоцитов вследствие различных причин: нарушения передачи сигнала с активированных Т-лимфоцитов (например, при дефиците ICOS), нарушения переключения синтеза классов иммуноглобулинов (при дефиците TAC1), нарушения передачи сигнала с В-клеточного рецептора (дефект CD81), нарушения дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки (дефект CD20) и др. либо неизвестного происхождения. Некоторыми исследователями рассматривается вирус Эпштейна-Барр как причина ОВИН (чаще у взрослых пациентов), на что указывает предшествующее заболеванию моноклеозоподобное состояние [1, 3]. Замечена тесная связь заболевания с селективным дефицитом IgA, описаны случаи перехода селективного дефицита IgA в ОВИН.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ОВИН являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов со склонностью к быстрой хронизации, тяжелому течению, фиброзу, формированию бронхоэктазов, склеротическим изменениям. Интересной особенностью больных с ОВИН, особенно с нарушениями функции Т-клеток, является частое формирование неказеозных гранулем в легких, иногда принимаемых за саркоидоз. Данные поражения возможны и в других органах и тканях: печени, лимфатических узлах, коже, селезенке, мозге. Приблизительно у 1/3 пациентов имеется упорный диаррейный синдром, иногда другие поражения желудочно-кишечного тракта: гепатит, первичный билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит и др. Для пациентов с ОВИН характерна повышенная частота развития лимфом и аутоиммунных заболеваний (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, алоpecia, ревматоидный артрит и др) [3, 4].

Иммунные нарушения при ОВИН характеризуются стойким снижением уровня иммуноглобулинов основных классов (А, М, G), нормальным (чаще) или сниженным (реже) уровнем В-лимфоцитов. При анализе этапов созревания В-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии частой находкой является снижение или полное отсутствие «изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти» (CD19 + IgM-IgD-CD27+ лимфоциты). Критериями диагноза являются: снижение (по крайней мере 2 SD ниже среднего значения для данного возраста) в 2 из 3 показателей иммуноглобулинов (А, М, G); начало иммунной недостаточности более 2 лет назад, отсутствие гемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию; исключение других причин гипогаммаглобулинемии [1, 4].

Случай из клинической практики

Пациент Б., 29 лет, обратился в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в

апреле 2017 года с жалобами на выраженную общую слабость, недомогание, кашель, повышение температуры тела, прогрессирующее снижение веса, частые инфекции респираторного тракта (бронхиты, рецидивирующие пневмонии).

Значительное ухудшение самочувствия отмечает с января 2014 года, когда впервые появились необъяснимая слабость, повышенная утомляемость и увеличение периферических лимфатических узлов. Обследовался и лечился по месту жительства без выраженного эффекта. При рентгенографии легких выявлен диссеминированный процесс неясной этиологии. Была проведена биопсия подмышечного лимфатического узла с последующим гистологическим исследованием, злокачественный лимфопролиферативный процесс исключен. В марте 2014 г. пациенту проведена спленэктомия (причины неизвестны), одновременно выполнена краевая биопсия печени с последующим гистологическим исследованием. При этом данных, указывающих на наличие злокачественного лимфопролиферативного процесса, не получено.

В августе-сентябре 2015 года пациент госпитализирован в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с диагнозом: «Диссеминированный процесс в легких. Этиология?».

Данные осмотра при поступлении: состояние удовлетворительное. Шейные, подмышечные, надключичные лимфоузлы увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца чистые, ясные, ритмичные. Пульс — 76 уд/мин, АД — 130/100 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень — +2 см от края реберной дуги. На рентгенограмме органов грудной клетки: деформация легочного рисунка, увеличение лимфоузлов средостения, затемнение правого синуса. ЭКГ: изменена фаза реполяризации в миокарде левого желудочка. Спирограмма: вентиляционная функция легких удовлетворительная. Пульсоксиметрия: SpO₂ в норме (98 %).

Общий анализ крови: Hb — 182 г/л, эритроциты — $6,2 \times 10^{12}/л$, СОЭ — 0,5 мм/час, лейкоциты — $8,6 \times 10^9/л$, эозинофилы — 8 %, палочкоядерные нейтрофилы — 7 %, сегментоядерные нейтрофилы — 42 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 17 %, тромбоциты — $315 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: общий белок — 70 г/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, мочевины — 4,8 ммоль/л, холестерин — 5,4 ммоль/л, общий билирубин 3 23,8 мкмоль/л, прямой билирубин — 10,5 мкмоль/л, АСТ — 16 ЕД/л, АЛТ — 13 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 104 ЕД/л, ГГТП — 198 ЕД/л, калий — 5,2 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, кальций — 2,8 ммоль/л, хлор — 100 ммоль/л.

Микобактерии туберкулеза в мокроте бактериоскопически не обнаружены, ДНК мико-

бактерий (Genexpert) не обнаружена. ИФА ВИЧ отрицательный. Проведена атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия лимфоузла средостения. Заключение: микроскопически в легочной ткани определяется гранулематозное воспаление, участки некроза; данных о наличии злокачественного лимфопролиферативного процесса не получено. Выписан с диагнозом: «Диссеминированный процесс в легких, генез требует уточнения».

В августе 2016 года состояние пациента значительно ухудшилось, появилась выраженная одышка, отечность левой голени. Трижды (с августа по ноябрь 2016 г.) проходил обследование и стационарное лечение в пульмонологическом отделении по месту жительства с диагнозом: «Двусторонний плеврит неясного генеза. Диссеминированный процесс в легких». На рентгенограммах органов грудной клетки в этот период подтверждено наличие двустороннего плеврального выпота, объемного образования левого легкого. Проведена компьютерная томография органов грудной клетки, заключение: картина в большей степени соответствует воспалительным изменениям обоих легких (видимо, на фоне иммунодефицита); гидроторакс с обеих сторон. Фибробронхоскопия: двусторонний катаральный эндобронхит. УЗИ сердца: камеры сердца имеют нормальные размеры и сократимость, клапаны не изменены, функционируют нормально; перикард не изменен. УЗИ органов брюшной полости: очаговые изменения поджелудочной железы, гепатомегалия, диффузные изменения печени. УЗИ сосудов нижних конечностей: выраженная индурация и лимфостаз мягких тканей, стопы, голени, нижней трети бедра левой нижней конечности. ФГДС: пищевод без особенностей, эритематозная гастропатия, дуодено-гастральный рефлюкс.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: Hb — 204 г/л, эритроциты — $6,2 \times 10^{12}/л$, СОЭ не определяется, лейкоциты — $7,4 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2 %, палочкоядерные нейтрофилы — 14 %, сегментоядерные нейтрофилы — 41 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 29 %. В биохимическом анализе крови — без существенных изменений, СРП не повышен. Показатели гемостазиограммы в пределах референтных значений. По результатам исследования пунктата костного мозга данных о наличии патологии со стороны системы крови не выявлено, при этом отмечалось содержание лимфоцитов на нижней границе нормы (4,5 % при норме 4,5–13,7 %), расширение эритроидного ростка (общая сумма клеток эритропоэза — 50,75 % при норме 14,5–26,5 %), снижение лейко/эритробластического соотношения (0,97:1 при норме 2,5–4,5:1).

Анализ крови методом ИФА на маркеры вирусного гепатита и ВИЧ отрицательны. Анализ мокроты (трижды): кислотоустойчивых бактерий не обнаружено, единичные лейкоциты. Анализ мокроты методом ПЦР: микобактерии туберкулеза не выявлены. Анализ плевральной жидкости: цвет соломенно-желтый, мутная, белок — 30 г/л, реакция Ривальта положительная; при микроскопии осадка в нативных препаратах — эритроциты в значительном количестве в поле зрения, единичные лейкоциты; в окрашенных препаратах — лимфоциты 100 %, клетки мезотелия, единичные комплексы (конгломераты) клеток резко варьирующих размеров с выраженным клеточным полиморфизмом; кислотоустойчивые бактерии не обнаружены. За период госпитализации у пациента развилась клиника венозного тромбоза нижних конечностей. По результатам УЗИ диагностирован тромбоз левой бедренной вены. В плане лечения пациент получал: эуфиллин, преднизолон, фуросемид, верошпирон, арикстра, фраксипарин, цефотаксим, амброксол, троксерутин, аспирин, омепразол, варфарин, нимесулид, эналаприл. Состояние пациента без положительной динамики.

С целью уточнения диагноза в условиях РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в ноябре 2016 г. проведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Заключение: признаки патологического метаболически активного процесса с поражением лимфоузлов грудной клетки, средостения, забрюшинных, малого таза, обоих легких, обоих надпочечников, костного мозга. Нельзя исключить поражение перикарда. Двусторонний гидроторакс.

С учетом имеющихся результатов обследования пациенту выставлен заключительный клинический диагноз (ноябрь 2016 г.): «Лимфопролиферативное заболевание с преимущественным поражением лимфатических узлов грудной клетки, средостения, забрюшинных, малого таза. Поражение обоих легких, обоих надпочечников, костного мозга, перикарда». Осложнения основного диагноза: двусторонний экссудативный плеврит. Сопутствующие заболевания: посттромбофлебитический синдром левой нижней конечности.

С результатами обследования пациент проконсультирован в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». Учитывая трехкратное исключение лимфопролиферативного заболевания, был предположен диагноз: «Недифференцированный аутоиммунный синдром». Рекомендована консультация ревматолога, исследование кро-

ви на аутоантитела (ANA иммуноблотинг, антинейтрофильные антитела — ANCA), иммунограмма, обследование на антифосфолипидный синдром, развернутая коагулограмма. Результаты обследования на системное заболевание соединительной ткани оказались отрицательными.

Дальнейшее обследование и лечение пациент проходил на базе ревматологического отделения в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (январь-март 2017 г.). Дополнительно к вышеописанным объективным данным обнаружен гиперинтенсивный очаг в белом веществе правой теменной области (МРТ головного мозга), инфильтрат на глазном дне (осмотр нейроофтальмологом). В общем анализе крови сохранялся эритроцитоз ($6,69 \times 10^{12}/л$), увеличение содержания гемоглобина (207 г/л), низкие значения СОЭ (1 мм/час по Панченкову). В биохимическом анализе крови отмечалось снижение концентрации общего белка (51 г/л), повышение активности ГГТП (161 МЕ/л), уровня ферритина (479 мкг/л), D-димера (25 мг/л). По результатам иммунологического исследования методом проточной цитофлуориметрии выявлялось повышение процентного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (62 %) со смещением значений иммунорегуляторного индекса (ИРИ 0,29 при норме 1,1–1,4), НКТ-клеток (23 %), уменьшение количества Т-регуляторных лимфоцитов (0,31 %). Концентрация иммуноглобулинов составила: IgM — 0,25 г/л (норма 0,22–2,93 г/л), IgA — 0,49 г/л (норма 0,63–4,84 г/л), IgG — 3,2 г/л (норма 5,4–18,2 г/л). Анализ плевральной жидкости: белок — 27,5 г/л, проба Ривальта — отрицательная; лейкоциты — 2–3 в поле зрения, эритроциты — 8–12 в поле зрения; в окрашенном препарате — лимфоциты 96 %. Анализ цереброспинальной жидкости: бесцветная, прозрачная, без осадка, белок — 0,57 г/л (норма 0,22–0,33 г/л), глюкоза — 2,8 ммоль/л (норма 2,5–4,4 ммоль/л), хлориды — 108 ммоль/л (норма 120–130 ммоль/л), цитоз — $1 \times 10^6/л$ (норма до $5 \times 10^6/л$). ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, простого герпеса 1, 2 типа методом ПЦР не выявлено.

Проведено лечение: тигацил, аспикард, варфарин, флуконазол, амброксол, сонекс, флустоп, эритромицин, кларитромицин, левовфлоксацин. Пациент выписан без улучшения с диагнозом: «Первичный иммунодефицит (гипогаммаглобулинемия). Хроническое грануломатозное воспаление в легких, печени, лимфоузлах. Двусторонний экссудативный плеврит. Остаточные явления тромбоза нижних конечностей. Хроническая хламидийная инфекция (*Chlamydia pneumoniae*).

Симптоматический эритроцитоз. Гемосидероз внутренних органов. Гиперплазия надпочечников». Для решения вопроса о характере иммунодефицита пациент направлен в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

Повторно проведены инструментальные и лабораторные методы обследования: рентгенография органов грудной клетки (картина двусторонней полисегментарной пневмонии, двусторонний гидроторакс); УЗИ органов брюшной полости (гепатомегалия, объемное образование правого надпочечника); УЗИ сосудов нижних конечностей (тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, посттромбофлебитический синдром обеих нижних конечностей). Общий анализ крови: эритроцитоз ($6,1 \times 10^{12}/л$); моноцитоз (25 %); низкая СОЭ (1 мм/час); отмечался сдвиг формулы влево (миелоциты — 3 %, юные — 1 %), выраженный микро-макроцитоз эритроцитов, эритроциты с тельцами Жолли (1–2 в п/зрения). По результатам иммунологического обследования сохранялся пониженный уровень IgG, повышение относительного содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+ лимфоциты — 56 %; ИРИ — 0,3); количество В-лимфоцитов было сниженным незначительно (7,1 % при норме 9,1–12,4 %), но при углубленном обследовании выявлено нарушение дифференцировки В-лимфоцитов (изотип-переключенные В-лимфоциты CD19+ IgD-CD27+ составили 0,5 % при норме 9–35 %). Учитывая клинические проявления (инфекционный анамнез, гранулематозное поражение легких) и результаты иммунологического обследования (подтвержденное в динамике снижение концентрации 2 классов иммуноглобулинов, снижение содержания в крови изотип-переключенных В-клеток памяти, увеличение относительного количества Т-цитотоксических лимфоцитов) в качестве основного установлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность». Проведена заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения, при этом пациент отмечал некоторое улучшение общего состояния.

В октябре 2017 года с целью дообследования пациент повторно консультирован в ревматологическом отделении 9-й городской клинической больницы г. Минска, где была проведена биопсия очагового образования головного мозга, а также пересмотрены ранее проведенные (2014–2015 гг.) биопсии лимфатических узлов, костного мозга, легких, печени, селезенки. Микроскопическое описание и заключение: в ткани головного мозга имеются

патологические очаги, представленные пролиферирующими сосудами мелкого и среднего калибра с очаговым сегментарным фибриноидным некрозом их стенки, периваскулярными круглоклеточными инфильтратами в виде «муфт»; реактивная пролиферация глиальных элементов, геморрагии различной степени давности. С учетом клинических и лабораторных данных (длительность и полисистемность поражения, неэффективность кортикостероидной терапии, наличие гипогаммаглобулинемии и морфологии системного некротического тромбоваскулита с негативными результатами лабораторных исследований на системные васкулиты и отсутствие клинических проявлений поражения почек) следует исключать редкие формы первичных иммунодефицитов из группы иммунодисрегуляции, в том числе CTLA-4 мутаций.

Для дальнейшего обследования и в связи с ухудшением самочувствия пациент в конце октября 2017 года вновь поступил в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека». По результатам лабораторных исследований у пациента в этот период отмечалось выраженное повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТП (714, 548, 222 Ед/мл соответственно), снижение концентрации общего белка (41,8 г/л). Количество эритроцитов в периферической крови нормализовалось ($4,08 \times 10^{12}/л$), как и содержание моноцитов (8 %); появился нормобластоз (17 на 100 лейкоцитов). В иммунограмме отмечалось нарастающее увеличение относительного количества Т-цитотоксических (82,3 %; ИРИ 0,1), практически полное отсутствие В-лимфоцитов в периферической крови (CD19+ — 0,5 %, $0,004 \times 10^6/л$), сниженные концентрации IgG (3,25 г/л) и IgA (0,52 г/л). По данным коагулограммы отмечались признаки гиперкоагуляции: фибриноген — 5,3 г/л (при норме не более 4 г/л); Д-димер — 3 240 нг/мл (при норме не более 500 нг/мл). По результатам УЗИ диагностирован тромбоз левой яремной и плечевой вен. Проведено обследование на наличие наследственной и приобретенной тромбофилии: антифосфолипидные антитела; уровень гомоцистеина, антитромбина III, протеина С; молекулярно-генетический анализ.

Выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунологическая недостаточность. Вторичный лимфоцитарный васкулит с поражением головного мозга, легких (множественные очаги с обеих сторон), полисерозит (рецидивирующий плеврит, перикардит, асцит), печени (гепатит высокой степени активности), лимфоузлов, костного мозга (инфаркты Th 12-L5 позво-

ков. Наследственная тромбофилия: мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготный вариант; полиморфизм гена PAI-I (4G/4G). Рецидивирующие венозные тромбозы. Тромбоз внутренней яремной, брахиоцефальной вен справа. Анемии легкой степени тяжести смешанного генеза».

Осложнение основного: радикулопатия смешанного генеза (компрессионно-ишемическая, герпетическая с выраженным стойким болевым и мышечно-тоническим синдромом. Герпес зостер, рецидивирующее течение. Хроническая герпетическая инфекция. Несахарный диабет в стадии медикаментозной компенсации.

Сопутствующий: спленэктомия. Посттромбофлебитический синдром вен обеих нижних конечностей.

Пациент получал лечение: варфарин, валацикловир, габагамма, биовен-моно, альбумин, флуконазол, пантопризол, метипред, трамадол, минирил, цефазидим, азитромицин, сонекс, эссенцикапс, диклофенак, фраксипарин, гептрал, пентоксифиллин, фуросемид.

Однако несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, что привело к летальному исходу.

Патологоанатомический диагноз:

Первичный иммунодефицитный синдром — общая вариабельная иммунная недостаточность с нарушением иммунного ответа к вирусу Эпштейна-Барр.

Осложнения: хроническая герпетическая инфекция. Герпес зостер, рецидивирующее течение. Радикулопатия с выраженным стойким болевым и мышечно-тоническим синдромом. Инвазивный аспергиллез бронха. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард дисонкотического генеза. Анемия легкой степени тяжести. Диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома с поражением головного мозга, щитовидной железы, легких, печени, почек и надпочечников. Организованные инфаркты в легких и организованные гематомы в головном мозге. Острая дыхательная, почечная, печеночная и надпочечниковая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: наследственная тромбофилия: мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготный вариант; полиморфизм гена PAI-I (4G/4G). Пристеночный тромб в правой плечеголовной вене и обтурирующий тромб в правой внутренней яремной вене. Канальцевая киста левой почки.

Таким образом, на аутопсии пациента Б., страдавшего от общего вариабельного иммунодефицита, выявлена диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома с пора-

жением внутренних органов и развитием полиорганной недостаточности, которая явилась смертельным осложнением и оказалась нераспознанной.

Основанием для установления диагноза: «Общий вариабельный иммунодефицит» у данного пациента послужили следующие признаки: наличие клинических проявлений в виде часто рецидивирующих инфекций респираторного тракта, стойкое снижение концентрации двух классов иммуноглобулинов (IgG и IgA), характерные изменения субпуллярного состава лимфоцитов: выраженное снижение количества В-лимфоцитов с нарушением их дифференцировки в виде практически полного отсутствия изотип-переключенных В-лимфоцитов памяти, повышение Т-цитотоксических клеток. Другие причины гипогаммаглобулинемии посчитали исключенными в связи с трехкратным получением отрицательного ответа при гистологическом исследовании биопсийного материала лимфоузлов на предмет злокачественного лимфопролиферативного процесса. Тем не менее именно этот процесс (диффузная В-крупноклеточная плазмобластная лимфома) был смертельным осложнением заболевания у данного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов РМ, Ильина НИ. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 656 с.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, Bodo Grimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advances in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Vale AM, Schroeder HW. Clinical consequences of defects in B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr; 125(4):778-787. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.018.
4. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.

REFERENCES

1. Haitov RM, Il'ina NI. Allergologiya i immunologiya: nacional'noerukovodstvo. Moskva, RF: GEHOTAR-Media; 2009. 656 p. (in Russ.)
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, Bodo Grimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advances in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Vale AM, Schroeder HW. Clinical consequences of defects in B-cell development. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;125(4):778-787. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.018
4. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 578.233.42+578.346

**TORQUE TENO VIRUS: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
И ОСОБЕННОСТИ ПЦР-ДИАГНОСТИКИ****О. В. Осипкина¹, Е. В. Воропаев¹, В. М. Мицура¹, А. А. Зятков¹,
Д. В. Терешков², Т. В. Переволоцкая³, А. Н. Переволоцкий³**¹Учреждение образования«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь²Учреждение«Гомельская областная инфекционная клиническая больница»,
г. Гомель, Республика Беларусь³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение«Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»,
г. Обнинск, Российская Федерация

Цель: изучить особенности ПЦР-диагностики вирусов TTV (*Torque teno virus*) и их распространенность среди пациентов с хроническими заболеваниями печени и у относительно здоровых лиц.

Материалы и методы. При проведении исследования применялись полимеразная цепная реакция (ПЦР), электрофоретическая детекция, статистический метод. Обследовано 212 пациентов с хроническими заболеваниями печени и 125 относительно здоровых лиц.

Результаты. Проведено выявление ДНК TTV, TTMV и TTMDV в основной и контрольной группах. Приведены данные абсолютных величин, относительных частот (доверительный интервал — ДИ 95 %) выявления ДНК вирусов TTV, TTMDV, TTMV и их различных комбинаций в контрольной и основной группах пациентов.

Заключение. Показано доминирование микст-инфекции: ДНК TTV, TTMDV и TTMV выявлена у 67 и 72 % пациентов из основной и контрольной групп соответственно. Сочетание вирусов TTV + TTMV выявлено у 15,6 % пациентов из основной и у 12 % — из контрольной группы. Другие сочетания, а также моноинфекция TTMDV и TTMV встречались значительно реже и были представлены единичными случаями. Отсутствие вирусов TTV, TTMV, TTMDV или их комбинации в организме человека встречается редко, частота выявления ДНК хотя бы одного из указанных вирусов в основной и контрольной группах составляет 95,3 и 89,6 % соответственно, статистически значимых отличий между контрольной группой и группой пациентов не обнаружено.

Ключевые слова: ТТ-вирусы, диагностика, частота выявления.

TORQUE TENO VIRUS: PREVALENCE AND FEATURES OF PCR ANALYSIS**O. V. Osipkina¹, E. V. Voropayev¹, V. M. Mitsura¹, A. A. Zyatkov¹,
D. V. Tereshkov², T. V. Perevolotskaya³, A. N. Perevolotskiy³**¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus²Gomel Regional Infectious Diseases Hospital, Gomel, Republic of Belarus³All-Russia Research and Development Institute of Agricultural Radiology and Agroecology,
Obninsk, Russian Federation

Objective: to study features of PCR analysis of TTV (*Torque teno virus*) viruses and their prevalence in patients with chronic liver diseases and in relatively healthy individuals.

Material and methods. To conduct the research, polymerase chain reaction (PCR), electrophoretic detection, and statistical method were applied. 212 patients with chronic liver diseases and 125 relatively healthy individuals were examined.

Results. TTV, TTMV and TTMDV DNAs in the main and control groups were detected. The data of absolute values, relative frequencies (confidence interval — 95% CI) of DNA detection of TTV, TTMDV, TTMV viruses and their various combinations in the control and main groups of patients are given.

Conclusion. The work shows the predominance of mixed infections: TTV, TTMDV and TTMV DNAs were detected in 67 % and 72 % patients of the main and control groups, respectively. The combination of TTV + TTMV viruses was detected in 15.6 % patients of the main and in 12 % patients of the control group. Other combinations, as well as mono-infection of TTMDV and TTMV, were considerably less common and were only single instances. The absence of TTV, TTMV, TTMDV or their combinations in human organism is rare, the frequency of DNA detection of at least one of these viruses in the main and control groups is 95.3% and 89.6%, respectively, with no statistically significant difference.

Key words: TTVs, diagnosis, frequency of detection.

Введение

Вирусный гепатит признан одной из основных проблем общественного здравоохранения. В «Глобальном докладе ВОЗ о гепатите 2017 г.» (WHO Global hepatitis report, 2017) отмечено, что предположительно 257 миллионов человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) и 71 миллион — вирусом гепатита С (HCV), подавляющее большинство из них не имеют доступа к тестированию и лечению. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. направлена на сокращение новых случаев инфицирования на 90 % и смертности на 65 % и, таким образом, элиминацию вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г. [1].

К основным вирусам, способным вызывать гепатит, относятся: А, В, С, D, E. Вирус гепатита G (HGV) и вирус ТТ (TTV) открыты сравнительно недавно, первоначально их связывали с развитием патологии печени, однако их способность специфически поражать гепатоциты подвергается сомнению, так как в научных публикациях описаны только отдельные случаи вызванного ими гепатита, в то время как частота бессимптомного носительства этих вирусов в популяции очень высока. Тем не менее ВОЗ разработано руководство, в котором представлены рекомендуемые методы диагностики основных вирусов гепатита, а также вирусов ТТV и G [2].

Сообщение японских исследователей о новом вирусе, обнаруженном у пациентов с посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии, появилось в 1997 году [3]. Вирус был обозначен ТТV – ТТ-virus (инициалы пациента), позже было принято название *Transfusion-transmitted virus* (вирус, передающийся при трансфузии крови), а также *Torque teno virus* (крученное ожерелье, браслет), так как геном ТТV состоит из кольцевой одноцепочечной молекулы ДНК размером около 3800 нуклеотидов. Последовательность генома ТТV крайне неоднородна, включает две большие открытые рамки считывания (open reading frame — ORF1 и ORF2), кодирующие 770 и 202 аминокислоты, и несколько малых, а также нетранслируемый регион (UTR — untranslated region), расположенный в пределах 1–352 н. и 3075–3853 н., составляющий примерно 30 % генома. ORF1 кодирует вирусный белок капсида, ORF2 — неструктурные белки, продукция ORF3 и ORF4 не выяснена. Некодирующий консервативный регион UTR содержит несколько высококонсервативных последовательностей, то есть показывает более 90 % идентичности между видами. Кодирующий варибельный регион характеризуется очень высокой степенью разнообразия [4, 5].

В 2009 году ТТV был классифицирован Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) как род *Alphatorquevirus* в пределах семейства *Anelloviridae*. Классификация ICTV основана на анализе ORF1 региона (открытая рамка считывания — open reading frame), критерием выделения вида является отличие нуклеотидной последовательности более чем на 35 %. ТТV разделены на пять генетических групп с отличиями в нуклеотидной последовательности как минимум на 50 %, описаны 29 видов ТТV. Кроме того, в состав семейства *Anelloviridae* входит род *Betatorquevirus* (12 видов *Torque Teno mini virus* — ТТМV, первое сообщение в 2000 г.) и род *Gammatorquevirus* (15 видов *Torque teno midi virus* — ТТМДV, первое сообщение в 2007 г.) [4]. Геномы ТТМV и ТТМДV несмотря на отличия сохраняют значительное сходство с ТТV. Они также кольцевые, состоят из одноцепочечной ДНК, размер генома ТТМV 2,9 тыс. н., а ТТМДV — 3,2 тыс. н. Данные вирусы изучены в меньшей степени [4].

В многочисленных исследованиях показано, что ТТV содержится в сыворотке крови и передается при трансфузиях крови и ее компонентов. В руководстве ВОЗ рекомендовано проводить выявление вирусов ТТV в сыворотке методом ПЦР [2]. Используя методы на основе ПЦР, ДНК ТТV была обнаружена в различных органах, тканях и биологических образцах, таких как слюна, моча, пот, слезная жидкость, фекалии, печень, желчь, секрция шейки матки, сперма, костный мозг, лимфатические узлы, мышцы, пуповинная кровь, щитовидная железа, легкие, селезенка, поджелудочная железа, почки, цереброспинальная жидкость. В связи с этим обсуждается возможность фекально-орального, вертикального, антенатального, полового путей передачи ТТ-вируса [7]. Тем не менее показано, что вирусная нагрузка выше в костном мозге, легких, печени, чем в сыворотке того же пациента (нижний лимит детекции — 10^2 – 10^3 геномов в 1 мл плазмы крови), что затрудняет обнаружение ТТV методом ПЦР. Из-за высокой изменчивости нуклеотидной последовательности трудно найти универсальный набор праймеров для всех существующих ТТV-генотипов, необходимо использовать чувствительные и надежные ПЦР-протоколы, чтобы исключить различия между лабораториями. Показано, что обнаружение ДНК ТТV с помощью ПЦР зависит от праймеров, подобранных к консервативным или гипервариабельным участкам генома. Использование праймеров на не кодирующих консервативных регионах увеличивает частоту выявления ДНК ТТV по сравнению с праймерами кодирующих регионов. Количественную оценку ДНК ТТV проводят методом ddPCR

(цифровая капельная ПЦР), который считается более надежным методом точной количественной оценки, чем ПЦР в реальном времени, результаты которого подвержены межлабораторным различиям. Есть предположения о существовании TTV-специфичных антител, предпринимаются попытки разработки иммунологического анализа с использованием ORF1 или ORF2 пептидов. Однако все методы не являются подходящими для крупномасштабных исследований или рутинного скрининга, так как остается неясным, действительно ли некоторые пациенты являются TTV-отрицательными или этот результат обусловлен лишь низкой чувствительностью ПЦР и высоким генетическим разнообразием вирусов [8, 9]. Таким образом, по-прежнему существует потребность в простом и экономичном анализе для его использования в обычных диагностических лабораториях для ранней диагностики этой инфекции.

По данным многочисленных исследований установлена широкая распространенность TTV среди населения многих регионов мира. Столь высокая распространенность делает TTVs фактически вездесущим, следовательно, существуют механизмы уклонения данных вирусов от иммунной системы. До настоящего времени патогенность TTV остается предметом дискуссий. С момента открытия TTV проводились исследования ассоциации с различными заболеваниями, такими как гепатит, рак, гематологические и аутоиммунные расстройства, однако прямых доказательств наличия взаимосвязи пока не обнаружено [10].

Обнаружение в течение длительного времени ДНК ТТ-вируса в сыворотке крови пациентов на фоне сохранных показателей морфофункциональной целостности печени указывает на существование бессимптомного носительства. В то же время показано, что наличие TTV осложняет течение хронического вирусного гепатита С, ускоряет прогрессирование фиброза печени, чаще приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [11]. Некоторые исследователи отмечают значимую связь тяжести заболевания печени с выявлением TTV как в виде моноинфекции, так и коинфекции с вирусом гепатита В у пациентов с циррозом, которым проводилась трансплантация печени [12]. По некоторым данным репликация TTV отражает функциональность иммунной системы. Уровень TTV-ДНК в сыворотке резко возрастает у пациентов, перенесших трансплантацию органов, предположительно, в результате иммуносупрессии. Есть исследования, в которых обсуждается применение TTV в качестве биомаркера для определения состояния иммуносупрессии у пациен-

тов, перенесших трансплантацию легких, для оценки риска инфекционных осложнений и острых отторжений [13]. В последнее время появились сообщения об ассоциации TTV с сахарным диабетом 2 типа и раком молочной железы [14]. Также изучается связь генетических дефектов врожденного иммунитета и величины вирусной нагрузки TTV. Перспективным является изучение TTV с целью выявления особенностей сочетанных инфекций (микст-инфекций), клинические особенности которых недостаточно полно отражены в литературных источниках.

Цель работы

Изучить особенности ПЦР-диагностики вирусов TTV (*Torque teno virus*) и их распространенность среди пациентов с хроническими заболеваниями печени и у относительно здоровых лиц.

Материалы и методы

В исследование включено 212 пациентов (64 % мужчин, средний возраст $47,4 \pm 15,4$ года) с различными заболеваниями печени: острые и хронические вирусные гепатиты В и С, гепатиты неуточненной этиологии, циррозы печени различной этиологии, «хронический вирусный гепатит неуточненный» (МКБ10 код В18.9). Контрольную группу составили 125 лиц без признаков заболевания печени, имеющие отрицательные результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов (60 % мужчин, средний возраст $35,4 \pm 10,8$ года). Все участники исследования были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Участники исследования являлись жителями Гомеля или Гомельской области.

В качестве материала для исследования использовали ДНК, выделенную из плазмы крови пациентов, с применением коммерческих реагентов согласно инструкции производителя. Выявление ДНК изучаемых вирусов проводили методом ПЦР в формате nested (гнездовой) с применением праймеров для консервативного региона [15]. Структура праймеров («Праймтех», Беларусь) для проведения первого раунда ПЦР для выявления ДНК TTV, TTMV и TTMDV: NG779-прямой 5'-acwkmcgaatggctgagttt-3', NG780-прямой 5'-rgtgrcgaatgywgagttt-3', NG781-обратный 5'-ccckwgccccgattgcccct-3', NG782-обратный 5'-auctwgccccgaattgcccct-3'.

Для второго раунда ПЦР использованы ампликоны, полученные в результате первого раунда. Структура праймеров для проведения второго раунда ПЦР для выявления ДНК TTV: NG779-прямой, NG780-прямой, NG785-обратный 5'-ccccttgactbcggtgtgtaa-3'.

Структура праймеров для проведения второго раунда ПЦР для выявления ДНК ТТМВ: NG792-прямой 5'-tttatcgygcyagacgraga-3', NG793-прямой 5'-tttaucmygcagacggaga-3', NG794-прямой 5'-tttatgccgacagcgragg-3', NG791-обратный 5'-ctcacctysggcwcscgccc-3'.

Структура праймеров для проведения второго раунда ПЦР для выявления ДНК ТТМДВ: NG795-прямой 5'-sgabcgagcgcagcaggag-3', NG796-обратный 5'-gcccgarttgcccctagacc-3'.

Программа амплификации (первый раунд): денатурация 1 цикл — 95 °С, 3 мин; 35 циклов (95 °С — 30 с, 55 °С — 30 с, 72 °С — 30 с); финальная элонгация 1 цикл 72 °С — 7 мин. Второй раунд: денатурация 1 цикл — 95 °С, 3 мин; 25 циклов (95 °С — 30 с, 55 °С — 30 с, 72 °С — 30 с); финальная элонгация 1 цикл 72 °С — 7 мин.

Соответствие выявленных нуклеотидных последовательностей фрагментам изучаемых вирусов подтверждено методом секвенирования с использованием программы BLAST

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>). Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью пакета «Microsoft Excel», 2016 и программы «Statistica», 6.0. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($p < 0,05$). Для определения возможных связей между наличием соответствующих признаков (вирусы ТТВ, ТТМДВ и ТТМВ) применен анализ ассоциативных правил.

Результаты и обсуждение

С применением ПЦР-nested проведено выявление ДНК ТТВ, ТТМВ и ТТМДВ в основной и контрольной группах. В первом раунде использована универсальная пара праймеров, а во втором — пары праймеров, специфичные для выявления видов ТТВ, ТТМДВ, ТТМВ [15]. В таблице 1 приведены данные абсолютных величин, относительных частот (доверительный интервал — ДИ 95 %) выявления ДНК вирусов ТТВ, ТТМДВ, ТТМВ и их различных комбинаций в контрольной и основной группах пациентов.

Таблица 1 — Абсолютные величины, относительные частоты (ДИ 95%) выявления ДНК вирусов ТТВ, ТТМДВ, ТТМВ и их различных комбинаций в контрольной и основной группах пациентов

Вирусы, комбинации	Число пациентов	Относительная частота выявления ДНК вирусов	95% ДИ
Основная группа пациентов, n = 212			
Моноинфекция ТТВ	12	5,6 %	2,9–9,2
Моноинфекция ТТМДВ	0	—	—
Моноинфекция ТТМВ	5	2,4 %	0,7–4,8
ТТВ + ТТМДВ	8	3,8 %	1,6–6,8
ТТВ + ТТМВ	33	15,6 %	11,0–20,7
ТТМДВ + ТТМВ	2	0,9 %	0,1–2,7
ТТВ + ТТМВ + ТТМДВ	142	67,0 %	60,6–73,3
Не выявлено	10	4,7 %	2,3–7,9
Контрольная группа пациентов, n = 125			
Моноинфекция ТТВ	2	1,6 %	0,2–4,5
Моноинфекция ТТМДВ	0	—	—
Моноинфекция ТТМВ	0	—	—
ТТВ + ТТМДВ	5	4 %	1,3–8,1
ТТВ + ТТМВ	15	12 %	6,9–18,3
ТТМДВ + ТТМВ	0	—	—
ТТВ + ТТМВ + ТТМДВ	90	72 %	63,8–79,5
Не выявлено	13	10,4 %	5,7–16,3

Количество пациентов, у которых не обнаружен ни один из указанных вирусов, в контрольной группе составило 13 из 125 наблюдаемых, а в основной — 10 из 212. При этом доверительный интервал по относительной частоте выявления у обследуемых несколько больше в контрольной группе (95 % ДИ 5,7–16,3) по сравнению с основной (95 % ДИ 2,3–7,9), хотя эти различия не являются статистически достоверными ($t = 1,94$ при $p = 0,06$).

В основной и контрольных группах наиболее часто выявлялись пациенты, у которых была обнаружена микст-инфекция (ДНК вирусов

из трех родов одновременно, комбинация ТТВ + ТТМВ + ТТМДВ) (95 % ДИ встречаемости составляет 60,5–73,1 и 63,8–79,5 соответственно), однако различия по частотам выявления данной комбинации между группами не являются статистически достоверными ($t = 0,96$ при $p = 0,25$). Моноинфекция не выявлена или представлена единичными случаями.

Относительно часто наблюдается комбинация вирусов ТТВ + ТТМВ: доверительный интервал (95 % ДИ) вероятности появления 11,0–20,7 у пациентов основной группы и 6,9–18,3 — у пациентов контрольной.

Комбинации вирусов TTV+TTMDV несколько чаще выявлены в основной группе (95 % ДИ 1,6–6,8) по сравнению с контрольной (95 % ДИ 1,3–8,1). Однако данные различия не являются статистически значимыми. В основной группе вирус TTV обнаружен у 12 из 212 обследуемых (95 % ДИ 2,9–9,2), в то время как в контрольной группе только у 2 человек (95 % ДИ 0,2–4,5), однако данные различия статистически недостоверны ($t = 2,01$ при $p = 0,052$).

В обеих группах вирус TTMDV встречается только в комбинации с TTV и TTMV, причем наиболее часто с первым из них. Вирус

TTMV также не зафиксирован в контрольной группе, в то время как в основной группе вероятность его появления находится в диапазоне 0,7–4,8 (95 % ДИ) (таблица 1), хотя указанные различия и не являются статистически значимыми ($t = 1,15$ при $p = 0,25$).

Для определения возможных связей между наличием соответствующих признаков (вирусы TTV, TTMDV и TTMV) основной группы пациентов применен анализ ассоциативных правил. Результаты проведенного анализа правил ассоциаций в основной и контрольной группах представлены в сводной таблице 2.

Таблица 2 — Итоговая таблица анализа правил ассоциаций

№ п/п	Причина	Следствие	Основная группа		Контрольная группа	
			поддержка	доверие	поддержка	доверие
1	TTV = 1	TTMDV = 1	70,75 %	76,92 %	76,00 %	84,82 %
2	TTV = 1	TTMV = 1	82,55 %	89,74 %	84,00 %	93,75 %
3	TTV = 1	TTMDV = 1, TTMV = 1	66,98 %	72,82 %	72,00 %	80,36 %
4	TTMDV = 1	TTV = 1	70,75 %	98,68 %	76,00 %	100,00 %
5	TTMDV = 1	TTMV = 1	67,92 %	94,74 %	72,00 %	94,74 %
6	TTMDV = 1	TTV = 1, TTMV = 1	66,98 %	93,42 %	72,00 %	94,74 %
7	TTMV = 1	TTV = 1,	82,55 %	96,15 %	84,00 %	100,00 %
8	TTMV = 1,	TTMDV = 1	67,92 %	79,12 %	72,00 %	85,71 %
9	TTMV = 1	TTV = 1, TTMDV = 1	66,98 %	78,02 %	72,00 %	85,71 %
10	TTV = 1, TTMDV = 1	TTMV = 1	66,98 %	94,67 %	72,00 %	94,74 %
11	TTV = 1, TTMV = 1	TTMDV = 1	66,98 %	81,14 %	72,00 %	85,71 %
12	TTMDV = 1, TTMV = 1	TTV = 1	66,98 %	98,61 %	72,00 %	100,00 %

Независимо от исследуемой группы (основная или контрольная) велика вероятность обнаружения ДНК вирусов из трех родов одновременно (TTV + TTMV + TTMDV), что может свидетельствовать о широкой распространенности данной комбинации вирусов в популяции человека. Вероятным событием является появление комбинации вирусов TTV + TTMV независимо от принадлежности к группе (основная или контрольная). В контрольной группе не встречаются отдельные вирусы (TTMV) и комбинации вирусов (TTMV + TTMDV); вирус TTMDV может встречаться только в комбинации с другими вирусами, причем несколько чаще — с TTV и при совместном проявлении всех трех вирусов. Отсутствие вирусов TTV, TTMV, TTMDV или их комбинации в организме человека следует отнести к относительно редкому событию, при этом в основной группе эта вероятность еще меньше (95 % ДИ 2,3–7,9), хотя и не отличается значимо от аналогичного показателя в контрольной (95 % ДИ 5,7–16,3). В обеих группах (основная и контрольная) выявлена существенная связь между соответствующими признаками — вирус TTMV и вирус TTV и признаками — вирус TTV и вирус TTMV.

Заключение

Особенностью диагностики ДНК TTVs является применение ПЦР-nested, к преимуществам которой относят высокую чувствительность и уменьшение числа побочных продуктов реакции. В первом раунде использована универсальная пара праймеров, а во втором — пары праймеров, специфичные для выявления видов TTV, TTMDV, TTMV. Праймеры комплементарны консервативному региону. Показано доминирование микст-инфекции: ДНК видов TTV, TTMDV и TTMV выявлена у 67 и 72 % пациентов из основной и контрольной групп соответственно, что свидетельствует о широкой распространенности данной комбинации вирусов в популяции человека. Достаточно распространенным является сочетание вирусов TTV + TTMV: выявлено у 15,6 % пациентов из основной и у 12 % — из контрольной группы. Другие сочетания, а также моноинфекция TTMDV и TTMV встречались значительно реже и были представлены единичными случаями. Отсутствие вирусов TTV, TTMV, TTMDV или их комбинации в организме человека встречается редко, при этом в основной группе эта вероятность еще меньше (95 % ДИ 2,3–7,9), хотя и не отличается значи-

мо от аналогичного показателя в контрольной (95 % ДИ 5,7–16,3). Таким образом, частота выявления ДНК хотя бы одного из указанных вирусов в основной и контрольной группах составляет 95,3 и 89,6 % соответственно, статистически значимых отличий между контрольной группой и группой пациентов не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global hepatitis report 2017 [Electronic resource]. WHO_Global Hepatitis Report_aw.indd; 2017. 83 p. [дата обращения: 2018 август 22]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. Guidelines on Establishment of Virology Laboratory in Developing Countries [Electronic resource]. Guidelines on Establishment of Virology Laboratory in Developing Countries-SEA-HLM-399; 2009. 58 p. [дата обращения: 2018 август 22]. Available from: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B4249.pdf?ua=1.
3. Nishizawa T, Okamoto H, Konishib K, Yoshizawac H, Miyakawad Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997 Dec;241(1):92-97. doi: 10.1006/bbrc.1997.7765.
4. Virus Taxonomy: 2017 Release [Electronic resource]. International Committee on Taxonomy of Viruses [дата обращения: 2018 август 22]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
5. Nordén R, Magnusson J, Lundin A, Tang KW, Nilsson S, Lindh M, Andersson LM, Riise GC, Westin J. Quantification of Torque Teno Virus and Epstein-Barr Virus is of limited value for predicting the net state of immunosuppression after lung transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Apr;5(4). doi: 10.1093/ofid/ofy050
6. Ninomiya M, Takahashi M, Nishizawa T, Shimosegawa T, Okamoto H. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human Anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol*. 2008 Feb;46(2):507-514. doi: 10.1128/JCM.01703-07.
7. Hsiao KL, Wang LY, Lin CL, Liu HF. New phylogenetic groups of torque Teno virus identified in eastern Taiwan indigenes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149901. doi: 10.1371/journal.pone.0149901.
8. Al-Qahtani AA, Alabsi ES, AbuOdeh R, Thalib L, Nasrallah GK. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virol J*. 2016;13(1):208. doi: 10.1186/s12985-016-0664-6.
9. Spandole-Dinu S, Cimponeriu DG, Crăciun AM, Radu I, Nica S, Toma M, Alexiu OA, Iorga CS, Berca LM, Nica R. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul;18(334). doi: 10.1186/s12879-018-3248-9.

REFERENCES

1. Globalhepatitisreport 2017 [Electronic resource].WHO_Global Hepatitis Report_aw.indd; 2017. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. (accessed 22.08.2018).
2. Guidelines on Establishment of Virology Laboratory in Developing Countries [Electronic resource]. Guidelines on Establishment of Virology Laboratory in Developing Countries-SEA-HLM-399; 2009. 58 p. Available from: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B4249.pdf?ua=1. (accessed 22.08.2018).
3. Nishizawa T, Okamoto H, Konishib K, Yoshizawac H, Miyakawad Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997 Dec;241(1):92-97. doi: 10.1006/bbrc.1997.7765.
4. Virus Taxonomy: 2017 Release [Electronic resource]. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. (accessed 22.08.2018).
5. Nordén R, Magnusson J, Lundin A, Tang KW, Nilsson S, Lindh M, Andersson LM, Riise GC, Westin J. Quantification of Torque Teno Virus and Epstein-Barr Virus is of limited value for predicting the net state of immunosuppression after lung transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Apr;5(4). doi: 10.1093/ofid/ofy050
6. Ninomiya M, Takahashi M, Nishizawa T, Shimosegawa T, Okamoto H. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human Anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *J Clin Microbiol*. 2008 Feb;46(2):507-514. doi: 10.1128/JCM.01703-07.
7. Hsiao KL, Wang LY, Lin CL, Liu HF. New phylogenetic groups of torque Teno virus identified in eastern Taiwan indigenes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149901. doi: 10.1371/journal.pone.0149901.
8. Al-Qahtani AA, Alabsi ES, AbuOdeh R, Thalib L, Nasrallah GK. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virol J*. 2016;13(1):208. doi: 10.1186/s12985-016-0664-6.
9. Spandole-Dinu S, Cimponeriu DG, Crăciun AM, Radu I, Nica S, Toma M, Alexiu OA, Iorga CS, Berca LM, Nica R. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul;18(334). doi: 10.1186/s12879-018-3248-9.

Поступила 29.08.2018

УДК 616.31:[616.176.8+617.52]-001-036-07-08-084-092 ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГРАММНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «SVBI-PRO» В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. А. Некрасова¹, И. А. Григорова¹, В. В. Третьяк²

¹ Харьковский Национальный медицинский университет, Украина

² Харьковский Национальный аэрокосмический университет им. Н. Е. Жуковского

В результате обследования 240 больных с верифицированным диагнозом спондилогенная вертебро-базилярная недостаточность (сВБН) была обоснована разработка информационно-консультативной системы «SVBI-pro», применение которой обеспечивает сокращение сроков и объемов обследований при одновременном повышении доступности диагностики сВБН. Изучение эффективности использования информационно-консультативной системы «SVBI-pro» было выполнено инверсным методом на 136 пациентах молодого возраста без неврологической патологии и 240 пациентах с верифицированным диагнозом сВБН (I ст. — 104, II ст. — 76, III ст. — 60 пациентов). Выяснено, что среди 136 клинически здоровых лиц по результатами алгоритмизированной оценки системой «SVBI-pro» идентифицировано наличие сВБН у 7 (ошибка гипердиагностики составляет 5,1 %), тогда как из 240 пациентов с верифицированной сВБН системой «SVBI-pro» 32 пациента были идентифицированы, как здоровые (ошибка гиподиагностики составляет 13,3 %).

Ключевые слова: скрининговый алгоритм, спондилогенная вертебро-базилярная недостаточность.

SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF THE PROGRAM-INFORMATIVE SYSTEM «SVBI-PRO» IN NEUROLOGICAL PRACTICE*N. A. Nekrasova¹, I. A. Grygorova¹, V. V. Tretyak²*¹ **Kharkiv National Medical University, Ukraine**² **Kharkiv National Aerospace University named by N. Ye. Zhukovskiy**

The development of the information-consultative system «SVBI-pro» has been substantiated by the results of examination of 240 patients with verified diagnosis of spondylogenic vertebrobasilar insufficiency (sVBI). Its application ensures decreased terms and volume of examination and at the same time increases availability of sVBI diagnosis. The efficacy of the information-consultative system «SVBI-pro» was studied by the inverse method on 136 young persons without neurological pathology and 240 patients with verified sVBI (I stage — 104, II stage — 76, III stage — 60 patients). It has been found out that sVBI was diagnosed in 7 out of 136 healthy persons according to the results of the algorithmic evaluation of the «SVBI-pro» system (the error of hyperdiagnostics is 5.1 %), and 32 patients out of 240 with verified sVBI were identified by the «SVBI-pro» system as healthy persons (the error of hyperdiagnostics is 13.3 %).

Key words: screening algorithm, spondylogenic vertebrobasilar insufficiency.

Введение

Использование автоматизированных, стандартизированных компьютерных программ, особенно при проведении скрининговых обследований, остается перспективным направлением клинической медицины. Применение данного направления диагностики предполагает, с одной стороны, регистрацию (с возможностью документирования) субъективных и объективных проявлений нозологической формы конкретного пациента, а с другой — «консультирует» (доводит до ведома) врача о связанных с этим возможностях лечения и реабилитации пациентов. В то же время проблема лечения и реабилитации больных со спондилогенными нарушениями кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне на фоне дегенеративно-дистрофических нарушений шейного отдела позвоночника продолжает оставаться нерешенной [1, 2, 3, 4, 6, 7, 13]. Практически повсеместно «симптоматическое» и «базисное» лечение полноценно не восстанавливает функциональную активность, а в долгосрочной перспективе приводит к прогрессированию дисциркуляторных расстройств [5, 8, 11, 12]. Задачей лечебно-реабилитационной программы является улучшение здоровья и повышение качества жизни пациентов, восстановление поврежденных функций. Сложность решения указанных проблем обусловлена тем, что реабилитационный процесс, как правило, гораздо более длительный, чем курс лечения острой фазы заболевания, и требует привлечения различных специалистов к его реализации. Поэтому как можно более ранняя и качественная реабилитация позволяет избежать развития неврологических осложнений у данной категории пациентов [14, 15].

Цель работы

Обосновать применение и оценку эффективности использования программного ком-

плекса «SVBI-pro» при скрининговых обследованиях у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы

Программный комплекс «SVBI-pro» ориентирован на скрининговые обследования лиц молодого возраста со спондилогенными нарушениями кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) и предполагает, с одной стороны, регистрацию субъективных и объективных неврологических проявлений спондилогенной вертебро-базиллярной недостаточности (сВБН) [9, 10], а с другой — отражает необходимые лечебно-реабилитационные мероприятия, связанные с проявлениями данной патологии. Изучение эффективности применения информационно-консультативной системы «SVBI-pro» выполнено инверсным методом на 136 пациентах молодого возраста без неврологической патологии и 240 больных с верифицированным диагнозом: «Спондилогенная ВБН» (I ст. — 104, II ст. — 76, III ст. — 60 человек).

Результаты и обсуждение

На основании изучения особенностей патогенетических изменений, присущих сВБН (клинико-неврологических, вертеброгенных и гемодинамических изменений, вегетативной составляющей, соответствующих нарушений основных функций сосудистой стенки: тканевого кислородообеспечения, секреторной и пролиферативной функций эндотелия у пациентов со спондилогенными нарушениями кровообращения в ВББ [4, 10, 15]) была определена их диагностическая ценность и прогностическое значение с последующей разработкой скринингового метода стратификации групп риска для пациентов со сВБН. Данная программа позволяет провести комплексную оценку состояния здоровья пациента на межсистемном, системном и тканевом уровнях с последующим определением соответствующих

критериев лечения. Программный комплекс предназначен для проведения медицинской диагностики.

Учитывая скрининговые свойства «SVBI-pro», программа может быть применена на уровне первичной медико-санитарной помощи для отбора лиц молодого возраста и более детального обследования (верификации), лечения пациента на более высоком уровне оказания медицинской (специализированной неврологической) помощи. В частности, на первом этапе выполняют оценку имеющихся субъективных и

объективных неврологических проявлений с использованием обоснованного в данном исследовании табличного алгоритма и специальной визуально-аналоговой шкалы (таблица 1, рисунок 1); при этом расчет прогностических коэффициентов выполняется автоматически при введении этих данных в экранную форму «SVBI-pro» (рисунки 2 и 3). В результате в режиме реального времени информационная система позволяет определить относительно степени риска сВБН у конкретного пациента при скрининговых исследованиях.

Таблица 1 — Синдромологический алгоритм дифференциальной диагностики стадий спондилогенной вертебро-базилярной недостаточности у лиц молодого возраста на основании субъективных и объективных признаков

Клиническое значение признаков	Прогностические коэффициенты	
	да	нет
Слабость в конечности	+18,7	-5,4
Наличие вегето-сосудистых пароксизмов	+17,0	-2,8
Обморок	+16,7	-2,5
Нистагм	+14,3	-3,0
Разница силы в верхних конечностях	+15,2	-1,6
Снижение слуха	+13,7	-2,5
Снижение или отсутствие брюшных рефлексов	+13,5	-2,4
Снижение зрения	+13,5	-2,3
Болезненность точек ПА	+12,5	-3,0
Болезненность точек затылочных нервов	+10,7	-3,6
Болезненность точек шейных межпозвоночных дисков	+10,5	-3,1
Потемнение в глазах	+5,7	-7,6
Стопные патологические знаки	+10,3	-2,9
Системное головокружение	+11,5	-1,3
Цервикогенная головная боль, еженедельно	+7,3	-5,0
Иррадиирующий характер головной боли	+10,5	-0,9
Нарушение статики (атаксия)	+6,8	-4,3
Шум в ушах	+2,5	-5,8
Лобная локализация головной боли	+3,6	-3,5

Шкала дифференциально-диагностической оценки признаков				
(MP)	$PC_{\min} \leq -17,0$	Группа диагностической верификации	$PC_{\max} \geq +30,0$	(BP)
ВБН-I			ВБН-III	

Рисунок 1 — Шкала дифференциально-диагностической оценки субъективных и объективных признаков спондилогенной вертебро-базилярной недостаточности

Выявлено, что среди 136 клинически здоровых лиц по результатам алгоритмизированной оценки пациентов системой «SVBI-pro» 7 идентифицировано с наличием сВБН (ошибка

гипердиагностики составляет 5,1 %), тогда как из 240 больных с сВБН системой «SVBI-pro» 32 человека были идентифицированы как здоровые (ошибка гиподиагностики составляет

13,3 %). Отдельно следует отметить, что уровень ошибок гиподиагностики зависел от стадии заболевания: при сВБН-I — 21,1 %, сВБН-II — 10,5 %, сВБН-III — 3,3 %, что и определяет разную эффективность ранней диагностики и потребность в персонализированном подходе к верификации стадии сВБН.

Определение базовой группы риска заключается в формировании числового диапазона, в который попадает пациент на основе первичного неврологического осмотра и опроса. Каждый пациент подвергается стандартизированной форме опроса и осмотра с регламентированной количеством пунктов. Каждый пункт опроса и объективного неврологического обследования соответствует определенному количеству баллов, которое получает пациент при наличии симптомов данного пункта. В случае соответствия этому симптому пациент получает + балл, что приводит к увеличению итогового балла. В случае несоответствия данному критерию пациент получает отрицательный балл. Так что на данном этапе по результатам клинично-неврологического обследования больных со спондилогенными нарушениями в ВБН определяются субъективные и объективные проявления поражения нервной системы и на основе этого рассчитываются прогностические коэффициенты, присущие каждому из выявленных признаков. Полученные прогностические коэффициенты (по ранговым местам) были использованы для оценки степени выраженности неврологической манифестации. На основе методологии последовательного анализа Вальда в модификации Е. В. Гублер составлен стандартизированный (патометричный) табличный метод. Алгоритм получения итогового балла выводится на основании выявления прогностических коэффициентов (ПК). Каждый пункт стандартизированного опросника ранжирован по степени информативности выявленных признаков. Применение этого алгоритма позволяет документировать имеющиеся значимые субъективные и объективные признаки поражения нервной системы и определять лиц с высоким риском развития сВБН.

На втором этапе, включающем инструментальное обследование (УЗДГ сосудов шеи и МАГ, ДС сосудов шеи, МРТ-исследование шейного отдела позвоночника, исследование вегетативной нервной системы с помощью ВСС) и клинично-лабораторное исследование (липидограмма, состояние эндотелиальной дисфункции, катехоламинергический дисбаланс, состояние тканевой гипоксии) [15], обнаружены характерные изменения, которые были

использованы нами для дальнейшего учета патогенетических нарушений на системном, органном и тканевом уровнях. На этом этапе после определения базовой группы риска можно провести уточнение окончательной группы путем метода экспертной оценки. В данном исследовании метод экспертной оценки базируется на подсчете положительных баллов, которые пациент может набрать дополнительно путем прохождения дополнительных методов обследования (инструментального и клинично-лабораторного). Результаты, полученные с помощью дополнительных методов исследования, в зависимости от возможных вариантов получаемых результатов были ранжированы следующим образом:

- Пограничные состояния — при их наличии пациент получает дополнительно 1 балл (например: коэффициент атерогенности — 2–3 ед.).

Причины:

- подлежащие устранению — 1 балл (функционально-гемодинамический индекс, полученный на основании проведения УЗДГ сосудов шеи);

- не подлежащие устранению — 3 балла (наличие извитости, петлеобразования по данным ДС сосудов).

Последствия:

- обратимые — 2 балла ($I_{SD} > 2,2$);

- необратимые — 3 балла (петлеобразование ПА).

Исходя из вышесказанного, все значения, полученные при прохождении дополнительных методов исследования, имеют свои баллированные значения. Таким образом, пациент с определенной базовой исходной группой риска в зависимости от результатов, полученных при прохождении дополнительных методов обследования, получает дополнительные баллы, которые в наиболее полной мере отражают состояние здоровья на межсистемном уровне.

Диапазон распределения пациентов по окончательным группам риска определяется на основании подсчета суммы баллов, которые он может получить при проведении дополнительных методов обследования. Таким образом, результатом проведения экспертной оценки является максимально полная информационная картина относительно состояния здоровья с точки зрения глубины и полноты обследования пациента на разных уровнях (системном, тканевом) (рисунки 2 и 3).

В результате полученной информации, программа предоставляет оптимальные методы лечебно-реабилитационных мероприятий.

Результаты обследований, баллы	УЗДГ ПА (ISD, ед.)	Дуплексное сканирование	ВСР	Состояние эндотелиальной функции (IMB, ед.)	Итоговый балл
	0 1 2	1 2 3	0 1 2	0 2	
	ISD ≤ 2,0 ISD > 2,0	Изгиб, извитость Компрессия ПА Пеглеобразование, гипоплазия	Еутопия Парасимпатикотония Симпатикотония	IMB ≤ (2,7 ± 0,04) IMB > (2,7 ± 0,04)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Рисунок 2 — Баллированная оценка результатов дополнительных методов исследования на системном уровне

Результаты исследований, баллы	Исследование А/НА соотношение (ед.)	Исследование содержания серотонина (мкМ/дм ³)	Исследование липидного спектра крови (КА, ед.)	Исследование состояния тканевой гипоксии (2,3-ДФГ, мкМ/дм ³)	Итоговый балл
	0 2	0 2	0 1 2	0 2	
	A/NA ≤ (0,08 ± 0,02) A/NA > (0,08 ± 0,02)	C ≤ (0,45 ± 0,03) C > (0,45 ± 0,03)	КА ≤ 2 КА 2 + 3 КА > 3	2,3-ДФГ ≤ (4,82 ± 0,29) 2,3-ДФГ > (4,82 ± 0,29)	0 1 2 3 4 5 6 7 8

Рисунок 3 — Баллированная оценка результатов дополнительных методов исследования на органном и тканевом уровнях

Заключение

Эффективность программного комплекса «SVBI-pro» позволяет рекомендовать его применение при скрининговых обследованиях у пациентов молодого возраста. Необходимость использования данной алгоритмизированной системы необходима особенно на уровнях первичной медицинской помощи, направленных на выявление и приостановление прогрессирования СВБН у пациентов молодого возраста.

Перспективы дальнейших исследований по этой проблематике связаны с изучением гемодинамически обусловленных метаболических расстройств и их взаимосвязи со стадийностью СВБН в молодом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев РЯ. Клиника и доплерография при синдроме позвоночной артерии. *Международный Медицинский Журнал*. 2006;12(3):139-42.
2. Бугровецкая ОГ, Рудковский АИ, Тардов МВ, Аршинов БВ. Влияние пробы с повторными поворотами головы на кровоток в позвоночных артериях у больных с краниоцервикалгией. *Нейродиагностика и Высокие Биомеханические Технологии*. 2010;4:14-22.
3. Верещагин НН. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. Москва, РФ: Медицина; 1980. 311 с.
4. Григорова ИА. Клинико-неврологические, рентгенологические и гемодинамические изменения у пациентов молодого возраста с явлениями вертебро-базиллярной сосудистой недостаточности. *Медицина Сегодня и Завтра*. 2011:101-107.
5. Зозуля ИС. Транзиторные ишемические атаки в вертебро-базиллярной системе, обусловленные патологией шейного отдела позвоночника. *Ліки України*. 2013;3:4-9.
6. Калашников ВИ. Синдром позвоночной артерии: клинические варианты, классификация, принципы диагностики и лечения. *Международный Неврологический Журнал*. 2010;1(31):31-33.
7. Камчатнов ПР. Вертебрально-базиллярная недостаточность — проблемы диагностики и терапии. *Медицинский Совет*. 2013;1:69-73.
8. Некрасова НА, Товажнянская ЕЛ, Галиновская НВ, Цуканов АН. Механизм возникновения дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста со спондилогенной вертебро-базиллярной недостаточностью. *Пробл Здор и Экол*. 2016;4(50):28-32.
9. Любимов АВ. Спондилогенная вертебро-базиллярная недостаточность: клиника, оптимизация диагностики. *Вестн Мед Стomat Института*. 2010;1:28-30.
10. Некрасова НО. Оценка вегетативного обеспечения организма у больных молодого возраста с явлениями вертебрально-базиллярной дисциркуляции. *Укр Мед Альманах*. 2013;16(4) (дополн):80-84.
11. Галиновская НВ, Некрасова НА, Усова НН, Товажнянская ЕЛ, Марковская ЕВ. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с различными вариантами острой церебральной ишемии в вертебрально-базиллярном бассейне. *Укр Вісник Психоневрології*. 2016;2(87):5-9.
12. Ситель АБ. Влияние дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника на нарушения гемодинамики в вертебрально-базиллярной системе. *Мануальная Терапия*. 2010;1(37):10-21.
13. Шебатин АИ. Клинические и инструментальные признаки синдрома позвоночной артерии и стадии его течения. *Международный Неврологический Журнал*. 2009;4:97-104.
14. Arlindo Cardoso Lima Neto, Roseli Bittar, Gabriel Scarabotolo Gattas, Edson Bor-Seng-Shu, Marcelo de Lima Oliveira, Rafael da Costa Monsanto, Luis Felipe Bittar. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;21(3):302-307. doi: 10.1055/s-0036-1593448
15. Nekrasova NO. Disbalance of vasoactive substances in the blood of patients with spondylogenic vertebra-basilar insufficiency. *The New Armenian medical journal*. 2015;4(9):69-72.

REFERENCES

1. Abdullaev RJA. Klinika i dopplerografija pri sindrome pozvonocnoj arterii. *Mezhdunar Med Zhurn*. 2006;12(3):139-42.
2. Bugroveckaja OG, Rudkovskij AI, Tardov MV, Arshinov BV. Vlijanie proby s povtornymi povоротami golovy na krovotok v pozvonocnyh arterijah u bol'nyh s kranio-cervikalgiej. *Nejrodiagnostika i Vysokie Biomechanicheskie Tehnologii*. 2010;4:14-22.
3. Vereshhagin NN. Patologija vertebral'no-bazil'jarnoj sistemy i narushenija mozgovogo krovoobrashhenija. Moskva, RF: Medicina; 1980. 311 p.
4. Grigorova IA. Kliniko-nevrologicheskie, rentgenologicheskie i gemodinamicheskie izmenenija u pacientov mladogo vozrasta s javlenijami veretebro-bazil'jarnoj sosudistoj nedostatochnosti. *Medicina Segodnja i Zavtra*. 2011:101-107.
5. Zozulja IS. Tranzitornye ishemichekije ataki v vertebr-obazil'jarnoj sisteme, obuslovlennye patologiej shejnogo otdela pozvonocznika. *Liki Ukraini*. 2013;3:4-9.
6. Kalashnikov VI. Sindrom pozvonocnoj arterii: klinicheskie varianty, klassifikacija, principy diagnostiki i lechenija. *Mezhdunar Nevrol Zhurn*. 2010;1(31):31-33.
7. Kamchatnov PR. Vertebral'no-bazil'jarnaja nedostatochnost'— problemy diagnostiki i terapii. *Medicinskij Sovet*. 2013;1:69-73.
8. Nekrasova NA, Tovazhnjanskaja EL, Galinovskaja NV, Cukanov AN. Mehanizm vzniknovenija disfunkcii jendotelija u lic mladogo vozrasta so spondilogennoj vertebr-obazil'jarnoj nedostatochnost'ju. *Probl Zdor i Jekol*. 2016;4(50):28-32.
9. Ljubimov AV. Spondilogennaja vertebr-obazil'jarnaja nedostatochnost': klinika, optimizacija diagnostiki. *Vestn Med Stomat Instituta*. 2010;1:28-30.
10. Nekrasova NO. Ocinka vegetativnogo zabezpechnija organizmu u hvorih mladogo viku z javishhami vertebral'no-bazil'jarnoi discirkuljacii. *Ukr Med Al'manah*. 2013;16(4)(dodatok):80-84.
11. Galinovskaja NV, Nekrasova NA, Usova NN, Tovazhnjanskaja EL, Markovskaja EV. Sravnitel'nyj analiz vegetativnogo statusa u pacientov s razlichnymi variantami ostroj cerebral'noj ishemii v vertebr-obazil'jarnom bessejne. *Ukr Visnik Psihonevrol*. 2016;2(87):5-9.
12. Sitel' AB. Vlijanie degenerativno-distroficheskijh processov v shejnom otdel'e pozvonocznika na narushenija gemodinamiki v vertebral'no-bazil'jarnoj sisteme. *Manual'naja Terapija*. 2010;1(37):10-21.
13. Shebatin AI. Klinicheskie i instrumental'nye priznaki sindroma pozvonocnoj arterii i stadii ego techenija. *Mezhdunar Nevrol Zhurn*. 2009;4:97-104.
14. Arlindo Cardoso Lima Neto, RoseliBittar, Gabriel ScarabotoloGattas, Edson Bor-Seng-Shu, Marcelo de Lima Oliveira, Rafael da Costa Monsanto, Luis Felipe Bittar. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;21(3):302-307. doi: 10.1055/s-0036-1593448
15. Nekrasova NO. Disbalance of vasoactive substances in the blood of patients with spondylogenic vertebra-basilar insufficiency. *The New Armenian medical journal*. 2015;4(9):69-72.

Поступила 31.08.2018

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева $\frac{3}{4}$ 3 см, сверху и снизу $\frac{3}{4}$ 2,0 см, справа $\frac{3}{4}$ 1 см. Текстовый редактор $\frac{3}{4}$ Microsoft Word 97 и выше. Шрифт $\frac{3}{4}$ Times New Roman, 14.

4. 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 $\frac{3}{4}$ **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

10. 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.

11. 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.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. 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 $\frac{3}{4}$ в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно $\frac{3}{4}$ TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особен-

ности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouverstyle (стиль Ванкувера), пример оформления библиографии на сайте. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. 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.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации на **заимствование** (антиплагиат).

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.