

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал**

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ  
И ЭКОЛОГИИ**  
**PROBLEMS OF HEALTH  
AND ECOLOGY**

---

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

**№ 1 (27)**

**Январь-март 2011**

*Учредитель* — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

*Главный редактор* Лызиков Анатолий Николаевич

*Редакционная коллегия:* В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), Е. И. Барановская (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Гомель), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), В. П. Ситников (Гомель) — зам. главного редактора, З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), С. В. Жаворонок (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — ответственный секретарь, А. Н. Огороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), А. Н. Косинец (Витебск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Т. М. Шаршаква (Гомель) — зам. главного редактора.

*Редакционный совет:* А. Амброзайтис (Вильнюс), И. И. Абабий (Кишинев), А. Ю. Барышников (Москва), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Смоленск), А. И. Ковалев (Москва), Н. Комодо (Флоренция), А. И. Крюков (Москва), Я. Э. Кенигсберг (Минск), В. С. Новиков (Санкт-Петербург), М. И. Михайлов (Москва), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Санкт-Петербург), Д. К. Новиков (Витебск), Н. Такамура (Нагасаки), С. Сиригатти (Флоренция), Г. И. Сидоренко (Минск), В. П. Трошин (Брянск), В. В. Чумак (Киев), В. Е. Шевчук (Минск), С. Ямасита (Нагасаки).

*Адрес редакции:*

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-78, 74-21-60

ответственный секретарь — 74-17-80

E-mail: plotkoN24@rambler.ru

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 отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04.08.2005 г., № 101) и для опубликования результатов диссертационных исследований по биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 13.02.2007 г., № 25).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *Н. И. Шолохова, С. М. Поладьева*

Редактор: *Т. А. Соколова, С. Н. Козлович*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 05.05.2011. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,9. Тираж 200 экз. Заказ 194.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2011

## СОДЕРЖАНИЕ

## СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>А. Н. Лызилов, Э. С. Питкевич, С. Н. Мельник</b> Перспективы клинического применения антигипоксанта «Бемитил» (обзор литературы).....	7
<b>А. М. Юрковский</b> Межпоперечные и трансфораминальные связки: анатомический базис для лучевого диагноста (обзор литературы).....	15
<b>Д. П. Саливончик</b> Острый коронарный синдром: современные возможности терапии (обзор литературы, часть IV).....	20
<b>С. В. Свистунов, А. М. Юрковский</b> Проводниковая анестезия плечевого сплетения под ультразвуковым контролем (обзор литературы).....	26
<b>И. Ю. Лендина, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко, А. Л. Усс</b> Острый миелоидный лейкоз: современные подходы к диагностике и лечению (обзор литературы).....	29
<b>Н. Н. Климкович</b> Современные принципы классификации, оценки прогноза и терапии первичных миелодиспластических синдромов.....	34
<b>А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Чернышева, М. В. Одицова, Л. В. Прищепова</b> Влияние исходного уровня знаний абитуриентов на успешность обучения в медицинском вузе.....	41
<b>А. А. Литвин, А. Н. Лызилов</b> Профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита.....	48
<b>В. А. Мельник, Н. В. Казакевич</b> Соматический статус детей и подростков г. Гомеля в начале XXI столетия.....	53
<b>А. А. Лызилов, В. А. Осипов, Т. В. Лызикова</b> К вопросу об эмпирической антибиотикотерапии при трофических поражениях при различных заболеваниях сосудов.....	58
<b>И. А. Новикова, Т. С. Петренко, И. Д. Шляга</b> Параметры липопероксидации крови и слюны при рецидивирующих заболеваниях верхних дыхательных путей.....	61
<b>Ю. А. Лызикова, Ю. В. Довыдовская</b> Особенности диагностики внутриутробных инфекций.....	66
<b>М. В. Злотникова, И. А. Новикова</b> Функциональная активность нейтрофилов и перекисное окисление липидов при тяжелой форме герпетической инфекции.....	70
<b>А. Д. Борсук, Е. Г. Малаева</b> Тактика ведения пациентов с колоректальными полипами.....	76
<b>Н. А. Скуратова, Л. М. Беляева</b> Значение Гарвардского степ-теста в оценке адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у детей-спортсменов.....	80
<b>И. В. Пальцев</b> Неинвазивная оценка фиброза печени у больных хроническими гепатитами с гиперферритинемией.....	86
<b>Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, А. П. Демчило</b> Эффективность различных схем терапии препаратами интерферонов у пациентов с хроническим гепатитом С.....	90
<b>А. Л. Калинин, Е. В. Цитко, Е. Н. Сницаренко, Т. В. Хватик</b> Неинвазивная диагностика неалкогольного стеатогенного гепатита.....	95

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ****И. А. Никитина**

Особенности тканевого дыхания тимуса крыс в различные сроки после воздействия гамма-излучения.....102

**П. А. Авдеев, В. А. Игнатенко, Ю. В. Корноушенко, Л. А. Евтухова**

Влияние различных концентраций мочевины и значений pH на показатели флуоресценции бычьего сывороточного альбумина.....106

**А. В. Воропаева, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев**Разработка и апробация методики определения генотипов и аллельных вариантов *Helicobacter pylori*.....110**В. Т. Чещевик, С. Н. Соколовская, Е. А. Лапина, С. Н. Ильина**

Корреляция структуры и антиоксидантной активности молекул мелатонина и триптофана .....116

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА****А. Ю. Крылов, В. Б. Масыкин, А. П. Богданович, С. Н. Никонович, Э. А. Надыров**

Сравнение заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями у больных раком желудка, проживающих в регионах с различной экологической нагрузкой.....120

**И. М. Сквиря**

Социальные рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии.....124

**Л. Анжелло, Н. Комодо**

Мониторинг радионуклидов с использованием пчел в качестве биоиндикаторов.....128

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ****С. А. Иванов, Д. В. Окунцев, О. В. Иванова**

Результаты лучевого лечения первичного нематастатического рака нижней губы .....130

**Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко**

Сравнительная оценка возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе лактоферрина и калпротектина.....136

**Н. В. Филипенко**

Неинвазивная диагностика колоректального рака и язвенного колита на основе комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале.....142

**В. П. Ситников, Е. С. Ядченко, Эль Рефай Хусам**

Вариант консервативно-щадящей радикальной операции на среднем ухе .....146

**С. А. Наумович, Д. М. Полховский, Ф. Г. Дрик**

Изучение с помощью метода голографической интерферометрии тепловых микродеформаций зубов, восстановленных цельнокерамическими коронками .....150

**НЕКРОЛОГ**

Памяти профессора Д. А. Маслакова .....153

## C O N T E N T S

## ARTICLES AND REVIEWS

## CLINICAL MEDICINE

<i>A.N. Lyzikov, E.S. Pitkevich, S.N. Melnik</i> Prospects for clinical application of antihypoxant «Bemithyl» (literature review) .....	7
<i>A. M. Yurkovskiy</i> Intertransverse ana transforaminal ligaments: anatomical basis for a radiologist (literature review) .....	15
<i>D. P. Salivonchyk</i> The acute coronary syndrome : possibility up-to-date therapy (literature review, part IV) .....	20
<i>S. V. Svistunov, A. M. Yurkovskiy</i> Ultrasound control in brachial plexus block anesthesia (literature review) .....	26
<i>I. Yu. Lendina, V. A. Zmachinskiy, D. G. Tsvirko, A. L. Uss</i> Acute myeloid leukemia: current approaches to diagnosis and treatment (literature review).....	29
<i>N. N. Klimkovich</i> Modern principles of classification, prognosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes .....	34
<i>A. V. Lisenkova, B. A. Filippova, L. V. Chernishova, M. V. Odintsova, L. V. Prischepova</i> The effect of initial level knowledge of applicants for the succesful training in medical universities .....	41
<i>A. A. Litvin, A. N. Lyzikov</i> Prevention of infectious complications of severe acute pancreatitis .....	48
<i>V. A. Melnik, N. V. Kazakevich</i> Somatic status of children and adolescents of Gomel at the beginning of the XXI century .....	53
<i>A. A. Lyzikov, V. A. Osipov, T. V. Lyzikova</i> To the question of empiric antibiotic therapy of trophic lesions in various vascular diseases.....	58
<i>I. A. Novikova, T. S. Petrenko, I. D. Shlyaga</i> Parameters of lipid peroxidaion blood and saliva in recurrent upper respiratory tract infections.....	61
<i>Yu. A. Lyzikova, Yu. V. Dovydovskaya</i> Diagnostic features of prenatal infections .....	66
<i>M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova</i> Functional neutrophils activity and lipid peroxidation in patients with severe form of herpes infection .....	70
<i>A. D. Borsuk, E. G. Malaeva</i> Tactics of care after patients with rectal polypi.....	76
<i>N. A. Skuratova, L. M. Belyaeva</i> Value of harward step-test application in the assessment of adaptation potential of cardiovascular system of young sportsmen .....	80
<i>I. V. Paltsev</i> Noninvasive assesment of liver fibrosis in patients suffering from chronic hepatitis with hyperferritinemia .....	86
<i>E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura, A. P. Demchilo</i> Efficiency of various schemes of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C .....	90
<i>A. L. Kalinin, E. V. Tsitko, E. N. Snitsarenko, T. V. Hvatik</i> Noninvasive diagnostics of non-alcoholic steatohepatitis.....	95

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<i>I. A. Nikitina</i> Features of tissue respiration in thymus of rats in different terms after gamma-radiation exposure.....	102
<i>P. A. Avdeev, V. A. Ignatenko, Yu. V. Kornoushenko, L. A. Evtuhova</i> Effect of different concentrations of urea and pH on the fluorescence parameters of bovine serum albumin .....	106

<i>A. V. Voropaeva, O. Yu. Baranov, E. V. Voropaev</i> Preparation and approbation of Helicobacter pylori genic and allelic variant testing.....	110
<i>V. T. Cheshchevik, S. N. Sakolouskaya, E. A. Lapshina, S. N. Iljina</i> Structure and antioxidant wctivity associiwtions for melatonin molecule and its derivativts.....	116

### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<i>A. Yu. Krylov, V. B. Masyakin, A. P. Bogdanovich, S. N. Nikonovich, E. A. Nadyrov</i> Comparison of incidence of initially multiple malignant neoplasms in patients with stomach cancer residing in regions with different ecological situation .....	120
<i>I. M. Skvira</i> Social relapse-dangerous clinical situations in patients with alcohol addiction in early therapeutic remission.....	124
<i>L. Agnello, N. Comodo</i> Radioactive nuclide monitoring using bees as biological indicators.....	128

### NEW TECHNOLOGIES

<i>S. A. Ivanov, D. V. Okuntsev, O. V. Ivanova</i> Results of radiotherapy of primary non-metastatic cancer of lower lip .....	130
<i>E. I. Mikhaylova, N. V. Filipenko</i> Comparative evaluation identification of inflammatory bowel disease and tumor on the basis of lactoferrin and calprotectin .....	136
<i>N. V. Filipenko</i> Noninvasive diagnosis of colorectal cancer and ulcerative colitis based on the combined use of fecal lactoferrin and immunochemical hemoccult test.....	142
<i>V. P. Sitnikov, E. S. Yadchenko, El-Refai Hossam</i> Variant of conservative sparing radical operation on middle ear .....	146
<i>S. A. Naumovich, D. M. Polkhovsky, F. G. Drik</i> Examination with method of holographic interferometry heat microdeformations of teeth restored with all-ceramic crowns .....	150

### NECROLOGUE

Memories of professor D. A. Maslyakov .....	153
---	-----

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

УДК 615.03:61

**ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
АНТИГИПОКСАНТА «БЕМИТИЛ»  
(обзор литературы)****А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич, С. Н. Мельник****Гомельский государственный медицинский университет**

В статье изложены свойства актопротекторов, механизмы их действия и фармакологическая активность. Эффективность применения актопротекторов во многих областях клинической медицины свидетельствует об их перспективности для медицины катастроф, военно-медицинской практики, при ликвидации последствий радиационного облучения.

Ключевые слова: антигипоксанта, бемитил.

**PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION  
OF ANTIHYPOXANT «BEMITHYL»  
(literature review)****A. N. Lyzikov, E. S. Pitkevich, S. N. Melnik****Gomel State Medical University**

The article describes the properties of actoprotectors, mechanisms of their effect and pharmacological activity. The efficacy of the actoprotectors application in many fields of clinical medicine testifies to their availability for disaster medicine, military medical practice and in the elimination of radiation exposure aftermath.

Key words: antihypoxants, bemithyl.

Бемитил (авт. свид. СССР № 1334666 от 22.10.84 г., С 07Д 235/28, А6 1 К31/45) является представителем препаратов фармакологической группы антигипоксанта (актопротекторы), идея создания которых реализована на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (В. М. Виноградов, Ю. Г. Бобков, А. В. Смирнов) в 70-х гг. прошлого столетия [1]. Антигипоксанта — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена [1]. Технология промышленного синтеза разработана в НИИ органической химии НАН Украины профессором М. О. Лозинским, выпуск препарата в таблетированной форме изначально осуществлялся на Киевском витаминном заводе до 2001 г. В течение ряда лет препарат выпускался по заказу МО СССР, в структурах которого использовался как средство повышения и ускоренного восстановления работоспособности (боеготовности) и при лечении соматической патологии. После 1980 г. поступал в аптечную сеть и нашел применение практически во всех областях клинической медицины, в спорте. После 1990 г. выпускался в С.-Петербурге под названием «Бемактор», под названием «Стаминол» известен в Канаде, с 2001 г. выпуск препарата на Украине прекращен. Прекращение производства бемитила, нашедшего применение в кли-

нической, военной, спортивной медицине, лишило практическую медицину эталонного антигипоксанта (актопротектора), превосходящего по эффективности выпускаемый в настоящее время в России антигипоксанта «Олифен» (гипоксен). Интерес к данному препарату сохранялся благодаря возможности его применения при гипоксических состояниях и в качестве актопротектора. На Украине бемитил выпускается в качестве БАД под названием «Антихот». Его эффективность доказана при выполнении физической работы [2]. В 2010 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь зарегистрирована субстанция 2-этилтиобензимидазола гидробромида (бемитил), синтезированная с организацией производства в Институте физико-органической химии НАН Беларуси. Выпуск препарата «Бемитил» в республике и его практическое применение постепенно расширяется, что явилось мотивацией для подготовки данной публикации.

Антигипоксанта рассматриваются как препараты не истощающего механизма действия, снижающие потребности клеток в кислороде и пролонгирующие их жизнеспособность при кислородном голодании различного генеза. Клиническое изучение первых антигипоксанта показало их эффективность при широком круге патологий с гипоксическими и ишемическими расстройствами: стрессе, острой и

подострой дыхательной недостаточности, инсультах, инфарктах, шоке различной этиологии, при выполнении травматичных хирургических операций на органах грудной и брюшной полостей, трансплантации органов, гипоксии плода. Создание антигипоксантов позволило повысить эффективность терапии патологических состояний организма, для патогенеза которых характерны кислородное голодание клеток и активация процессов перекисного окисления липидов. Такие состояния организма человека встречаются как в физиологических условиях, так и при заболеваниях (стресс, истощающая физическая нагрузка, гравитационные перегрузки, травма, шок любой этиологии, воздействие высоких и низких температур, радиационное поражение, экстренные и плановые хирургические вмешательства и другие повреждающие воздействия) [1].

Совокупность эффектов антигипоксантов: защитное действие при гипоксии, в том числе и на органном уровне; снижение потребления кислорода и температуры тела; повышение физической работоспособности и отсутствие у препаратов центрального действия — позволили сформулировать идею создания нового класса фармакологических препаратов «Актопротекторы» — препараты для поддержания высокой двигательной активности организма в экстремальных условиях и повышения физической работоспособности [3].

По данным авторов, отмечаются следующие **общие особенности действия** препаратов группы актопротекторов:

1. Способность сохранить и восстановить функциональную активность структур организма от клеточного до организменного.

2. Стабилизация и ускорение репаративных процессов.

3. Эффективность при терапии патологических состояний, связанных с активацией свободно радикальных процессов, включая процессы, обусловленные радиационным воздействием.

4. Эффективность при терапии патологических состояний, в которых свободные радикалы играют пусковую роль: стрессорные воздействия, различные варианты ишемии и гипоксии, чрезмерная физическая нагрузка, шоковые состояния.

**Механизмы фармакологической эффективности препаратов группы антигипоксанты (актопротекторы)**

В основе механизма действия актопротекторов лежит увеличение мощности метаболических систем клетки, что подтвердилось на примере наиболее известного актопротектора бемитила и его аналогов, производных 2-тиобензимидазола. Данные препараты усиливают синтез РНК в различных органах и тканях, в результате чего в клетке активируется образование ферментов, обеспечивающих энергопродукцию, утилиза-

цию метаболитов и антиоксидантную защиту. Существенным эффектом бемитила и этомерзола является благоприятное влияние препаратов на митохондриальное окисление при экстремальных и повреждающих воздействиях на клетку, в частности, при гипоксии и ишемии. Влияние на митохондрии заключается в уменьшении разобщения окисления с фосфорилированием, предотвращении низкоэнергетического сдвига. Имеются данные об активации синтеза митохондриальных белков. К свойствам бемитила и этомерзола относится наличие антиоксидантной активности. При различных состояниях, характеризующихся усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ), актопротекторы уменьшают образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований. Прямым антирадикальным действием они не обладают, однако для бемитила характерно повышение активности антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы. Оптимизирующее влияние на функции митохондрий, углеводный обмен и подавление ПОЛ бемитилом лежит, вероятно, в основе характерного для препарата экономизирующего действия, подтвердившегося в исследованиях на людях: бемитил снижает при различных нагрузках на организм прирост потребления кислорода, теплообразования, температуры тела, конечных продуктов обмена, частоту сердечных сокращений, расходование энергетических ресурсов. Благодаря этим эффектам препарата повышается работоспособность испытуемых при физической и операторской деятельности в осложненных условиях — при высотной гипоксии, перегревании. Неспецифическое усиление бемитилом естественно индуцированных реакций синтеза белка определяет возможность применения препарата в качестве средства активации различных адаптационных процессов. Бемитил при курсовом назначении ускоряет и усиливает процессы адаптации к тяжелым физическим нагрузкам, высотной гипоксии, перегреванию, а также способствует развитию и повышению устойчивости перекрестной адаптации к гипоксии и физическим нагрузкам. Это отличает актопротекторы типа бемитила от таких эталонных антигипоксантов, как амтизол и гутимин, первично не влияющих на протеинсинтез и менее заметно повышающих физическую работоспособность. Действие антигипоксантов носит поливалентный характер. Наряду с основным эффектом повышения КПД тканевого дыхания за счет подавления нефосфорилирующих, в том числе свободно радикальных видов окисления наблюдается экономизация кислорода, защищаются структуры мембран и ферменты антиоксидантной системы, активируется утилизация



лактата. Антигипоксантами оказывают защитное действие за счет нормализации метаболизма и состояния нейрогуморальной системы, снижения основного обмена, улучшения шунтирования дыхательной цепи и гликолиза, функционирования глюкозо-лактатного шунта и сопряжения углеводного, липидного, аминокислотного обменов, повышения активности АТФ-азы, прямого стимулирующего действия на механизмы памяти [4–6].

Важным свойством актопротекторов (Э. Г. Двалишвили и соавт.) является их высокая совместимость как с другими фармакологическими препаратами психотропной метаболической направленности, так и с адаптогенами, БАВ, микронутриентами [7]. Для бемитила (бемактора) показана способность уменьшать побочные отрицательные эффекты антибиотиков, иммунодепрессантов, транквилизаторов, потенцировать эффекты ноотропов, психостимуляторов, адаптогенов, витаминов и микроэлементов. При этом лучший эффект комбинированной профилактики и терапии достигается при раздельном приеме бемитила и других препаратов, при построении индивидуальной схемы приема бемитила в зависимости от типа личности, особенностей метаболизма, а также с учетом условий и характера деятельности.

Анализ литературы показывает, что антигипоксантами (актопротекторы) нашли практическое применение:

1. При выполнении здоровым человеком особо интенсивной работы или в особых, осложняющих работу условиях.

2. В общемедицинской практике.

3. В военной медицине.

4. В медицине экстремальных состояний.

При выполнении здоровым человеком *особо интенсивной работы* актопротекторы применяются:

— для фармакологической защиты человека в осложненных условиях деятельности, профилактики и коррекции функционального состояния и работоспособности специалистов операторского профиля при комбинированном воздействии ряда неблагоприятных для операторской деятельности факторов (гипоксия, перегревание, влажность, вибрация, перегрузки);

— для повышения устойчивости неадаптированных лиц;

— для коррекции мышечной работоспособности спортсменов высших квалификаций;

— для профилактики утомления при длительных физических нагрузках [8, 9].

Создание фармакологических препаратов группы антигипоксантами (актопротекторы) и их доступность для применения благодаря налаженному промышленному выпуску позволили практически осуществить создание в фармакологии нового научного направления — фармакология здорового человека. Сущность этого направ-

ления заключается в профилактическом применении определенных фармакологических препаратов здоровым человеком при выполнении особо интенсивных работ или в особо неблагоприятных условиях для создания возможности выполнить эти работы и не допустить развития патологии.

В *общемедицинской практике* антигипоксантами (актопротекторы) нашли применение практически во всех областях клинической медицины.

Внутренние болезни: ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда в остром периоде и в процессе реабилитации; язвенная болезнь желудка; нейроциркуляторная дистония; острая обструкция бронхов и тяжелые бактериально-воспалительные заболевания; для ускорения восстановительных процессов в бронхиальном эпителии у больных хроническим бронхитом.

Хирургические болезни: лечение гнойных ран; эндогенная интоксикация; выполнение операций протезирования клапанов сердца у больных острым бактериальным эндокардитом (интенсивная терапия после этой операции); аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения у больных ишемической болезнью сердца; реваскуляризация миокарда у больных с мультифокальным атеросклерозом; лечение разлитого перитонита и кишечной непроходимости; профилактика и лечение ишемическо-реперфузионных повреждений пересаженного кожного аутотрансплантата; полостные хирургические вмешательства; травматический шок; геморрагический шок и кровопотеря; ожоговый шок; острые язвы желудка и 12-перстной кишки; послеоперационная реабилитация больных.

Авторы располагают опытом применения антигипоксантами в целях повышения резистентности организма хирургических больных при выполнении плановых хирургических операций на органах брюшной полости с 1986 г. [10–12]. С 1994 г. используется разработанный и разрешенный Министерством здравоохранения Республики Беларусь для практического использования «Способ предоперационной подготовки больных при выполнении плановых хирургических операций» (регистрационный номер 03/120-9406), основанный на использовании бемитила. Применение антигипоксанта бемитила и использование в пред- и послеоперационном периодах креатинфосфата (А. Н. Лызики) позволили снизить количество послеоперационных осложнений на 12,4 % и послеоперационную летальность на 5,2 % [13].

Аналогичный способ предоперационной подготовки больных с ишемической болезнью сердца к предстоящей плановой операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения с применением бемитила разработан в Военно-медицинской академии (ВМедА) Ю. Л. Шевченко и соавт. [14]. Больные до операции получали трехдневный

курс лечения бемитилом в дозе 500 мг в сутки. В послеоперационном периоде у больных этой группы самостоятельное восстановление сердечной деятельности происходило в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной группой, в ближайшем периоде после операции сердечный индекс был выше на 25–33 %, среднее артериальное давление выше на 15–28 %, а также уменьшены дозы и продолжительность использования адреномиметиков. При восстановлении сердечной деятельности у больных, получавших бемитил, менее выражено повышение концентрации молочной кислоты, а также отмечается меньшее снижение супероксиддисмутазы в смешанной венозной крови. Авторы приходят к мнению, что у больных с ишемической болезнью сердца профилактическое применение бемитила оказывает кардиопротекторное действие во время аортокоронарного шунтирования и тем самым обеспечивает более эффективную работу сердца в раннем послеоперационном периоде.

Неврология и психиатрия: астенические состояния; острый период цереброваскулярных заболеваний; ишемический мозговой инсульт; декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии; ишемический инфаркт мозга; субарахноидальное кровоизлияние; черепно-мозговая травма; хронические заболевания нервной системы; реабилитация больных тяжелой формой эпилепсии; лечение больных с прогрессирующими мышечными дистрофиями; лечение мнестических расстройств при алкоголизме. Противоастенический эффект бемитила установлен при неврозах (особенно неврастении), органических поражениях мозга травматического и инфекционного генеза с ведущими астеническими проявлениями, лучевой болезни, инфекциях (вирусном гепатите, брюшном тифе), интоксикациях (фосфорорганическими инсектицидами, лекарственными препаратами), после выполнения операций в хирургии, гинекологии, травматологии и при астенических состояниях у здоровых лиц, развивающихся при выполнении сверхинтенсивной работы или в осложненных условиях. Бемитил обладает широким спектром психотропной активности при соматических, неврологических и многих психических заболеваниях благодаря способности улучшать метаболизм нейронов. Применение бемитила при астенических синдромах различного происхождения (Ю. А. Александровский и соавт.) уже через 3–5 дней приводит к уменьшению слабости и утомляемости, улучшению самочувствия и настроения, исчезновению апатичности и заторможенности, появлению ощущения бодрости, повышению активности, умственной и физической работоспособности [15]. По выраженности противоастенической активности бемитил превосходит многие препараты,

включая одно из самых эффективных и малотоксичных средств из перспективного фармакологического класса ноотропов — пирацетам (ноотропил). При сравнении действия пирацетама и бемитила было установлено, что противоастенический эффект пирацетама развивается на 6–9 дней позднее, чем у бемитила. Кроме того, он менее выражен: значительный лечебный эффект при назначении пирацетама наблюдается в 47 % случаев, а при использовании бемитила — в 85 %. Такой эффект обуславливает ускоренную реабилитацию больных, сокращение сроков их лечения. При астенических состояниях экзогенно-органической природы бемитил обладает большей активностью, чем пирацетам и пиридитол. При его назначении полный или частичный лечебный эффект наблюдался в 95,3 % случаев из общего числа больных с неврозоподобными нарушениями при экзогенно-органическом поражении мозга, при терапии пирацетамом — в 47,1 % случаев, пиридитолом — 35,2 %. Бемитил наиболее эффективен при преобладании гипостенических расстройств в астеническом симптомокомплексе. Психотропное действие бемитила и возможности его применения в психиатрической практике изучены Г. Г. Незнамовым и соавт. [16]. Показано, что наиболее полно все основные клинико-фармакологические эффекты бемитила проявляются у больных с астеническими и астенодепрессивными расстройствами психогенного или органического генеза. Психостимулирующее действие однократной дозы бемитила наблюдалось у 44,9 % исследованных больных и характеризовалось уменьшением явлений астении, повышением физической и психической активности, а также настроения, в ряде случаев до гипертимного. Транквилизирующее действие отмечено у 55,1 % больных, проявлялось уменьшением слабости и утомляемости, редукции тревоги, аффективно окрашенных переживаний, повышенной раздражительности. Терапевтические результаты при применении пирацетама и пиридитола достигались в более поздние периоды лечения и существенно уступали бемитилу, особенно у больных, перенесших черепно-мозговые травмы или нейроинфекции. Помимо противоастенического эффекта в неврологии используется лечебное действие бемитила при первичных и вторичных миопатиях, при эпилепсии, при черепно-мозговых травмах, при состояниях, обусловленных нарушениями мозгового кровообращения. Антигипоксантами, и в частности, бемитил эффективны при комплексном лечении пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (Р. И. Новикова и соавт.) [17]. Получены положительные результаты применения бемитила при лечении эпилепсии и судорожных состояний (И. Б. Михайлов и соавт.) [18, 19]. Дополнение бемитила у больных эпи-

лепсией детей, получавших фенобарбитал или финлепсин, привело к развитию лечебного эффекта у 82 % больных, у 12% — позитивных сдвигов в состоянии по-прежнему не наблюдалось. Из 82 % детей с улучшением состояния в результате приема бемитила у 12 % частота приступов уменьшилась на 75–100 %, у 29 % — на 50–75 % и у 41 % — на 25–50 %. Показана хорошая переносимость препарата, в то время как при длительном приеме большинства противосудорожных препаратов у 6–7 % больных возникают серьезные осложнения (тяжелая атаксия, психические расстройства, кардиомиопатия, геморрагии).

Акушерство и гинекология: внутриутробная гипоксия плода; эндометриоз; предоперационная подготовка больных к оперативным вмешательствам и ведение периоперационного периода. Основанием для использования бемитила в акушерстве стали, прежде всего, его антигипоксические и противоастенические эффекты (И. И. Канус) [20]. Препарат улучшал состояние пациенток с токсикозами, устранял проявления гипоксии у плода, улучшал состояние новорожденных, подавлял ПОЛ и повышал активность антиоксидантной системы. В гинекологической практике бемитил применяется при обострениях хронических воспалительных процессов в качестве иммуномодулирующего и реабилитационного средства.

ЛОР-болезни, стоматология: повышение вестибулярной устойчивости пострадавших с минно-взрывной травмой; лечение тугоухости сосудистого генеза; парадонтит; послеоперационная реабилитация больных отосклерозом; усиление клеточного и гуморального иммунитета при хроническом тонзиллите; восстановление функции равновесия у больных с периферическими поражениями вестибулярной системы. Апробация бемитила в клинических и военнопольных условиях (В. Р. Гофман, Ю. К. Янов, 1994;) подтвердила его высокую лечебную и профилактическую эффективность при взрывных повреждениях слуховой системы [9]. В процессе работы были изучены различные виды и схемы терапии в раннем периоде патогенеза МВТ у различных групп пострадавших. Назначение бемитила в первые же сутки после МВТ в значительной степени предупреждало развитие необратимых расстройств звуковоспринимающей части слухового анализатора у лиц с 1-й степенью тугоухости. Назначение бемитила в 1 сутки после ранения значительно, до 6,8 %, сокращало число пострадавших, у которых сохранилась нейросенсорная тугоухость 1-й степени; в контрольной группе — 21,3 %. Применение бемитила в первые же часы после МВТ значительно эффективнее, чем более сложная, интенсивная, но начатая позднее 2–3 суток терапия в стационаре. Полное

восстановление слуха у получавших бемитил отмечено у 74,5 % раненых; в контроле — у 43,4 %. Анализ эффективности различных методов лечения в группе пострадавших с 3-й степенью тугоухости показал, что бемитил 0,25 по 2 таблетки 2 раза в день, назначенный в первые часы после МВТ, был значительно эффективнее, чем все другие методы лечения, использованные в эти же временные интервалы. Полное восстановление функции слуха наступало в 32,6 % случаев; в контрольной группе — в 9,5 %.

Инфекционные болезни: ускорение реабилитации больных тифо-паратифозными заболеваниями; реабилитация больных в клинике инфекционных болезней; модуляция продукции цитокинов моноцитами периферической крови человека; экстренная профилактика поствакцинальных реакций при иммунизации ассоциированными вакцинами; усиление клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями. Основой применения бемитила в терапии инфекционных болезней стало наличие у препарата иммуномодулирующего действия, противоастенического эффекта, способность активировать восстановительные процессы [8]. Опыт применения бемитила при лечении инфекционных заболеваний в ВМедА обобщен Ю. В. Лобзиным и А. В. Смирновым [21].

Острые отравления: ускоренная реабилитация больных после тяжелых отравлений (А. Е. Сосюкин) [22].

#### **Применение антигипоксанта (актопротектора) бемитила для решения проблем, возникших в связи с аварией на Чернобыльской АЭС**

Бемитил нашел применение при лечении астенических расстройств, возникавших у участников ликвидации аварии на ЧАЭС. Так, по данным Г. Г. Незнамова и соавт., в структуре медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС достаточно высокий удельный вес занимают развившиеся у ликвидаторов астенические, интеллектуально-мнестические расстройства и другие проявления функциональной недостаточности головного мозга, составляющие 60–90 % от выявленной у ликвидаторов психической патологии [16]. Применение ноотропов, антидепрессантов, бензодиазепиновых транквилизаторов, соответствующих по спектру действия структуре психических нарушений, ограничено из-за выраженных сомато-вегетативных побочных эффектов и проявлений избыточного стимулирующего или седативного действия препаратов. В качестве базисной терапии психических расстройств у ликвидаторов последствий катастрофы на ЧАЭС исследована эффективность применения актопротектора бемитила, антиоксиданта мексидола и сочетания пираретама с атипичным бензодиазепиновым анксиолитиком гизадепамом. Установлена вы-

сокая, до 64–76 %, эффективность бемитила, терапевтическое действие этого препарата проявлялось в виде мягкого стимулирующего антиастенического эффекта. Было выявлено потенцирующее действие бемитила на другие препараты. П. Р. Ягунов, И. А. Дубич, С. О. Кюнкриков также отмечают, что у подавляющего большинства ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС диагностируется астеноневротический синдром, который с трудом поддается коррекции общеизвестными препаратами и затрудняет профессиональную деятельность [23]. Назначение бемитила в дозе 0,5 г в сутки, не повышая лабильность функционального состояния большинства обследованных психофизиологических систем, вызывает устойчивое закрепление вырабатываемых новых операторских навыков, а также устойчивость внимания. Высокие результаты могут быть достигнуты применением бемитила в терапии лиц, принимавших участие в техногенных авариях и вынужденных переносить сверхинтенсивные физические и психические нагрузки в экстремальных условиях деятельности. В. Н. Преображенским, К. В. Лядовым, А. П. Маневским сообщается об обследовании и лечении 113 больных с выраженными депрессивными состояниями в восстановительном периоде после ликвидации последствий техногенных аварий [24]. При лечении применяли антиоксидант дибунол, ксанакс, адаптогены и актопротекторы экстракт радиолы, бемитил, томерзол в общепринятых дозах в течение 3–5 дней в виде монотерапии, а также в комбинации: дибунол + бемитил, томерзол. Эффективность монотерапии перечисленными препаратами составила 77,8–80,2 %, а в комплексе — 86,2 %. А. А. Боченков и соавт. для психологической и психофизиологической реабилитации раненых и больных военнослужащих применяли актопротекторы, и в частности, бемитил, томерзол, яктон [25]. В качестве базового фармакологического средства с высокой противоастенической и реабилитационной активностью рассматривается актопротектор бемитил. Е. Г. Жилиев, С. Е. Макаров для фармакологической коррекции работоспособности в чрезвычайных ситуациях в качестве перспективного фармакологического режима предлагают заблаговременное курсовое назначение личному составу АСФ адаптогенов и корректоров энергопластического обмена, а непосредственно перед и в ходе выполнения задачи — назначение быстродействующей рецептуры [26]. Примером одной из рецептур может служить сиднобем (сиднокарб — 0,01 г и бемитил — 0,25 г), предлагаемый в качестве средства, обеспечивающего сохранение оптимального теплового состояния и работоспособности спасателей. Е. Б. Шустов и соавт. отмечают, что для эффективной поддерж-

ки работоспособности перспективным является создание системы фармакологических комплексов, состоящих из базисного средства, чье позитивное воздействие на работоспособность наблюдается при максимально широком спектре неблагоприятных для профессиональной деятельности условий, и дополнительных препаратов, избирательно повышающих работоспособность в конкретной экстремальной ситуации [27]. Требованиям базисного средства отвечают актопротекторы, которые хорошо сочетаются с другими средствами и способами повышения работоспособности. Комбинация бемитила в качестве базисного средства с небольшой номенклатурой фармакологических средств открывает возможность широкого применения этого препарата в качестве средства, повышающего резистентность организма при различных экстремальных ситуациях деятельности человека с сохранением возможности проведения последующих восстановительных, лечебных и реабилитационных мероприятий. В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук, обобщая опыт Военно-медицинской академии по разработке способов коррекции функциональных состояний организма при экстремальных воздействиях, предлагают следующий принцип формирования фармакологических рецептур для коррекции функционального состояния и поддержания высокого уровня профессиональной работоспособности при действии экстремальных факторов:

- 1) базовый препарат (бемитил, томерзол);
- 2) специфический корректор работоспособности в зависимости от особенностей деятельности: при физической работе динамического характера — сиднокарб, бромантан; при преобладании статического компонента физических нагрузок — яктон; при преимущественно умственной — ноотропный препарат (пирацетам или фенибут, пантогам, в зависимости от необходимого уровня бодрствования);
- 3) средства обеспечения необходимого метаболического фона (поливитамины, нестероидные анаболики, аминокислоты, биогенные стимуляторы, микроэлементы) [28].

Разработанная в соответствии с указанным алгоритмом рецептура, содержащая разовые дозы бемитила, пирацетама, рибоксина, метионина, глутаминовой кислоты, панангина и аэровита, была апробирована в ЦПК им. Ю. А. Гагарина. Она эффективно поддерживала оптимальное функциональное состояние как здоровых, так и ослабленных в результате действия астенизирующих факторов, в условиях воздействия интенсивных гипоксических, температурных, физических, операторских и ортостатических нагрузок.

В медицине *экстремальных состояний* антигипоксанты (актопротекторы) незаменимы в качестве средств фармакологической кор-

рекции работоспособности военнослужащих аварийно-спасательных формирований в чрезвычайных ситуациях, в терапии и медицинской реабилитации лиц, пострадавших в чрезвычайных ситуациях, в медицинской реабилитации участников ликвидации аварий и катастроф [29].

#### **Дозировка и побочное действие бемитила**

Бемитил принимают внутрь после еды по 0,25 г 2 раза в день. Суточная доза может быть увеличена до 0,75 г (0,5 г утром и 0,25 г во второй половине дня). Превышать указанные дозы не рекомендуется. Препарат назначают 5-дневными курсами с 2-дневным перерывом между ними. Количество курсов в среднем составляет 2–3. В пред- и послеоперационном периоде препарат назначают за 3–1 сутки до операции, последний прием утром в день операции. В послеоперационном периоде рекомендуется проведение нескольких пятидневных курсов с перерывами в 2–3 дня для ускорения реабилитации. Для снижения заболеваемости во время эпидемий гриппа достаточно однократного приема препарата в сутки в дозе 0,25 г. Для повышения и сохранения физической, умственной и операторской работоспособности при деятельности в экстремальных условиях бемитил назначают в суточной дозе 0,75 г: при возможности ночного сна утром принимают 0,5 г, после обеда — 0,25 г; если ночной сон невозможен, бемитил принимают по 0,25 каждые 8 часов. Если предстоящая сверхинтенсивная работа является плановой, желателно провести короткий 2–3-дневный курс приема бемитила в дни, непосредственно предшествующие нагрузке. Для поддержания высокого уровня работоспособности в течение длительного периода времени (недели или месяцы) и для активации адаптационных процессов бемитил должен назначаться по схеме: 5-дневные курсы с 2–3-дневными перерывами в дозе 0,25 г два раза в сутки. Суточную дозу препарата (0,5 г) целесообразно назначать однократно после прекращения или во время внезапного действия экстремального фактора для снижения отрицательных последствий для здоровья и повышения устойчивости организма к повторным воздействиям.

В отдельных случаях препарат вызывает неприятные ощущения в области желудка и печени, тошноту, особенно при приеме натощак. Зарегистрированы следующие побочные отрицательные эффекты бемитила: в 2 % — аллергические реакции; в 2,7 % — диспепсические расстройства (ухудшение аппетита); в 0,7 % — тошнота. При продолжительном непрерывном применении бемитила (более 10–12 дней) может проявиться избыточное психоактивирующее действие, что проявляется нарушением процесса засыпания. Не следует назначать бемитил в вечернее время в связи с возможным нарушением про-

цесса засыпания у отдельных лиц вследствие снятия чувства утомления, усиления бодрости, уровня активности. Побочные эффекты при применении бемитила не представляют угрозы для здоровья, отмена препарата или снижение дозы, или назначение препарата короткими циклами устраняют эти эффекты. Во время приема бемитила рекомендуется диета, богатая углеводами. Бемитил хорошо сочетается с различными лекарственными средствами. Его лечебный эффект обычно усиливается при комбинировании с ноотропами, аминокислотами, витаминами, микроэлементами. В инструкции по применению бемитила указывается, что препарат проявляет антагонизм к коразолу, стрихнину, кофеину и потенцирует снотворный эффект барбитуратов. Противопоказанием для применения бемитила является гипогликемия.

#### **Заключение**

Изложенные свойства актопротекторов, установленные к настоящему времени механизмы их действия и фармакологической активности обусловили применение бемитила в медицинской практике:

1. В качестве средства повышения работоспособности человека при всех видах гипоксий, а также при их сочетании с гипертермией, изменением газового состава атмосферного воздуха.

2. В качестве средства, ускоряющего адаптацию к широкому спектру неблагоприятных воздействий на организм и обеспечивающего более продолжительное время сохранения достигнутой адаптации.

3. Бемитил широко применяется в качестве противоастенического средства при астенических нарушениях органической и психогенной природы.

4. Сочетание у препарата противоастенического и репаративного эффектов было использовано при лечении больных острой лучевой болезнью. Назначение бемитила в расчете на его реабилитационное действие оправдано у подвергшихся облучению лиц до развития явных клинических проявлений лучевого поражения. С этой целью препарат использовали у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы в период работы в зоне аварии.

5. Бемитил был испытан при лечении больных нервно-мышечными заболеваниями (первичными и вторичными миопатиями), обнаружен лечебный эффект препарата при вестибулярных расстройствах — лабиринтопатиях и болезни Меньера. Установлена способность бемитила предотвращать или значительно смягчать вестибулярные нарушения у лиц, подвергавшихся укачиванию. У бемитила обнаружены выраженные иммуностимулирующие свойства.

Накопленные данные об эффективности бемитила при многих патологических процессах и ситуациях, осложняющих деятельность организма человека, позволили С. С. Лосеву

постулировать, что эффект бемитила складывается из семи составляющих: психостимулирующего, уступающего сиднокарбу, но превосходящего парацетам; восстановительного; тренировочного; экономизирующего; анксиолитического, уступающего бензодиазепинам; стресс-протективного и адаптационного. Указанные фармакологические свойства бемитила стали основанием для А. В. Смирнова и соавт. предложить данный препарат в качестве средства, позволяющего организму реализовать возможности достижения устойчивой адаптации при различных патологических состояниях. Обнаружение в последние годы защитных свойств бемитила при холинопродуцирующих и холиноблокирующих отравлениях, выявление его иммуностимулирующих свойств, не уступающих левамизолу, а также обнаружение способности бемитила смягчать или устранять эффекты мутагенно-прооксидантов (С. Б. Середенин и соавт.) в еще большей степени расширяют показания к применению актопротекторов и, в частности, бемитила [9, 30].

Таким образом, создание фармакологических препаратов класса антигипоксанты позволяет решать многие проблемы повышения резистентности организма здорового человека в экстремальных условиях деятельности и осуществлять патогенетическую терапию многих патологических состояний с компонентом кислородного голодания тканей.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Виноградов, В. М.* Антигипоксанты — важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / В. М. Виноградов, А. В. Смирнов. — СПб., 1994. — 23 с.
2. *Шевченко, В. Е.* Антихот как средство повышения работоспособности спортсменов в экстремальных условиях горной местности / В. Е. Шевченко // Спортивная медицина. — 2008. — № 1. — С. 132–136.
3. *Бобков, Ю. Г.* Актопротекторы — новая группа лекарственных препаратов с полифункциональным механизмом действия / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, М. О. Лозинский // ФАВ. — 1993. — Вып. 25. — С. 3–5.
4. О возможности применения бемитила в качестве быстродействующего стимулятора адаптации человека к высотной гипоксии / А. В. Смирнов [и др.] // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — С. 205.
5. Фармакологическая коррекция нарушений энергетического обмена в миокарде при острой гипоксии и ишемии / А. В. Смирнов [и др.] // Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция: матер. Всерос. конф. — М., 1997. — С. 112.
6. Кардиопротекторные эффекты антигипоксантов и актопротекторов / Е. А. Кашина [и др.] // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — С. 44.
7. Взаимопотенцирование актопротекторами действия психотропных препаратов, биологически активных веществ и микронутриентов / Э. Г. Двалишвили [и др.] // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл., Москва, 19–23 апр. 1999 г. — М., 1999. — С. 26.
8. *Лызинов, А. Н.* Лекарственные средства нового фармакологического класса антигипоксанты (актопротекторы): учеб.-метод. пособие / А. Н. Лызинов, Э. С. Питкевич; под ред. Э. С. Питкевича. — Гомель: ГГМУ, 2007. — 132 с.
9. Антигипоксанты (актопротекторы) в фармакологии спорта: метод. рекомендации / Э. С. Питкевич, [и др.]. — Минск, 2002. — 40 с.
10. *Сачек, М. Г.* Стратегия повышения резистентности организма больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости / М. Г. Сачек, А. Н. Лызинов, Э. С. Питкевич // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: тез. докл. I Всесоюз. конф., Москва, 27–28 янв. 1988 г. — Ижевск, 1988. — С. 115.
11. *Лызинов, А. Н.* Применение антигипоксантов в лечении больных острой хирургической патологией органов брюшной полости / А. Н. Лызинов, М. Г. Сачек, Э. С. Питкевич // Острые хирургические заболевания брюшной полости: тез. докл. Пленума и комиссии АМН СССР и Всесоюз. конф. по неотложной хирургии. — Ростов н/Д, 1991. — С. 305–306.
12. *Питкевич, Э. С.* Итоги доклинических исследований, результаты клинического применения и перспективы разработки фармакологических препаратов группы антигипоксанты в Витебском медицинском университете / Э. С. Питкевич, А. Н. Лызинов, М. Г. Сачек // 40 лет фармацевтическому факультету: сб. науч. тр. — Витебск, 1999. — С. 255–259.
13. Предоперационная подготовка больных в абдоминальной хирургии с применением антигипоксантов (актопротекторов) / А. Н. Лызинов [и др.] // Декабрьские чтения по неотложной хирургии. — 1999. — Т. 4. — С. 329–334.
14. Применение бемитила у больных с ишемической болезнью сердца при аорто-коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — С. 224.
15. Применение нового психотропного препарата бемитила при лечении астенических нарушений (клинико-фармакологическое исследование) / Ю. А. Александровский [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1988. — Т. 88, № 3. — С. 109–115.
16. Фармакотерапия психических расстройств у участников ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: проблемы и перспективы / Г. Г. Незнамов [и др.] // От materia medica к современным медицинским технологиям: Всерос. науч. конф. — СПб., 1998. — С. 116.
17. Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой на этапе оказания специализированной помощи / Р. И. Новикова [и др.] // Медицина катастроф: матер. междунар. конф., Москва, 22–23 мая 1990 г. — М., 1990. — С. 199.
18. *Михайлов, И. Б.* Изменение активности эпилептогенного очага в гиппокампе крыс под влиянием бемитила / И. Б. Михайлов, М. Я. Шарф, В. И. Гузева // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58, № 4. — С. 12–13.
19. *Михайлов, И. Б.* Влияние бемитила на экспериментальные судороги / И. Б. Михайлов, В. И. Гузева, М. Я. Шарф // Биоантиоксидант: Междунар. симп. в рамках междунар. выставки «Мед. и охрана здоровья. Медтехн. и аптека», Тюмень, 16–19 сент. 1997 г. — Тюмень, 1997. — С. 174–175.
20. *Канус, И. И.* Влияние актопротектора «бемитил» на состояние гемодинамики при гистэрнотомии по поводу осложненной миомы матки / И. И. Канус, А. Н. Кизименко, Э. С. Питкевич // Новости хирургии. — 2010. — Т. 18, № 3. — С. 112–119.
21. *Лобзин, Ю. В.* Фармакологическая реабилитация в клинике инфекционных болезней (итоги и перспективы) / Ю. В. Лобзин, А. В. Смирнов // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — С. 218.
22. Опыт клинического применения актопротектора этомерзол при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями / А. Е. Союкин [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии: тез. докл. I Всерос. конф. токсикологов, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург. — СПб., 1995. — Т. 2. — С. 66.
23. *Язунов, П. Р.* Использование бемитила для коррекции психофизиологического статуса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / П. Р. Язунов, И. А. Дубич, С. О. Кюнкриков // Человек и лекарство: V Рос. нац. конгр., Москва, 21–25 апр. 1998 г. — М., 1999. — С. 467.
24. *Преображенский, В. Н.* Современные подходы к лечению психических расстройств у участников ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций В. Н. Преображенский, К. В. Лядов, А. П. Маневский // Человек и лекарство: VI Рос. нац. конгр., Москва, 19–23 апр. 1999 г. — М., 1999. — С. 106.
25. Психологическая и психофизиологическая реабилитация раненых и больных военнослужащих / А. А. Боченков [и др.]; под ред. Ю. Н. Шанина. — СПб.: Специальная литература, 1997. — С. 142–176.
26. *Жильев, Е. Г.* Фармакологическая коррекция работоспособности в чрезвычайных ситуациях / Е. Г. Жильев, С. Е. Макаров // Человек и лекарство: V Рос. нац. конгр., Москва, 21–25 апр. 1998 г. — М., 1999. — С. 439.
27. *Шустов, Е. Б.* Актопротекторы как базисные средства фармакологической поддержки профессиональной работоспособности в неблагоприятных условиях / Е. Б. Шустов, В. А. Шамов, А. В. Смирнов // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. — СПб., 1994. — С. 207.
28. Новиков, В. С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук. — СПб.: Наука, 1998. — С. 390.
29. *Ильина, С. Л.* Фармакологическая коррекция функционального состояния и работоспособности персонала аварийно-спасательных формирований: метод. рекомендации / С. Л. Ильина, Г. А. Семкина, И. С. Морозов. — М.: ВЦНИИ «Защита», 2000. — 23 с.

30. Бемитил (bemitylum) — антигипоксанта, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине (методические рекомендации / Э. С.Питкевич [и др.]. — УДК 611.72:616-073-7

Киев, 2001. — 36 с.

Поступила 01.03.2011

## МЕЖПОПЕРЕЧНЫЕ И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНЫЕ СВЯЗКИ: АНАТОМИЧЕСКИЙ БАЗИС ДЛЯ ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА (обзор литературы)

А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет

Сложности с интерпретацией результатов радиологических исследований связочного аппарата поясничного отдела позвоночника часто возникают вследствие отсутствия необходимого уровня знаний относительно анатомо-морфологических особенностей этих структур. Учитывая дефицит именно этой важной для диагностического поиска информации, проведен анализ публикаций, посвященных клинической и лучевой анатомии межпоперечных и трансфораминальных связок.

Ключевые слова: межпоперечные и трансфораминальные связки, клиническая анатомия, лучевая диагностика.

## INTERTRANSVERSE AND TRANSFORAMINAL LIGAMENTS: ANATOMICAL BASIS FOR A RADIOLOGIST (literature review)

A. M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University

Due to the absence of necessary knowledge about anatomic morphological features of ligamentous apparatus of the lumbar spine, it is often difficult to interpret the results of radiological studies of these structures. Taking into consideration the shortage of this information and its importance for diagnostic purposes, the analysis of the publications dedicated to clinical anatomy of intertransverse and transforaminal ligaments has been carried out.

Key words: intertransverse and transforaminal ligaments, clinical anatomy, radiation diagnostics.

### Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. К структурам, потенциально способным при их патологии инициировать СБНС или, как минимум, создавать предпосылки для его возникновения, относят связочный аппарат позвоночно-двигательных сегментов [1, 2, 3] и, в частности, так называемые (по N. Bogduk, 2005) «ложные» связки [3]: *ligg. intertransversaria*, *ligg. transforaminal*, *ligg. mamillo-accessory* [2].

Применительно к данным структурам L. G. F. Giles и K. P. Singer (1997) выделяют два основных механизма возникновения СБНС: воспалительный и механический [2]. При воспалительном варианте выявляемые изменения подобны тем, с которыми обычно сталкиваются при поражении связок и сухожилий добавочного скелета (т. е. скелета верхних и нижних конечностей) [3]. При механическом варианте выявляемые изменения более разнообразны: так, в одних случаях они связаны с неправильным расположением связок (как врожденного, так и приобретенного характера) [2], в других — с их оссификацией [2], в третьих — с различными аномалиями спинномозговых нервов, встречающимися, по разным данным, в 4–14 %

случаев [2, 4, 5]. Причем в последнем случае признаки компрессии, как утверждают некоторые авторы, могут возникать из-за несоответствия толщины нервных проводников (например, при объемных спинномозговых нервах) размерам компартементов, через которые они проходят [2, 4, 5].

Таким образом, разнообразие структурных изменений, потенциально способных инициировать развитие СБНС, требует достаточной компетенции лучевого диагноста относительно анатомо-морфологических особенностей различных структур на уровне поясничного отдела позвоночника и, в частности, так называемых «ложных» связок. Однако при изучении публикаций, посвященных использованию лучевых методов диагностики при СБНС, обнаруживается дефицит этой информации.

### Цель

Анализ и систематизация данных об анатомо-морфологических особенностях *ligg. intertransversaria*, *ligg. transforaminal*, *ligg. mamillo-accessory* на уровне поясничного отдела позвоночника.

### Материал исследования

Изучены материалы по клинической и лучевой анатомии связочного аппарата поясничного отдела позвоночника, опубликованные в следующих изданиях: *Spine*; *European Spine*

Journal; Journal of Bone and Joint Surgery; Clinical Biomechanics; Journal of Anatomy; Annals of Surgery; Australian and New Zealand Journal of Surgery; American Journal of Roentgenology. Кроме того, в работе использовалась информация, содержащаяся в ряде монографий.

### Результаты и обсуждение

В поясничном отделе позвоночника есть связки, которые N. Bogduk (2005) предлагает называть «ложными» [3]: *ligg. intertransversaria*, *ligg. transforaminal*, *ligg. mamillo-accessory*. У этих связок есть ряд особенностей, связанных как с их топографией, так и морфологией.

### Межпоперечные связки (*ligg. intetransversaria*)

По одним источникам эти структуры описываются как узкие тяжи между поперечными отростками позвонков [2], по другим — как соедини-

тельнотканые листки, располагающиеся между поперечными отростками позвонков (от каудальной поверхности вышележащего поперечного отростка до краниальной поверхности нижележащего поперечного отростка) [3]. В отличие от других связок они не имеют четкой латеральной и медиальной границ [3]. Кроме того, волокна коллагена в них не упакованы также плотно и упорядоченно, как в истинных связках [3].

Латерально эти структуры продолжают одним листком в тораколумбальную фасцию, покрывающую *m. quadratus lumborum*, и другим — в апоневроз *transversus abdominis*, формирующий средний слой тораколумбальной фасции [3].

В медиальном направлении, по данным Lewin T. с соавт. (1962), межпоперечная связка расщепляется на два листка [6] (рисунок 1).

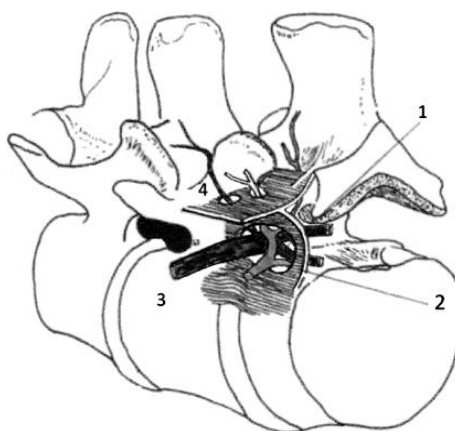


Рисунок 1 — Вентральный и дорсальный листки межпоперечной связки (по Т. Lewin с соавт., 1962):

- 1 — дорсальный листок; 2 — пространство между дорсальным листком и желтой связкой;  
3 — передняя (вентральная) ветвь (*ramus anterior*) спинномозгового нерва;  
4 — медиальная ветвь (*ramus medialis*)

Дорсальный листок идет медиально и прикрепляется к латеральному краю пластинки дуги позвонка. Ниже этот листок сливается с капсулой дугоотростчатого сустава. Вентральный листок изгибается вперед и продолжается кпереди по боковой поверхности тел позвонков, сливаясь в итоге с латеральными краями передней продольной связки. Эта часть листка как раз в том месте, где она закрывает межпозвонковое отверстие, имеет две перфорации: верхнюю, через которую проходят нервы к подвздошной мышце (*m. psoas*), и нижнюю, через которую проходят передняя (вентральная) ветвь спинномозгового нерва и дорсальные ветви поясничных артерий и вен [3]. Промежутки между вентральными и дорсальными листками межпоперечной связки имеют клиновидную форму и заполнены жировой клетчаткой.

По мнению N. Bogduk (2005), эти образования являются не столько истинными связками, сколько частью сложной фасциальной системы, предназначенной для разграничения определенных паравертебральных структур [3]. Естественно, что при таком расположении (в толще

тканей) попытки дифференцировать изменения этой связки от повреждений окружающих мышц выглядят как что-то нереальное [3].

Следующая группа связок — это трансфораминальные связки (*ligg. transforaminal*) или, как их называют иначе, связки, ассоциированные с межпозвонковым отверстием. Данные структуры представляют собой узкие пучки коллагеновых волокон, располагающихся в области межпозвонковых отверстий [2, 3].

Первое упоминание об этих связках, по данным С. W. Gilchrist с соавт. (2002), относится к 1832 г., когда J. M. Bourguery впервые опубликовал работу с их описанием [7]. В дальнейшем W. A. Larmon (1944) [8] и P. V. Magnuson (1944) [9] также зафиксировали наличие аналогичных структур на уровне позвоночно-двигательного сегмента LV.

Однако более обстоятельное описание трансфораминальных связок было сделано В. S. Golub и В. Silverman (1969) [10]. Данные авторы при тщательном изучении 10 позвоночных столбов отметили присутствие этих образований на различных уровнях поясничного отдела позвоночни-



ка при исследовании 9 позвоночных столбов, причем примерно в 47 % случаев эти связки имелись на всех уровнях поясничного отдела позвоночника [10]. Наиболее толстые связки определялись на уровне верхних позвоночно-двигательных сегментов, более тонкие — на уровне нижних [10, 11]. По данным Н. S. Kuofi с соавт. (1988), связки были окружены рыхлой клетчаткой, имели гладкие контуры, сечение их чаще было округлое на уровне верхних позвоночно-двигательных сегментов и более плоское — на более низком уровне [11].

В. S. Golub и В. Silverman (1969) [10] выделили пять основных типов связок, ассоциированных с межпозвоночным отверстием (рисунок 2):

— *lig. corporotransverse superior* — связка, соединяющая более нижний заднелатеральный край тела позвонка с добавочным отростком того же самого позвонка (выявлялась примерно в 27 % [10]); поперечное сечение данной связки варьируется от округлой формы до плоской [2];

— *lig. corporotransverse inferior* — связка, толщиной от 1 до 3,5 мм [2], соединяющая более нижний заднелатеральный край тела позвонка с поперечным отростком нижерасположенного (выявлялась примерно в 12% [10]); поперечное сечение данной связки также варьируется от округлой формы до плоской [2];

— *lig. transforaminal superior* — прочная плоская связка толщиной от 1,5 до 2 мм [2], перебрасывающаяся через нижнюю позвоночную вырезку (выявлялась примерно в 2 % [10]);

— *lig. transforaminal inferior* — жесткая, плоская связка толщиной от 3 до 5 мм [2], перебрасывающаяся через верхнюю позвоночную вырезку (выявлялась примерно в 4 % [10]);

— *lig. mid-transforaminal* — прочная связка толщиной от 0,5 до 2 мм [2], перебрасывающаяся от заднебоковой части фиброзного кольца к суставной капсуле дуготростчатого сустава (выявлялась примерно в 2% [10]).

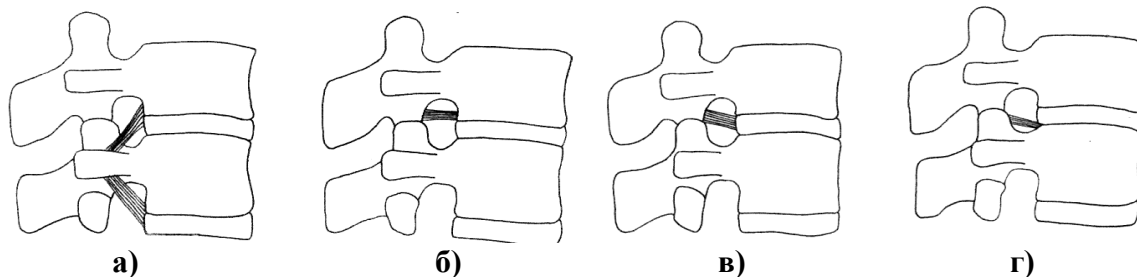


Рисунок 2 — Основные типы трансфораминальных связок (по В. S. Golub и В. Silverman, 1969): а) *lig. corporotransverse superior* и *lig. corporotransverse inferior*; б) *lig. transforaminal superior*; в) *lig. transforaminal inferior*; г) *lig. midtransforaminal* [3]

Первоначально предполагалось, что эти связки могут в определенной ситуации сдавливать спинномозговые нервы [8, 9, 10]. Однако более поздние анатомические исследования Н. S. Kuofi с соавт. (1988) этого не подтвердили. Более того, Н. S. Kuofi и соавт. (1988) пришли к выводу, что своеобразная пространственная ориен-

тация связок, ассоциированных с межпозвоночным отверстием, приводит к формированию компартементов, обеспечивающих защиту проходящих в них спинномозговых нервов и сосудов во время динамического изменения размеров межпозвоночного отверстия [7, 11, 12] (рисунок 3).

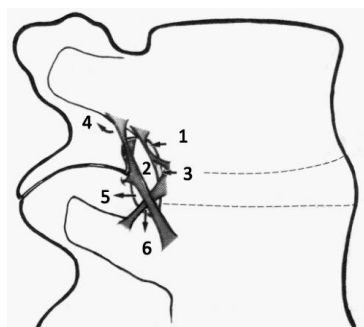


Рисунок 3 — Схема прикрепления связок, ассоциированных с межпозвоночным отверстием и формируемых ими компартементов (по Н. S. Kuofi с соавт., 1988): 1 — компартемент для спинномозговой артерии (*ramus spinalis*); 2 — компартемент для передней ветви спинномозгового нерва (*ramus anterior*); 3 — компартемент сегментарной артерии (*a. medullaris segmentalis*); 4, 5 — компартемент для медиальной и латеральной ветвей спинномозгового нерва, а также сопровождающих их сосудов; 6 — компартемент для вен



LI	—	100	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
LII	1	92	1	1	89	3	—	8	2	—	10	1	2	—	—	—	—	
LIII	6	51	9	1	48	6	5	46	2	2	48	3	5	3	—	3	4	1
LIV	21	22	11	6	22	13	6	64	11	4	68	8	10	11	5	11	10	5
LV	20	23	7	12	20	6	12	50	3	11	52	4	51	27	2	26	28	3

Таким образом, распространенность foramen mamillo-accessory на уровне LV составляет, по одним данным, 28 % [16], по другим — от 13,5 (справа) до 26,4 % (слева) [15]; на уровне LIV — по одним данным, 10 % [16], по другим — от 4,9 (слева) до 5,4 % (справа) [15]. На других уровнях foramen mamillo-accessory либо вовсе не встречается (LI–LII), либо встречается редко, как например, на уровне LIII (от 2,4 [15] до 3 % [16, 17]).

По мнению N. Bogduk (2005), lig. mamillo-accessory не имеет никакого биомеханического значения и ее окостенение является нормальным феноменом, легко визуализируемым при помощи КТ [20] и не имеющим отношения к патологии [3]. Тем не менее нельзя не отметить, что N. Bogduk в одной из своих более ранних публикаций [12] (так же, как и ряд других авторов [2, 8, 9, 12, 18, 19]) все же высказывал предположение о том, что данная связка, возможно, имеет отношение к компрессии нервных проводников. Однако эти предположения пока не проверены клинически [3].

Визуализация неизмененных связок посредством обычной рентгенографии, в том числе и линейной томографии невозможна. Однако использование компьютерной томографии (КТ) позволяет получить изображение некоторых связок, ассоциированных с межпозвоночным отверстием, что и продемонстрировали своим экспериментальным (на трупах) исследованием (n = 15) С. Р. Church и М. Т. Buehler (1991), получив хорошо дифференцируемое изображение lig. согроротрансверсе на уровне LV [21]. В похожем эксперименте В. Н. Nowicki и В. М. Naughton (1992) также на секционном материале (n = 15) изучили возможности методов визуализации (оценили 114 межпозвоночных отверстий с использованием КТ и 27 межпозвоночных отверстий с использованием МРТ). Коэффициенты ослабления трансфораминальных связок при КТ оказались такими же, как у межпозвоночных дисков и желтых связок, но ниже, чем у окружающей их жировой клетчатки [22]. Использование парасагитальных КТ-срезов позволило выявить большинство трансфораминальных связок. Столь же эффективным было применение и аксиальных срезов. При этом визуализация связок была успешной на всех уровнях поясничного отдела позвоночника. Однако следует признать, что необходима дальнейшая работа в данном направлении с целью отработки методик, пригодных для оценки состояния ложных связок не только в эксперименте, но и в клинической практике.

### Выводы

1. При анализе диагностических изображений связок, ассоциированных с межпозвоночным отверстием, необходима не только оценка их анатомо-морфологических особенностей (в соответствии с существующей классификацией), но и поиск возможных аномалий спинномозговых нервов.

2. Необходимо уделять внимание структурным изменениям элементов позвоночного столба, создающим предпосылки для функциональной перегрузки позвоночно-двигательных сегментов с последующим запуском описанных выше механизмов повреждения связок.

3. Учитывая недостаточную специфичность критериев, используемых для оценки изменений связок, целесообразно сопоставление данных лучевых исследований с клиническими проявлениями.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Panjabi, M. M. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction / M. M. Panjabi // Eur. Spine J. — 2006. — Vol. 15. — P. 668–676.
2. Giles, L. G. F. Clinical anatomy and management of low back pain / L. G. F. Giles, K. P. Singer. Oxford. — Butterworth-Heinemann, 1997. — Vol. 1. — 411 с.
3. Bogduk, N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum / N. Bogduk. — Edinburgh.: Churchill Livingstone, 2005. — P. 39–48.
4. Kadish, L. J. Anomalies of the lumbosacral nerve roots. An anatomical investigation and myelographic study / L. J. Kadish, E. H. Simmons // J. Bone Joint Surg. (Br.). — Vol. 66-B, № 3. — P. 411–416.
5. Postacchini, F. Lumbosacral nerve-root anomalies / F. Postacchini, S. Urso, L. Ferro // J. Bone Joint Surg. Am. — 1982. — Vol. 64. — P. 721–729.
6. Lewin, T. The morphology of the lumbar synovial intervertebral joints / T. Lewin, B. Moffet, A. Viidik // Acta. Morphol. Neerlando-Scand. — 1962. — Vol. 4. — P. 299–319.
7. Gilchrist, R. V. Anatomy of the Intervertebral Foramen / R. V. Gilchrist, C. W. Slipman, S. M. Bhagia // Pain Physician. — 2002. — Vol. 5, № 4. — P. 372–378.
8. Larmon, W. A. An anatomical study of the lumbosacral region in relation to low back pain and sciatica / W. A. Larmon // Ann. Surg. — 1944. — Vol. 119. — P. 892–896.
9. Magnuson, P. B. Differential diagnosis of causes of pain in the lower back accompanied by sciatic pain / P. B. Magnuson // Ann. Surg. — 1944. — Vol. 119. — P. 878–891.
10. Golub, B. S. Transforaminal ligaments of the lumbar spine / B. S. Golub, B. Silverman // J. Bone Joint Surg. — 1969. — Vol. 51A. — P. 947–956.
11. Kuofi, H. S. Ligaments associated with lumbar intervertebral foramina. 1. L1 to L4 / H. S. Kuofi, M. Badawi, J. A. Fatani // J. Anat. — 1988. — Vol. 156. — P. 177–183.
12. Kuofi, H. S. Ligaments associated with lumbar intervertebral foramina. 2. The fifth lumbar level / H. S. Kuofi, M. Badawi, J. A. Fatani // J. Anat. — 1988. — Vol. 159. — P. 1–10.
13. Lumbar extraforaminal ligaments act as a traction relief and prevent spinal nerve compression / G.A. Kraanac [et al.] // Clinical Biomechanics. — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 10–15.
14. Bogduk, N. The lumbar mamillo-accessory ligament. Its anatomical and neurosurgical significance / N. Bogduk // Spine. — 1981. — Vol. 6, № 2. — P. 162–167.
15. Maigne, J. Y. The lumbar mamillo-accessory foramen: a study of 203 lumbosacral spines / J. Y. Maigne, R. Maigne, H. Guerin-Surville // Surg. Radiol. Anat. — 1991. — Vol. 13. — P. 29–32.
16. Ningshia Medical College. Anatomical observations on lumbar nerve posterior rami / Ningshia Medical College // Chinese Med. J. (Engl). — 1978. — Vol. 4, № 6. — P. 492–496.
17. Tekdemir, I. Frequency of occurrence of mamillo-accessory foramen in lumbar vertebrae / I. Tekdemir, M. Ersoy, A. Elhan // Turk. J. Med. Res. — 1993. — Vol. 11, № 3. — P. 112–115.
18. Bradley, K. C. The anatomy of backache / K. C. Bradley // Aust. N.Z. J. Surg. — 1974. — Vol. 44. — P. 227–232.

19. Anatomic Analysis of the Transforaminal Ligament in the Lumbar Intervertebral Foramen / J. H. Min [et al.] // *Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 57, № 1. — P. 37–41.

20. Beers, G. J. Vertical foramina in the lumbosacral region: CT appearance / G. J. Beers, A. P. Carter, W. E. McNary // *Am. J. Roentgenol.* — 1984. — Vol. 143. — P. 1027–1029.

21. Church, C. P. Radiographic evaluation of the corporotransverse ligament at the L5 intervertebral foramen: a cadaveric study / C. P. Church,

M. T. Buehler // *J. Manipulative Physiol. Ther.* — 1991. — Vol. 14, № 4. — P. 240–248.

22. Nowicki, B. H. Ligaments of the lumbar neural foramina: A sectional anatomic study / B. H. Nowicki, V. M. Haughton // *Clinical Anatomy*. — 1992. — Vol. 5, № 2. — P. 126–135.

Поступила 16.02.2011

УДК 616.132.-002-085

## ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть IV)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В обзоре представлена информация о современной медикаментозной и инструментальной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

## THE ACUTE CORONARY SYNDROME: POSSIBILITY UP-TO-DATE POTENTIAL OF THE THERAPY (literature review. Part IV)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardiology Dispensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in the this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.

### 26. Лечение ОКС

#### • Стентирование коронарной артерии (КА)

Относительная высокая частота развития внезапных окклюзий КА после их дилатации, расслоений, диссекций стенки артерии обусловила необходимость создания внутрисосудистых устройств поддержки сосудов — эндопротезов-стентов. Первым в мире стентом с клинически доказанным эффектом стал стент Palmas-Schats. Оцененный одновременно в 2 исследованиях: STRESS в США и BeneStent в Европе, этот стент значительно снизил частоту развития рестеноза — повторного сужения в течение нескольких месяцев после вмешательства по сравнению с частотой развития рестеноза после обычной ангиопластики [1]. Непосредственная безопасность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) возросла в несколько раз с началом массового применения стентов. Количество острых и подострых окклюзий и связанных с ними осложнений в виде инфаркта миокарда (ИМ), смерти и потребности в повторной реваскуляризации леченого сосуда уменьшилось до нескольких процентов [2]. Имплантация стента при нестабильной стенокардии (НС) может способствовать механической стабилизации разорвавшейся бляшки в месте сужения, особенно при наличии бляшки с высоким риском осложнений. Специальных исследований эффективности имплантации стентов при ОКС не проводилось, но в некоторые ис-

следования такие больные включались. В частности, в BENESTENT II, в подгруппе больных с НС имплантация стентов после баллонной дилатации была безопасной и сопровождалась меньшей частотой рестенозов, чем баллонная дилатация без стентирования. После имплантации стента больные должны принимать аспирин и клопидогрел в течение месяца [3]. Большинство специалистов в 70–95 % случаев дополняют первичную чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) стентированием. При выборе стента, выделяющего антипролиферативные лекарства (СВЛ), или обычных стандартных («не покрытых») металлических стентов (СМС) следует руководствоваться общими рекомендациями [1, 2, 3].

Сегодня активно используются стенты с сиролимусным и паклитаксельным покрытием. Появление СВЛ привело к значительному снижению частоты развития рестеноза в течение первых 6–12 месяцев после имплантации. Однако в последнее время стала обсуждаться возможность отрицательного влияния СЛП на прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в связи с более высоким риском развития поздних тромбозов в отдаленном периоде [4].

#### • Эффективность «покрытых» и «непокрытых» стентов

Вопрос отдаленной безопасности применения покрытых стентов возник после исследования BASKET-LATE, в котором швейцар-

ские ученые успешно имплантировали СМС, не выделяющий лекарственных веществ. При этом они отметили, что частота развития позднего, возникшего более чем через 6 мес. после операции тромбоза в покрытых стентах была выше, чем в СМС [5, 6, 7].

В крупном исследовании были выявлены признаки, связанные с повышенным риском развития раннего и позднего (до 9 месяцев после имплантации) тромбоза при установке СВЛ [7]. Наиболее значимым независимым предиктором совокупного тромбоза стента оказалось преждевременное прекращение двухкомпонентной антитромботической терапии, почечная недостаточность, стентирование бифуркационного поражения, сахарный диабет (СД), низкая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ).

У больных, в лечении которых использовались покрытые стенты, чаще развивался поздний ретромбоз стента (после 1–2–3 лет наблюдения), при этом применение СВЛ не уменьшало частоту летальных исходов или ИМ по сравнению со СМС [5, 7].

#### • Антитромботическая терапия при первичном ЧКВ

В исследованиях GUSTO-5 и ASSENT-3 показано, что сочетанное применение аспирина с клопидогрелом и в/венное введение ингибиторов гликопротеиновых (ГП) П<sub>2</sub>/Уа рецепторов тромбоцитов целесообразно при ИМпСТ только в случае проведения первичной ангиопластики [2].

Исследование PCI-CURE (n = 2658) было частью исследования с участием пациентов, подвергающихся ЧКВ в рамках более крупного исследования CURE [8]. После ЧКВ в течение 8 месяцев на фоне приема всеми больными аспирина в группе принимающих клопидогрел конечная первичная точка (совокупность сердечно-сосудистой смертности, ИМ и срочной реваскуляризации целевого сосуда) наступила в течение 30 дней у 58 (4,5 %) пациентов по сравнению с 86 (6,4 %) пациентами в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,7; 95 % ДИ от 0,5 до 0,97; p = 0,03). В целом уменьшение числа случаев смертности до и после ЧКВ составило 31 % (p = 0,002). Следовательно, прием клопидогрела следует стандартно использовать после ЧКВ в течение 1 года, положительный эффект эффективности затрат для клопидогрела в сочетании с аспирином составляет 15 400 долларов США на 1 сохраненный год жизни с учетом ее качества [8]. Доказательства, полученные при патоморфологических и клинических исследованиях, особенно подчеркивают необходимость более длительной блокады рецепторов АДФ у пациентов, которым имплантируют СВЛ, предотвращая поздние тромбозы стентов [8].

В исследовании ISAR-REACT-2 (n = 2022) пациенты, подвергающиеся ЧКВ, были рас-

пределены в группы принимающих абциксимаб и плацебо на фоне приема всеми пациентами клопидогрела [9]. Был продемонстрирован позитивный эффект в комбинации клопидогрела и абциксимаба, заключающийся в снижении показателей первичной конечной точки до 8,9 % в группе принимающих абциксимаб и 11,9 % — в группе плацебо (ОР 0,75; ДИ от 0,58 до 0,97; p = 0,03). Исследование CREDO показало целесообразность применения нагрузочной дозы (300 мг) перед ЧКВ (ОР = 0,82). Ее прием за 6 часов (предпочтительней за 15 часов) до ЧКВ улучшает непосредственные исходы. Резкая отмена приема аспирина, клопидогрела сопровождается риском тромбоза стента — события, которое может привести к ИМ или даже смерти [9, 10].

Три блокатора П<sub>2</sub>/Уа ГП рецепторов тромбоцитов: абциксимаб, тирофибан и эптифибатид препятствуют общему пути формирования агрегации тромбоцитов. Абциксимаб оценивался в исследованиях EPIC, EPICLOG, EPISTENT, тирофибан — в исследованиях PRISM, PRISM-PLUS, RESTORE, эптифибатид — в исследованиях IMPACT, PURSUIT, ESPRIT [11].

Каждый из них продемонстрировал эффективность в уменьшении случаев возникновения ишемических осложнений у пациентов с НС/ИМбпСТ.

Нефракционированный гепарин (НФГ) — необходимый компонент антитромботической терапии при первичной ЧКВ у больных ИМпСТ. Введение НФГ прекращается после успешного окончания процедуры. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 4–6 часов при значениях АВС ≤ 150 с или значительно раньше — при лучевом доступе [10].

Таким образом, для коронарного стентирования оказалась оптимальной двухкомпонентная терапия: аспирин + клопидогрел. Экспериментальные и клинические результаты позволили обосновать высокие нагрузочные дозы клопидогрела — 300 мг за 6 часов до ЧКВ или 600 мг за 2 часа до ЧКВ, однако 900 мг клопидогрела не обеспечивают преимуществ перед 600 мг [10, 11].

#### • ТЛТ или ЧКВ

Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала лечения, при использовании любого метода реперфузионной терапии — тромболитическая терапия (ТЛТ) или ЧКВ.

Естественно, что минимальная задержка реперфузионной терапии ожидается в случаях, когда фибринолитик вводится догоспитально. Доказано, что этот выигрыш во времени сказывается на эффективности лечения, в результате чего удалось спасти дополнительно 16 жизней на каждую 1000 больных за время лечения в стационаре и 21 — в ближайший месяц. Данная закономерность под-

тверждается и в более широкой клинической практике, и есть свидетельства, что в первые часы ИМ догоспитальная ТЛТ может конкурировать по эффективности с первичным ЧКВ.

При сравнении догоспитальной ТЛТ и первичного ЧКВ в исследовании CAPTIM суммарная частота смерти, рецидивов ИМ и инвалидирующих инсультов достоверно не различалась [12]. ТЛТ обеспечивает удовлетворительную реканализацию (степень кровотока 3 по шкале TIMI) ответственной за возникновение ИМ инфаркт-связанной КА лишь на 29–54 % случаев. ЧКВ обеспечивает такое восстановление кровотока чаще (до 90 % случаев) [12].

Результаты испытаний PRAGUE в первые 3 часа сопоставимы при обоих методиках, после 3 часов ТЛТ значительно уступает ЧКВ (смерть, ПИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в последующие 30 дней отмечались у 15,2 % пациентов, при лечении которых использовалась ТЛТ, и у 8,4 %, подвергнутых ЧКВ ( $p < 0,003$ )) [10, 12]. Первичное (прямое) ЧКВ обладает несомненным клиническим преимуществом перед ТЛТ, начатой в стационаре. Так, по совокупным данным, инвазивный подход способствует дополнительному снижению риска смерти на 30 %, не смертельного рецидива ИМ — на 58 %, позволяет предотвратить 20 и 40 таких событий на каждую 1000 леченных больных соответственно. При этом наблюдалась также меньшая частота внутричерепных кровотечений. Такое преимущество проявляется и в ближайшие 4–6 недель и сохраняется долгое время [12, 13].

В настоящее время первичное ЧКВ считается более предпочтительным, если может быть осуществлено не позднее, чем через 90 минут после контакта с медицинским персоналом. Кроме того, преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ ожидается только в случаях, когда процедура выполняется в надлежащих условиях (достаточно опытным специалистом в лечебном учреждении, где часто выполняются подобные вмешательства [10, 13].

Очевидно, что если инвазивное лечение невозможно, сопряжено со значительной задержкой во времени или не может быть выполнено в надлежащих условиях, необходимо ввести фибринолитик и в последующем, если возникнет необходимость, вновь рассмотреть вопрос о необходимости реваскуляризации миокарда. Обычно речь идет о случаях неэффективности ТЛТ, острой сердечной недостаточности (ОСН) (в особенности КШ), возобновления ишемии миокарда [10, 13].

В большинстве случаев, когда ТЛТ невозможна, ЧКВ может быть выполнено. Кроме того, способность фибринолитика лизировать

тромб в коронарном сосуде сильно снижается с течением времени [12].

Однако, несмотря на более высокую эффективность ЧКВ в лечении пациентов ИМпСТ, не утрачивает своего значения и ТЛТ, основные преимущества которой — доступность и возможность начать лечение незамедлительно после постановки диагноза. Улучшить клинические исходы после ТЛТ позволяет выбор наиболее эффективного/безопасного фибринолитика (тенектеплазы), одновременное применение антиагрегантов (сочетания приема аспирина и клопидогрела) и достаточно длительное использование антикоагулянтов (фондапаринукса, эноксапарина). Современные фибринолитики (тенектеплаза) и антикоагулянты позволяют предельно упростить лечение [1, 2, 10, 12, 13].

• **Инвазивная стратегия предпочтительнее, если:**

— имеется ангиографическая лаборатория и опытный исследователь, выполняющий не менее 75 первичных ЧКВ в год, а время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в КА не превышает 90 мин;

— у больного тяжелые осложнения ИМ: КШ, ОСН, угрожающие жизни аритмии;

— имеются противопоказания к ТЛТ: высокий риск кровотечений и геморрагического инсульта;

— поздняя госпитализация больных — длительность симптомов ИМпСТ  $> 3$  ч;

— имеются сомнения в диагнозе ИМ или предполагается отличный от тромботической окклюзии механизм прекращения кровотока по КА [10, 12].

• **Аорто-коронарное шунтирование (АКШ)**

АКШ было внедрено в 1968 г. и быстро стало стандартом лечения больных ИБС с клиническими проявлениями. Усовершенствование хирургических операций на КА (например, АКШ на работающем сердце, выполнение операций из небольших разрезов, применение усовершенствованных методов защиты миокарда и послеоперационного ведения больных, а также использование артериальных кондуитов) привело к снижению частоты развития осложнений, смертности и частоты окклюзии шунтов [14].

Все статистические данные демонстрируют, что частота ОКС постоянно возрастает, превышая частоту ИМ. К тому же, несмотря на улучшение лечения, ОКС пока сохраняет неблагоприятный прогноз как непосредственно после своего появления, так и в последующие месяцы. Для таких пациентов цель ранней реваскуляризации двоякая: 1) снизить риск повторных событий, который особенно высок в раннем периоде, и 2) удлинить продолжительность жизни и минимизировать проявления заболевания в последующем.

Операционная смертность и риск развития ИМ при АКШ в настоящее время низки. Эти по-

казатели выше у больных с тяжелой НС (III класс по классификации С. Е. Hamm и E. Braunwald) и НС после недавнего (< 7 дней) ИМ. При анализе данных исследования FRISC II, в котором АКШ выполнялось преимущественно у «стабилизированных» больных, риск операционной смертности оказался низким (2,1 %), при том, что у большей части больных имелись стенозы ствола левой КА или многососудистые поражения [15, 16, 17].

Мета-анализ 6 исследований, проводившихся в начальный период использования АКШ (1972–1978 гг.), содержал свидетельства четкого преимущества последнего над медикаментозной терапией в плане выживаемости пациентов с клиническими поражениями ствола левой КА и трехсосудистого поражения КА, которое не зависело от функции ЛЖ [17]. Для пациентов с 1- и 2-сосудистым поражением не было найдено различий в выживаемости [15].

«Золотым стандартом» в настоящее время признано использование левой внутренней грудной артерии (ВГА) для шунтирования передней нисходящей артерии (ПНА) [16]. Все большее распространение получает использование других аутоартериальных трансплантатов — правой ВГА, лучевой, правой желудочно-сальниковой и нижней надчревной артерий. Применение артериальных графтов позволило значительно улучшить отдаленные результаты, так как 93–95 % артериальных шунтов сохраняют проходимость к 15 году после операции [18]. До сих пор не сформировалось единого мнения об оптимальных сроках оперативного лечения. У пациентов, прооперированных через 48 часов от начала заболевания, наблюдается высокая летальность — 50 %, что подтверждается исследованием VANOWISH (летальность 44 %) [19].

При оперативном лечении в сроки 3–42 суток летальность составляет 7,7 %, а при вмешательстве в более поздние сроки — 2–3 % [17].

Показано, что ранняя инвазивная стратегия оправдана как с позиций точной диагностики, быстрой и максимально эффективной реваскуляризации миокарда, ведущей к стабилизации состояния, так и с позиций определения дальнейшей тактики и оптимизации прогноза [20].

Появление новых методик (использование в качестве шунта левой грудной артерии) и мощной антикоагулянтной и антитромботической терапии значительно улучшили выживаемость пациентов после операции АКШ [15, 16].

#### ● АКШ или ЧКВ

В исследовании BARI проводилось крупнейшее рандомизированное сравнение результатов АКШ и ЧКВ с участием 1829 пациентов с 2- и 3-сосудистой ИБС [17]. При госпитализации 64 % пациентов был выставлен диагноз НС, 19 % — СД. Через 7 лет наблюдалось ста-

статически достоверное преимущество применения АКШ над ЧКВ в плане выживаемости независимо от выраженности симптомов при госпитализации (84,4 против 80,9 %;  $p = 0,04$ ) [17].

Анализ в подгруппах показал, что преимущество в выживаемости относилось к пациентам с леченым СД (76,4 % в группе АКШ по сравнению с 55,7 % в группе ЧКВ;  $p = 0,001$ ) [17].

В исследовании CABRI также показано преимущество выживаемости после АКШ у пациентов с СД и многососудистым поражением КА [21]. Выживаемость инсулинзависимых пациентов была выше после АКШ, чем после ЧКВ [21].

Анализ данных крупного регистра с 1984 по 1990 гг. показал, что у пациентов с 2- и 3-сосудистым заболеванием с выраженным стенозом проксимальной части (95 % и более) ПНА, получавших лечение в виде АКШ, отмечались значительно лучшие 5-летние показатели выживаемости, чем у тех, кто получал медикаментозное лечение или перенес ЧКВ [17, 21]. ЧКВ обеспечивало лучшие показатели выживаемости, чем АКШ у пациентов с однососудистым поражением, за исключением больных с выраженным стенозом проксимальной части ПНА, для которых две рассматриваемые стратегии реваскуляризации являлись равноценными [15, 16, 17, 20, 21].

По данным последних сравнительных исследований АКШ и ЧКВ (AWESOME), выживаемость была сопоставима в группах традиционного АКШ и ЧКВ, которое включало стентирование или атерэктомия [22].

Исследование ARTS, SoS, ERACI-II и MASS-II [23, 24, 25] демонстрировало отсутствие преимуществ АКШ перед ЧКВ, за исключением СД, 3-сосудистого поражения и стеноза ПНА.

Кроме того, результаты нескольких исследований, в ходе которых сравнивали эффективность ЧКВ с использованием СМС и АКШ с поражением многих КА (ARTS, MASS II, ERACI-II, AWESOME) при сходной выживаемости больных в течение 5 лет, свидетельствовали о более высокой частоте выполнения повторной реваскуляризации после коронарного стентирования с использованием СМС в течение 5 лет [22, 23, 24, 25].

Таким образом, пациенты из группы высокого риска с систолической дисфункцией ЛЖ, пациенты с СД, а также больные с 2-сосудистым поражением со значительным поражением проксимальной части ПНА или с выраженным 3-сосудистым поражением или поражением ствола ЛКА должны быть рассмотрены в качестве кандидатов на проведение АКШ [17, 18, 22, 23]. Алгоритм представлен на рисунке 1.

#### ● Показания к методу выбора реваскуляризации миокарда

Пациентам с поражением одного сосуда, как правило, следует проводить чрезкожную

ангиопластику, желателно с установкой стента на фоне введения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов. Хирургическое вмешательство у таких больных целесообразно, если анатомия КА (выраженная извитость сосудов или изогнутость) не позволяет провести безопасную ЧКВ.

Пациентам с поражением ствола ЛКА или 3-сосудистым поражением, особенно при нарушенной функции ЛЖ, показано АКШ. У больных с 2-сосудистым поражением (или 3-сосудистым со стенозом, подходящим для имплантации стентов) предпочтительность АКШ или чрескожной ангиопластики оценивается индивидуально [21, 22, 24].



Рисунок 1 — Алгоритм выбора метода реваскуляризации [22, 23, 24, 25]

У небольшого числа больных с многососудистым поражением, нуждающихся в полной реваскуляризации, невыполнимой методом ЧКВ, раннее хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. В данном случае допустима первоначальная ангиопластика только одного сосуда, «ответственного» за обострение болезни, с последующей «полной» дилатацией всех стенозов или АКШ после стабилизации состояния. Поэтапная ЧКВ может быть выполнена у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, исключающими выполнение операции [10].

#### • Антитромбоцитарные средства и АКШ

Перед АКШ и другими крупными хирургическими вмешательствами клопидогрел следует отменять за 5–7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

Поскольку клопидогрел при добавлении к аспирину увеличивает риск кровотечения во время крупного хирургического вмешательства, было решено отказаться от терапии клопидогрелом перед операцией elective АКШ на срок от 5 до 7 дней [26].

Однако в тех случаях, когда клопидогрел дают до катетеризации и пациенту показано срочное хирургическое вмешательство, возможна ранняя операция с приемлемым увеличивающимся риском кровотечения. Среди 2858 пациентов с НС/ИМбпST в регистре CRUSADE, подвергшихся АКШ, острую терапию клопидогрелом получили 30 %, большинство из кото-

рых (87 %) — в течение 5 дней после хирургического вмешательства. Раннее применение АКШ ассоциировалось с большим количеством больших кровотечений [26]. Однако аспирин не обязательно отменять не только перед неотложной, но и плановой операцией АКШ. Если же такое решение было принято, то лечение АСК следует возобновить через 24 часа после АКШ. Это существенно снижает вероятность послеоперационных осложнений, не увеличивая вероятность кровотечений. Фибринолитические препараты существенно увеличивают опасность операционных и послеоперационных кровотечений, и к оперативному лечению после их применения не следует прибегать раньше, чем восстановится содержание фибриногена (обычно 24–48 ч). Для снижения риска кровотечения введение НМГ желателно прекратить за 12–24 ч до операции АКШ, фондапаринукса — за 24 ч. При необходимости в этот период следует использовать НФГ.

#### • Неотложная хирургическая реваскуляризация миокарда

Ее проведение рекомендовано:

- у больных с продолжающимся ангинозным приступом или гемодинамически нестабильных, если попытка ЧКВ оказалась неудачной;
- у больных с продолжающимся или повторяющимся ангинозными приступами, если невозможны или противопоказаны ЧКВ и ТЛТ;
- во время хирургического вмешательства в связи с острой митральной регургитацией, разрывом МЖП или другими «механически-



ми» осложнениями ИМ, требующими неотложного хирургического вмешательства;

— у больных с кардиогенным шоком, развившимся в течение 36 часов от начала ангинозного приступа, если операция может быть проведена в ближайшие 18 ч от развития шока, и у них диагностируют поражение ствола ЛКА или эквивалентное. Следует отметить, что в этой группе больных летальность остается высокой (до 30–40 %), но при использовании других методов реваскуляризации она еще почти в 2 раза выше;

— при угрожающих жизни желудочковых аритмиях на фоне стеноза ЛКА  $\geq 50$  % или эквивалентном поражении.

Частота использования этого метода в остром периоде ИМпСТ 3–5 %. Если состояние больного позволяет (например, СН не прогрессирует, а ишемии миокарда удается стабилизировать), предпочтительно операцию АКШ отсрочить. Через 2–3 недели после ИМпСТ риск АКШ примерно такой же, как и в более отдаленном периоде (через 3–6 месяцев).

У больного ИМпСТ и удовлетворительной функцией ЛЖ при повторяющихся ишемических приступах операция АКШ может быть выполнена в ближайшую неделю после ИМ с риском, не превышающим при плановой операции [17, 22, 25].

### 27. Ведение больных после выписки из стационара

У всех больных оправдано агрессивное и широкое воздействие на факторы риска (ФР). Как правило, большая часть неблагоприятных событий возникает в первые месяцы после появления ОКС [27, 28, 29]. Стабилизация клинического состояния больного не означает стабилизации лежащего в основе патологического процесса. Данные о длительности процесса заживления разорвавшейся бляшки неоднозначны. Согласно некоторым исследованиям, несмотря на клиническую стабилизацию на фоне медикаментозного лечения, стеноз, «ответственный» за обострение ИБС, сохраняет выраженную способность к прогрессированию. Повышенное образование тромбина наблюдалось в течение 6 месяцев после проявления НС или ИМ [30]. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов улучшает прогноз у больных, перенесших ИМ, и лечение ими после перенесенного ОКС следует продолжать [27, 28, 29]. Больные должны прекратить курить.

Без промедления нужно начинать гиполлипидемическое лечение статинами, которые существенно снижают смертность и частоту осложнений у больных с высоким и средним уровнем ХС ЛПНП. Применение статинов целесообразно начинать уже в период госпитализации по поводу ОКС, используя в качестве ориентира для выбора дозы уровни липидов в пробах крови, забранных при поступлении. Целевыми уровнями ОХС и ХС ЛПНП должны

быть соответственно 4,5 и 2,0 ммоль/л, однако существует точка зрения, согласно которой следует стремиться к более выраженному снижению ХС ЛПНП [10, 30]. Так как атеросклероз и его осложнения обусловлены многими факторами, то для уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений особое внимание следует уделять воздействию на все модифицируемые ФР и ведению больными здорового образа жизни [27, 28].

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The SHOCK Trial Study Group Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABS-trial design / J. S. Hochman [et al.] // *Am. Heart J.* — 1999. — Vol. 137. — P. 313–321.
2. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial / J. Goy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 18(45). — P. 308–311.
3. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent / L. Ge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95(6). — P. 757–760.
4. Nordmann, A. J. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis / A. J. Nordmann, M. Briel, H. C. Bucher // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2784–2814.
5. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trial / S. R. Mehta [et al.] // *J.A.M.A.* — 2005. — Vol. 293. — P. 2908–2917.
6. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents / G. W. Stone // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 998–1008.
7. Serruys, P. W. Coronary-artery stents / P. W. Serruys, M. J. B. Kutryk, A. T. L. Ong // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 483–495.
8. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis / E. Ferrari [et al.] // *J. Am. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 456–459.
9. Usefulness of tirofiban among patients treated without percutaneous coronary intervention (TIMI high risk patients in PRISM-PLUS) / D. A. Morrow [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 359. — P. 774–776.
10. Рекомендации Европейского Кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств / В. Г. Терентьев. — Киев, 2005. — 84 с.
11. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery / D. M. Bravata [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 703–716.
12. Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal / W. J. Cantor [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* — 2006. — Vol. 69. — P. 73–83.
13. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does Time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients / E. Voersma [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 779–788.
14. Сергеев, Г. А. Интервенционные и хирургические методы лечения больных с острым коронарным синдромом при множественном поражении коронарных артерий / Г. А. Сергеев, Л. Г. Гелис, Ю. П. Островский // *Мед. панорама.* — 2006. — № 11. — С. 17–19.
15. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease / P. W. Serruys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1117–1124.
16. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year result from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration / S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344. — P. 563–570.
17. Long-term potency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of native coronary artery stenosis / A. Berger [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 14. — P. 36–40.
18. Arterial revascularization with the right gastroepiploic artery and internal mammary arteries in 300 patients / J. Grandjean [et al.] // *J. Thor. Cardio. Surg.* — 1994. — Vol. 107. — P. 1309–1316.
19. Stress test criteria used in the conservative arm of the FRISC-II trial underdetects surgical coronary artery disease when

applied to patients in the VAHQWISH trial / A. Goyal [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 1601–1607.

20. Coronary revascularization in diabetic patients - a comparison of the randomized and observation components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) / K. M. Detre [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 633–640.

21. CABRI Trial Participants First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation) // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1179–1184.

22. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study № 385, the Angina With Extremely Serious Operative Evaluation (AWESOME) / D. A. Morrison [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 38. — P. 143–149.

23. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patients-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials / J. Daemen [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 1146–1154.

24. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SOS) / J. Booth [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 381–388.

25. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for

multivessel coronary artery disease-one-year results / W. Hueb [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 1743–1751.

26. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? / M. W. Chu [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78. — P. 1536–1541.

27. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2375–2414.

28. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 898–918.

29. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association / R. H. Eckel [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2943–2946.

30. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1349–1357.

Поступила 06.09.2010

УДК 616.883.34–089.5–073.48

## ПРОВОДНИКОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ (обзор литературы)

С. В. Свистунов, А. М. Юрковский

Гомельская областная клиническая больница  
Гомельский государственный медицинский университет

Осложнения при проведении проводниковой анестезии часто возникают из-за отсутствия необходимого уровня знаний о возможностях ультразвуковой навигации при проведении данной манипуляции. Учитывая дефицит этой информации, проведен анализ публикаций, посвященных методикам проведения проводниковой анестезии плечевого сплетения под ультразвуковым контролем.

Ключевые слова: ультразвуковая навигация, проводниковая анестезия плечевого сплетения.

## ULTRASOUND CONTROL IN BRACHIAL PLEXUS BLOCK ANESTHESIA (literature review)

S. V. Svistunov, A. M. Yurkovskiy

Gomel Regional Clinical Hospital  
Gomel State Medical University

This is a review of the publications devoted to the techniques of brachial plexus nerve block anesthesia conducted under ultrasound control. There is a certain gap in the knowledge about the usage of ultrasound control for this kind of block anesthesia and this often leads to complications invoked after the mentioned manipulation.

Key words: ultrasound guidance, brachial plexus block anesthesia.

### Введение

В последние годы в отечественной и зарубежной анестезиологии отмечается повышенный интерес к использованию методов регионарной анестезии. В настоящее время регионарные блокады при операциях на верхних конечностях составляют 60–80 % от объема всех выполняемых анестезий [1]. Важными пре-

имуществами регионарной анестезии перед методами общей анестезии являются уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома, снижение нейрогуморального ответа организма на операционную травму, уменьшение интраоперационной кровопотери, улучшение микроциркуляции в оперированной

конечности и уменьшение количества легочных осложнений [1].

Предложено несколько способов надключичного доступа, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, но всех их объединяет один и, пожалуй, главный недостаток — отсутствие визуального контроля за продвижением иглы, положение которой при «слепых» методиках сопоставляется исключительно с типичными анатомическими ориентирами или ощущениями прохождения иглы через фасции. Отсюда и риск таких осложнений, как, например, пневмоторакс, возникающий, по данным С. Loubert (2008), в 6,1 % случаев, а также повреждения подключичной артерии, звездчатого нервного узла, диафрагмального нерва, возвратного гортанного нерва [2]. Естественно, это снижает привлекательность регионарной анестезии.

Применение ультразвуковой навигации дало возможность существенно уменьшить частоту и тяжесть осложнений, благодаря возможности осуществлять контроль (в режиме реального времени) за положением не только иглы, но и за распространением анестетика в зоне интереса, причем без потери клинического контакта с пациентом. Более того, в отдельных случаях, например, при переломах или при выраженном болевом синдроме, когда ограничены возможности применения электрического стимулятора периферических нервов, эта методика может оказаться единственным способом верификации нерва и, как следствие, эффективного проведения регионарной анестезии. Столь же незаменимой может оказаться применение ультразвуковой навигации при блокаде периферических нервов как самостоятельного вида обезболивания или как компонента комбинированной анестезии у пациентов пожилого и старческого возраста [3].

Однако при, казалось бы, очевидных плюсах проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем данная методика неоправданно медленно внедряется в широкую клиническую практику, чему в немалой степени способствует недостаточная осведомленность практических врачей о ее возможностях.

### **Цель**

Анализ и систематизация данных о возможностях применения ультразвуковой навигации при проводниковой анестезии плечевого сплетения.

### **Материал исследования**

Изучены материалы по ультразвуковой навигации при проводниковой анестезии плечевого сплетения, опубликованные в следующих изданиях: «Journal Anesthesiology», «Международный медицинский журнал», «Ультразвуковая и функциональная диагностика», «Regional Anesthesia & Pain Medicine», «American Journal of Roentgenology», «British Journal of Anaesthesia», «Anesthesia &

Analgesia», «Revista Brasileira de Anesthesiologia», «Canadian Journal of Anaesthesia», «Scientific World Journal», «Journal Ultrasound in Medicine».

### **Исторические аспекты регионарной анестезии под ультразвуковым контролем**

История регионарной анестезии под ультразвуковым контролем началась в 1978 г., когда Р. La Grange и соавторы впервые сообщили о результатах применения спектрального доплера с целью верификации подключичной артерии и вены при выполнении блокады плечевого сплетения (преимущественно надключичным доступом). Результаты оказались весьма обнадеживающими: в 98 % случаев (n = 61) хирургическая анестезия оказалась адекватной и не требовала применения дополнительных методов обезболивания. Также, что не менее важно, не было отмечено каких-либо осложнений [4]. Несколько позже Н. В. Abramowitz и С. Н. Cohen (1981) сообщили об успешном применении спектрального доплера для идентификации подмышечной артерии, являвшейся важным топографическим ориентиром во время выполнения проводниковой анестезии ветвей плечевого сплетения подмышечным доступом [5].

В 1989 г. Р. L. Ting и V. Sivagnanaratnam впервые применили ультразвуковой метод для определения местоположения наконечника иглы и контроля за распространением анестетика в мягких тканях у десяти пациентов, готовившихся к оперативным вмешательствам на предплечье и кисти. Проведение иглы осуществлялось по стандартной методике, без непосредственного визуального контроля за процессом движения иглы. Тем не менее проводниковая анестезия была успешной во всех случаях, причем без парестезий и повреждений сосудов [6].

В 1994 г. S. Karjal и соавторы опубликовали работу, в которой была проанализирована эффективность блокад плечевого сплетения под ультразвуковым контролем у 40 пациентов. Продвижение иглы под фасцию плечевого сплетения и контроль за распространением анестетика (при надключичном и подмышечном доступе) осуществлялись под постоянным ультразвуковым контролем. Более того, процесс распространения анестетика отслеживался и рентгенологически. Во всех случаях блокада была выполнена без осложнений, т. е. без повреждения нервов, сосудов, плевры. Адекватная анестезия была достигнута почти у всех пациентов, за исключением, пожалуй, двух случаев. При этом авторы отметили преимущество надключичного доступа проведения блокады плечевого сплетения над подмышечным (при подмышечном доступе блокирование n. musculocutaneus было успешным только в 75 % случаев, в то время как при надключичном — в 100 %) [7].

В дальнейшем М. Е. Güzeldemir, В. Üstünsöz (1995) описали случай успешной установки подмышечным доступом (под ультразвуковым контролем) катетера для непрерывной блокады плечевого сплетения, с последующим рентгенологическим подтверждением правильности положения катетера [8].

В 1998 г. D. G. Sheppard и соавторы сопоставляя данные магнитно-резонансной томографии и данные ультразвуковых исследований плечевого сплетения, дали описание ультразвукового паттерна нервных стволов. Кроме того, была определена и роль цветного доплеровского картирования в дифференцировке нервных стволов от сосудов [9].

Все эти работы способствовали не только более широкому применению уже известных к тому времени методик проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем, но и появлению новых способов регионарной анестезии плечевого сплетения под ультразвуковым контролем, например, методики катетеризации фасциального футляра плечевого сплетения [30].

Развитие технологий и появление ультразвуковых сканеров нового поколения дало возможность визуализировать не только сосуды и крупные нервные стволы, но и твердую мозговую оболочку, плевру, периферические нервы и фасции, что, в свою очередь, позволило осуществлять эффективный контроль за продвижением иглы и распространением анестетика в зоне интереса [11, 12, 13, 14, 15].

Улучшение ситуации с визуализацией структур в зоне интереса, хотя и способствовало улучшению техники проведения проводниковой анестезии, однако не решало всех проблем, связанных с выбором наиболее эффективных подходов при блокаде плечевого сплетения. И на данный момент приходится констатировать, что единодушия по данному вопросу все еще нет. Так, по мнению одних авторов, задний межлестничный доступ является наиболее эффективным и безопасным способом проведения блокады плечевого сплетения под ультразвуковым контролем [16], по мнению других — подключичный вертикальный доступ [17]. И те и другие приводят свои аргументы в пользу выбранных ими методик. Так, в работе Н. G. Kılka с соавторами (1995) было отмечено быстрое наступление и продолжительное действие анестезии (при подключичном вертикальном доступе), подтвержденное, кстати, не только анестезиологами, но и пациентами [17]. Этот же подход обеспечил успешное выполнение блокады плечевого сплетения под ультразвуковым контролем и в исследовании С. Ootaki с соавторами (2000), по результатам которого также была отмечена высокая эффективность методики (на уровне 95 %), причем ни в одном

случае не потребовалась общая анестезия [18]. Не менее успешными были результаты у М. Greher с соавторами (2002). Тщательная проработка ультразвуковой анатомии подключичной области позволила им с успехом использовать вертикальный подключичный доступ при блокаде плечевого сплетения. Работа интересна еще и тем, что в ней затрагивался такой аспект, как индивидуальные (связанные с конституцией) особенности пациентов, которые необходимо учитывать при проведении блокады [19].

Что же касается публикаций, посвященных сравнительному анализу эффективности проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем при надключичном и подключичном доступе, то внимания заслуживает работа G. Arcand и соавторов (2005), изучивших и тот и другой подход и отметивших, в общем-то, одинаковую их эффективность, правда, указав при этом, что при подключичном доступе необходимость в дополнительной проводниковой анестезии лучевого нерва возникала чаще [20].

Также можно отметить исследование S. R. Williams и соавторов (2003), сделавших ретроспективный анализ более чем 1000 случаев проводниковых анестезий плечевого сплетения с использованием надключичного доступа и отметивших, что одномоментное применение ультразвуковой навигации уменьшало время, требуемое для выполнения процедуры, в сравнении с методикой, предусматривающей использование только электрического стимулятора периферических нервов [21]. Такой комбинированный подход выглядит вполне оправданным хотя бы в силу наличия различных анатомических вариантов плечевого сплетения, которые вряд ли можно эффективно установить, не используя ультразвуковую навигацию [22, 23].

Таким образом, применение ультразвуковой навигации обеспечивает не только визуализацию самих нервов с прилегающими к ним анатомическими образованиями, но и позволяет контролировать местоположение кончика иглы и распространение анестетика, что в итоге приводит к адекватной анестезии и снижает риск возможных осложнений [3, 13, 21, 24, 25].

Однако неоднозначность данных литературы относительно эффективности известных доступов и техники выполнения блокады плечевого сплетения под ультразвуковым контролем говорит о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса с учетом возможностей новых технологий ультразвуковой визуализации [26], не забывая, впрочем, и о вероятности присутствия у пациентов каких-либо индивидуальных анатомических особенностей плечевого сплетения. И именно в таких случаях применение ультразвуковой навигации повышает уровень безопасности и снижает риск осложнений.

Впрочем и излишняя уверенность в надежности ультразвуковой навигации может индуцировать ложное чувство безопасности. Этим, кстати, и объясняется тот факт, что в ряде публикаций акцентируется внимание на необходимости безукоризненного знания вариантной анатомии и техники проведения проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем, так как, например, «потеря» изображения движущейся иглы (даже при отсутствии отклонений от анатомической «нормы») уже является фактором риска осложнений при проведении проводниковой анестезии [26, 27, 28, 29].

#### Заключение

Выполнение адекватной проводниковой анестезии плечевого сплетения под ультразвуковым контролем является безопасной альтернативой другим методам, но только при должном уровне профессиональной подготовки оператора, гарантирующем безопасность и адекватную проводниковую анестезию в зоне интереса. Лишь в этом случае указанные выше высокоэффективные методики проводниковой анестезии под ультразвуковым контролем будут успешно применяться в широкой клинической практике.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Илюкевич, Г. В. Регионарная анестезия / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий. — Минск: Ковчег, 2006. — 164 с.
2. Loubert, C. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic / C. Loubert // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 108. — P. 759–760.
3. Бубнов, Р. В. Основные принципы проведения регионарной анестезии под ультразвуковым контролем / Р. В. Бубнов, Р. Я. Абдулаев // *Международный медицинский журнал*. — 2010. — № 2. — С. 76–79.
4. La Grange, P. Application of the Doppler ultrasound blood-flow detector in supraclavicular brachial plexus block / P. La Grange, P. A. Foster, L. K. Pretorius // *Br. J. Anaesth.* — 1978. — Vol. 50. — P. 965–697.
5. Abramowitz, H. B. Use of Doppler for difficult axillary block / H. B. Abramowitz, C. H. Cohen // *Anesthesiology*. — 1981. — Vol. 55. — P. 603.
6. Ting, P. L. Ultrasonographic study of the spread of local anesthetic during axillary brachial plexus block / P. L. Ting, V. Sivagnanaratnam // *Br. J. Anaesth.* — 1989. — Vol. 63. — P. 326–329.
7. Ultrasound guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus / S. Kapral [et al.] // *Anesth. Analg.* — 1994. — Vol. 78. — P. 507–513.
8. Güzeldemir, M. E. Ultrasonographic guidance in placing a catheter for continuous axillary brachial plexus block / M. E. Güzeldemir, B. Üstünsöz // *Anesth. Analg.* — 1995. — Vol. 81. — P. 882–891.
9. Sheppard, D. G. Brachial plexus: demonstration at US / D. G. Sheppard, B. I. Revathy, M. J. Fenstermacher // *Radiology*. — 1998. — Vol. 208. — P. 402–406.
10. Yang, W. T. Anatomy of the normal brachial plexus revealed by sonography and the role of sonographic guidance in anesthesia of the brachial plexus / W. T. Yang, P. T. Chui, C. Metreweli // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171. — P. 1631–1636.
11. Helayel, P. E. Bloqueios nervosos guiados por ultra-som / P. E. Helayel, D. B. Conceição, G. R. Oliveira Filho // *Rev. Bras. Anesthesiol.* — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 106–123.
12. Салтыкова, В. Г. Нормальная эхографическая картина периферических нервов / В. Г. Салтыкова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2007. — № 3. — С. 74–81.
13. Салтыкова, В. Г. Блокада плечевого сплетения и его ветвей под ультразвуковым контролем / В. Г. Салтыкова, В. В. Митьков, С. Э. Мустаева // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2010. — № 2. — С. 64–74.
14. Peer, S. High Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System / S. Peer, G. Bodner. — Berlin: Springer, 2008. — 136 p.
15. Marhofer, P. Ultrasound guidance in regional anaesthesia / P. Marhofer, M. Greher, S. Kapral // *Br J Anaesth.* — 2005. — Vol. 94. — P. 7–17.
16. McNaught, A. Posterior interscalene block: an ultrasound-guided case series and overview of history, anatomy and techniques / A. McNaught, P. McHardy, I. T. Awad // *Pain Res Manag.* — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 219–223.
17. Kilka, H. G. Infraclavicular vertical brachial plexus blockade. A new method for anesthesia of the upper extremity. An anatomical and clinical study / H. G. Kilka, P. Geiger, H. H. Merhkens // *Anaesthesist*. — 1995. — Vol. 44. — P. 339–344.
18. Ootaki, C. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block: An alternative technique to anatomical landmark guided approaches / C. Ootaki, H. Hayashi, M. Amano // *Reg Anesth Pain Med.* — 2000. — Vol. 25. — P. 600–604.
19. Ultrasonographic assessment of topographic anatomy in volunteers suggests a modification of the infraclavicular vertical plexus block / M. Greher [et al.] // *Br J Anaesth.* — 2002. — Vol. 88. — P. 632–636.
20. Arcand, G. Ultrasound-guided infraclavicular versus supraclavicular block / G. Arcand // *Anesth. Analg.* — 2005. — Vol. 101. — P. 886–890.
21. Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block / S.R. Williams [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 97. — P. 1518–1523.
22. Chin, K. J. Anomalous brachial plexus anatomy in the supraclavicular region detected by ultrasound / K. J. Chin, A. Niazi, V. W. Chan // *Anesth. Analg.* — 2008. — Vol. 107. — P. 729–731.
23. Orebaugh, S. L. Brachial plexus anatomy: normal and variant / S. L. Orebaugh, B. A. Williams // *Scientific World J.* — 2009. — Vol. 289. — P. 300–312.
24. Peterson, M. K. Ultrasound-guided nerve blocks / M. K. Peterson, F. A. Millar, D. G. Sheppard // *Br. J. Anaesth.* — 2002. — Vol. 88. — P. 621–624.
25. Sandhu, N. S. Feasibility of an infraclavicular block with a reduced volume of lidocaine with sonographic guidance / N. S. Sandhu, C. S. Bahniwal, L. M. Capan // *J. Ultrasound Med.* — 2006. — Vol. 25. — P. 51–56.
26. Schafhalter-Zoppoth, I. Inadvertent femoral nerve impalement and intraneural injection visualized by ultrasound / I. Schafhalter-Zoppoth, I. D. Zeitz, A. T. Gray // *Anesth. Analg.* — 2004. — Vol. 99. — P. 627–628.
27. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic / C. Loubert [et al.] // *Anesthesiology*. — 2008. — Vol. 108. — P. 759–760.
28. Early detection of intravascular injection during ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block / T. R. VadeBoncouer [et al.] // *Reg. Anesth. Pain. Med.* — 2008. — Vol. 33. — P. 278–279.
29. Macfarlane, A. Ultrasound guided supraclavicular block / A. Macfarlane, R. Brull // *J. The New York School of Regional Anesthesia*. — 2009. — Vol. 12. — P. 6–10.

Поступила 15.12.2011

УДК 616-006.446.8-071-08-036

### ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы)

И. Ю. Лендина, В. А. Змачинский, Д. Г. Цвирко, А. Л. Усс

Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск  
Республиканский научно-практический центр  
гематологии и трансфузиологии, г. Минск  
9-я Городская клиническая больница, г. Минск

В статье дается краткий обзор современных тенденций в лечении острого миелоидного лейкоза. Особое внимание уделяется определению факторов риска в дебюте заболевания и проведению риск-адаптированной терапии лейкозов.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, факторы прогноза, высокодозная терапия, молекулярно-генетические маркеры, трансплантация.

**ACUTE MYELOID LEUKEMIA:  
CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT  
(literature review)**

**I. Yu. Lendina, V. A. Zmachinskiy, D. G. Tsvirko, A. L. Uss**

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk  
Republican Research Center for Hematology and Blood Transfusion, Minsk  
Municipal Clinical Hospital No.9, Minsk**

The article gives a brief overview of current trends in the treatment for acute myeloid leukemia. The particular consideration is given to the definition of risk factors in the onset of the disease and of risk-adapted therapy of leukemia.

**Key words:** acute myeloid leukemia, prognosis factors, high dose therapy, molecular genetic markers, transplantation.

**Введение**

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — злокачественное заболевание кроветворной ткани, при котором ранние предшественники гемопоэза прекращают дальнейшую дифференцировку на самых ранних этапах развития. При проведении дифференциального диагноза между ОМЛ и другими злокачественными заболеваниями кроветворной ткани основным критерием является обнаружение более 20 % бластов в костном мозге.

ОМЛ является наиболее распространенным злокачественным миелоидным заболеванием у взрослых. Заболеваемость увеличивается с 3,1 случая на 100 тыс. населения в возрасте 50–54 лет до 23,1 случая среди лиц старше 80 лет. В целом по популяции заболеваемость ОМЛ составляет 3,6 на 100 тыс. населения.

У взрослых пациентов результаты лечения, как правило, анализируются отдельно для группы молодых пациентов (18–60 лет) и пожилых (старше 60 лет). При нынешних стандартных схемах химиотерапии примерно 30–35 % взрослого населения в возрасте до 60 лет живут дольше, чем 5 лет и считаются вылеченными. Несмотря на значительный прогресс, который был достигнут в течение последних трех десятилетий в терапии ОМЛ, две трети молодых людей все еще умирают от этой патологии.

Факторы, влияющие на результаты лечения (выход в ремиссию, общая и безрецидивная выживаемость), могут быть разделены на связанные с клинической характеристикой паци-

ента и общим состоянием его здоровья, и факторы, обусловленные характеристиками опухолевого клона при остром миелоидном лейкозе.

**Факторы, связанные с пациентом**

Увеличение возраста пациента является неблагоприятным фактором [1]. Тем не менее календарный возраст не должен являться поводом для отказа в проведении терапии, так как это не самый важный прогностический фактор летальности, связанной с терапией, или резистентности к проводимому лечению.

Оценка влияния сопутствующих (предшествующих) заболеваний при остром лейкозе остается важным поводом для проведения дополнительных исследований с целью формирования показаний к проведению химиотерапии и обоснованному назначению интенсивных режимов лечения в группе пациентов старше 60 лет.

**Факторы, связанные с особенностями ОМЛ**

Эти факторы включают уровень лейкоцитов на момент постановки диагноза, наличие предшествующего миелодиспластического синдрома, предшествующая цитотоксическая терапия по поводу другого заболевания, цитогенетические и молекулярные изменения в лейкозных клетках, выявляемые при первичной диагностике.

Другие факторы, такие как спленомегалия, повышение уровня ЛДГ, которым пытались придать прогностический эффект в различных исследованиях, имели разный уровень статистической значимости [2].

На сегодняшний день кариотип лейкозных клеток является самым важным прогностическим

фактором ответа на индукционную терапию и величину общей выживаемости [3]. В зависимости от типа цитогенетических нарушений при лечении молодых пациентов выделяются группы благоприятного, промежуточного и высокого риска [2]. Больные с нормальным кариотипом традиционно относятся к группе с промежуточным прогнозом. Однако результаты применения различных лечебных программ показывают, что внутри этой группы существуют прогностически различные под-

группы. Данные о наиболее часто встречаемых нарушениях кариотипа представлены в таблице 1.

Успехи в области молекулярной генетики позволили идентифицировать генные мутации и нарушения регуляции экспрессии генов, особенно в большой и гетерогенной группе пациентов с цитогенетически нормальным острым миелоидным лейкозом (ЦН-ОМЛ) [4]. Прогностически значимыми в группе пациентов с ЦН-ОМЛ оказались мутации в NPM1, СЕВРА, и FLT3 генах, встречаемые самостоятельно или в комбинации.

Таблица 1 — Цитогенетические аномалии при острых миелоидных лейкозах

Кариотип	Вовлекаемый ген	Морфология	Ответ на терапию
t (8;21) (q22;q22)	AML/ETO	M2	Хороший
inv (16) (p13;q22)	СВФб/МУН11	M4e0	Хороший
Нормальный	Несколько	Вариабельна	Промежуточный
-7	Несколько	Вариабельна	Плохой
-5	Несколько	Вариабельна	Плохой
+8	Несколько	Вариабельна	Промежуточно-плохой
11q23	MLL	Вариабельна	Промежуточно-плохой
Различные	Несколько	Вариабельна	Промежуточно-плохой
Множественные комплексные нарушения	Несколько	Вариабельна	Плохой

Внутреннее тандемное удвоение нуклеотидов в ДНК юкстамембранного домена FLT3 (FLT3/ITD — internal tandem duplication) является наиболее частой мутацией у больных ОМЛ, в том числе у пациентов с нормальным кариотипом. Частота FLT3/ITD при ОМЛ, по данным разных исследований, составляет от 13,2 до 32 % у взрослых пациентов [5]. Большинство исследований показало, что случаи ОМЛ с FLT3/ITD имеют плохой прогноз в отношении развития ранних рецидивов заболевания в сравнении с группой без данной мутации [6].

Мутации в гене нуклеофозмина (NPM1) ассоциируются с увеличением частоты полных ремиссий (ПР) и лучшими результатами безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [7]. Нужно отметить, что 40 % пациентов с мутацией NPM1 имеют одновременно FLT3/ITD. Мультицентровые исследования показали, что только изолированная мутация NPM1 имеет статистически значимое влияние на частоту ПР, БРВ и ОВ [8].

Мутация в СЕВРА выявляется в 15 % случаев ЦН-ОМЛ и ассоциируется с увеличением длительности БРВ и ОВ [9].

#### Лечение острого миелоидного лейкоза

Успехи лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) зависят от проведения эффективной терапии индукции для достижения полной ремиссии (ПР) и последующей терапии в период нахождения в ремиссии для предотвращения рецидивов.

#### Индукционная терапия

Современные схемы индукционной терапии стали применяться в конце 60-х годов прошлого века. Тогда впервые была продемон-

стрирована эффективность цитарабина и антрациклинов в лечении ОМЛ при использовании их в монорежиме. Затем был сделан следующий шаг в применении комбинации данных препаратов, что позволило достигать ПР до 50 % у пациентов молодого возраста.

Ряд классических исследовательских работ, проведенных в США Группой по изучению рака и лейкозов Б (Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 25 лет назад, послужил основой для создания схемы терапии ОМЛ, которая стала классической на последующие два десятилетия. Три дня введения антрациклинов (даунорубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> или идарубицин 10–12 мг/м<sup>2</sup>) и семь дней введения цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> непрерывная суточная инфузия) в настоящее время остается стандартом индукционной терапии («3+7»). На основании данных этих тщательно контролируемых исследований было установлено, что «3+7» более эффективен, чем «2+5», даунорубомицин (ДНР) менее токсичен, чем адриамицин и что использование ДНР в дозе менее 45 мг/м<sup>2</sup> значительно ухудшает результаты лечения. Кроме того, не было получено никаких преимуществ от назначения цитарабина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, а не 100 мг/м<sup>2</sup> и добавления 6-тиогуанина в индукционную терапию.

С использованием данной схемы химиотерапии ПР может быть достигнута у 60–80 % молодых взрослых и от 40 до 60 % пациентов пожилого возраста. Ни одна другая схема не показала убедительного преимущества перед использованием протокола «3+7» [10].

При проведении рандомизированных исследований, в которых сравнивалось использо-

вание в индукции ДНР в дозе 45–60 мг/м<sup>2</sup> с другими антрациклинами, такими как идарубин, аклорубин или митоксантрон, не было показано преимуществ данных препаратов в плане увеличения длительности общей выживаемости (ОВ) в сравнении с использованием ДНР в эквивалентной дозе [11].

В ряде крупных исследований, таких как CALGB 9621 и French ALFA 9000 study, было продемонстрировано, что эскалация дозы ДНР до 80–90 мг/м<sup>2</sup> безопасна для пациентов. В перспективном исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) проводилось сравнение использования в индукции двух дозировок ДНР: 45 и 90 мг/м<sup>2</sup> у пациентов до 60 лет с впервые выявленным ОМЛ. Получившие ДНР в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> имели статистически более значимые результаты выхода в ПР: 72 против 57 % в группе пациентов, получавших 45 мг/м<sup>2</sup> (P = 0,004). Важно и то, что ОВ была также значительно лучше у пациентов, пролеченных более высокой дозой ДНР, особенно в случаях благоприятного и промежуточного риска, по данным цитогенетики [12].

Основываясь на предыдущем опыте и результатах последних рандомизированных исследований, можно с уверенностью говорить, что доза ДНР 45 мг/м<sup>2</sup> больше не является стандартом терапии ОМЛ. При проведении индукционной терапии ОМЛ доза ДНР должна быть 60–90 мг/м<sup>2</sup>, определение оптимальной дозировки ДНР требует проведения дальнейших исследований.

Использование высоких доз цитарабина (HiDAC) в комбинации с ДНР в индукции изучалось в перспективных рандомизированных исследованиях Southwest Oncology Group (SWOG): цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1–6 дни; а также Australian Leukemia Study Group (ALSG): цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> в 1, 3, 5 и 7 дни [13]. Ни одно из указанных исследований не продемонстрировало улучшения результатов выхода в ПР, но все сопровождалось повышением токсичности химиотерапии. На сегодняшний день включение в индукцию высоких доз цитарабина не может быть рекомендовано, за исключением проведения терапии в рамках клинических исследований.

Попытки увеличить частоту выхода в ПР путем добавления в схему «3+7» различных цитостатических препаратов (тиогуанин, этопозид, флударабин и др.) или модуляторов множественной лекарственной устойчивости в большинстве случаев были безуспешны [14].

#### **Постиндукционная терапия**

Несмотря на неплохие результаты выхода в ремиссию пациентов с ОМЛ, ОВ в этой группе остается на неудовлетворительном уровне даже в группе благоприятного цитогенетического прогноза [15]. Необходимость проведения постремиссионной терапии, после проведения индук-

ции, была показана в историческом исследовании ECOG в 1983 г., когда одним из рукавов рандомизации было только наблюдение за пациентом [16]. Безусловно, такое исследование не могло бы быть выполнено сегодня, но в 1983 г. оно соответствовало этическим нормам. Важно, что Национальный Институт Рака (NCI) в США остановил проведение данного протокола, когда стало ясно, что практически все пациенты, находящиеся в плече только наблюдения, рецидивировали в период до 18 месяцев от момента выхода в ремиссию.

Если режимы индукционной терапии на сегодняшний день, как правило, одинаковы для всех пациентов, то варианты терапии в постиндукционном периоде отличаются большей широтой, и окончательный выбор определяется наличием факторов риска при постановке диагноза и в период проведения индукции.

#### **Высокие дозы цитарабина**

В классическом исследовании, проведенном CALGB, было продемонстрировано преимущество проведения 4 курсов HiDAC (3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) перед использованием 4 курсов с использованием средних доз цитарабина (400 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии 1–5 дни) и стандартной дозы цитарабина (100 мг/м<sup>2</sup> непрерывной инфузии 1–7 дни) [17]. Эффект проведения консолидации с применением HiDAC оказался значимым только для пациентов с благоприятными цитогенетическими аномалиями и пациентов с ЦН – ОМЛ, у больных с другими вариантами цитогенетических поломок эффект не такой выраженный [18]. Остаются открытыми вопросы, касающиеся количества циклов HiDAC, подбора оптимальной дозы и графика введения. Не изучены вопросы комбинированного применения HiDAC с другими цитостатическими препаратами. Важные результаты были получены в исследовании Финской группы по изучению лейкозов (Finnish Leukemia Group). После проведения консолидации двумя курсами HiDAC выполнялась рандомизация, при которой одна группа пациентов с ОМЛ подвергалась только наблюдению, а во второй проводилось еще 4 курса HiDAC. Разницы в длительности ОВ в обеих группах не было получено [19].

Таким образом, нужно отметить, что для молодых взрослых проведение в период консолидации хотя бы одного курса интенсивной терапии является обязательным при лечении ОМЛ.

#### **Поддерживающая терапия в ремиссии**

В отличие от ОЛЛ роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ (за исключением ОПЛ) не определена. ОМЛ является курабельным заболеванием без проведения поддерживающей терапии, и в большинстве гематологических центров данный вид терапии не являет-



ся стандартом лечения ОМЛ в период ремиссии, особенно у молодых пациентов.

Вопросы поддерживающей терапии наиболее актуальны для пожилых пациентов с ОМЛ. В исследовании, проведенном Европейской ассоциацией по исследованию и лечению рака (EORTC), продемонстрировано увеличение периода безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании малых доз цитарабина, хотя ОВ значительно не изменилась [20].

Несколько стратегий были предложены в качестве поддерживающей терапии помимо химиотерапии низкими дозами цитарабина, иммунонаправленная терапия теоретически могла бы быть эффективной. Однако до настоящего времени было пять крупных рандомизированных исследований интерлейкина-2 (ИЛ-2) в качестве поддерживающей терапии; к сожалению, ни одно из них не продемонстрировало явного преимущества для ИЛ-2.

#### **Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Ауто-ТГСК)**

Ауто-ТГСК может быть альтернативой терапии в период ремиссии у больных с благоприятным и промежуточным цитогенетическим прогнозом [21]. Результаты, полученные при проведении ауто-ТГСК при ОМЛ, не хуже, чем при использовании химиотерапии в период постремиссионной терапии. На сегодняшний день не получено данных об улучшении ОВ и БРВ у данной категории пациентов. Ауто-ТГСК может сказаться на улучшении результатов лечения только в определенных группах пациентов с ОМЛ [22].

#### **Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК)**

Алло-ТГСК в качестве постремиссионной терапии ассоциируется с наименьшим количеством рецидивов. Такое преимущество перед другими вариантами терапии в ремиссии обусловлено как высокодозной химиотерапией, которая используется в стандартных режимах кондиционирования, так и потенциальным эффектом трансплантат против опухоли (ТПО) [23]. Однако преимущества использования алло-ТГСК ограничены высокой частотой трансплантат-ассоциированной летальности. Метаанализ клинических исследований, в которых проводилось сравнение использования алло-ТГСК с другими методами терапии в постремиссионный период, показали статистически значимое удлинение ОВ в группе пациентов, пролеченных с использованием алло-ТГСК, при ОМЛ промежуточного и высокого риска [24]. Для принятия решения о проведении алло-ТГСК необходимо принимать во внимание как факторы риска, определяемые при постановке диагноза, так и ответ на проведение индукционного курса терапии, а именно — достижение ПР. Проведение алло-ТГСК рекомендовано при неблагоприятном

цитогенетическом риске ОМЛ, а также пациентам с промежуточным цитогенетическим риском, за исключением группы пациентов NPM1+/FLT3-ITD-мутациями. Пациенты с благоприятными цитогенетическими поломками не должны рассматриваться как кандидаты для алло-ТГСК в первой ПР, за исключением случаев мутаций в регионе c-kit. В группу высокого риска относятся пациенты, которые не достигли ремиссии после проведения одного или двух курсов индукции, указанные пациенты также нуждаются в проведении алло-ТГСК после достижения ремиссии с использованием альтернативных протоколов терапии [25].

Для принятия решения о проведении типа консолидационной терапии необходимо в первую очередь принимать факторы прогноза, прежде всего, цитогенетические и молекулярно-генетические особенности острого лейкоза.

#### **Риск-адаптированная терапия острого миелоидного лейкоза**

Для назначения терапии в постремиссионный период необходимо принимать во внимание факторы риска, выявленные при постановке диагноза.

##### **ОМЛ с факторами благоприятного прогноза**

Консолидационная терапия повторяющимся курсами HiDAC (цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) является терапией выбора у пациентов молодого возраста в группе хорошего цитогенетического прогноза, а также в случаях обнаружения мутаций NPM1+/FLT3-ITD или СЕВРА [26].

Германо-Австралийская группа по изучению ОМЛ (AMLSG) продемонстрировала, что у пациентов с благоприятным цитогенетическим прогнозом использование алло-ТГСК в период ремиссии не улучшает результаты ОВ и БРВ [27].

##### **ОМЛ с факторами промежуточного риска**

Для пациентов группы промежуточного риска использование повторяющихся курсов HiDAC (цитарабин 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 1, 3 и 5 дни) является методом, применяемым в большинстве клинических исследований, но результаты лечения остаются неудовлетворительными. Лечение пациентов с применением алло-ТГСК является обоснованным выбором для пациентов ЦН-ОМЛ и неблагоприятным молекулярно-генетическим прогнозом [28].

##### **ОМЛ с факторами неблагоприятного риска**

Пациенты с ОМЛ неблагоприятного цитогенетического и молекулярно-генетического риска не могут быть вылечены с использованием обычной консолидационной терапии [29]. Исследование, проведенное в США US Intergroup Study, продемонстрировало значительное улучшение выживаемости в группе ОМЛ неблагоприятного прогноза, пролеченных с использованием алло-ТГСК: 44 против 15 % у пациентов, которым был проведен один консолидационный курс HiDAC. Результаты лечения пациентов с ОМЛ неблаго-

приятного прогноза с использованием полностью совместимой неродственной алло-ТГСК соответствуют полностью совместимой родственной алло-ТГСК. Принимая во внимание неудовлетворительные результаты лечения пациентов с ОМЛ неблагоприятного прогноза с использованием стандартной консолидационной терапии, родственная или неродственная алло-ТГСК в первой ПР является терапией выбора в этой группе.

#### Заключение

Доза ДНР 45 мг/м<sup>2</sup> больше не является стандартом терапии ОМЛ. При проведении индукционной терапии ОМЛ доза ДНР должна быть 60–90 мг/м<sup>2</sup>, определение оптимальной дозировки ДНР требует проведения дальнейших исследований.

Варианты терапии в постиндукционном периоде отличаются большой широтой, и окончательный выбор определяется наличием факторов риска при постановке диагноза и в период проведения индукции.

Проведение в период консолидации хотя бы одного курса интенсивной терапии является обязательным при лечении ОМЛ.

В отличие от ОЛЛ роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ (за исключением ОПЛ) не определена. Вопросы поддерживающей терапии наиболее актуальны для пожилых пациентов с ОМЛ.

Для назначения терапии в постремиссионный период необходимо принимать во внимание факторы риска, выявляемые при постановке диагноза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Age and acute myeloid leukemia / F. R. Appelbaum [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, № 9. — P. 3481–3485.
- The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML, 10 trial. / D. Grimwade [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, № 7. — P. 2322–2333.
- Mro'zek, K. Cytogenetics in acute leukaemia / K. Mro'zek, N. A. Heerema, C. D. Bloomfield // *Blood Rev.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 115–136.
- Mro'zek, K. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances / K. Mro'zek, H. Do'hner, C. D. Bloomfield // *Curr Opin Hematol.* — 2007. — Vol. 14, № 2. — P. 106–114.
- Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16–60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a Study of the AML Study Group Ulm / S. Frohling [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 4372–4380.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations / H. Do'hner [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3740–3746.
- Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis / C. Thiede [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 4326–4335.
- Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA) / C. Preudhomme [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 8. — P. 2717–2723.
- Wenberg, L. B. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukaemia / L. B. Wenberg, J. D. Griffin, M. S. Tallman // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2003. — P. 82–101.
- Aphase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study / W. R. Vogler [et al.] // *J. Clin Oncol.* — 1992. — Vol. 10, № 7. — P. 1103–1111.
- Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia / H. F. [et al.] // *Fernandez N Engl J Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1249–1259.
- A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study / J. K. Weick [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88, № 8. — P. 2841–2851.
- Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) / I. M. Hann [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89, № 7. — P. 2311–2318.
- The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations / F. R. Appelbaum [et al.] // *Br J Haematol.* — 2006. — Vol. 135. — P. 165–173.
- Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukaemia / P. A. Cassileth [et al.] // *Blood*. — 1992. — Vol. 79. — P. 1924–1930.
- Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia / R. J. Mayer [et al.] // *N Engl J Med.* — 1994. — Vol. 331, № 14. — P. 896–903.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.
- Comparison between four and eight cycles of intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukemia: a randomized trial of the Finnish Leukemia Group / E. Elonen [et al.] // *Leukemia.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1041–1048.
- Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy — the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group / B. Lowenberg [et al.] // *J Clin Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 872–881.
- Risk adapted post-remission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German Multicenter AML HD93 treatment trial / R. F. Schlenk [et al.] // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17, № 8. — P. 1521–1528.
- Long-term disease-free survivors with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study / S. P. Whitman [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 12. — P. 5164–5167.
- Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation / M. M. Horowitz [et al.] // *Blood*. — 1990. — Vol. 75, № 3. — P. 555–562.
- Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? / J. J. Cornelissen [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 9. — P. 3658–3666.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1909–1918.
- Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16) (p13q22) or t(16;16) (p13;q22): results from CALGB 8461 / J. C. Byrd [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 6. — P. 1087–1094.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials / J. Koreth [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 22. — P. 2349–2361.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.

Поступила 21.02.2011

УДК 616.155.392-021.3]-037-08

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ****Н. Н. Климкович****Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Статья посвящена миелодиспластическим синдромам (МДС) — группе клональных заболеваний костного мозга, в основе которых лежит патология гемопоэтических стволовых клеток, приводящая к нарушению пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников с изменением их морфологических и функциональных свойств. Описано развитие систематизации МДС по вариантам, в частности, новая классификация ВОЗ (2008). Проведена оценка используемых прогностических параметров и систем. Представлены современные взгляды на лечение МДС с учетом индивидуализации терапии на основании факторов прогноза. Дана характеристика новых лекарственных средств и анализ результатов применения стандартных терапевтических схем в различных режимах и комбинациях.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, классификация, прогноз, терапия.

**MODERN PRINCIPLES OF CLASSIFICATION, PROGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY MYELODYSPLASTIC SYNDROMES****N. N. Klimkovich****Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

Article is devoted myelodysplastic syndromes (MDS). It is group malignant diseases of a bone marrow in which basis the pathology haemopoetic stem cells, leading to infringement proliferations and differentiations of haemopoetic cells — predecessors with their change morphological and functional properties. Development of ordering MDS by variants, in particular, new classification the WHO (2008) is described. The estimation prognostic parameters and systems is spent. Modern sights at treatment MDS with the account are presented an individualization of therapy on the basis of prognostic factors. The characteristic of new medical products and the analysis of results of application of standard therapeutic schemes in various modes and combinations is given.

Key words: myelodysplastic syndromes, classification, prognosis, treatment.

Миелодиспластические синдромы (МДС) охватывают гетерогенную группу клональных заболеваний костного мозга, в основе которых лежит патология гемопоэтических стволовых клеток, приводящая к нарушению пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников с изменением их морфологических и функциональных свойств. МДС характеризуются неэффективным диспластическим гемопоэзом с периферической цитопенией и высоким риском трансформации в острый лейкоз. Клинико-лабораторная манифестация, течение и прогноз этого заболевания весьма разнородны, что обуславливает отсутствие возможности предугадать темп и направление развития МДС, а следовательно, определиться с терапевтической тактикой.

Существование значительных различий в течении МДС привело к необходимости систематизации, целью которой явилось выделение вариантов МДС. Согласно первой классификации, разработанной Франко-американско-британской (FAB) рабочей группой в 1982 г., МДС был представлен пятью вариантами, основанными на клинических и морфологических особенностях заболевания: рефрактерная анемия (RA), RA с кольцевыми сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RA с избытком бластов и трансформацией в

лейкоз (RAEBt) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). Основными диагностическими критериями дифференцировки вариантов МДС по FAB-классификации служат количество бластных клеток в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК), наличие кольцевых сидеробластов и палочки Ауэра. Морфологические особенности, определяющие МДС в этой системе, включают дисгранулопоэз, дизэритропоэз, дисмегакариоцитопоэз с различным уровнем бластов в ПК и КМ и являются универсальными прогностическими критериями [1]. Другие особенности, такие как кольцевые сидеробласты, палочки Ауэра и моноцитоз являются вспомогательными критериями для дифференцировки вариантов. Необходимые для диагностики цитогенетические и иммунофенотипические критерии в эту классификацию МДС включены не были. FAB-классификация МДС широко использовалась в течение 15 лет, так как в период введения в 1982 г. ее клиническая уместность была продемонстрирована многочисленными исследованиями. Некоторые авторы пользуются FAB-классификацией МДС до сегодняшнего дня. Однако с развитием патогенетических представлений о МДС и диагностических возможностей были отмечены ограничения этой систематиза-

ции. Например, пациентов с дисгемопэтической костным мозгом, мультипроисхождением цитопении и количеством бластов в КМ менее чем 5 % не в состоянии было отнести к какой-либо категории согласно FAB-классификации. Кроме того, FAB-систематизация МДС несет весьма приблизительную прогностическую функцию, которая, главным образом, находится в зависимости от уровня бластов и присутствия палочки Ауэра, но не цитогенетического анализа, хотя на сегодняшний день хромосомные аномалии при МДС рассматриваются как наиболее важный фактор, непосредственно связанный с онкогенезом и прогнозом [2, 3]. Наконец, детский МДС и вторичный МДС имеет определенные характеристики, которые четко не определены FAB-классификацией. Поэтому с течением времени возникла необходимость совершенствования системы классификации МДС. В 1998 г. группа изучения морфологии, иммунологии, цитогенетики (MIC) предложила рабочую классификацию для первичного и вторичного МДС и представила цитогенетический анализ диагностики данного заболевания. Дальнейшее развитие систематизации МДС нашло отражение в проекте классификации МДС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая методологически отличается от FAB-классификации. В 2001 г. ВОЗ предложила новые схемы классификации опухолей гематопэтической и лимфоидной тканей, где отдельно выделена классификация МДС [4]. Эта систематизация МДС у взрослых пациентов сохраняет некоторые элементы FAB-классификации и расширяет категории вариантов МДС. В основу ВОЗ-классификации МДС 2001 г. положены данные, накопленные за прошлые два десятилетия. Во-первых, цитогенетический анализ идентифицирован как важная и независимая методика в диагностической и прогностической оценке МДС. Во-вторых, определенные варианты МДС повторно клас-

сифицировались, чтобы лучше отразить их характеристики: CMML и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML) классифицированы как часть миелодиспластических / миелопролиферативных синдромов, в то время как рефрактерная цитопения с множественной дисплазией (RCMD), неклассифицированный МДС (u-MDS) и 5q-синдром были представлены как отдельные варианты МДС. RAEBt согласно этой классификации рассматривается как лейкоз, а не как вариант МДС, потому что его лечение и прогноз подобны таковым при остром миелобластном лейкозе. По клиническим и эпидемиологическим особенностям синдром моносомии 7 и JMML разделены, однако на этот счет существуют противоречивые мнения. Ряд исследователей не выделяет синдром моносомии 7 как независимый синдром, а предполагает его включение в JMML или любой вариант МДС согласно критериям классификации.

Поскольку с течением времени появлялись все новые данные в области морфологии, цитологии, иммунологии, цитогенетики, происходило и дальнейшее совершенствование классификации МДС, учитывая определенный прогресс в изучении патофизиологии, в диагностике и лечении этого заболевания. Согласно последней из предложенных систем классификаций МДС (ВОЗ, 2008), выделение вариантов основано на накопленных в мире данных о течении заболевания и улучшении понимания патогенетических процессов, лежащих в основе МДС. Современная классификация МДС (ВОЗ, 2008) позволяет более четко выделить гомогенные подгруппы больных и имеет большую прогностическую значимость [5]. Она основывается на определении процентного содержания бластов в КМ и ПК, типа и степени диспластических изменений в клетках эритробластического, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда, данных кариотипирования и молекулярно-генетического анализа (таблица 1).

Таблица 1 — Классификация миелодиспластических синдромов (ВОЗ, 2008)

Вариант МДС	ПК	КМ
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD) Рефрактерная анемия (RA) Рефрактерная нейтропения (RN) Рефрактерная тромбоцитопения (RT)	Однолинейная цитопения или бицитопения Бластные клетки до 1 %	Однолинейная дисплазия: ≥ 10 % клеток одной из миелоидных линий < 5 % бластов < 15 % эритроидных предшественников являются кольцевыми сидеробластами
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (RARS)	Анемия Бласты отсутствуют	≥ 15 % эритроидных клеток являются кольцевыми сидеробластами Дисплазия только клеток эритроидного ряда < 5 % бластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (RCMD)	Моно-, би- или панцитопения Бластные клетки до 1 % Палочки Ауэра отсутствуют < 1×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	Дисплазия в ≥ 10 % клеток двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и (или) эритроидные предшественники и (или) мегакарициты) < 5 % бластов

		Отсутствие палочек Ауэра ± 15 % кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (РАЕВ-1)	Моно-, би- или панцитопения < 5 % бластов Палочки Ауэра отсутствуют < 1×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 5–9 % бластов Отсутствие палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (РАЕВ-2)	Моно-, би- или панцитопения 5–19 % бластов Палочки Ауэра ± < 1×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 10–19 % бластов Палочки Ауэра ±

Окончание таблицы 1

Вариант МДС	ПК	КМ
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (MDS-u)	Цитопении Бластные клетки до 1%	Дисплазия в < 10 % клеток одной или более линий миелопоэза при наличии цитогенетической аномалии, считающейся предполагаемым доказательством для установления диагноза МДС* < 5% бластов
МДС, ассоциированный с изолированной del (5q)	Анемия Количество тромбоцитов обычно в норме или повышено Бластные клетки до 1%	Нормальное или увеличенное количество мегакариоцитов с гиподольчатыми ядрами < 5 % бластов Отсутствие палочек Ауэра Изолированная цитогенетическая аномалия del(5q)
МДС детского возраста (рефрактерная цитопения детского возраста)	Персистирующая моно-, би- или панцитопения < 2 % бластов	Дисплазия двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и(или) эритроидные предшественники и(или) мегакариоциты) < 5% бластов Цитогенетические аномалии*

Примечание. \* Хромосомные аномалии, которые рассматривают как предполагаемое свидетельство наличия МДС при стойкой цитопении неопределенного происхождения и при отсутствии абсолютных морфологических критериев МДС:

- 1) несбалансированные аномалии: 7 или del (7q); 5 или del (5q); I (17q) или t (17p); 13 или del (13q); del (11q); del (12p) или t (12p); del (9q); idic (X) (q13);
- 2) сбалансированные аномалии: t (11;16) (q23; p13.3); t (3;21) (q26.2; q22.1); t (1;3) (p36.3; q21.1); t (2; 11) (p21; q23); inv (3) (q21; q26.2); t (6; 9) (p23; q34);
- 3) сложный кариотип (3 или более хромосомных аномалий) с вовлечением вышеупомянутых нарушений.

Прогноз при всех вариантах МДС до настоящего времени остается весьма неблагоприятным. У пациентов с РАЕВ трансформация в острый лейкоз наблюдается в среднем в течение 12–15 месяцев. Варианты RA и RARS протекают более стабильно. В прогнозе заболевания кроме количества бластов важен и ряд других клинико-лабораторных параметров. К ним относятся возраст, выраженность цитопении и количество заинтересованных ростков гемопоэза, степень выраженности дисплазии КМ, гистологическое доказательство атипичной локализации незрелых клеток-предшественников гемопоэза, хромосомные аномалии, нарушение клоналитета и др. Однако ма-

нипулирование только морфологическими и количественными показателями ПК и КМ значительно снижает прогностический потенциал как FAB-, так и ВОЗ-классификации [6]. За последние 15 лет было предложено много новых диагностических и прогностических числовых систем для МДС, поскольку достигнут определенный прогресс в методологии и понимании этого заболевания. Среди предложенных систем на сегодняшний день приоритет отдан Международной Числовой Системе Прогноза (IPSS — International Prognosis Scoring System), которая была создана в 1997 г. на основе глобального анализа 816 пациентов с МДС (таблицы 2, 3) [7].

Таблица 2 — Международная числовая система прогноза (IPSS) МДС

Факторы риска	Количество баллов			
	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥ 2,5
Количество бластов КМ, %	< 5	5–10	11–20	21–30
Кариотип	Нормальный	Нормальный кариотип или изолированные	Комплексное нарушение кариотипа (> 3 аномалий)	Все другие аномалии

		нарушения Y-, 5q-, 20q- или аномалии хромосомы 7	
Количество ростков гемопоэза в цитопении*	0	1	2
			3

*Примечание.* \* Характеристика цитопении ростков гемопоэза: концентрация гемоглобина менее 100 г/л; абсолютное число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9$ /л; количество тромбоцитов ПК  $< 100 \times 10^9$ /л.

Таблица 3 — Характеристика категорий риска согласно IPSS МДС

Категория риска	Количество баллов	Медиана выживаемости, годы	Трансформация в ОМЛ, годы
Низкая	0	5,7	9,4
Промежуточная – 1	0,5–1,0	3,5	3,3
Промежуточная – 2	1, 5–2,0	1,2	1,1
Высокая	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Наиболее важными прогностическими факторами, согласно IPSS, являются количество бластов в КМ, цитогенетические аномалии и количество гемопоэза в цитопении линий. Хотя IPSS за время существования доказала свою прогностическую ценность, были выявлены и ограничения этой системы. Действительно, некоторые исследователи нашли, что IPSS имеет невысокую достоверность предсказания прогноза, например, для пациентов с вариантом RA. Кроме того, в IPSS не описан прогноз заболевания для детей. Использование изменений кариотипа в прогностической шкале IPSS ограничено тем, что повреждения хромосом обнаруживаются не более чем у половины больных МДС и прогностическая ценность большинства цитогенетических aberrаций остается неизвестной [8, 9]. В настоящее время перспективными маркерами риска являются молекулярные факторы, инициирующие процесс трансформации клеток при МДС в лейкозные клетки [2, 10]. Кроме того, использование молекулярных маркеров в качестве прогностических и диагностических факторов позволит разделить пациентов на группы, требующие терапии различной интенсивности, поскольку современное интен-

сивное лечение гемобластозов нередко проводится на грани возможностей организма больного перенести его.

Терапевтические подходы при МДС определяются формой заболевания, а также общеизвестными принципами симптоматического, supportive и этиопатогенетического лечения. При этом следует подчеркнуть, что лечение больных с МДС должно быть индивидуальным и обоснованным как медицински, так и этически. Агрессивность лечения должна быть пропорциональна агрессивности заболевания с учетом прогностических факторов и сопутствующих заболеваний. Потенциальные терапевтические возможности для МДС оцениваются в результате клинических испытаний, но на сегодняшний день большинство из них показали умеренную эффективность. Согласно разработкам Международной рабочей группы по изучению МДС, современные критерии терапевтического ответа при МДС должны быть ориентированы на четыре аспекта: изменение течения болезни (торможение прогрессирования), цитогенетический ответ, гематологический ответ, качество жизни (таблица 4) [3].

Таблица 4 — Критерии клинико-гематологического ответа при лечении первичных МДС

Категории	Критерии
Полная ремиссия	В КМ $\leq 5$ % бластов, нормальное созревание всех клеточных линий, возможно наличие морфологических признаков дисплазии В ПК: Hb $\geq 110$ г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, нет бластных клеток
Частичная ремиссия	Критерии полной ремиссии, при этом количество бластных клеток в КМ $> 5$ %, но уменьшено на $\geq 50$ % относительно первоначального значения Клеточность и морфология значения не имеют
Стабилизация	Отсутствие клинических и лабораторных признаков прогрессирования в течение $\geq 8$ недель
Прогрессирование заболевания	Увеличение количества бластных клеток в КМ на $\geq 50$ % и любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50$ % от максимально достигнутого во время лечения количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb на $\geq 20$ г/л или наличие трансфузионной зависимости
Отсутствие ответа на лечение	Летальный исход во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся углублением цитопении, увеличением процента бластных клеток в КМ, трансформацией в более неблагоприятный вариант МДС или острый лейкоз
Рецидив после полной или частичной ремиссии	Любой признак из следующих: повышение количества бластных клеток в КМ на $\geq 50$ % от минимального во время ремиссии, уменьшение абсолютного числа гранулоцитов, тромбоцитов, снижение концентрации Hb на $\geq 15$ г/л или появление трансфузионной зависимости
Цитогенетический ответ	Полный: отсутствие обнаруживаемых ранее и новых хромосомных аномалий Частичный: сокращение количества клеток, имеющих хромосомные

	аномалии на $\geq 50\%$
Гематологический ответ (длительность должна быть не менее 8 недель)	Эритроциты (начальная концентрация Hb $< 110$ г/л): повышение Hb на $\geq 15$ г/л и сокращение числа трансфузий эритроцитов до 4 за 8 недель по сравнению с дотерапевтическим периодом или только сокращение гемотрансфузионной зависимости при начальных значениях Hb $\leq 90$ г/л. Тромбоциты (начальное количество $< 100 \times 10^9$ /л): абсолютный прирост числа тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л при начальном значении $> 20 \times 10^9$ /л, а также увеличение количества тромбоцитов на 100 % или $\geq 20 \times 10^9$ /л при начальном значении $< 20 \times 10^9$ /л. Гранулоциты (начальное количество $< 1,0 \times 10^9$ /л): прирост на 100 % и абсолютное количество $\geq 0,5 \times 10^9$ /л
Гематологическое прогрессирование или рецидив	Любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50\%$ от максимального уровня, достигнутого в результате терапии, количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb $\geq 15$ г/л или усугубление трансфузионной зависимости

В настоящее время имеется большое количество терапевтических подходов, предложенных для лечения больных МДС. Часть из них (сопроводительная терапия, химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток, иммуносупрессивная терапия, индукторы дифференцировки) являются условно стандартными. Однако редкость и гетерогенная природа МДС, включающая в себя синдромы, имеющие особенности клинической презентации и течения, обуславливают сложности диагностики и выбора рациональной тактики терапии, до настоящего времени диагноз МДС у большинства больных ассоциирован с невозможностью достижения успеха при применении стандартных методов противоопухолевой химиотерапии. Независимо от состава и интенсивности используемых режимов вероятность полного излечения МДС с помощью стандартной химиотерапии минимальна. Единственным реально эффективным методом лечения МДС в настоящее время является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Однако и в отношении этого вида терапии существует много открытых вопросов, включая определение оптимальных сроков проведения и выбор эффективных режимов кондиционирования. Поэтому основным видом лечения больных МДС является терапия низкой интенсивности, что обусловлено, в частности, преимущественным поражением лиц пожилого возраста [11]. Принцип действия терапии низкой интенсивности основан на коррекции биологических процессов, которые принимают участие в формировании патологического кроветворения. В то же время назначение иммуносупрессивных, антицитокиновых препаратов, ростовых факторов и ингибиторов ангиогенеза должно быть обоснованным. Это связано с отсроченным развитием ответа, частыми токсическими осложнениями и высокой стоимостью лечения [12].

В схемах химиотерапии низкой интенсивности наиболее часто используются курсы малых доз цитозара, что связано с возможностью его проведения в амбулаторных условиях, относительно неплохой субъективной переносимостью и возможностью быстрого достижения

гематологического ответа без глубокой миелодепрессии. При прогрессировании МДС у взрослых пациентов применяется метод интенсивной полихимиотерапии, показаниями к которому являются тяжелая панцитопения с увеличенным количеством бластов в КМ, трансформация в острый лейкоз и невозможность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В большинстве протоколов интенсивной химиотерапии МДС используются комбинации различных доз цитозара с антрациклинами, флударабином, этопозидом, топотеканом и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) [11]. Данные программы позволяют достигать полных ремиссий у 50–60 % взрослых больных, однако вследствие высокой частоты рецидивов отдаленные результаты интенсивной полихимиотерапии при МДС остаются неудовлетворительными [13].

Иммуносупрессивная терапия используется преимущественно при гипопластических вариантах МДС или при вариантах без повышения количества бластных клеток в КМ и рассматривается как входящая в число наиболее перспективных методов лечения МДС низкого и промежуточного риска с трансфузионной зависимостью [14].

Из гемопоэтических цитокинов к настоящему времени наиболее полные данные получены по безопасности и эффективности использования рекомбинантных G-CSF и эритропоэтина (ЕРО). Предварительные результаты лечения больных МДС другими цитокинами (IL-11, IL-3, IL-2, INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$ ) были получены преимущественно в пилотных исследованиях. По данным литературных источников, общий ответ на монотерапию стандартными дозами ЕРО у больных МДС составляет от 16 до 36 % в зависимости от базового уровня ЕРО, а монотерапия G-CSF не имеет достоверного влияния на выживаемость и частоту инфекционных эпизодов [11, 15, 16]. При этом применение высоких доз ЕРО (60000–80000 МЕ еженедельно) обеспечивает терапевтический ответ у 64,5 % пациентов с МДС, а сочетание ЕРО с G-CSF в 28,8 % эффективно повышает число нейтрофилов [17].

Разработка терапии индукторами дифференцировки при МДС базируется на данных *in vitro* о возможности индукции дифференцировки и созревания клоногенных предшественников в зрелые клетки крови под действием различных агентов. Эффективность производных витамина D<sub>3</sub> при МДС сомнительна, отмечаются лишь транзиторные повышения уровня нейтрофилов и тромбоцитов. Определенные перспективы связаны с синтезом новых аналогов витамина D<sub>3</sub>, с более высокой противоопухолевой активностью и низкой способностью индуцировать гиперкальцемию, в частности, Gemini-19-пог D<sub>3</sub>, который подавляет пролиферацию различных миелоидных опухолевых линий, активно индуцирует дифференцировку и апоптоз, вызывает экспрессию антионкогенов p27kip1 и PTEN [18].

В результате совершенствования представлений о природе, вариантах и генезе прогрессирования МДС на сегодняшний день предложен широкий спектр альтернативных методов лечения МДС (антицитокины, цитопротекторы, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы фарнезилтрансферазы, триоксид мышьяка, ингибиторы топоизомеразы I, моноклональные антитела), а также их различные комбинации. Некоторые из этих методов показали свою эффективность только в пилотных исследованиях, другие уже изучены в рандомизированных исследованиях. Так как одним из патогенетических механизмов прогрессии МДС является феномен метилирования цитозиновых остатков ДНК, приводящий к нарушению транскрипции ряда генов, в том числе ингибитора циклинзависимых киназ p15INK4B, исследуется возможность применения в терапии 5-азацитина и децитабина. Эти препараты относятся к нуклеозидным ингибиторам ДНК-метилтрансферазы и способны тормозить гиперметилирование ДНК, что, в свою очередь, индуцирует транскрипцию прежде супрессированных генов, в результате чего происходит реактивация генов онкосупрессоров и восстанавливаются нормальные механизмы клеточной функции [19, 20]. Имеющиеся результаты многих клинических исследований показывают достаточно высокую эффективность децитабина при различных вариантах МДС [20, 21, 22]. При использовании азацитина в терапии МДС гематологический ответ может быть достигнут у 44–56 %, снижение трансфузионной зависимости — у 50–64 % пациентов с МДС [23].

Перспективность терапии ингибиторами ангиогенеза обосновывают данные о роли ангиогенных факторов, в частности, сосудистого эндотелиального ростового фактора в поддержании опухолевого клона и супрессии нормального кроветворения при прогрессии МДС.

Известно большое количество потенциальных ингибиторов ангиогенеза (ингибиторы матриксных металлопротеаз, ингибиторы активации эндотелиальных клеток, ингибиторы ангиогенных факторов и их рецепторов и др.). Один из них — талидомид ингибирует продукцию TNF $\alpha$  моноцитами и изменяет продукцию цитокинов с профиля типа Th1 на Th2. Талидомид подавляет ангиогенез, индуцированных сосудистым эндотелиальным ростовым фактором и основным фактором роста фибробластов, повышает активность натуральных киллерных клеток. Гематологический эффект применения талидомида заключается в достижении трансфузионной независимости, цитогенетических и полных гематологических ответов не наблюдалось. Кроме того, лимитирующей является высокая неврологическая токсичность талидомида [24]. В связи с этим представляют интерес аналоги талидомида, обладающие выраженной иммуномодулирующей активностью и меньшей нейротоксичностью (CC-5013), и другие ингибиторы ангиогенеза: гуманизированные анти-VEGF моноклональные антитела (Bevacizumab), ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (SU5416) и матриксных металлопротеаз (AG3340) и др.

Одним из характерных молекулярно-генетических дефектов при МДС является аномальная активность онкогенов *fas*. Протеины *gas* играют центральную роль в передаче от рецепторов к внутриклеточным мишеням сигналов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток и ангиогенез. Фермент фарнезилтрансфераза обеспечивает первый этап посттрансляционной модификации протеинов *gas* и связывание их с цитоплазматической мембраной. Синтезировано значительное количество ингибиторов фарнезилтрансферазы с противоопухолевой активностью. При исследовании эффективности перорального пептидного ингибитора фарнезилтрансферазы RH5777 оптимальной была определена доза 600 мг 2 раза в день при продолжительности лечения 8 недель. Эффективность монотерапии топотеканом представляет собой длительную (14–23 месяца) клинико-гематологическую и цитогенетическую ремиссию в 23–40 % случаев. Однако высокая гастроинтестинальная и миелотоксичность существенно снижают преимущества ингибиторов топоизомеразы перед другими низкодозовыми режимами химиотерапии [25].

Для создания терапевтических моноклональных антител при МДС основной мишенью является ранний миелоидный дифференцировочный антиген CD33. Данная молекула представлена на лейкозных бластных клетках в 80–90 % случаев острого миелобластного лейкоза [26]. Повышенная экспрессия CD33 на клетках



костного мозга определяется у 18–54 % больных МДС, особенно часто при РАЕВ. В мультицентровом исследовании была доказана эффективность конъюгата гуманизированных МКА анти-CD33 с токсином калихеамином (gemtuzumab ozogamicin) при первом рецидиве острых миелобластных лейкозов (30 % полных ремиссий), но в лечении МДС роль данного препарата к настоящему времени не ясна [26]. Другими потенциальными мишенями для создания терапевтических моноклональных антител для терапии МДС являются антигены CD45 и CD66. В частности, 131I-анти-CD45 и 188Re-анти-CD66 тестируются в режимах кондиционирования для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при МДС [27, 28].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bennet, J. M. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes / J. M. Bennet, D. Catovsky, M. T. Daniel // *British journal of hematology*. — 1982. — Vol. 51. — P. 189–199.
2. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes / O. Kosmider [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114, № 15. — P. 3285–3291.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group / L. Kjeldsen [et al.] // *Blood*. — 2010. — № 5. — 43 p.
4. Myelodysplastic Syndromes / A. F. List [et al.] // *Hematology*. — 2004. — P. 297–317.
5. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview / R. D. Bruning [et al.] // In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed by S. H. Swerdlow [et al.] // Lyon: IARC. — 2008. — Vol. 2. — P. 88–93.
6. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system / O. K. Weinberg [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 1906–1908.
7. Greenberg, P. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes / P. Greenberg [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 2079–2088.
8. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes / P. Bemasconi [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2007. — Vol. 137. — P. 193–205.
9. Сравнительный анализ кариотипа пожилых больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом / С. В. Грицаев [и др.] // *Клиническая онкогематология*. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 114–118.
10. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group / W. R. Sperr [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2010. — Vol. 21 (1). — P. 114–119.
11. Greenberg, P. L. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes / P. L. Greenberg // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 150, № 2. — P. 131–143.
12. Steensma, D. P. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies / D. P. Steensma, A. Tefferi // *Leukemia Research*. — 2003. — Vol. 27, № 2. — P. 95–120.
13. Савченко, В. Г. Программное лечение лейкозов / В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, В. Г. Исаев. — М., 2002. — С. 166–179.
14. Циклоспорин А в терапии больных рефрактерными анемиями и острыми малопроцентными лейкозами / А. В. Кохно [и др.] // *Проблемы гематологии и переливания крови*. — 2002. — № 1. — С. 44–45.
15. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment / T. M. Westers [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 115(9). — P. 1779–1784.
16. Treatment of myelodysplastic syndromes patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the eastern cooperative oncology group (E1996) / P. L. Greenberg [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — P. 2393–2400.
17. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach / S. Mundle [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115(4). — P. 706–715.
18. Novel vitamin D3 analog, 21-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-19-nor D3, that modulates cell growth, differentiation, apoptosis, cell cycle, and induction of PTEN in leukemic cells / J. Hisatake [et al.] // *Blood*. — 2001. — Vol. 97. — P. 2427–2433.
19. Loaiza-Bonilla, A. Novel approaches for myelodysplastic syndromes: beyond hypomethylating agents / A. Loaiza-Bonilla, S. D. Gore, H. E. Carraway // *Current Opinion on Hematology*. — 2010. — Vol. 17(2). — P. 104–109.
20. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes / L. Shen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2010. — Vol. 28(4). — P. 605–613.
21. Клиническая эффективность дакогена при миелодиспластическом синдроме / А. К. Голенков [и др.] // *Клиническая онкогематология*. — 2008. — № 4. — С. 36–40.
22. Steensma, D. P. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes / D. P. Steensma, R. M. Stone // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. — 2010. — Vol. 24(2). — P. 389–406.
23. Hematologic response to three alternative dosing schedules of Azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes / R. M. Lyons [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2009. — Vol. 27 (11). — P. 1850–1856.
24. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes / A. Giagounidis [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2008. — Vol. 87. — P. 345–352.
25. Treatment of myelodysplastic syndrome with 2 schedules and doses of oral topotecan: a Randomized Phase 2 Trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 19803) / D. L. Grinblatt [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115(1). — P. 84–93.
26. Circulating CD33 and its clinical value in acute leukemia / A. Abdoola [et al.] // *Experimental hematology*. — 2010. — Vol. 38, № 6. — P. 462–471.
27. Pagel, J. Radioimmunotherapeutic approaches for leukemia: the past, present and future / J. Pagel // *Cytotherapy*. — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 13–20.
28. 188Re anti-CD66 radioimmunotherapy combined with reduced-intensity conditioning and in-vivo T cell depletion in elderly patients undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation / A. Lauter [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 148 (6). — P. 910–917.

Поступила 14.02.2011

УДК 373:378.661

### ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ АБИТУРИЕНТОВ НА УСПЕШНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Чернышева,  
М. В. Одинцова, Л. В. Прищепова

Гомельский государственный медицинский университет

Перед высшими учебными заведениями Республики Беларусь поставлена задача по улучшению подготовки специалистов. Поэтому все медицинские вузы республики проводят программную, учебно-методическую перестройку своей деятельности, работают над созданием оптимальной учебно-профессиональной системы обучения и воспитания студентов. Но помимо объективных факторов, влияющих на подготовку специалистов высокого уровня, необходимо учитывать и внутренние, субъективные факторы. Одним из них является исходный уровень подготовки абитуриентов, ставших первокурсниками.

Ключевые слова: знания, абитуриент, обучение в медицинском вузе.

## THE EFFECT OF INITIAL LEVEL KNOWLEDGE OF APPLICANTS FOR THE SUCCESSFUL TRAINING IN MEDICAL UNIVERSITIES

A. V. Lisenkova, B. A. Filippova, L. V. Chernishova,  
M. V. Odintsova, L. V. Prischepova

Gomel State Medical University

The most important problem the educational institutions of Belarus Republic ought to solve is the problem of improving the training of students in medical universities. Therefore, all the medical schools of the republic do their best to reform their work and to create the optimal educational and professional environment for the successful establishment of personal and professional values of the students. But in addition to objective factors affecting the training of high level medical doctors, we must consider both internal subjective factors. Among these factors most essential one is the initial level of knowledge of applicants that become the first-year students of medical university.

Key words: knowledge, applicant, training in medical university.

### *Введение*

В настоящее время актуальным является вопрос о качестве образования студентов высшей школы. Для решения этой проблемы в Республике Беларусь внедряется система менеджмента качества высшего образования (СМК), основанная на международных стандартах. Именно поэтому была принята и реализована Государственная программа «Качество» на 2007–2010 гг.

Работу по совершенствованию вузовской СМК и внедрению международного стандарта ведет и Гомельский государственный медицинский университет. Использование системы менеджмента качества позволяет улучшить качество подготовки выпускников вуза до самого высокого международного уровня, повысить степень взаимодействия между отдельными подразделениями университета и оптимизировать систему управления вуза в целом, расширить рынки экспорта образовательных услуг, а также повысить рейтинг вуза как в регионе, так и за его пределами.

Анализ работ, посвященных данной проблеме [1, 2], показывает, что для оптимизации учебного процесса в медицинском вузе на современном этапе развития педагогики высшей школы требуется выявить факторы, как положительно, так и отрицательно влияющие на учебу студентов. Для решения поставленной задачи необходима реализация комплекса учебно-методических мероприятий, направленных на совершенствование организации учебного процесса и управления учебной деятельностью студентов. В свою очередь, это требует применения различных методов и технологий обучения с учетом личностных особенностей студентов, их мотивации и интеллекта [3, 4].

### *Цель*

Выявление, обоснование и статистическая проверка основных факторов учебной успешности студентов младших курсов по дисциплинам химического профиля медицинского вуза.

Основными факторами учебной успешности студентов являются интеллект, мотивация и их личностные особенности [1, 4]. Кроме того, немаловажную роль играют и сопутствующие факторы: организация учебного процесса и управление им.

### *Методы исследования*

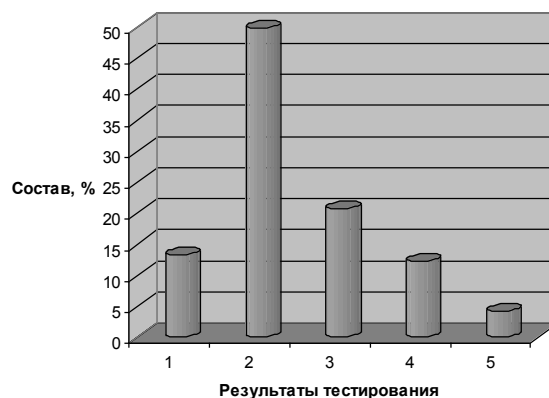
Для оценки роли личностных особенностей студентов, влияющих на учебную успешность будущих врачей, был проанализирован исходный уровень знаний по химии поступивших в университет в 2008–2009 гг. первокурсников на основе данных централизованного тестирования (ЦТ). Была выявлена корреляционная зависимость между исходным и приобретенным в ходе обучения на первом курсе уровнем знаний по химии.

### *Результаты и обсуждение*

По результатам ЦТ студенты были разделены на 5 групп:

- 1 группа — с очень низким исходным уровнем знаний (< 31 балла);
- 2 группа — с удовлетворительным уровнем знаний (32–50 баллов);
- 3 группа — с хорошим уровнем знаний (51–60 баллов);
- 4 группа — с высоким уровнем знаний (61–70 баллов);
- 5 группа — с повышенным уровнем знаний (свыше 71 балла).

Рейтинг первокурсников лечебного факультета по результатам ЦТ за 2008–2010 учебные годы (химия) представлен на рисунках 1 и 2.



**Рисунок 1 — Состав первокурсников лечебного факультета по результатам централизованного тестирования в 2008 г.:**  
 1 группа — < 31 балла; 2 группа — 32–50 баллов; 3 группа — 51–60 баллов;  
 4 группа — 61–70 баллов; 5 группа — свыше 71 балла

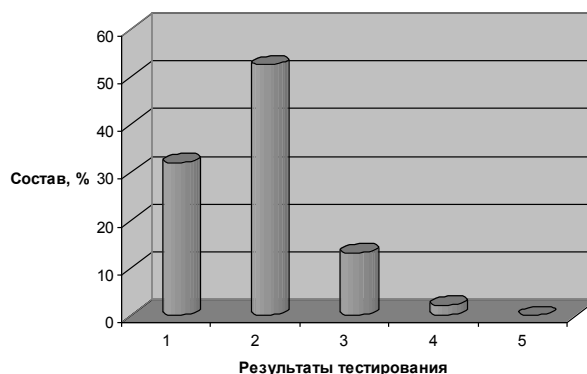


**Рисунок 2 — Состав первокурсников лечебного факультета по результатам централизованного тестирования в 2009 г.:**  
 1 группа — < 31 балла; 2 группа — 32–50 баллов; 3 группа — 51–60 баллов;  
 4 группа — 61–70 баллов; 5 группа — свыше 71 балла

Как видно на рисунках 1 и 2, наиболее представительной является 2 группа студентов (около 50 % в 2008 г. и чуть больше 35 % в 2009 г.). За последние 2 года практически не изменился процент первокурсников, относящихся к 1 и 3 группам (10 и 15 % соответственно). Наблюдается положительная динамика увеличения числа студентов с высоким

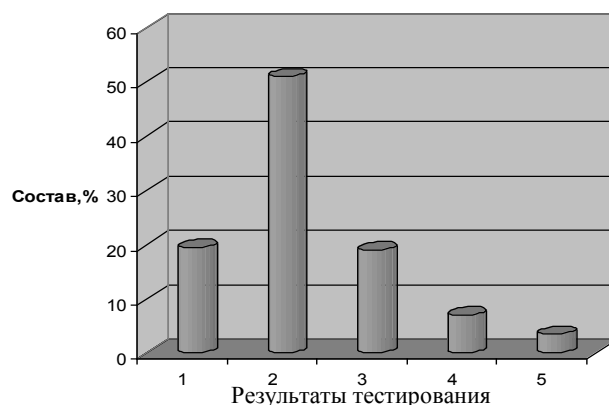
исходным уровнем знаний по химии (10 % в 2008 г. и 15 % в 2009 г.) и особенно — с повышенным уровнем знаний (3 % в 2008 г. и 12 % в 2009 г.).

Рейтинг первокурсников по результатам ЦТ за 2008–2010 учебные годы (химия) медико-диагностического факультета представлен на рисунках 3 и 4.



**Рисунок 3 - Состав первокурсников медико-диагностического факультета по результатам централизованного тестирования в 2008 г.:**  
 1 группа — < 31 балла; 2 группа — 32–50 баллов; 3 группа — 51–60 баллов;

4 группа — 61–70 баллов; 5 группа — свыше 71 балла



**Рисунок 4 — Состав первокурсников медико-диагностического факультета по результатам централизованного тестирования в 2009 г.:**

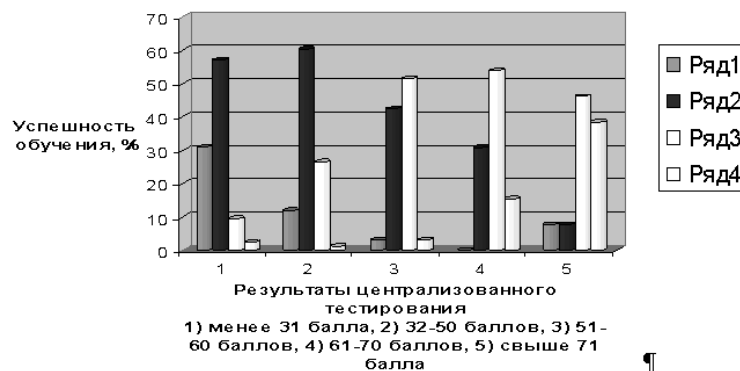
1 группа — < 31 балла; 2 группа — 32–50 баллов; 3 группа — 51–60 баллов; 4 группа — 61–70 баллов; 5 группа — свыше 71 балла

Из данных, приведенных на рисунках 3 и 4, следует, что процент студентов с удовлетворительным уровнем знаний по химии по-прежнему остается самым высоким (около 50 %). Наблюдается некоторое снижение относительного числа студентов с низким уровнем знаний (30 % в 2008 г. и 18 % в 2009 г.). Следует отметить положительную динамику в 2009 г. увеличения числа студентов с хорошим, высоким и повышенным исходным уровнем знаний.

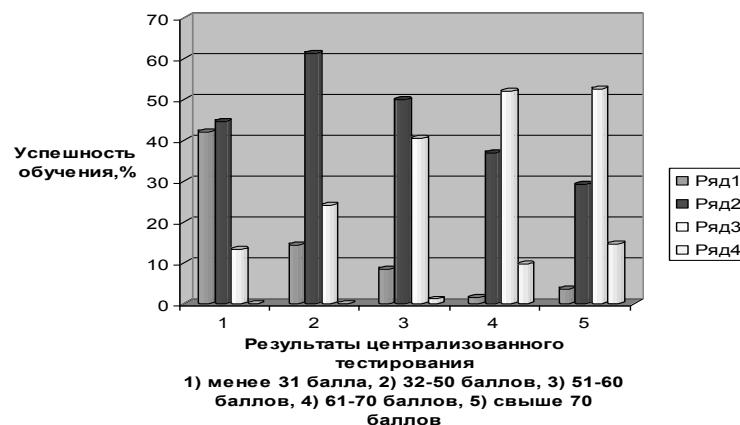
Чтобы выявить влияние исходного уровня знаний первокурсников на успешность их обу-

чения по общей и биорганической химии, в каждой из вышеназванных групп по 10-балльной системе были проанализированы результаты экзаменационных сессий и выделены 4 категории студентов: ряд 1 — получившие на экзамене оценки 2 и 3; ряд 2 — получившие на экзамене оценки 4 и 6; ряд 3 — получившие на экзамене оценки 7 и 8; ряд 4 — получившие на экзамене оценки 9 и 10.

На рисунках 5 и 6 представлены диаграммы, показывающие успеваемость студентов лечебного факультета по общей химии в 2008–2009 гг.



**Рисунок 5 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения по общей химии у студентов лечебного факультета (2008–2009 уч. год)**



**Рисунок 6 Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения по общей химии у студентов лечебного факультета (2009–2010 уч. год)**

По результатам зимней сессии оказалось, что в 1 группе первокурсников, пришедших в университет с низким исходным уровнем знаний, относительное число студентов с неудовлетворительными и удовлетворительными оценками достаточно высоко и составляет 30–40 % двоечников и 45–55 %, получивших удовлетворительные оценки. Число студентов с хорошими оценками невелико и составляет около 10 %, отличников в этой группе нет.

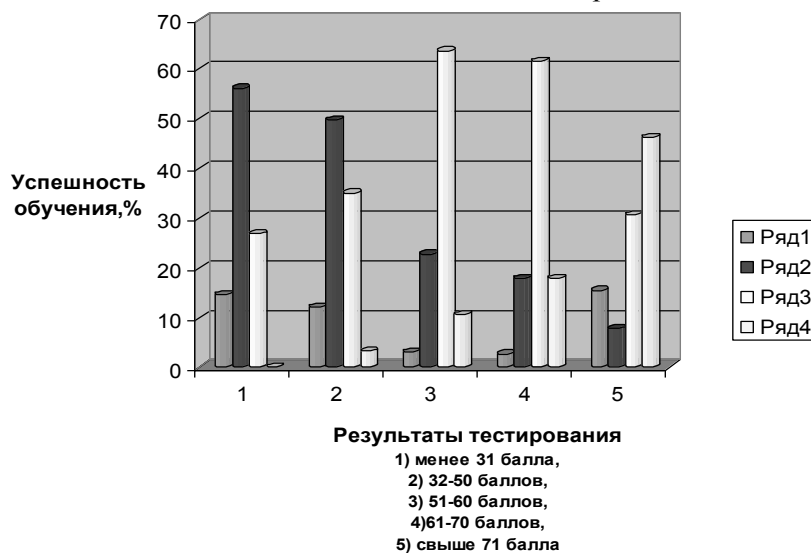
Во 2 группе студентов число двоечников снижается до 10–12 %, а число студентов с удовлетворительными оценками повышается до 60 %. Одновременно растет число хорошистов (приблизительно 20 %), а отличников — нет.

В 3 группе студентов число двоечников снизилось до 5 %, троечников — до 45 %, а число хорошистов возросло до 40–50 %, отличников по-прежнему нет.

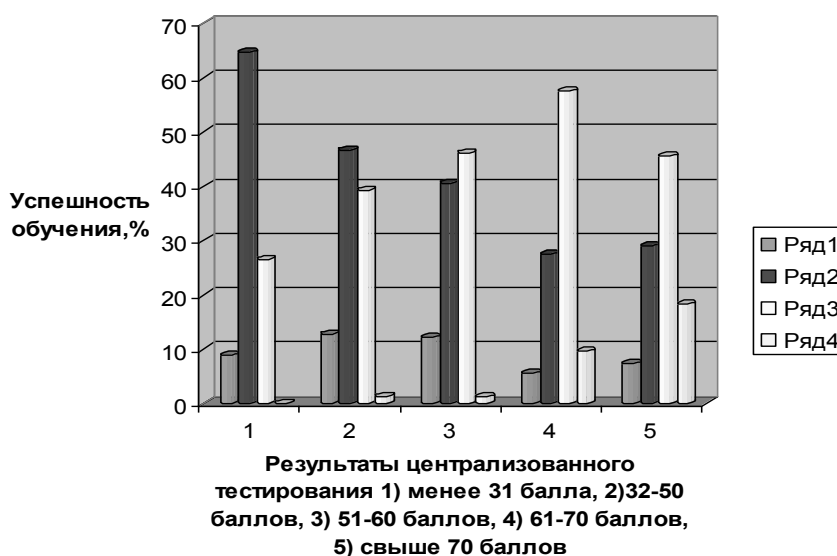
В 4 группе студентов двоечники практически отсутствуют, троечники составляют 30–35 %, хорошисты — 50 %, а отличники — 10–15 %.

В 5 группе студентов относительное количество двоечников — 3–5 %, число троечников нестабильно (7 % в 2008 г. и 28 % в 2009 г.). Число хорошистов не меняется (50 %), но заметно возрастает число отличников (40 % в 2008 г. и 15 % в 2009 г.).

На рисунках 7 и 8 представлены результаты успеваемости студентов лечебного факультета по биоорганической химии.



**Рисунок 7 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения студентов лечебного факультета по биоорганической химии (2008–2009 уч. год)**



**Рисунок 8 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения студентов лечебного факультета по биоорганической химии (2009–2010 уч. год)**

Результаты летней экзаменационной сессии показали, что в 1 группе первокурсников, пришедших в университет с низким исходным уровнем знаний, заметно уменьшилось число студентов с неудовлетворительными оценками (около 10 %) и несколько увеличилось число троечников (55–65 %). Число хорошистов увеличилось до 25 % (по сравнению с зимней сессией), отличников в этой группе нет.

Во 2 группе студентов число двоечников стабильно и составляет около 10 %, а число студентов с удовлетворительными оценками уменьшилось до 40 % (что несколько ниже по сравнению с зимней сессией). Число хорошистов увеличилось до 35 %, отличников — нет.

В 3 группе студентов число двоечников составляет 5–10 %, троечников — около 30 %,

а число хорошистов варьирует от 60 % в 2008 г. до 45 % в 2009 г. В этой группе появляются отличники (5–6 %).

В 4 группе студентов число двоечников невелико (3–5 %), троечники составляют 20–25 %, хорошисты — около 60 %, а отличники — 10–15 %.

В 5 группе студентов относительное количество двоечников практически не изменилось — 3–5 %, число троечников по-прежнему нестабильно (7 % в 2008 г. и 28 % в 2009 г.). Число хорошистов составляет 30 % в 2008 г. и 45 % в 2009 г. Неизменным остается процент отличников (45 % в 2008 г. и 27 % в 2009 г.).

На рисунках 9 и 10 представлены диаграммы успеваемости студентов медико-диагностического факультета по общей химии в 2008–2009 гг.

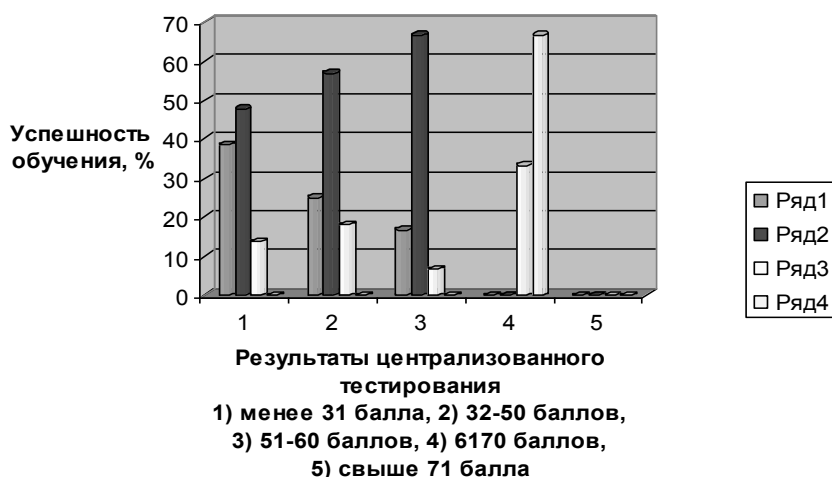


Рисунок 9 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения студентов медико-диагностического факультета по общей химии (2008–2009 уч. год)

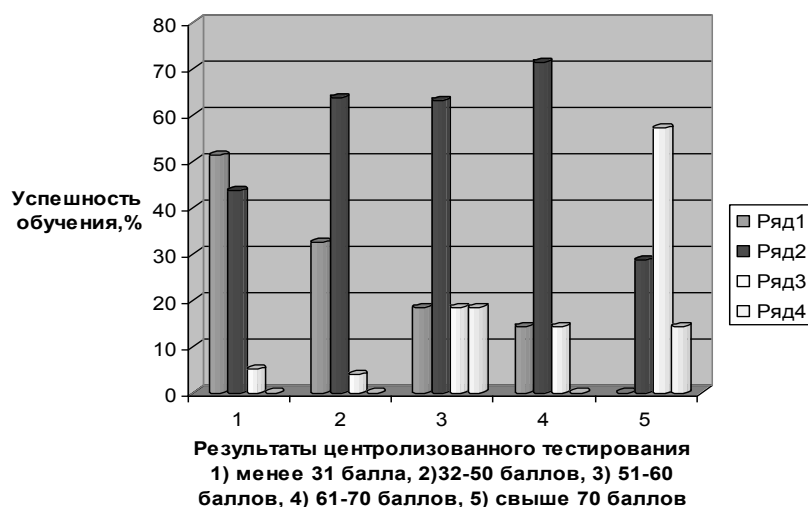


Рисунок 10 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения по общей химии у студентов МДФ (2009–2010 уч. год)

По результатам зимней сессии видно, что в 1 группе студентов, пришедших в университет с низким исходным уровнем знаний по химии, относительное число первокурсников с неудовлетворительными оценками катастрофически велико и составляет 40–50 %; удовлетворительные знания продемонстрировали около 45 % студентов данной группы, а хорошие оценки получили только 5–10% студентов. Отличных оценок в этой группе нет.

Во 2 группе студентов число двоечников снижается до 25–30%, а число студентов с удовлетворительными оценками повышается до 60 %. Число хорошистов заметно уменьшилось в 2009 г. по сравнению с 2008 г. (17 и 4 % соответственно), отличников — нет.

В 3 группе студентов число двоечников снизилось до 15 %, а вот количество троечников увеличилось до 60–65 %. Число хорошистов в 2009 г. увеличилось по сравнению с

2008 г. (18 и 6 % соответственно). Отрадно отметить, что в 2009 г. в данной группе, наконец, появились отличники (18 %).

В 4 группе студентов двоечники практически отсутствуют в 2008 г., но, к сожалению, они присутствуют в 2009 г. (12 %). Аналогичная ситуация и со студентами, получившими удовлетворительные оценки: в 2009 г. их число составило 70 %. А студентов с хорошими и отличными оценками в 2009 г. стало значительно меньше, чем в 2008 г.

Данные, оценивающие успеваемость студентов 5 группы, нельзя считать статистически достоверности из-за их небольшого количества (0 % в 2008 г. и 3,5 % в 2009 г.). Несомненно, что успеваемость в этой группе значительно выше, чем в других.

На рисунках 11 и 12 представлены результаты успеваемости студентов медико-диагностического факультета по биоорганической химии.

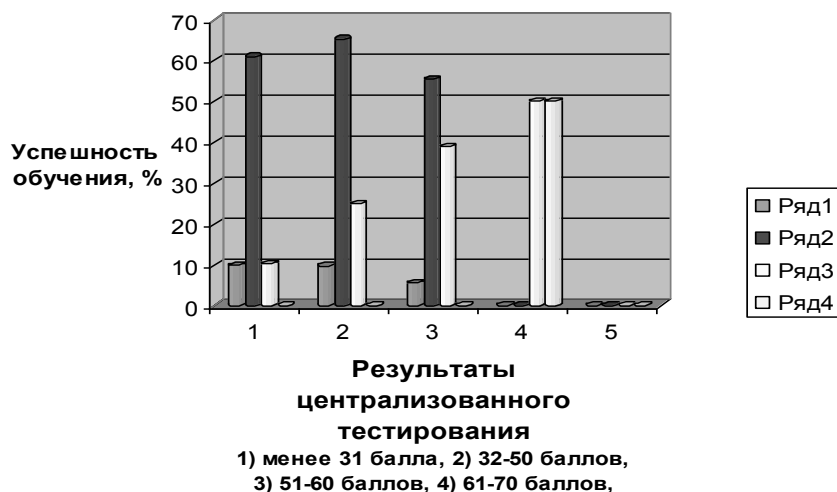


Рисунок 11 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения студентов МДФ

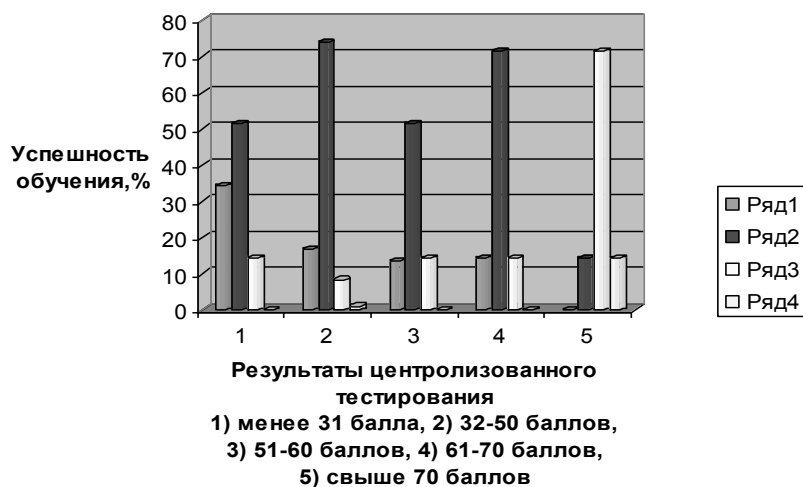


Рисунок 12 — Влияние исходного уровня знаний на успешность обучения студентов МДФ по биоорганической химии (2009-10 уч. год)

По итогам летней экзаменационной сессии стало очевидно, что показатели успеваемости

во втором семестре практически не изменились по сравнению с первым, однако некото-

рые положительные сдвиги наметились. Это можно объяснить появлением у студентов навыков обучения в вузе, более серьезным отношением к избранной специальности, повышением мотивации к обучению, а также тем, что по результатам зимней сессии были отчислены самые неуспевающие.

В 1 группе студентов заметно уменьшилось число двоечников (10 % в 2008 г. и 30 % в 2009 г.). Число троечников в этой группе практически не изменилось по сравнению с зимней сессией и составило около 60 %. Число хорошистов также осталось стабильным (около 10 %), отличников в этой группе нет.

Во 2 группе студентов число двоечников заметно уменьшилось и составило 10–15 %, зато увеличилось число троечников (до 75 %). Число хорошистов увеличилось незначительно.

В 3 группе студентов число двоечников составляет 5–10 %, троечников — около 50 %, а число хорошистов варьируется от 12 % в 2009 г. до 38 % в 2008 г., отличников — нет.

Данные, оценивающие успеваемость студентов 4 и 5 групп, нельзя считать статистически достоверными ввиду небольшого количества относящихся к ним студентов. Закономерно, что успеваемость в этих группах достаточно высокая по сравнению с другими группами будущих врачей-диагностов.

Анализируя полученные результаты влияния исходного уровня знаний по химии на успешность обучения химическим дисциплинам в медицинском университете, можно сделать следующие **выводы**:

1) за последние 2 года наиболее представительной группой первокурсников как лечебного, так и медико-диагностического факультетов является группа с удовлетворительным уровнем знаний по химии, набравших на ЦТ 30–50 баллов;

2) второй по численности является для лечебного факультета группа первокурсников с хорошим уровнем знаний (50–60 баллов на

ЦТ), а для медико-диагностического факультета — группа первокурсников с низким уровнем знаний (менее 30 баллов на ЦТ);

3) группа студентов, поступивших на первый курс с высоким исходным уровнем знаний по химии немногочисленна на лечебном факультете и практически отсутствует на медико-диагностическом;

4) студенты с низким исходным уровнем знаний являются потенциальными двоечниками и троечниками; успешность их обучения в университете представляется сомнительной;

5) студенты, поступившие в университет с хорошим и высоким исходным уровнем знаний по химии, как правило, показывают на экзамене хорошие и отличные результаты, причем их успеваемость имеет тенденцию к росту от сессии к сессии.

Таким образом, ведущим фактором, обеспечивающим учебную успешность студентов медицинского вуза, являются показатели интеллектуального потенциала. Студенты с низким исходным уровнем знаний (ниже 31 балла на ЦТ) практически не обладают интеллектуальными, мотивационными и личностными данными, необходимыми для восприятия дисциплин медико-биологического профиля. Достичь необходимого уровня качества образовательной деятельности можно только обучая студентов с хорошим и высоким исходным уровнем знаний по дисциплинам естественно-научного профиля.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ганчеренок, И. И. Инновационная деятельность и высшее образование: европейское видение до 2020 года / И. И. Ганчеренок // Инновации в образовании. — 2005. — № 2. — С. 5–8.
2. Никитина, Н. Ш. Системы менеджмента качества в образовании / Н. Ш. Никитина // Проблемы высшего технического образования: сб. ст. — Новосибирск, 2003. — Вып. 24. — С. 10–15.
3. Никитина, Н. Ш. Методика проектирования системы менеджмента качества образования в вузе на основе логико-структурного подхода / Н. Ш. Никитина // Университетское управление: практика и анализ. — 2003. — № 2 (25). — С. 70–78.
4. Овдей, С. В. Особенности мотивационно-смысловой сферы студентов-менеджеров / С. В. Овдей // Экологическая антропология. Ежегодник — Мн., 2009. — С. 221–224.

Поступила 15.12.2010

УДК: 616.37-002-08

### ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

А. А. Литвин, А. Н. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница

Летальность среди пациентов с тяжелым острым панкреатитом остается высокой. Целью исследования явилось определение эффективности комплексной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. В работе изучены результаты лечения 224 пациентов с панкреонекрозом.

Комплексная профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита является необходимой составляющей патогенетического лечения панкреонекроза, может быть рекомендована для использования в клинической практике, позволяет несколько улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** тяжелый острый панкреатит, профилактика, инфицированный панкреонекроз.



## PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS

A. A. Litvin, A. N. Lyzikov

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital

Mortality in patients with severe acute pancreatitis remains high. The aim of the study was to determine the effectiveness of comprehensive prevention of infectious complications in patients with severe acute pancreatitis. We studied the results of treatment of 224 patients with pancreatic necrosis.

Comprehensive prevention of infectious complications of severe acute pancreatitis is a necessary component of the pathogenesis treatment of pancreatic necrosis may be recommended for use in clinical practice and can improve the treatment results.

**Key words:** severe acute pancreatitis, prophylaxis, infected pancreatic necrosis.

### **Введение**

Проблема острого панкреатита (ОП) является в настоящее время одной из самых сложных в неотложной хирургии органов брюшной полости. В последние годы наряду с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных острым панкреатитом чаще отмечаются и гнойно-септические осложнения, встречающиеся в 12–30 % наблюдений панкреонекроза [1, 2, 3].

Увеличение частоты инфекционных осложнений последовало за успехами современной комплексной терапии, позволяющей больным с тяжелыми формами панкреатита «переживать» стадию ферментной токсемии и гемодинамических расстройств [2, 3, 4]. Пик летальности при остром панкреатите в настоящее время сместился к поздним срокам заболевания — в фазу секвестрации и нагноения. Инфицированный панкреонекроз (ИПН), сепсис становятся основной причиной смерти при остром панкреатите, обуславливая до 80–90 % его летальных исходов [4, 5].

Первостепенное значение для улучшения результатов лечения панкреонекроза приобретает своевременная адекватная профилактика развития гнойно-септических осложнений [5, 6, 7]. Комплексное использование существующих способов профилактики: ранняя интенсивная терапия заболевания, методы экстракорпоральной детоксикации, рациональная антибактериальная профилактика (лимфотропная терапия, внутритканевой электрофонофорез и др.), селективная деконтаминация кишечника, нутритивная поддержка, миниинвазивные хирургические методы и др.— по ряду причин еще не нашло широкого распространения среди хирургов и реаниматологов [6, 7, 8, 9, 10].

### **Цель**

Оценка эффективности используемой в клинике комплексной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП).

### **Материал и методы**

Дизайн исследования — ретро- и проспективное, нерандомизированное, наблюдательное, одноцентровое. Нулевая гипотеза: применение дополнительной комплексной профилактики инфекционных осложнений ТОП идентично стандартному лечению панкреонекроза. Задача исследования: оценка клинической эффективности сравниваемых вариантов лечения.

Критерии включения: пациенты с тяжелым острым панкреатитом, возраст старше 18 лет, отсутствие исходных тяжелых заболеваний, конкурирующих с тяжелым острым панкреатитом по влиянию на тяжесть состояния пациента; лечение начато в ферментативную фазу заболевания. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; отечная форма ОП, быстро разрешающаяся на фоне проводимого лечения; пациенты с развитием ферментативного шока панкреатогенной этиологии, умершие в первые 5 суток с момента развития заболевания; пациенты с тяжелым острым панкреатитом, ранее оперированные по поводу инфицированного панкреонекроза в других ЛПУ г. Гомеля и Гомельской области; переведенные пациенты из других стационаров без раннего комплексного лечения панкреонекроза. Конечная точка — результаты лечения пациентов с ТОП: число пациентов с ИПН, летальность среди пациентов с ТОП. Анализируемый период: январь 1995 г. — декабрь 2009 г.

Нами выполнен анализ результатов лечения 224 пациентов с тяжелым острым панкреатитом. В соответствии с целью исследования выделены 2 группы пациентов с панкреонекрозом. В контрольную группу включены 108 пациентов с ТОП, у которых проводилось стандартное лечение тяжелого острого панкреатита (1995–2000 гг.). Основную группу составили 116 пациентов (2006–2009 гг.), у которых помимо стандартного лечения в комплексную профилактику инфекционных осложнений ТОП были включены:

1) интенсивная терапия в ОАРИТ с включением всего комплекса «терапии обрыва» заболевания (в том числе подавление внешней секреции

поджелудочной железы с использованием октреотида, антиферментная терапия омомином [2, 7];

2) экстракорпоральная детоксикация (биоспецифическая гемосорбция на «Овосорбе») [4];

3) непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика [2, 6];

4) внутритканевой электрофонофорез [8];

5) селективная деконтаминация кишечника [3, 9, 10];

6) миниинвазивное хирургическое лечение (пункционно-дренирующие манипуляции под УЗИ-контролем, лечебная лапароскопия) [3, 5, 11, 12];

7) нутритивная поддержка [13, 14];

8) продленная перидуральная анестезия [3, 7, 14].

Тяжесть ОП оценивалась и уточнялась на основании критериев тяжести, рекомендуемых Международной классификацией ОП (Атланта, 1992 г.). Распространенность и характер поражения поджелудочной железы и брюшинной клетчатки верифицированы по результатам ультрасонографии, лапароскопии, компьютерной томографии, интраоперационным и микробиологическим данным.

Пациенты обеих групп получали стандартную базисную терапию ОП, включающую такие компоненты, как устранение болевого синдрома, десенсибилизирующая, спазмолитическая терапия, обеспечение функционального покоя поджелудочной железы путем исключения питания через рот, зондовая декомпрессия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и аспирация отделяемого, инфузионная терапия с целью борьбы с гиповолемией, гемоконцентрацией, интоксикацией и для коррекции нарушений микроциркуляции. По показаниям проводилась гепаринотерапия под контролем показателей коагулограммы.

Стандартная тактика антибактериальной профилактики инфицированного панкреонекроза включала обязательное назначение при ТОП следующих антибактериальных препаратов: цефалоспорины I–III поколения + метронидазол, фторхинолоны + метронидазол, гораздо реже в стартовом лечении использовались карбапенемы. В 1995–2000 гг. в стандартной схеме антибактериальной профилактики инфекционных осложнений ТОП преобладали пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины I–II поколений.

В группе исследования дополнительно к стандартной терапии тяжелого острого панкреатита применялось дополнительное комплексное «усиленное» лечение: медикаментозное подавление внешней секреции поджелудочной железы октреотидом по 100 мкг 3 раза в сутки (5–7 суток), антиферментная терапия с введением омомина в суточной дозе 10–15 мл (3–5 суток), экстракорпоральная детоксикация (биоспецифическая гемосорбция на «Овосорбе», 3–5 сеансов), профилактика стресс-язв

(квamatел 40 мг 2 раза в сутки внутривенно, омепразол 40 мг 2 раза в сутки внутривенно).

Мы использовали методику непрямо́й лимфотропной антибактериальной терапии, описанную А. Л. Костюченко и В. И. Филиным (2000) [2]. Под кожу голени больного на границе нижней и средней ее трети по задней поверхности вводили раствор лидазы в количестве 16–31 ед. Через 4–5 мин, не вынимая иглы, вводили антибиотик. За несколько минут до инъекции лекарственного препарата на бедро накладывали манжетку, которую раздували до достижения компрессии тканей давлением воздуха в манжетке, составляющем 40 мм рт. ст. Манжетку не снимали в течение 1,5–2 ч. Антибиотики вводили 1–2 раза в сутки с интервалом 12–24 ч. Антибактериальный препарат подбирали соответственно предполагаемой или определенной чувствительности инфекционного агента: 80–120 мг гентамицина, 300 мг линкомицина, 1 г цефазолина [2, 3].

Лечебное действие лимфотропной терапии объясняется тем, что искусственно вызываемый венозный стаз приводит к повышению проницаемости капилляров и венозных микрососудов и усиливает лимфопродукцию. Протеолитические ферменты «размягчают» основное вещество соединительной ткани и, также являясь лимфостимуляторами, не только повышают продукцию лимфы, но и усиливают дренирующие возможности лимфатической системы [2]. Улучшение результатов профилактики инфекционных осложнений ТОП предполагается за счет усиления непосредственного воздействия антибиотиков на возбудителей в лимфатическом русле, а также усиления «пенетрирующих» возможностей стандартных антибактериальных препаратов в зоне некроза парапанкреальной клетчатки [2].

Методика внутритканевого электрофонофореза заключалась в следующем [8]. Пациенту с тяжелым острым панкреатитом внутривенно вводили один из антибактериальных препаратов (в большинстве случаев использовали цефалоспорины I–III поколений). Затем после достижения максимальной концентрации антибиотика в крови (сразу после инъекции) осуществляли поперечную гальванизацию с проецированием зоны поджелудочной железы в межэлектродном пространстве в стандартных режимах электрофореза. Для повышения эффективности внутритканевого электрофореза по окончании гальванизации область поджелудочной железы подвергали воздействию ультразвуковых волн по стандартной методике — фонофорез [8].

В основе внутритканевого способа электрофореза лежит элиминирующая способность постоянного тока, что позволяет, варьируя рас-

положение электродов, создавать в патологическом очаге высокую концентрацию лекарства. Кроме того, постоянный ток повышает проницаемость гисто-гематических барьеров и адсорбционную активность тканей в зоне воздействия. Важнейшими достоинствами этого способа электрофореза являются быстрота наступления эффекта, возможность применения в острых стадиях патологического процесса, более экономное расходование лекарственных средств. Терапевтическая эффективность внутритканевого электрофореза выше его классического варианта [8].

Нами использовались две методики селективной деконтаминации кишечника (СДК) (18 пациентов). Первый режим СДК (полимиксин М + гентамицин + нистатин, 5–14 сут) включал неадсорбируемые из просвета желудочно-кишечного тракта антибактериальные препараты. Фторхинолоны в сочетании с противогрибковыми препаратами (пемфлоксацин 800 мг/сут + флуконазол 100 мг/сут, в течение 5–14 сут) составили основу второго режима СДК. Целью СДК являлось оптимальное поступление антибактериального препарата в потенциальный источник эндогенного инфицирования, которым при остром панкреатите является желудочно-кишечный тракт [3].

Миниинвазивный этап (пункция и дренирование под УЗ-наведением) в начале заболевания применялся по поводу острых жидкостных скоплений, панкреатогенного асцита для эвакуации токсичного содержимого, цитологического и микробиологического исследования. Решающими факторами при выборе варианта дренирования под УЗ-наведением в качестве первого этапа хирургического лечения явились отграниченность некротизирующего процесса, а также наличие секвестров и их размеры: при отсутствии секвестров или при наличии мелкой экховзвеси рассчитывали на дренирование как на окончательный и радикальный метод лечения. При крупных секвестрах, недоступных эвакуации через дренаж, метод рассматривался как паллиативная мера, направленная на удаление жидкой части и уменьшение интоксикации в качестве подготовки к основному этапу хирургического лечения. Техника миниинвазивных манипуляций была стандартной [3, 5, 12] и использовалась у 84 пациентов с ТОП.

Для нутритивной поддержки в ранней фазе применялись растворы электролитов, глюкозы и аминокислот. Сбалансированные питательные смеси применяли после восстановления всасывательной способности кишечника (достижении в ходе почасового мониторинга интестинального лаважа менее 50 % объема возвращения жидкости). Мы стремились к трехэтапной нутритивной поддержке: 1) полное парентеральное питание (1–3 сутки); 2) парентерально-энтеральное питание (2–6 сутки); 3) преимущественно энтераль-

ное питание (после 3–7 суток до перехода на естественное питание) [5, 12]. В ряде случаев проводилось эндоскопическое дуоденально-еюнальное зондирование (в оптимальном случае зонд устанавливался за связку Трейца) с последующим осуществлением кишечного лаважа в течение 1 суток с переходом на зондовое энтеральное питание. Эндоскопическое зондирование не проводилось в случае интраоперационной постановки назоеюнального зонда.

Основные этапы обследования больных — 1, 3, 7 и 14 сутки пребывания пациентов в стационаре. Оценивались следующие показатели: температура тела пациентов, частота пульса, частота дыхания, лейкоциты крови, палочкоядерные нейтрофилы (как критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР)), СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), количество одновременно зарегистрированных критериев ССВР, уровень глюкозы, билирубина, мочевины крови. Для оценки тяжести состояния больных была использована модифицированная шкала АРАСНЕ II (M-АРАСНЕ II) [15].

Все осложнения, возникшие при тяжелом остром панкреатите, разделены на четыре вида: 1) связанные с выраженной эндогенной интоксикацией (только тяжелые осложнения, приведшие в ряде случаев к летальному исходу); 2) гнойные и другие местные осложнения, связанные с патологическим процессом в поджелудочной железе; 3) общесоматические осложнения, 4) другие осложнения. Инфекционные осложнения условно разделили на отграниченные (абсцессы поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки и брюшной полости, нагноившиеся кисты и секвестры) и неограниченные (парапанкреатит и флегмоны забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит, сепсис). К другим осложнениям, связанным с патологическим процессом в поджелудочной железе, отнесли аррозивные кровотечения, дигестивные свищи, тромбофлебиты и др.

Полученные цифровые данные обработаны с применением программы «Statistica», 6.0. Так как большинство изученных параметров характеризовалось непараметрическим распределением, результаты выражали в виде медианы (Me) — значения, которое делит распределение пополам, 25 и 75 процентилей (25–75 %) — значений, между которыми находится 50 % наблюдений. Для сравнения двух независимых выборок с непараметрическим распределением использовали U-тест Манна-Уитни, в таблицах сопряженности —  $\phi$ ,  $\chi^2$ , двухсторонний критерий Фишера.

#### **Результаты и обсуждение**

Анализ демографических показателей, основных причин, структуры и тяжести клинических форм показал, что выделенные на основании различных режимов антибактериальной

профилактики группы пациентов не отличались по возрасту, этиологии, критериям тяжести состояния (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика групп пациентов

Показатель	Группы пациентов	
	контрольная (n = 108)	основная (n = 116)
Возраст, годы, Ме [25–75 %]	42 [33–61]	44 [33–56]
Пол, мужской/женский	82/26	84/32
ВМІ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25–75 %]	27 [24–29]	28 [24–31]
Этиология панкреонекроза, n (%)		
— алкогольный	64 (59,3)	68 (58,6)
— билиарный	24 (22,2)	28 (24,1)
— идиопатический	20 (18,5)	20 (17,3)
М-АРАСНЕ II при поступлении, баллы, Ме [25–75 %]	3 [2–4]	3 [2–4]
Сроки госпитализации, n (%)		
— до 24 ч	28 (25,9)	32 (27,6)
— 24–48 ч	53 (49,1)	56 (48,3)
— свыше 48 ч	27 (25,0)	28 (24,1)
Продолжительность пребывания в стационаре, сутки, Ме [25–75 %]	22 [16–32]	21 [15–33,5]

\* Достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ), ВМІ — Body Mass Index = вес тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>)

Результаты лечения пациентов с ТОП (структура осложнений и летальности) представлены в таблицах 2, 3. Использование комплексного «усиленного» консервативного лечения, профилактики инфицированного панкреонекроза позволило снизить количество отграниченных инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита: инфицирование секвестров — с 22,2 до 12,1 %, панкреатических абсцессов — с 16,7 до 6,9 %, абсцессов брюшной полости — с 13,9 до 10,3 %.

Также отмечено клинически значимое снижение числа тяжелых неограниченных гнойно-септических осложнений: тяжелый абдоминальный сепсис, гнойный перитонит — в 22,2 % случаев в контрольной группе, 12,1% - в основной группе ( $p < 0,05$ ), обширная флегмона забрюшинной клетчатки — 25,0 и 15,5 % случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). Также выявлено клинически значимое различие между группами по числу аррозивных кровотечений и дигестивных свищей.

Таблица 2 — Структура осложнений при панкреонекрозе

Осложнения	Контрольная группа (n = 108)		Основная группа (n = 116)	
	абс.	%	абс.	%
1) связанные с эндогенной интоксикацией	9	8,3	9	7,8
2) гнойные осложнения				
<i>ограниченные гнойные:</i>				
— инфицирование секвестров	24	22,2	14	12,1*
— абсцессы ПЖ	18	16,7	8	6,9*
— абсцессы брюшной полости	15	13,9	12	10,3
— нагноившаяся киста	3	2,8	4	3,5
<i>неограниченные гнойные:</i>				
— тяжелый абдоминальный сепсис	24	22,2	14	12,1*
— гнойный перитонит	24	22,2	14	12,1*
— флегмона забрюшинной клетчатки	27	25,0	18	15,5
3) общесоматические осложнения	15	13,9	10	8,6
4) другие осложнения:				
— дигестивный свищ	9	8,3	4	3,5
— аррозивное кровотечение	15	13,9	8	6,9

\* Различие между сравниваемыми группами статистически значимо ( $p < 0,05$ , двусторонний критерий Фишера)

В целом благодаря комплексной профилактике инфекционных осложнений ТОП (интенсивная терапия и детоксикация в условиях ОАРИТ, непрямая лимфотропная антибактери-

альная терапия, внутритканевой электрофонофорез, селективная деконтаминация кишечника по показаниям, пункции и дренирование острых парапанкреальных жидкостных обра-

зований под УЗ-контролем, нутритивная поддержка и др.) уменьшилось количество инфекционных осложнений панкреонекроза. В контрольной группе (период с 1995 по 2000 гг., 108 пациентов) инфицированный панкреонекроз установлен у 38 больных с тяжелым острым панкреатитом (37,0 %) (таблица 3). В основной группе (2006–2009 гг., 116 пациентов, первично поступивших в УГОКБ «по скорой помощи», лечение начато в фазу ферментной токсемии) гнойно-септические осложнения диагностированы у 28 пациентов, что составило 24,1 % от общего числа больных ТОП, стерильный панкреонекроз выявлен у 86 пациентов (75,9 %) ( $p < 0,05$ ). Снижение абсолютного риска развития инфекционных осложнений панкреонекроза при «усиленном» раннем комплексном лечении ТОП составило 12,9 %. Исходя из этого, число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного пациента, составил 7,8. Это значит, что при использовании комплексного раннего лечения ТОП, профилактики инфекционных осложнений у каждого восьмого пациента будет получен положительный эффект, выражающийся в предотвращении развития инфекционных осложнений панкреонекроза.

Таблица 3 — Результаты комплексного лечения и профилактики инфекционных осложнений ТОП (лечение начато в ферментативную фазу заболевания)

Группа больных	Число пациентов с ИПН		Количество летальных исходов	
	абс.	%	абс.	%
Контрольная группа (n = 108)	40	37,0	22	20,4
Основная группа (n = 116)	28	24,1	12	10,3
Итого (n = 224)	68	30,4	34	15,2
$\phi$	0,01965		0,01945	
$\chi^2$	4,40		4,37	
p (двусторонний Фишера)	0,042		0,042	

Таким образом, раннее лечение тяжелого острого панкреатита, комплексная профилактика инфекционных осложнений, начатые в ферментативную фазу заболевания, оказались достаточно эффективными, что выразилось в снижении абсолютного риска развития инфекционных осложнений панкреонекроза на 12,9 % ( $p < 0,05$ ). Использование «усиленного» консервативного лечения в комплексе с другими элементами оптимизированной лечебно-диагностической тактики позволило повысить выживаемость при тяжелом остром панкреатите в исследуемой выборке пациентов (летальность снизилась с 20,4 до 10,3 % ( $p < 0,05$ )).

Следует отметить, что указанное улучшение результатов лечения пациентов с ТОП, выражающееся в уменьшении относительного числа больных с инфицированным панкреонекрозом, снижении летальности, произошло благодаря комплексному использованию всех элементов оптимизированной лечебно-диагностической тактики, состоящей из раннего прогнозирования, целенаправленной профилактики, точной диагностики и адекватного лечения.

### Выводы

Комплексная дополнительная профилактика инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита, включающая: 1) интенсивную терапию в ОАРИТ с использованием всех возмож-

ностей «терапии обрыва» заболевания; 2) экстракорпоральную детоксикацию (биоспецифическая гемосорбция на «Овосорбе»); 3) рациональную антибактериальную профилактику; 4) селективную деконтаминацию кишечника; 5) миниинвазивное хирургическое лечение (пункционно-дренирующие манипуляции под УЗ-контролем, лечебная лапароскопия); 6) нутритивную поддержку; 7) продленную перидуральную анестезию — является необходимой составляющей патогенетического лечения панкреонекроза и может быть рекомендована для использования в клинической практике.

В контрольной группе летальность составила 20,4 % (22 пациента), в основной группе — 10,3 % (12 пациентов) (таблица 3). Снижение абсолютного риска летального исхода при «усиленном» раннем комплексном лечении ТОП составило 10,1 %. Исходя из показателя «Число больных, которых необходимо пролечить», чтобы получить эффект у одного пациента, составил 10 (у каждого десятого пациента будет получен положительный эффект, выражающийся в предотвращении летального исхода).

Исходя из этого, число больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного пациента, составил 10 (у каждого десятого пациента будет получен положительный эффект, выражающийся в предотвращении летального исхода).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М. В. Лысенко [и др.]. — М.: Литтерра, 2010. — 165 с.
2. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. — СПб.: Деан, 2000. — 480 с.
3. Савельев, В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 264 с.
4. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов; под ред. Ю. Б. Мартова. — М.: Мед. лит., 2001. — 79 с.
5. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. — М.: Профиль, 2007. — 335 с.
6. Лимфогенные методы в лечении деструктивного панкреатита / Ю. В. Немьтин [и др.] // Анналы хирургии. — 2002. — № 6. — С. 35–39.
7. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. Д. Толстой [и др.]. — СПб.: Ясный Свет, 2003. — 256 с.

8. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ / В. С. Улащик // Медицинские знания. — 2001. — № 2. — С. 22–26.
9. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. — 2002. — № 1. — С. 31–42.
10. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 244, № 4. — P. 637–639.
11. Bradley, E. L. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey / E. L. Bradley, N. D. Dexter // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 251, № 1. — P. 6–17.
12. Федорук, А. М. Ультрасонография в диагностике и лечении острого панкреатита / А. М. Федорук. — Минск: Беларусь, 2005. — 128 с.
13. Siquini, W. Surgical treatment of pancreatic diseases / W. Siquini. — Milan: Springer, 2008. — 516 p.
14. Forsmark, C. E. Pancreatitis and its complications / C. E. Forsmark. — New Jersey: Humana Press Inc., 2005. — 349 p.
15. Радзиховский, А. П. Оценка тяжести состояния больных с перитонитом с использованием модифицированной системы АРАСНЕ II / А. П. Радзиховский, О. Е. Бобров, Н. А. Мендель // Клин. хирургия. — 1997. — № 9–10. — С. 20–22.

Поступила 22.02.2011

УДК 612.015.2:616-053.2/.6(476.2)

## СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ Г. ГОМЕЛЯ В НАЧАЛЕ XXI СТОЛЕТИЯ

В. А. Мельник, Н. В. Казакевич

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты комплексного обследования базовых антропометрических показателей и типов телосложения детей и подростков г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. Выявлены периоды ускорения и замедления темпов прироста базовых антропометрических показателей. Определение типов телосложения детей и подростков по схеме Штефко-Островского показало, что в обследованной группе школьников преобладали дети с мышечным соматотипом. При этом с возрастом выявлена тенденция к уменьшению числа школьников с торакальным и увеличению с мышечным типом телосложения.

Ключевые слова: дети и подростки, физическое развитие, тип телосложения.

## SOMATIC STATUS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS OF GOMEL AT THE BEGINNING OF THE XXI CENTURY

V. A. Melnik, N. V. Kazakevich

Gomel State Medical University

In the article there are results of the complex research of basic anthropometric indices and somatotypes of children and adolescents aged from 7 to 17 residing in Gomel. The periods of the acceleration and deceleration of the increase rates of the basic anthropometric indices have been revealed. The determination of the somatotypes of the children and adolescents according to Shtefko-Ostrovsky scheme showed that in the group of schoolchildren the children with muscular somatotype predominated. Meanwhile as the children mature the tendency to decrease the number of the schoolchildren with thoracal and to increase the ones with muscular somatotype is revealed.

Key words: children and adolescents, physical development, somatotype.

### Введение

Здоровье человека складывается из 3 основных составляющих: структурно-функциональной, физико-химической и психоэмоциональной. Взаимодействие, взаимообусловленность и гармония факторов окружающей среды и составляющих здоровье человека обеспечивают гомеостаз, стабилизацию адаптивных регуляторных систем и сохранение здоровья. Дисфункция любой из указанных составляющих ведет к дисбалансу во всей живой системе [1].

Здоровье индивидуума — это состояние оптимума меры адаптации организма как биопсихосоциального существа (системы) к условиям жизни в данный момент. Отклонение адаптивных реакций от оптимальных их значений приводит к очевидной утрате здоровья. Любая функциональная система в организме биологически значима. Организм человека в

процессе индивидуального развития проходит хорошо различимые стадии [2, 3, 4].

Возрастное развитие человека индивидуально, своеобразно и совершается гетерохронно при внутривидовых сопоставлениях. Рост и развитие — процессы взаимосвязанные, тем не менее рост проявляется преимущественным накоплением массы биологической материи, а развитие — ее количественным преобразованием, достижением нового уровня структурного совершенства. Процессы роста всегда предшествуют развитию. Руководствуясь законами биологической аутоэкологии, процессы роста и развития следует считать эндогенно возникающими и протекающими, совершающимися постепенно и необратимо, синхронно для структур одного функционального назначения и, наконец, циклично. При всем сходстве основных характеристик росто-

вых процессов, представляющих собой итог эволюционного развития человека, вариабельность показателей роста и развития является отражением пластичности процесса онтогенеза. Особую значимость в конституциологии приобретает изучение индивидуальных и индивидуально-типологических характеристик, особенно в периоде развития. В общей форме конституцию можно определить как достаточно стабильную, комплексную, биологическую характеристику человека, вариант адаптивной нормы, отражающий реактивность и резистентность организма к факторам внешней среды [5, 6, 7, 8].

В формировании конституции равноправное участие принимают как внешняя среда, так и наследственность. Наследственно детерминируются главные признаки конституции — продольные размеры тела и доминирующий тип обмена веществ, причем последний наследуется лишь в том случае, если в одной и той же местности постоянно жили 2–3 поколения семьи [8].

Принято считать, что конституция человека — это комплекс индивидуальных анатомических и физиологических особенностей, складывающихся в определенных природных и социальных условиях и проявляющихся в его реакциях на различные воздействия [9, 10, 11, 12].

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является здоровье популяции, в особенности наиболее подверженной воздействию неблагоприятных факторов среды ее части — детей школьного возраста [8].

Установлено, что состояние здоровья человека в различные периоды онтогенеза во многом определяются степенью взаимосвязи морфофункциональных систем, характеризующих конституциональную целостность организма. В связи с этим наиболее адекватным для оценки состояния здоровья человека является конституционно-типологический подход.

Проблема сохранения и укрепления состояния здоровья детей школьного возраста крайне обострилась в последнее десятилетие, тем более этот вопрос актуален в связи с тем, что в периоде второго детства продолжает происходить ряд структурно-функциональных изменений органов и функциональных систем организма ребенка [12]. При этом соматотипология детей остается все еще недостаточно разработанной, хотя наибольшее практическое значение проблема конституции приобретает именно в эти периоды онтогенеза [8].

Решение основной задачи конституциологии, заключающейся в выявлении единого

комплекса характеристик организма, тесно связано с установлением границ адаптивной нормы, с учетом того, что границы этой нормы, обуславливающие уравнивание со средой и оптимальное состояние здоровья, могут быть изменены в процессе онтогенеза.

#### **Цель**

Изучение соматического статуса и конституциональных особенностей школьников г. Гомеля.

#### **Материалы и методы**

Выполнено обследование 453 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из них 214 мальчиков и 239 девочек, обучающихся в СОШ № 21 г. Гомеля. Антропометрические данные собраны с использованием общепринятых методик. Соматометрическая программа включала важнейшие показатели физического развития: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), обхват грудной клетки (ОГК) — с использованием стандартного антропометрического набора инструментов: медицинских весов, антропометра, сантиметровой ленты. Типы телосложения детей и подростков определялись по методике В. Г. Штефко и А. Д. Островского (1929).

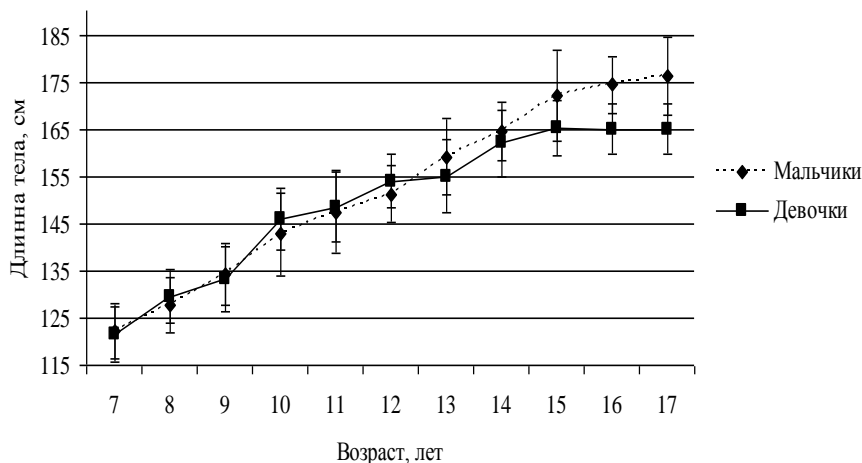
Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel», 2007 и «Statistica», 6.0.

#### **Результаты и обсуждение**

Длина тела (ДТ) — наиболее стабильный показатель, характеризующий состояние пластических процессов в организме, она зависит как от конституциональных особенностей ребенка, так и от социально-бытовых условий жизни, воспитания и физической нагрузки.

В соответствии с общепризнанными закономерностями ДТ обследованных детей и подростков с возрастом увеличивалась. Так, у мальчиков за возрастной период с 7 до 17 лет данный показатель увеличивался на 54,05 см, у девочек — на 43,00 см.

Тенденция наиболее существенного увеличения ДТ у мальчиков наблюдалась в период от 12 до 13 лет — на 7,95 см или на 14,70 % от общего прироста и от 14 до 15 лет — на 7,60 см, что составило 14,06 %. У девочек этот процесс происходил в период от 9 до 10 лет — на 12,65 см, или 29,41 % и с 13 до 14 лет — на 7 см, что составляет 16,27 % от общего прироста (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Половозрастная динамика длины тела (см) у детей и подростков СОШ № 21 г. Гомеля**

Выявлена тенденция замедления темпов прироста ДТ в исследованном возрастном диапазоне у девочек в возрастных периодах с 12 до 13 лет и с 15 до 17 лет. Среди мальчиков изучаемый показатель увеличивался относительно равномерно.

Обследованные мальчики статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) своих сверстниц в возрастном диапазоне с 13 до 17 лет. В возрастных группах 8-летних и 10–12-летних школьников длина тела девочек была больше, чем мальчиков-сверстников, что связано с интенсификацией ростовых процессов у девочек (более раннее начало периода полового созревания).

Масса тела (МТ) в отличие от его длины является более мобильным показателем, отражающим степень развития костной и мышечной систем, внутренних органов, подкожной жировой клетчатки, и зависит как от конституциональных особенностей ребенка, так и от внешне средовых факторов (питание, психические и физические нагрузки и др.).

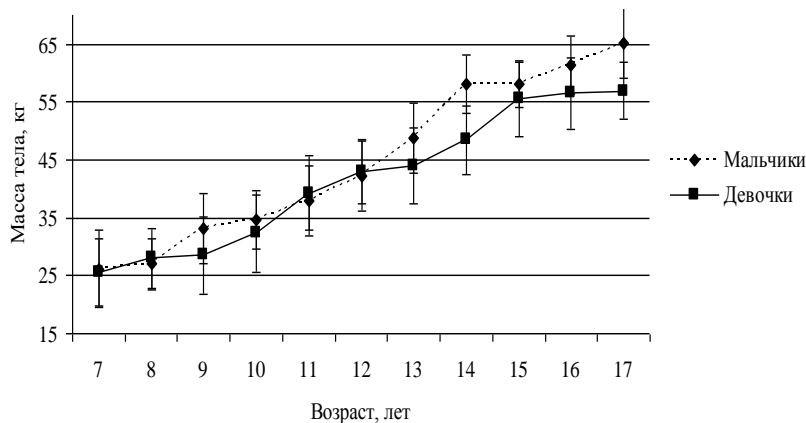
Исследования показали, что МТ обследованных детей с возрастом увеличивалась неравномер-

но. У мальчиков в период от 7 до 17 лет МТ увеличивалась на 39,05 кг, или на 149,3 % от исходного уровня, у девочек изучаемого возрастного периода МТ возросла на 29,5 кг, или 115,7 % (рисунок 2).

Тенденция максимальной прибавки МТ у обследованных мальчиков наблюдалась в возрасте от 8 до 9 и от 11 до 14 лет. У девочек этот процесс происходил в возрасте от 10 до 11 лет и от 13 до 15 лет.

Анализ наших данных указывает на то, что у детей и подростков г. Гомеля в изучаемом возрастном диапазоне отмечаются периоды относительного замедления темпов прироста МТ. Данная тенденция наблюдается у мальчиков в период от 7 до 8 лет и от 14 до 15, а у девочек в возрасте от 7 до 9 лет и от 15 до 17 лет (рисунок 2).

Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) половые различия между показателями МТ установлены в возрасте 9, 14 и 17 лет. В указанных возрастных диапазонах МТ мальчиков больше, чем у их сверстниц.

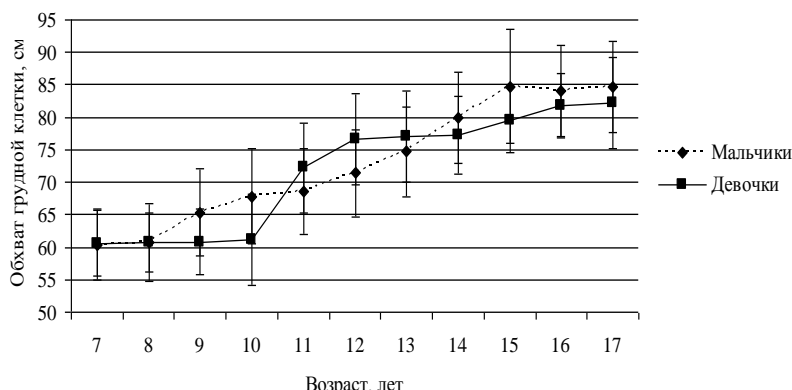


**Рисунок 2 — Половозрастная динамика массы тела (кг) у детей и подростков СОШ № 21 г. Гомеля**



Обхват грудной клетки (ОГК) у школьников с возрастом увеличивался также не равномерно. Так, у мальчиков в период от 7 до

17 лет ОГК увеличивалась на 24,20 см, а у девочек изучаемого возрастного периода — на 20,60 см (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Половозрастная динамика ОГК (см) у детей и подростков СОШ № 21 г. Гомеля**

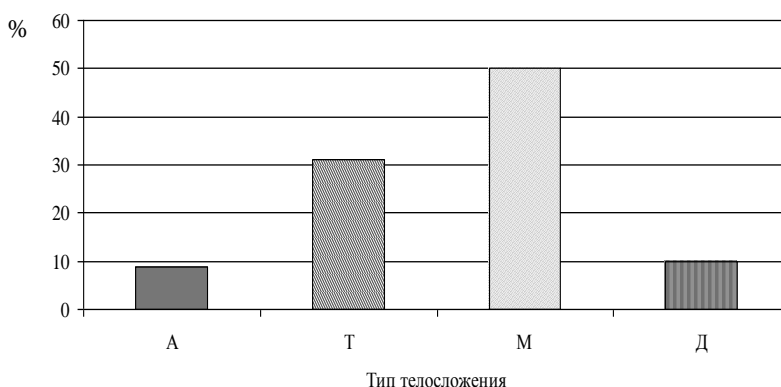
Тенденция максимальной прибавки ОГК у мальчиков наблюдалась в возрасте от 8 до 9 лет, а также от 13 до 14 лет (на 4,50 см, или 18,59 % и 5,20 см, или 21,48 % от исходного уровня соответственно). У обследованных девочек данный процесс происходил в возрасте от 10 до 11 лет на 11 см (53,39 %) и от 11 до 12 лет — на 4,40 см (21,35 %).

Тенденция замедления темпов прироста обхвата грудной клетки установлена у мальчиков в возрастном интервале от 7 до 8 лет и от 15 до 17 лет, а у девочек — от 7 до 10 лет.

В возрастных группах 10-летних и от 14 до 17 лет ОГК мальчиков значимо больше ( $p < 0,05$ ), чем девочек, а в возрасте 11–13 лет выявлена обратная зависимость.

Морфологические типы конституции (соматотипы) являются внутрigrупповыми вариантами телосложения человека и тесно связаны с особенностями роста, биологического созревания и моторного развития ребенка.

Определение типов телосложения детей и подростков по схеме Штефко-Островского показало, что в обследованной группе школьников преобладали дети с мышечным соматотипом (50,11 %). Для 31,12 % исследуемой групп был характерен торакальный тип конституции тела. Астеноидный и дигестивный соматотипы являются крайними формами конституции, которые выявлялись у 8,83 и 9,93 % школьников соответственно (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Распределение детей и подростков СОШ № 21 г. Гомеля по типам телосложения (по схеме Штефко-Островского): А — астеноидный; Т — торакальный; М — мышечный; Д — дигестивный**

Частота встречаемости типов телосложения обследованных детей и подростков зависела от принадлежности к той или иной возрастной группе (рисунок 5). Так, астеноидный соматотип чаще встречался среди детей в возрасте 9 и 11 лет

(18,75 и 15,36 % соответственно). С возрастом выявлена тенденция к уменьшению числа школьников с торакальным и увеличение с мышечным типом телосложения. Мальчики и девочки 11- и 12-летнего возраста в большей степени по срав-

нению с другими возрастными группами отличались дигестивным соматотипом.

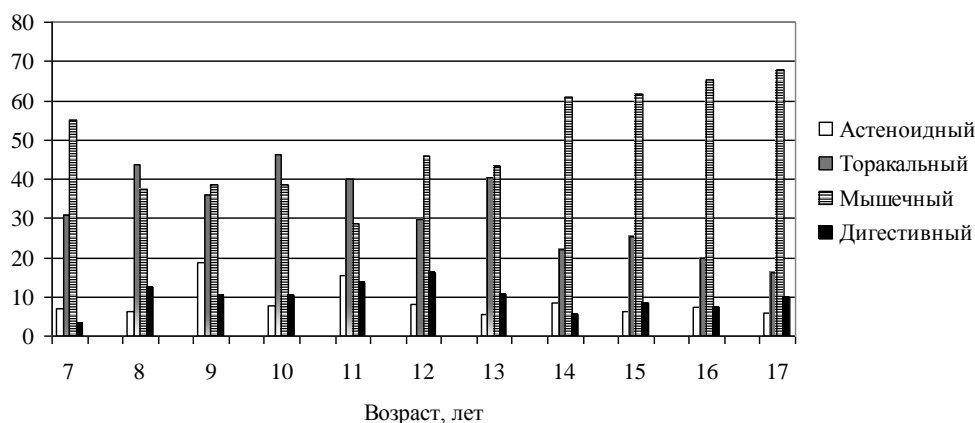


Рисунок 5 — Возрастная изменчивость процентного распределения соматотипов школьников СОШ № 21 г. Гомеля

### Заключение

У детей и подростков 7–17 лет в г. Гомеля возрастная динамика длины, массы тела и объёма грудной клетки соответствует общим биологическим закономерностям. Анализ наших данных указывает, что у обследованных школьников в изучаемом возрастном диапазоне выявлена тенденция наличия периодов относительного увеличения и замедления прироста антропометрических показателей. Определение типов телосложения детей и подростков по схеме Штефко-Островского показало, что в обследованной группе школьников преобладали дети с мышечным соматотипом. При этом с возрастом выявлена тенденция к уменьшению числа школьников с торакальным и увеличению с мышечным типом телосложения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Агаджанян, Н. А. Интегративная медицина / Н. А. Агаджанян // Вестник новых медицинских технологий. — 1997. — № 12. — С. 43–49.

2. Алексеева, Т. И. Географическая среда и биология человека / Т. И. Алексеева. — М.: Наука, 1977. — С. 21–34.

3. Экологические изменения и биокультурная адаптация человека / Л. И. Тегало [и др.]. — Минск: БОФФ, 1996. — 275 с.

4. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников / Ю. А. Ямпольская // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 9–11.

5. Антропометрическая характеристика детей и подростков г. Гомеля в постчернобыльский период / В. А. Мельник [и др.] // Христианство и медицина: II Белорусско-Американская науч.-практ. конф. врачей, посвящ. 18-летию катастрофы на ЧАЭС: сб. ст. конф. — Гомель: Гомель-Амарелло, 2004. — С. 10–12.

6. Антропометрическая характеристика сельских школьников 8–13 лет, проживающих на территории радиоактивного загрязнения / А. И. Киеня [и др.] // Гигиена и санитария. — 2001. — № 2. — С. 61–62.

7. Проблемы здоровья детей и их физического развития / М. В. Антропова [и др.] // Здоровоохранение Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 17–21.

8. Саливон, И. И. Количественный подход к определению типов телосложения у школьников / И. И. Саливон, Н. И. Полина. — Минск: Технопринт, 2003. — 40 с.

9. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин [и др.] // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 59–62.

10. Суханова, Н. Н. Физическое развитие школьников к концу XX века: анализ и прогноз / Н. Н. Суханова // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 36–41.

11. Широченко, Н. Д. Антропологическое исследование физического развития подростков / Н. Д. Широченко, Г. Г. Рыхликова, Н. Г. Аксенова // Морфология. — 1998. — № 3. — С. 134.

12. Щедрин, С. А. Проявление общебиологических закономерностей в физическом развитии школьников г. Новосибирска / С. А. Щедрин // Морфология. — 2001. — № 4. — С. 56–59.

Поступила 06.12.2010

УДК 616.1-009.85-085:615.33

## К ВОПРОСУ ОБ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОСУДОВ

А. А. Лызиков, В. А. Осипов, Т. В. Лызикова

Гомельский государственный медицинский университет

Были проанализированы 126 результатов бактериологических исследований, проведенных в отделении хирургии сосудов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера за период 2006–2007 гг.

*Staphylococcus aureus* является наиболее распространенным (от 33,3 до 66,7 %) инфекционным агентом во всех группах обследуемых пациентов. *Pseudomonas aeruginosa* чаще выделялась в группах пациентов с облитерирующим атеросклерозом и постфлебитическим синдромом (15,4 и 19,3 % соответственно) и значительно реже — в группе трофических нарушений при варикозном расширении вен (4,8 %). *Streptococcus epidermidis* чаще выде-

лялся у пациентов с облитерирующим атеросклерозом и варикозным расширением вен (ВРВ) (7,7 и 10,5 % соответственно), а *Staphylococcus saprophyticus* — у пациентов с облитерирующим атеросклерозом (11,5 %). Проведенный анализ позволяет считать наиболее оправданным применение ципрофлоксацина и гентамицина для эмпирической антибиотикотерапии всех вышеуказанных заболеваний на первичном этапе лечения.

**Ключевые слова:** трофическая язва, бактериальное обсеменение, антибиотик, чувствительность, патология сосудов.

## TO THE QUESTION OF EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY OF TROPHIC LESIONS IN VARIOUS VASCULAR DISEASES

A. A. Lyzikov, V. A. Osipov, T. V. Lyzikova

Gomel State Medical University

The results of 126 bacteriological investigations performed at the Department of vascular surgery, Gomel Regional Cardilogic Dispensary in the period from 2006 to 2007 have been analysed.

In all the groups of the examined patients *Staphylococcus aureus* was the most widespread (33,3–66,7 %) infectious agent. *Pseudomonas aeruginosa* was most common for the patients suffering from PAD and postphlebotic syndrome (15,4 and 19,3 %, correspondingly) and significantly less prevalent in the group with trophic lesions in varix dilatation (4,8 %).

*Streptococcus epidermidis* was most often revealed in the patients with PAD and varix dilatation (7,7 and 10,5 % correspondingly), and *Staphylococcus saprophyticus* — in the patients with PAD (11,5 %).

The carried out analysis provides the ground to consider the application of ciprofloxacin and gentamicin in the initial treatment for all the above listed diseases as the most reasonable.

**Key words:** trophic ulcer, bacterial seeding, antibiotics, sensitivity, vascular diseases.

Трофические язвы, их патогенез и лечение с давних времен занимают внимание врачей. Это понятие объединяет проявления целого ряда заболеваний: от нейротрофических поражений до ишемических — и обладает одним общим свойством: резистентностью к лечению [1, 2]. Несмотря на разнородность этиологических причин, практически все трофические язвы являются благоприятной средой для роста различного рода микроорганизмов. Таким образом, перманентным компонентом любой терапии трофических язв является применение антибиотиков. В настоящее время доступен широчайший спектр самых современных препаратов, однако наиболее рациональным является назначение на основе антибиотикограммы [3, 4]. Данный способ позволяет достичь максимального эффекта от применения антибиотиков и обладает лишь одним, но серьезным недостатком — для получения антибиотикограммы требуется довольно значительное время. Поэтому в ряде случаев возникает необходимость эмпирического применения антибиотиков на начальном этапе лечения.

### Цель

Анализ микробного спектра у больных с различной патологией сосудов и определение микрофлоры и сопутствующих характеристик в зависимости от патологии.

### Материал и методы исследования

Нами были проанализированы 126 результатов бактериологических исследований, проведенных в отделении хирургии сосудов Гомельского областного клинического кардиологического диспансера за период 2006–2007 гг. Все пациенты, возраст которых был от 19 до 90 лет (средний составил  $60,1 \pm 15,6$  лет), находились на стационарном лечении. Из проведенных 126 исследований в 17 случаях не было выявлено наличие микрофлоры. Поэтому дальнейшему анализу подверглись 109 положительных результатов. Данные обработаны статистически при помощи программного обеспечения «Statistica», 6.0 фирмы Statsoft (США). Данные представлены в формате среднее  $\pm$  SD.

### Результаты

Пациенты страдали следующими заболеваниями: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей в терминальной стадии хронической артериальной недостаточности (ХАН 4) — 52 исследования, варикозное расширение вен в терминальной стадии хронической венозной недостаточности (ХВН 4) — 21 исследование, постфлебитический синдром, язвенная форма, ХВН 4 — 31 исследование, лимфедема с трофическими нарушениями — 3 исследования и нагноения атеромы и гной из протеза — 2 исследования. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение микроорганизмов в зависимости от основной патологии

Патология	Количество исследований	Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	Enterobacter cloacae	E.coli	Staphylococcus saprophyticus	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacter agglomerans	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus viridans	Streptococcus pyogenes
Облитерирующий атеросклероз, ХАН 4	52	3	23	4	0	6	1	8	1	4	1	4
	100 %	5,8 %	44,2 %	7,7 %		11,5 %	1,9 %	15,4 %	1,9 %	7,7 %	1,9 %	7,7 %
ВРВ, ХВН 4	21	2	14	1	0	1	0	1	1	2	0	1
	100 %	10,5 %	66,7 %	4,8 %		4,8 %		4,8 %	4,8 %	10,5 %		4,8 %
ПФС, ХВН4	31	3	16	1	2	2	0	6	0	1	0	2
	100 %	9,7 %	51,6 %	3,2 %	6,4 %	6,4 %		19,3 %		3,2 %		6,4 %
Лимфедема	3	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	100 %	0	33,3 %	0	0	0	0	33,3 %	0	0	0	33,3 %
Разное	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	100 %		33,3 %							33,3 %		33,3 %
Всего	109	8	55	6	2	9	1	16	2	8	1	9

Группу пациентов с атеросклеротическим поражением нижних конечностей в 4 стадии хронической артериальной недостаточности составили 52 человека, средний возраст больных  $62,3 \pm 9,9$  лет.

У 3 пациентов (5,8 % от общего состава этой группы) был определен в качестве монокультуры *Enterococcus faecalis*, который был чувствителен к цефипиму, цiproфлораксину, гентамицину — по 2 случая и в 1 случае — к имипенему. Резистентность этого микроорганизма к антибиотикам выявлена не была.

В 23 (44,2 %) образцах для исследования был определен *Staphylococcus aureus*. В 3 случаях он был ассоциирован с *Enterococcus cloacae*. В качестве монокультуры *Staphylococcus aureus* был чувствителен к цiproфлораксину — в 13 случаях, гентамицину — в 11, к эритромицину и оксациллину — по 9, к линкомицину — в 5, к пенициллину — в 4, к рифампицину, норфлоксацину, клиндамицину — по 2 и к левомицетину, имипенему, тетрациклину, амикацину, азитромицину, канамицину — по 1 случаю.

Резистентность проявлялась к пенициллину — в 5 случаях, к цефипиму — в 3, к гентамицину, тетрациклину, цiproфлораксину, эритромицину, амикацину и оксациллину — по 2 и к ванкомицину, амоксициллину и клиндамицину — по 1 случаю.

В ассоциации микроорганизмов определялась чувствительность к цiproфлораксину и гентамицину — по 2 случая, цефипиму и эритромицину — в 1 случае. Резистентность была выявлена к тетрациклину и цiproфлораксину — по 1 случаю.

*Klebsiella pneumoniae* была выделена в 1 (1,9 %) образце. Чувствительность этой бактерии была определена к цефипиму, цiproфлораксину и имипенему. Резистентность к антибиотикам выявлена не была.

В 8 (15,4 %) образцах была выделена

*Pseudomonas aeruginosa*. Бактерия была чувствительна к цiproфлораксину в 7 случаях, к гентамицину, имипенему и амикацину — по 4 случая, к цефипиму, пенициллину, ампициллину и амоксициллину — по 1 образцу.

Резистентность определялась к гентамицину в 4 случаях, к цефипиму — в 2 и к цiproфлораксину — в 1 исследовании.

*Enterobacter agglomerans* определен в 1 (1,9 %) образце в качестве монокультуры. Бактерия была восприимчива к цефипиму, левомицетину и цiproфлораксину и устойчива к ампициллину и тетрациклину.

*Staphylococcus epidermidis* был выявлен в 4 образцах, или 7,7 % от общего числа исследований данной группы. Во всех случаях это был единственный выявленный возбудитель. Он был чувствителен к гентамицину в 3 случаях, цiproфлораксину и оксациллину — по 2 и к эритромицину и пенициллину — по 1 исследованию.

Резистентность определялась к гентамицину, пенициллину, цiproфлораксину, эритромицину и оксациллину — по 1 случаю.

*Streptococcus pyogenes* определялся в 4 образцах, или 7,7 % во всех случаях в монокультуре. Чувствителен к эритромицину в 3 исследованиях, к пенициллину и ванкомицину — по 2 случая, к левомицетину, гентамицину, кларитромицину, офлоксацину, тетрациклину, клиндамицину, ванкомицину и линкомицину — по 1 случаю.

Этот микроорганизм был резистентен к гентамицину, тетрациклину, цiproфлораксину и имипенему.

*Streptococcus viridans* выделен в 1 (1,9 %) образце в качестве монокультуры и был чувствителен только к пенициллину. Резистентность не была выявлена.

Следующую исследуемую группу составило 31 исследование образцов от пациентов,

страдающих язвенной формой постфлебитического синдрома в терминальной стадии хронической венозной недостаточности. Средний возраст больных составил  $57,0 \pm 17,6$  года.

*Enterococcus faecalis* был обнаружен в 3 исследованиях, или 9,7 % этой группы.

Во всех случаях это был единственный обнаруженный микроорганизм, который был чувствителен к ципрофлоксацину во всех 3 случаях, к цефипиму и гентамицину — по 2 случая и в 1 случае — к левомицетину. Резистентность к ампициллину и тетрациклину встречалась в 2 случаях и к гентамицину и левомицетину — по 1.

*Staphylococcus aureus* был выделен в 16 (51,6 %) исследованиях, причем в 1 случае он был ассоциирован с *Pseudomonas aeruginosa*.

Монокультура была чувствительна к ципрофлоксацину в 12 случаях, гентамицину и эритромицину — по 10, к оксациллину — в 9 случаях, линкомицину — в 4, к ванкомицину, клиндамицину и пенициллину — по 2 и к рифампицину, тетрациклину и амикацину — по 1. Резистентность была обнаружена к пенициллину в 4 случаях, к гентамицину и эритромицину — по 2 и к ципрофлоксацину, оксациллину, линкомицину и клиндамицину — по 1.

В ассоциации с синегнойной палочкой сохранялась чувствительность к имипенему, но отмечалась резистентность к ципрофлоксацину и цефипиму.

*Enterobacter cloacae* обнаружена в монокультуре в 1 (3,2 %) образце, чувствительна к цефипиму и амикацину.

*E. coli* была обнаружена в 2 (6,4 %) исследованиях в монокультуре. Чувствительность к ципрофлоксацину отмечена в 2 случаях, к цефипиму, гентамицину, имипенему и амоксициллину — по 1. Резистентность к гентамицину и цефипиму выявлена в 1 образце.

*Staphylococcus saprophyticus* обнаружен в 2 (6,4 %) исследованиях, в 1 случае в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa*.

Ассоциация была чувствительна к имипенему при отсутствии резистентности к антибиотикам, тогда как монокультура была чувствительна к эритромицину и резистентна к пенициллину и клиндамицину.

*Pseudomonas aeruginosa* встречалась в качестве монокультуры 6 раз, или 19,3 %, причем в 4 исследованиях в качестве монокультуры и в 2 случаях — в составе ассоциаций, описанных выше.

Монокультура была чувствительна к имипенему в 3 случаях и резистентна к ципрофлоксацину, амикацину и цефипиму в 2 случаях и в 1 случае — к гентамицину, оксациллину и клиндамицину.

*Staphylococcus epidermidis* был выделен в качестве монокультуры в 1 (3,2 %) случае, чувствителен к ципрофлоксацину, но устойчив к гентамицину,

эритромицину, оксациллину и клиндамицину.

*Streptococcus pyogenes* был выделен как монокультура в 2 (6,4 %) исследованиях и в половине образцов чувствителен к норфлоксацину и ванкомицину и резистентен к левомицетину, эритромицину, оксациллину, линкомицину и ванкомицину также в половине случаев.

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter agglomerans* и *Streptococcus viridians* выявлены не были.

В группу исследований образцов от пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей в стадии ХВН 4 вошел 21 человек, средний возраст —  $54,8 \pm 16,1$  года.

*Enterococcus faecalis* встречался в 2 случаях, или 10,5 % от численности группы. В обоих случаях это была монокультура, в 2 случаях чувствительная к ципрофлоксацину и гентамицину, в 1 — к цефипиму. Резистентность выявлена не была.

*Staphylococcus aureus* был выделен в 14 (66,7 %) исследованиях. В 1 случае был ассоциирован с *Streptococcus pyogenes* и в 1 — с *Enterobacter cloacae*.

Монокультура *Staphylococcus aureus* была восприимчива к ципрофлоксацину в 11 случаях, к гентамицину — в 10, к эритромицину — в 8, к оксациллину — в 7, к клиндамицину и линкомицину — по 5, к пенициллину — в 2 и к рифампицину, тетрациклину и ванкомицину — по 1 случаю, а устойчива к пенициллину — в 5, оксациллину — в 4, к эритромицину — в 2 и к гентамицину, тетрациклину и клиндамицину — по 1 случаю.

Ассоциация с *Enterobacter cloacae* была чувствительна к цефипиму, ципрофлоксацину, гентамицину и амоксициллину. Устойчивость к антибиотикам выявлена не была.

Ассоциация со *Streptococcus pyogenes* была чувствительна к ципрофлоксацину, офлоксацину и резистентна к эритромицину и рифампицину.

*Staphylococcus epidermidis* выделен в 2 (10,5 %) случаях. Монокультура чувствительна к ципрофлоксацину во всех случаях и к левомицетину, гентамицину, тетрациклину, клиндамицину и оксациллину — в 1 случае. Резистентность не была установлена.

*Staphylococcus saprophyticus* выделен в 1 (4,8 %) случае.

*Pseudomonas aeruginosa* определялась также в 1 случае, была чувствительна к ципрофлоксацину и имипенему.

Был однократно определен *Enterobacter agglomerans*, чувствительный к левомицетину, ципрофлоксацину, гентамицину и тетрациклину.

*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus viridians* не выделялись.

При лимфедеме исследования проводились в 3 случаях. Выделялись *Staphylococcus aureus*, чувствительный к цефипиму, рифампицину и оксациллину и устойчивый к ципрофлоксацину и эритромицину, *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительная к цефипиму и ципрофлоксацину и устойчивая к ампициллину и цефипиму, и *Streptococcus pyogenes*,

чувствительный к офлоксацину и резистентный к ципрофлоксацину и эритромицину.

Обследован пациент в возрасте 59 лет с нагноившейся атеромой шеи. При бактериологическом исследовании у него выделен *Staphylococcus epidermidis*, чувствительный к ципрофлоксацину, гентамицину, эритромицину, пенициллину и оксациллину. Устойчивость к антибиотикам не обнаружена и у пациента 48 лет с нагноением искусственного сосудистого протеза, где был выделен *Staphylococcus aureus* в ассоциации со *Streptococcus pyogenes*. Эта микробная ассоциация была чувствительна к эритромицину и пенициллину и резистентна к ампициллину и тетрациклину.

#### Выводы

1. *Staphylococcus aureus* является наиболее распространенным (от 33,3 до 66,7 %) инфекционным агентом во всех группах обследуемых пациентов.

2. *Pseudomonas aeruginosa* чаще выделялась в группах пациентов с облитерирующим атеросклерозом и постфлебитическим синдромом (15,4 и 19,3 % соответственно) и значи-

тельно реже в группе трофических нарушений при варикозном расширении вен (4,8 %).

3. *Streptococcus epidermidis* чаще выделялся у пациентов с облитерирующим атеросклерозом и ВРВ (7,7 и 10,5 % соответственно), а *Staphylococcus saprophyticus* — у пациентов с облитерирующим атеросклерозом (11,5 %).

4. Проведенный анализ позволяет считать наиболее оправданным применение ципрофлоксацина и гентамицина для эмпирической антибиотикотерапии всех вышеуказанных заболеваний на первичном этапе лечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ципринол (ципрофлоксацин): клиническое значение при лечении раневой инфекции / В. П. Яковлев [и др.] / Ципринол: Шаг вперед в противомикробной терапии. — М., 1992. — С. 27–31.

2. Gentry, L. O. Review of quinolones in the treatment of infections of the skin and skin structure / L. O. Gentry. — Ibid, 1991. — P. 97–100.

3. Neu, H. C. New oral and parenteral quinolones / H. C. Neu // Amer J. Med. — 1989. — Vol. 87, № 5A. — С. 283–287.

4. Gentry, L. O. Treatment of skin and soft tissue infection with quinolone antimicrobial agents / L. O. Gentry // Quinolones Antimicrobial Agents / Eds. D. C. Hooper, J. S. Wolfson. — 2nd ed. — Washington, 1993. — P. 413–423.

Поступила 11.03.2011

УДК 616.21/.22-002.193-003.215-003.231:577.115+577.121.7

### ПАРАМЕТРЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КРОВИ И СЛЮНЫ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

И. А. Новикова, Т. С. Петренко, И. Д. Шляга

Гомельский государственный медицинский университет

Проведен анализ содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме, эритроцитах и слюне 23 больных с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. Выявлено увеличение содержания конечных продуктов окисления нейтральных липидов, конечных и вторичных продуктов фосфолипидпероксидации, а также снижение вторичных продуктов ПОЛ у больных по сравнению со здоровыми лицами. Продемонстрированы различия по степени изменения активности ПОЛ в крови и слюне больных. Максимальное повышение продуктов липопероксидации выявлено в изопропанольных экстрактах эритроцитов. Установлены различия в характере и количестве взаимосвязей между параметрами ПОЛ в различном биологическом материале у здоровых лиц и больных.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

### PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION BLOOD AND SALIVA IN RECURRENT UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

I. A. Novikova, T. S. Petrenko, I. D. Shlyaga

Gomel State Medical University

The analysis of lipid peroxidation (LPO) contents in plasma, erythrocytes and saliva of 23 patients with recurrent upper respiratory tract infections has been carried out. The contents of the final products of neutral lipids oxidation, end and secondary products of phospholipid peroxidation was found to increase as well as the relatively healthy patients revealed the decrease of the secondary products of lipid peroxidation. The differences in the degree of change in LPO activity in the blood and saliva of the patients were demonstrated. The maximum increase of the lipid peroxidation products was detected in isopropanol extracts of red blood cells. The differences in the nature and number of relations between the LPO parameters in different biological material in healthy persons and patients.

Key words: free radical oxidation, recurrent upper respiratory tract infections.

#### Введение

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в регуляции ин-

тенсивности адаптационных реакций организма, в поддержании нормального метаболического фона и функциональной активности кле-

ток. Поэтому лабораторная оценка параметров ПОЛ может оказаться полезной в клинической практике с позиций контроля за течением и прогнозирования осложнений при различных патологических процессах [1, 2, 3].

Для оценки интенсивности процессов липопероксидации в качестве биологического материала чаще всего применяют плазму или эритроциты крови. В то же время перспективным объектом исследования считается смешанная слюна [1, 2]. Использование слюны имеет ряд преимуществ по сравнению с кровью: сбор слюны прост, удобен, не инвазивен, может проводиться многократно без ущерба для больного, риск заражения медицинского персонала значительно меньше, чем при работе с кровью. Показано, что содержание половых гормонов, иммуноглобулинов, глюкозы в слюне отражает их концентрацию в крови, а уровень амилазы, лактопероксидазы, тиреотропного гормона, калия превышает таковой в сыворотке крови [4].

Инфекции верхних дыхательных путей являются актуальной проблемой современной клинической медицины. В последние десятилетия их число возросло почти в 3 раза, при этом наблюдается отчетливая тенденция к увеличению частоты рецидивирующих и хронических форм [1, 2, 3, 6]. Одной из причин частого рецидивирования данных заболеваний может быть нарушение способности организма к формированию адекватного ответа на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и инфекционных агентов [1–3]. Поэтому значительный интерес исследователей вызывает оценка активности перекисного окисления липидов как фактора регуляции интенсивности адаптационных реакций организма. Имеются данные о повышении интенсивности свободно-радикального окисления при патологии верхних дыхательных путей (увеличение уровня малонового альдегида, оснований Шиффа, первичных продуктов ПОЛ в слюне и периферической крови) и возможностях использования этих показателей для оценки эффективности терапии [2, 6, 7]. Однако такие исследования проведены преимущественно у детей, тогда как особенности изменения параметров ПОЛ при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей у взрослых изучены недостаточно. Взаимосвязь между содержанием гидроперекисей липидов в различном биологическом материале при данных заболеваниях не исследовалась.

#### **Цель**

Провести сравнительный анализ параметров липопероксидации в крови и смешанной слюне больных хроническими рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 23 пациента в возрасте от 18 до 45 лет с хроническими реци-

дивирующими инфекциями верхних дыхательных путей (РИВДП), из них 10 пациентов с рецидивирующим хроническим ринитом, 6 человек с гиперпластическим хроническим ларингитом, 2 пациента с хроническим тонзиллитом, 5 — с хроническим фарингитом. Частота рецидивирования составила от 2 до 6 раз в год. Все обследованные больные находились в стадии ремиссии РИВДП. Пациентов с острыми заболеваниями, обострениями хронических воспалительных заболеваний, сахарным диабетом, а также курящих в исследование не включали. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека сопоставимого возраста.

Материалом для исследования служили смешанная слюна и периферическая венозная кровь. Полученный материал немедленно доставляли в лабораторию. Между взятием материала и началом работы с образцами проходило не более 2 часов.

Получение слюны производили утром натощак до чистки зубов путем сплевывания в чистую сухую пробирку. Слюну центрифугировали при 1500 об./мин (500 г), а затем при 8000 об./мин (2800 г) в течение 10 минут, надосадочную жидкость отбирали и подвергали исследованию. Периферическую кровь получали утром натощак путем венопункции в пробирку с гепарином (из расчета 10 ЕД гепарина на 1 мл крови). Кровь центрифугировали 15 минут при 1500 об./мин (500 г) для осаждения клеточных элементов. Плазму собирали для определения в ней продуктов ПОЛ. Для подготовки эритроцитов к исследованию отбирали 1 мл суспензии эритроцитов, затем производили их трехкратное отмывание изотоническим раствором хлорида натрия при центрифугировании в течение 10 минут при 3000 об./мин (1200 г). В полученном материале (плазма, эритроциты, смешанная слюна) оценивали содержание первичных (диеновые конъюгаты — ДК), промежуточных (сопряженные триены — СТ) и конечных (основания Шиффа — ОШ) продуктов липопероксидации спектрофотометрически с отдельным определением в гептановом и изопропанольном экстрактах. Необходимость использования 2 фаз вызвана особенностями экстрагирования: в гептан экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды, которые являются важнейшими субстратами ПОЛ [5]. Содержание продуктов ПОЛ рассчитывали по отношению E232/E220 (ДК), E278/E220 (СТ), E400/E220 (ОШ), результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.) [5].

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statistica», 6.1. (StatSoft, USA). С учетом результатов проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерий Манн-

Уитни и корреляционный анализ по Спирмену. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25, 75 %). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [8].

### Результаты и обсуждения

Параметры перекисного окисления липидов у пациентов с РИВДП и здоровых лиц представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание продуктов ПОЛ в крови и слюне обследованных пациентов

Показатель, ед. изм.	Биологический материал	Здоровые лица (n = 32)	Больные РИВДП (n = 23)
Показатели перекисаации нейтральных липидов (гептановая фаза)			
ДК, е.и.о.	Плазма	0,637 (0,612; 0,706)	0,618 (0,540; 0,698)
	Эритроциты	0,647 (0,609; 0,679)	0,600 (0,531; 0,740)
	Слюна	0,659 (0,602; 0,686)	0,681 (0,596; 0,833)
СТ, е.и.о.	Плазма	0,421 (0,333; 0,478)	0,227 (0,130; 0,355)*
	Эритроциты	0,418 (0,383; 0,468)	0,312 (0,213; 0,374)*
	Слюна	0,388 (0,337; 0,463)	0,356 (0,326; 0,400)
ОШ, е.и.о.	Плазма	0,021 (0,016; 0,033)	0,036 (0,021; 0,074)*
	Эритроциты	0,017 (0,011; 0,032)	0,027 (0,008; 0,086)
	Слюна	0,014 (0,008; 0,022)	0,032 (0,013; 0,077)
Показатели перекисаации фосфолипидов (изопропанольная фаза)			
ДК, е.и.о.	Плазма	0,668 (0,640; 0,702)	0,779 (0,542; 0,928)
	Эритроциты	0,675 (0,617; 0,699)	0,604 (0,505; 0,781)
	Слюна	0,682 (0,636; 0,732)	0,674 (0,613; 0,881)
СТ, е.и.о.	Плазма	0,440 (0,413; 0,480)	0,560 (0,425; 0,668)*
	Эритроциты	0,435 (0,404; 0,482)	0,341 (0,229; 0,581)
	Слюна	0,423 (0,402; 0,476)	0,537 (0,473; 0,614)*
ОШ, е.и.о.	Плазма	0,022 (0,014; 0,031)	0,059 (0,031; 0,077)*
	Эритроциты	0,022 (0,014; 0,030)	0,082 (0,066; 0,111)*
	Слюна	0,022 (0,016; 0,034)	0,050 (0,032; 0,120)*

\* Различия между параметрами липоперекисаации статистически значимы при  $p \leq 0,05$

Как видно из таблицы 1, содержание продуктов ПОЛ в различном биологическом материале (плазма, эритроциты, слюна) было сопоставимым, и статистически значимых различий между ними не обнаруживалось ни у здоровых лиц, ни у больных РИВДП.

В то же время у больных РИВДП по сравнению со здоровыми лицами отмечались некоторые особенности параметров липоперекисаации. Наблюдалось увеличение содержания конечных продуктов окисления нейтральных липидов, а также вторичных и конечных продуктов окисления фосфолипидов ( $p = 0,0001-0,002$ ). При этом уровень СТ в гептановом экстракте (перекисаация нейтральных липидов) плазмы и эритроцитов, напротив, снижался ( $p = 0,0025$ ,  $p = 0,0001$  соответственно). По содержанию первичных продуктов окисления нейтральных липидов и фосфолипидов (ДК) у больных РИВДП и здоровых лиц значимых различий не выявлено.

Степень и характер изменения параметров липоперекисаации в тестируемом биологическом материале были различными. Так, снижение СТ в гептановой фазе отмечалось только в плазме и эритроцитах (степень изменения 46 и 25 % соответственно,  $p = 0,003$ ). Повышение уровня СТ в изопрпанольной фазе выявлено лишь при исследовании плазмы и слюны (степень увеличения 27,3 и 26,9 % соответственно,  $p = 0,005$  и  $p = 0,02$ ). Только содержание

ОШ в изопрпанольном экстракте было увеличено у больных РИВДП в любом исследованном нами биологическом материале: в эритроцитах — на 272 %, а в плазме и слюне — на 168 и 127 % соответственно. Максимальная степень активации ПОЛ наблюдалась в эритроцитах больных РИВДП (различия в сравнении с плазмой статистически значимы,  $p = 0,004$ ).

Активация процессов липоперекисаации при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей вне обострения отмечалась и другими авторами [1, 2, 4]. Имеются данные о повышении содержания малонового диальдегида в плазме пациентов с хроническим тонзиллитом, ДК — в плазме и слюне при хронических синуситах [2, 3]. В нашем исследовании на основании комплексного анализа различных интермедиатов ПОЛ выявлена низкая информативность исследования первичных продуктов липоперекисаации (ДК) у больных РИВДП, но выраженные изменения промежуточных (СТ) и конечных продуктов (ОШ). Кроме того, полученные результаты свидетельствуют, что выбор биологического материала имеет принципиальное значение для характеристики состояния ПОЛ у больных РИВДП. В максимальной степени и независимо от выбранного материала для исследований у больных РИВДП изменяется содержание конечных продуктов фосфолипидперекисаации.

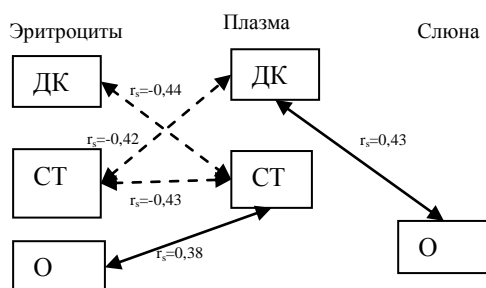


Мы провели анализ взаимосвязей параметров липопероксидации в различном биологическом материале у больных РИВДП и здоровых лиц с применением метода Спирмена. При этом обнаружены существенные различия в сравниваемых группах по характеру и количеству корреляций.

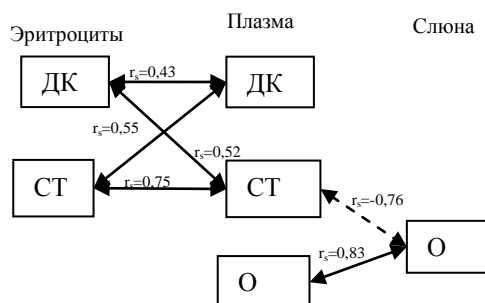
По параметрам пероксидации нейтральных липидов как в контрольной группе, так и у больных РИВДП обнаруживались статистически значимые взаимосвязи в содержании продуктов ПОЛ в эритроцитах, плазме и слюне. Однако у здоровых лиц между параметрами ПОЛ плазмы и эритроцитов преобладали статистически значимые отрицательные взаимосвязи, корреляции «эритроциты↔слюна» не

были статистически значимы, а корреляции «плазма↔слюна» были представлены прямой взаимосвязью между первичными и конечными продуктами ПОЛ. У больных РИВДП между параметрами ПОЛ плазмы и эритроцитов наблюдались, напротив, только положительные взаимосвязи. Статистически значимые взаимосвязи параметров ПОЛ «эритроциты↔слюна», как и у здоровых лиц, не обнаруживались, а корреляции «плазма↔слюна» были представлены статистически значимыми прямой и обратной связями (ОШ плазмы — ОШ слюны  $r_s = 0,83$ ,  $p = 0,010$  и СТ плазмы — ОШ слюны  $r_s = -0,76$ ,  $p = 0,028$ ) (рисунок 1).

**Показатели пероксидации нейтральных липидов у здоровых лиц**



**Показатели пероксидации нейтральных липидов у больных РИВДП**



**Рисунок 1 — Взаимосвязь параметров окисления нейтральных липидов крови и слюны**

**Примечание:**  $\longleftrightarrow$  — прямые взаимосвязи,  $\dashleftarrow \dashrightarrow$  — обратные взаимосвязи

По параметрам пероксидации фосфолипидов в группе контроля обнаруживались статистически значимые взаимосвязи в содержании продуктов ПОЛ в эритроцитах, плазме и смешанной слюне. Корреляция «плазма↔эритроциты» у здоровых лиц в отличие от больных с РИВДП имела обратный характер, а корреляции «плазма↔слюна» были представлены положительной и отрицательной взаимосвязями между уровнем первичных и конечных продуктов ПОЛ (ДК плазмы — ДК слюны  $r_s = 0,49$ ,  $p = 0,001$ , ДК плазмы — ОШ слюны  $r_s = -0,42$ ,  $p = 0,008$ ). Также у здоровых лиц между параметрами ПОЛ эритроцитов и слюны обнаружена положительная взаимосвязь, у больных РИВДП данные корреляции «эритроциты↔слюна» и «плазма↔слюна» не имели статистической значимости. У больных РИВДП были выявлены только прямые взаимосвязи между первичными и вторичными параметрами ПОЛ плазмы и эритроцитов (рисунок 2).

По параметрам пероксидации фосфолипидов у здоровых лиц корреляции «плазма↔эритроциты» практически отсутствовали (одна отрицательная корреляция слабой силы), но имелись взаимосвязи параметров «эритроциты↔слюна» и «плазма↔слюна». В то же время у пациентов обнаружены умеренные и сильные прямые взаимосвязи между параметрами ПОЛ эритроцитов и плазмы ( $r_s = 0,43-0,75$ ), но корреляции с показателями липопероксидации слюны были статистически не значимы (рисунок 2).

Таким образом, характер взаимосвязей параметров ПОЛ в крови и слюне обследованных пациентов и здоровых лиц кардинально различается. В целом полученные результаты свидетельствуют, что смешанная слюна у больных РИВДП может рассматриваться как самостоятельный и важный объект исследования состояния системы липопероксидации.

**Показатели пероксидации фосфолипидов у здоровых лиц**

**Показатели пероксидации фосфолипидов у больных РИВДП**

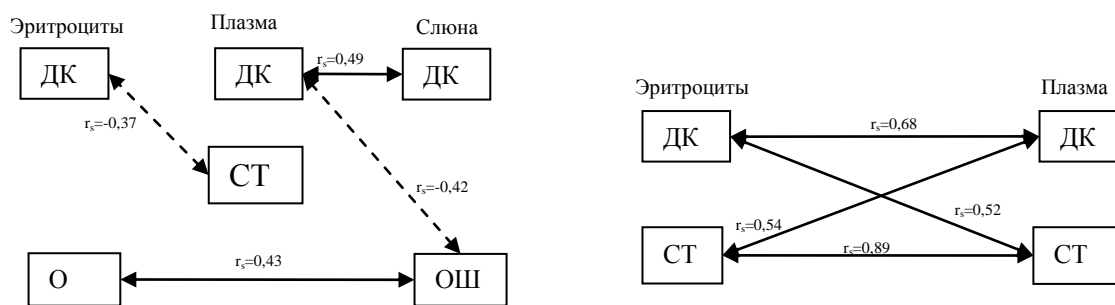


Рисунок 1 — Взаимосвязь параметров окисления фосфолипидов крови и слюны  
Примечание:  $\longleftrightarrow$  — прямые взаимосвязи,  $\dashleftarrow \dashrightarrow$  — обратные взаимосвязи

**Выводы**

1. У больных с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей в стадии ремиссии выявлены разнонаправленные изменения параметров ПОЛ: увеличение содержания конечных продуктов окисления нейтральных липидов, а также конечных и вторичных продуктов перекисидации фосфолипидов, но снижение уровня вторичных продуктов окисления нейтральных липидов относительно здоровых лиц.

2. Продемонстрирована различная степень изменения содержания продуктов ПОЛ у больных относительно здоровых лиц в зависимости от использованного материала, что подтверждает принципиальное значение выбора биологического материала при оценке свободно-радикального окисления.

3. Характер и количество взаимосвязей между параметрами ПОЛ в различном биологическом материале у здоровых лиц и пациентов различались. У больных обнаружены прямые взаимосвязи «ПОЛ плазмы ↔ ПОЛ эритроцитов» ( $r_s = 0,52-0,89$ ), тогда как у здоровых корреляции носили преимущественно отрицательный характер и были менее выраженными ( $r_s = -0,42-0,44$ ). Количество корреляций «ПОЛ крови ↔ ПОЛ слюны» у пациентов было меньше, чем у здоровых  
УДК 619.9-053.1-07

лиц, но сила связи — выше ( $r_s = 0,83; -0,76$ ), причем они обнаруживались только по продуктам перекисидации нейтральных липидов.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Новожилова, Г. П. Состояние ПОЛ и антиоксидантной систем в плазме, эритроцитах и слюне детей с патологией органов полости рта, отягощенной дисбиозом кишечника / Г. П. Новожилова, В. М. Аксёнова, Л. А. Мозговая // [Электронный ресурс]. — 2006. — Режим доступа: <http://medi.ru/doc/167314.htm>. — Дата доступа: 04.03.2008.
2. Динамика острого воспалительного процесса в лобной пазухе по показателям перекисного окисления липидов и активности некоторых ферментов при биовибрации / Е. М. Зелёнкин [и др.] // Вестник оториноларингологии. — 1998. — № 1. — С. 32–34.
3. Летучие ЖК в крови и слюне детей с гастроудоденальными заболеваниями / Е. Е. Краснова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 8. — С. 38–40.
4. Постникова, Л. Б. Значение биохимических показателей слюны в диагностике обострений ХОБЛ / Л. Б. Постникова, О. П. Алексеева // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 10. — С. 16–18.
5. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.
6. Rackita, D. R. Freeradical status and the ways of correction in patients with asthma / D. R. Rackita // Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health: Work collection of international conference. — Smolensk, 2003. — P. 72–73.
7. Abdullaev, S. F. Lipid peroxidation and enzymes of the antioxidant defense system in patients with bronchial asthma / S. F. Abdullaev, F. Sh. Inoiatov // Lik. Sprava. — 2003. — Vol. 2. — P. 28–31.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 24.02.2011

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Ю. А. Лызикова, Ю. В. Довыдовская

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница

В статье приведены результаты ретроспективного анализа 80 историй родов: 40 пациенток с внутриутробной инфекцией у новорожденных, 40 условно здоровых женщин с нормально протекавшей беременностью, родивших здоровых детей. По медицинской документации изучены данные методов лабораторной диагностики, биохимического анализа крови (С-реактивный белок), морфологического исследования последов, данных КТГ и ультразвукового исследования.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, С-реактивный белок.

**DIAGNOSTIC FEATURES OF PRENATAL INFECTIONS**

Yu. A. Lyzikova, Yu. V. Dovyдовskaya

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital**

The article presents the results of the retrospective analysis of 80 medical delivery histories: 40 patients with a pre-natal infection in newborns and 40 conditionally healthy women with normal pregnancy who have given birth to healthy children. The data on laboratory diagnostic methods, biochemical analysis of blood (S-jet protein), morphological research of placenta, ultrasonic research were studied by the medical documentation.

**Key words:** pre-natal infections, S-jet protein.

### **Введение**

В последние годы большое значение приобрели внутриутробные инфекции (ВУИ), стабильно занимающие 3 место в структуре причин перинатальной смертности, уступая первенство гипоксии и врожденным порокам развития [1]. Кроме уже достаточно хорошо изученных тяжелых форм этих заболеваний, нередко вызывающих летальные исходы в перинатальном периоде, все большее внимание начинают привлекать и другие их варианты, характеризующиеся не столь ярким, но весьма длительным течением, приводящим к разнообразной соматической и неврологической патологии, а в родах нередко проявляющихся гипоксией плода. Несмотря на важность проблемы, до настоящего времени не существует прямых методов диагностики, доказывающих наличие активного инфекционного процесса у плода, и только постнатальная диагностика позволяет получить достоверные данные [2]. В связи с этим представляют интерес любые исследования, посвященные как механизм реализации инфекции у плода, так и диагностике внутриутробного инфицирования.

### **Цель**

Определение эффективности лабораторно-инструментальных методов диагностики внутриутробных инфекций, выявление факторов, способствующих инфицированию плода, и оптимизация алгоритма диспансерного наблюдения за беременными.

### **Материалы и методы исследования**

Для реализации цели проведен анализ медицинской документации (80 историй родов за период с марта 2008 по декабрь 2009 гг. учреждения «Гомельская областная клиническая больница»). В зависимости от реализации ВУИ у новорожденных в раннем неонатальном периоде выделены следующие группы: основная — 40 беременных с ВУИ у новорожденных, контрольная — 40 условно здоровых женщин с нормально протекавшей беременностью, родивших здоровых детей. В работе использованы математико-статистические методы: описательная статистика с вычислением доли признака ( $p$ ) и стандартной ошибки доли ( $p \pm Sp\%$ ), для выявления различия между группами использовали критерий Фишера, критерий Манна-

Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследований и их обсуждение**

Все беременные, включенные в исследование, были сопоставимы по исходной клинической характеристике. В то же время углубленное изучение соматического, акушерско-гинекологического анамнезов, особенностей течения беременности и родов выявило некоторые особенности при реализации ВУИ. Возраст женщин колебался от 15 до 40 лет. Средний возраст беременных основной группы составил  $28,3 \pm 4,1$  года, контрольной —  $29,9 \pm 2,1$  года ( $p > 0,05$ ). У подавляющего большинства женщин обеих групп (36 ( $90 \pm 0,75\%$ ) беременных из основной и 38 ( $95 \pm 0,54\%$ ) — из контрольной) характер менструальной функции не нарушен: возраст менархе от 11 до 14 лет, регулярный менструальный цикл, нормальная продолжительность менструации, нормальный ритм менструаций, отсутствие болевого синдрома.

Отмечено, что в основной группе женщин начало половой жизни приходится на возраст до 18 лет — 23 беременные ( $57,5 \pm 1,23\%$ ) ( $\chi^2 = 4,52$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о раннем начале половой жизни. Это является фактором риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, что относит данную категорию женщин к группе высокого риска внутриутробного инфицирования плода. В контрольной же группе основная часть беременных приходится на возраст 18–20 лет — 22 ( $55 \pm 1,24\%$ ).

При анализе паритета родов женщин выявлено, что среди беременных основной группы достоверно чаще встречалось прерывание беременности путем медицинского аборта в анамнезе — у 20 ( $50 \pm 1,25\%$ ) ( $\chi^2 = 11,03$ ,  $p < 0,05$ ), из них в 11 случаях многократно ( $55 \pm 2,49\%$ ), что, безусловно, способствует инфицированию внутренних половых органов.

При изучении акушерского анамнеза отмечена тенденция к увеличению числа женщин с невынашиванием беременности в основной группе (18 беременных) по отношению к контрольной группе (3 беременные) ( $45 \pm 1,24$  и  $7,5 \pm 0,66\%$  соответственно) ( $\chi^2 = 10,74$ ,  $p < 0,05$ ). У беременных женщин основной группы обращает на себя внимание высокий процент гинекологической заболеваемости, что предопреде-

ляет восходящий путь инфекции и внутриутробное инфицирование. Выявлена высокая частота такой патологии, как эктопия шейки матки — 25 ( $62,5 \pm 1,21$  %) ( $\chi^2 = 11,29$ ,  $p < 0,05$ ), эндоцервицит — 23 ( $57,5 \pm 1,24$  %) ( $\chi^2 = 9,23$ ,  $p < 0,05$ ), хронический эндометрит — 19 ( $47,5 \pm 1,25$  %) ( $\chi^2 = 19,35$ ,  $p < 0,05$ ), хронический сальпингофорит — 15 ( $37,5 \pm 1,21$  %) ( $\chi^2 = 5,97$ ,  $p < 0,05$ ), кольпит как до, так и во время беременности ( $65 \pm 1,19$  %,  $\chi^2 = 5,83$  и  $40 \pm 1,22$  %,  $\chi^2 = 10,58$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогичные заболевания в контрольной группе составили лишь небольшой процент в структуре гинекологической патологии.

Среди полученных результатов обращает на себя внимание высокая частота заболеваний органов дыхания и мочевыделительной системы в основной группе женщин ( $27,5 \pm 1,12$  %;  $\chi^2 = 7,30$  и  $35 \pm 1,19$  %;  $\chi^2 = 8,40$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

С целью исследования клинического значения ВУИ изучено течение беременности у женщин основной и контрольной группы. Достоверно установлено, что у женщин основной группы патология околоплодных вод (выраженное маловодие) выявлена в 12 ( $30 \pm 1,14$  %;  $\chi^2 = 8,37$ ,  $p < 0,05$ ) случаях, преждевременные роды — в 25 ( $62,5 \pm 1,21$  %;  $\chi^2 = 19,09$ ,  $p < 0,05$ ), угроза прерывания беременности — в 13 ( $32,5 \pm 1,17$  %;  $\chi^2 = 5,63$ ,  $p < 0,05$ ), СЗРП — в 9 ( $22,5 \pm 1,04$  %;  $\chi^2 = 7,53$ ,  $p < 0,05$ ), ОРВИ во время беременности — в 14 ( $35 \pm 1,19$  %;  $\chi^2 = 5,07$ ,  $p < 0,05$ ) случаях. Анемия встречалась у каждой второй женщины в обеих группах исследования. Беременность протекала без осложнений у 2 ( $5 \pm 0,54$  %;  $\chi^2 = 16,45$ ) пациенток основной и у 21 ( $52,5 \pm 1,25$  %,  $p < 0,05$ ) пациентки контрольной группы.

По нашим данным, наиболее частым осложнением родов в основной группе женщин были преждевременные роды — 25 ( $62,5 \pm 1,21$  %;  $\chi^2 = 19,09$ ,  $p < 0,05$ ) и несвоевременное излитие околоплодных вод — 15 ( $37,5 \pm 1,21$  %;  $\chi^2 = 7,57$ ,  $p < 0,05$ ), при этом мекониальные околоплодные воды как клинический симптом гипоксического страдания плода также достоверно чаще отмечались у рожениц основной группы — 16 ( $40 \pm 1,22$  %) по сравнению с женщинами контрольной группы — 2 ( $5 \pm 0,54$  %) ( $\chi^2 = 10,58$ ,  $p < 0,05$ ).

При оценке своевременности поступления беременных под наблюдение женской консультации установлено, что подавляющее число женщин в обеих группах встали на учет в сроке беременности до 12 недель ( $70 \pm 1,14$  и  $85 \pm 0,89$  % соответственно,  $p > 0,05$ ); 9 ( $22,5 \pm 1,04$  %) беременных из основной группы ( $\chi^2 = 7,53$ ,  $p < 0,05$ ) не состояли на диспансерном учете и, соответственно, не были обследованы.

Гематологические показатели у беременной женщины имеют значительные отличия от таковых вне беременности. Характер этих

различий обусловлен изменениями во всех органах и системах и имеет тенденцию к патологической направленности. Проанализировав общий анализ крови, мы пришли к выводу, что в основной группе женщин имеет место повышение уровня лейкоцитов — у 16 ( $40 \pm 1,22$  %) ( $\chi^2 = 6,91$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой беременных — у 4 ( $10 \pm 0,75$  %). В биохимическом анализе крови достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ), однако мы исследовали С-реактивный белок (СРБ) и выяснили, что он был положительным у 30 ( $75 \pm 1,08$  %) женщин основной группы ( $\chi^2 = 25,81$ ,  $p < 0,05$ ). СРБ является неспецифическим показателем, однако он, в отличие от лейкоцитов и СОЭ, не изменяется при беременности, что позволяет его использовать в качестве скринингового метода для диагностики и оценки тяжести воспаления, контроля эффективности антибактериальной терапии.

При бактериоскопическом исследовании мазков с целью определения флоры у пациенток основной и контрольной группы выявлено, что количество лейкоцитов во влагалище не превышало нормальных значений у большинства женщин обеих групп (23 ( $57,5 \pm 1,23$  %) беременные основной и 34 ( $85 \pm 0,89$  %) — контрольной группы,  $p > 0,05$ ). Выявленные при бактериоскопии вагинальные микроорганизмы в обеих группах также достоверно не различаются ( $p > 0,05$ ) и в основном представлены грамположительными палочками морфотипа лактобактерий (у 19 ( $47,5 \pm 1,25$  %) беременных основной группы и 24 ( $60 \pm 1,22$  %) контрольной).

При обследовании на наличие инфекций, передаваемых половым путем, получены отрицательные результаты в 100 % случаях у женщин контрольной группы, у беременных основной группы в 6 ( $15 \pm 0,89$  %) случаях выявлены микоплазмы и уреоплазмы ( $\chi^2 = 4,33$ ,  $p < 0,05$ ), у 4 ( $10 \pm 0,75$  %) — хламидии.

«Золотым стандартом» в диагностике ВУИ большинство авторов считает гистологическое исследование плаценты, пуповины и плодных оболочек. Обнаружение выраженных патологических изменений в различных отделах последа может указывать не только на наличие и характер инфекции, но и на пути инфицирования плода или новорожденного. В основной группе женщин наблюдались воспалительные изменения в тканях последа, проявляющиеся в виде хориоамнионита — у 12 ( $30 \pm 1,14$  %) пациенток, хориодецидуита — у 22 ( $55 \pm 1,24$  %), мембранита — у 3 ( $7,5 \pm 0,66$  %), виллузита — у 9 ( $22,5 \pm 1,04$  %), интервиллузита — у 4 ( $10 \pm 0,75$  %), омфаловаскулита — у 13 ( $32,5 \pm 1,17$  %), фуникулита — у 6 ( $15 \pm 0,89$  %). Эти изменения имели как

альтеративно-продуктивный, так и гнойный характер. Признаки патологической незрелости плаценты в виде диссоциированного развития ворсинчатого хориона в стадии эмбриональных и промежуточных ворсин наблюдались в 5 ( $12,5 \pm 0,82$  %) случаях. Неспецифические изменения (циркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы) проявлялись в виде полнокровия сосудов ворсин хориона и пуповины в 4 ( $10 \pm 0,75$  %), фиброза стромы — 6 ( $15 \pm 0,89$  %), ишемических инфарктов — 1 ( $2,5 \pm 0,39$  %), мелкоочаговых кровоизлияний — 2 ( $5 \pm 0,54$  %) случаях. При гистологическом исследовании выявлена высокая частота воспалительных изменений в последе как у здоровых рожениц — 7 ( $17,5 \pm 0,95$  %), так и в инфицированной группе женщин — 12 ( $30 \pm 1,14$  %). В отличие от контрольной группы у женщин с ВУИ имелись дистрофические изменения в элементах ворсинчатого хориона — 8 ( $20 \pm 1,00$  %;  $\chi^2 = 4,24$ ). При этом выявлялись отложения фибриноида в ворсинах и межворсинчатом пространстве, склероз стромы и стенок сосудов ворсин, что приводило к нарушению васкуляризации послед-

них. Также мы установили, что основным путем распространения инфекции было восходящее инфицирование ( $70 \pm 1,14$  %). На протяжении беременности все состоявшие на учете женщины были неоднократно обследованы методами ультразвукового сканирования и кардиотокографии. Ультразвуковые маркеры внутриутробного инфицирования плода в группе контроля были обнаружены у 2 ( $5 \pm 0,54$  %) женщин (расширение межворсинчатого пространства и преждевременное созревание плаценты). Анализ данных доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях и сосудах плода показал, что нарушений в обеих группах исследования не выявлено. Это означает, что нормальные показатели резистентности сосудов не являются надежными прогностическими критериями отсутствия патологии и не гарантируют отсутствие дистресса плода в данном случае.

Определение реактивности сердечно-сосудистой системы плода осуществляли по данным кардиотокографии (КТГ). При анализе КТГ мы использовали шкалу W. Fischer и соавт. (1976), полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ КТГ в основной и контрольной группах исследования

КТГ по шкале W. Fischer (1976)	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
8–10 баллов	7	$17,50 \pm 0,95$	29	$72,50 \pm 1,12$
7–5 баллов	33*	$82,50 \pm 0,95$	11	$27,50 \pm 1,12$

\* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

Достоверно установлено, что в основной группе женщин начальные признаки нарушения сердечной деятельности плода (5–7 баллов по шкале W. Fischer) имели место в 33 ( $82,5 \pm 0,95$  %;  $\chi^2 = 13,82$ ) случаях.

Большинство детей основной группы — 24 ( $60 \pm 1,22$  %) родились посредством кесарева сечения, через естественные родовые пути — 16 ( $40 \pm 1,22$  %); в контрольной группе эти показатели составили  $77,5 \pm 1,04$  и  $22,5 \pm 1,04$  % соответственно. Асфиксия легкой степени тяжести (оценка по шкале Апгар 6–7 баллов через 1 минуту после рождения) отмечена у 8 ( $20 \pm 1$  %) новорожденных, тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 0–3 балла через 1 минуту после рождения) — у 2 ( $5 \pm 0,54$  %). В отделение анестезиологии и реанимации сразу из родзала (операционной) были переведены 5 ( $12,5 \pm 0,83$  %) детей, 26 ( $65 \pm 1,19$  %) новорожденных — через 4–8 часов после рождения.

Инфекционная патология у новорожденных с ВУИ была представлена внутриутробной пневмонией — 29 ( $72,5 \pm 1,12$  %, у доношен-

ных в сочетании с аспирацией, у недоношенных — с РДС (БГМ)), гнойным бронхитом — 2 ( $5 \pm 0,54$  %), гнойным конъюнктивитом — 8 ( $20 \pm 1,00$  %), везикулопустулезом — 4 ( $10 \pm 0,75$  %), генерализованной инфекцией с поражением глаз, кожи, легких, печени, головного мозга — 7 ( $17,5 \pm 0,95$  %). При изучении особенностей течения раннего неонатального периода было выявлено, что у новорожденных с ВУИ на фоне основной патологии достоверно чаще наблюдались симптомы дезадаптации в виде нарушений церебрального статуса (церебральная депрессия — у 14 ( $35 \pm 1,19$  %,  $\chi^2 = 13,23$ ,  $p < 0,05$ ) новорожденных, энцефалопатия токсико-гипоксического генеза — у 6 ( $15 \pm 0,89$  %,  $\chi^2 = 4,33$ ,  $p < 0,05$ )), геморрагические нарушения в виде кожно-геморрагического синдрома — у 7 ( $17,5 \pm 0,95$  %,  $\chi^2 = 5,38$ ,  $p < 0,05$ ) и внутрижелудочковых кровоизлияний — у 2 ( $5 \pm 0,54$  %) детей.

Имеющаяся патология новорожденных стала причиной перевода 10 ( $25 \pm 1,08$  %) детей в отделение патологии новорожденных УЗ

«Гомельская областная детская клиническая больница» (ГОДКБ), 12 ( $30 \pm 1,14$  %) детей — в отделение выхаживания недоношенных УЗ «Гомельская областная клиническая больница» (ГОКБ), 4 детей ( $10 \pm 0,75$  %) — в 4-е отделение УЗ «ГОКБ», 4 детей — в отделение патологии ЦНС УЗ «ГОДКБ», 2 детей ( $5 \pm 0,54$  %) были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Отмечены 8 случаев перинатальных потерь ( $20 \pm 1$  %), из них 2 случая — антенатальная гибель плода, в 6 случаях новорожденные умерли в раннем неонатальном периоде. Анализ проведенной работы показал, что микрофлора, выделенная из различных биологических жидкостей новорожденных обеих групп, представлена в 11 ( $27,5 \pm 1,12$  %) случаях различными видами стафилококков и достоверно не различается ( $p > 0,05$ ). Полученные нами результаты соответствуют данным других исследований о преобладании грамположительной флоры в акушерских стационарах и колонизации новорожденных преимущественно кокковой флорой в первые дни жизни. Также мы установили, что у 5 ( $12,5 \pm 0,83$  %) женщин и новорожденных основной группы наблюдалось совпадение этиологического фактора (в 2 случаях дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в 3 — *Staphylococcus epidermidis*), у 35 ( $87,5 \pm 0,83$  %) бактериологические посевы различались.

#### **Заключение**

1. Женщины с внутриутробным инфицированием представляют собой сложный контингент пациенток с ранним началом половой жизни (до 18 лет) ( $\chi^2 = 4,52$ ,  $p < 0,05$ ), многократными медицинскими абортами в анамнезе ( $\chi^2 = 11,03$ ,  $p < 0,05$ ), что способствует инфицированию внутренних половых органов. Внутриутробное инфицирование у всех женщин основной группы ассоциировано с воспа-  
УДК 616.155.34+577.115+577.121.7]:616.523

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ**

**М. В. Злотникова, И. А. Новикова**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Показатели функциональной активности нейтрофилов и перекисное окисление липидов были изучены у 73 больных с тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекцией (ХРГИ). Выявлена активация перекисного окисления липидов, проявляющаяся повышением первичных, промежуточных и конечных продуктов липопероксидации у пациентов как в обострении, так и в ремиссии заболевания. Степень увеличения конечных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов у больных в ремиссии заболевания значимо превышает их содержание в обострении. Показано, что у больных ХРГИ независимо от стадии заболевания (ремиссия-обострение) наблюдается повышение базальной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов по результатам НСТ-теста.

**Ключевые слова:** липопероксидация, герпетическая инфекция.

лительными заболеваниями внутренних половых органов ( $p < 0,001$ ).

2. Течение беременности у женщин с внутриутробными инфекциями осложняется угрозой прерывания в 32,5 % ( $\chi^2 = 5,63$ ,  $p < 0,05$ ), СЗРП — в 22,5 % ( $\chi^2 = 7,53$ ,  $p < 0,05$ ), ОРВИ — в 35 % случаев ( $\chi^2 = 5,07$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Ультразвуковые маркеры внутриутробного инфицирования отмечаются у 47,5 % женщин основной группы ( $p < 0,001$ ), признаки нарушения сердечной деятельности плода по КТГ — у 82,5 % ( $p < 0,001$ ), что указывает на необходимость их совместного применения и интерпретации.

4. Внутриутробное инфицирование чаще происходит восходящим путем, о чем свидетельствуют воспалительные процессы во влагалище у 40 % женщин основной группы ( $p < 0,001$ ) и характер морфологических изменений в ткани плаценты у 45 % пациенток ( $p < 0,001$ ).

5. Каждая пятая беременность у пациенток с внутриутробным инфицированием завершается гибелью плода и новорожденного ( $p < 0,05$ ), каждый четвертый живой новорожденный требует дальнейшего лечения и выхаживания.

6. ВУИ ассоциированы с повышением С-реактивного белка у 75 % женщин ( $\chi^2 = 25,81$ ,  $p < 0,001$ ), что обуславливает необходимость его определения в качестве скрининга при диспансерном наблюдении за беременными женщинами.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Кулаков, В. И. Инфекции, передаваемые половым путем — проблема настоящего и будущего / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 6. — С. 3–6.
2. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан РФ / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 5. — С. 3–7.

*Поступила 11.03.2011*

## IN PATIENTS WITH SEVERE FORM OF HERPES INFECTION

M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

The functional activity of neutrophils and lipid peroxidation was studied in 73 patients with severe form of herpes infection. The augmentation of first, second (trienic conjugates) and last (Schiff bases) products of lipid peroxydation in plasma and in erythrocytes was increased in the periods of remission and exacerbation of the disease. The increasing degree of Schiff bases was higher in the remission periods than in the exacerbation periods of the disease. The oxygen production of neutrophils was increased in the periods of remission and exacerbation of the disease.

**Key words:** lipid peroxidation, herpes infection.

В настоящее время доказано, что развитие хронической рецидивирующей герпетической инфекции (ХРГИ) и дальнейшее ее прогрессирование напрямую связано с нарушениями иммунной реактивности организма [1, 4, 11]. Описаны различные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при герпесвирусной инфекции: снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов, угнетение их пролиферативной активности, разнонаправленные сдвиги иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и НК-клеток, различного рода дисфункции гуморального специфического и неспецифического иммунитета [1, 3, 12]. Исследования последних лет показывают, что герпетическая инфекция сопровождается изменениями функциональной активности нейтрофилов. Продемонстрировано нарушение процессов секреторной дегрануляции и фагоцитоза при обострении ХРГИ, снижение содержания катионных белков и миелопероксидазы в нейтрофилах больных [9]. В ряде работ отмечается дисфункция кислород-продуцирующих свойств нейтрофилов при данном заболевании, однако результаты различных авторов противоречивы. Имеются данные как о повышении базальной активности нейтрофилов и снижении их функционального резерва, так и об отсутствии значимых изменений [2, 13].

Реализация функциональных свойств нейтрофилов сопровождается усиленной продукцией ими радикалов кислорода, которые, в свою очередь, индуцируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Важнейшей физиологической функцией ПОЛ является регуляция проницаемости клеточных мембран, в результате чего обеспечивается передача необходимых для жизнедеятельности клетки сигналов, контроль над пролиферацией и ростом клеток, их дифференцировкой и трансформацией [5].

В свою очередь продукты ПОЛ являются источником цитотоксических молекулярных продуктов, которые одновременно являются хемоаттрактантами нейтрофилов, выполняют роль бактерицидных факторов, способствуют тканевой деструкции в очаге воспаления [6, 5].

Таким образом, формирование адекватной воспалительной реакции в организме обеспечивается совокупным действием продуктов активированных нейтрофилов и интермедиатов перекисного окисления липидов.

**Цель**

Оценка состояния функциональной активности нейтрофилов и параметров липопероксидации у пациентов с тяжелой формой ХРГИ.

**Материалы и методы исследования**

Обследовано 73 больных (14 мужчин и 59 женщин, возраст от 18 до 53 лет) с тяжелой формой ХРГИ, проходивших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель). Критериями тяжелого течения считали более 6 рецидивов в год, эпизоды рецидивов от 2 раз в месяц, длительность рецидивов более 14 дней, распространенный характер высыпаний, наличие симптомов общей интоксикации [4, 1]. Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет. На момент обследования 24 больных находились в стадии обострения, а 49 пациентов — в стадии ремиссии заболевания. У всех обследованных отмечались сопутствующие хронические воспалительные заболевания, однако на момент обследования их обострения не отмечалось. Больные с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией в исследование не включались. Исследование проводили до назначения медикаментозной терапии. Контрольную группу составили 34 сопоставимых по возрасту донора Гомельской областной станции переливания крови.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая в пробирку с гепарином (10 Ед/мл). Оценивали параметры липопероксидации в гептан-изопропанольных экстрактах плазмы и эритроцитов периферической крови по методике И. А. Волчегорского [6]. Необходимость использования двух фаз вызвана особенностями экстрагирования: в гептан экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды, которые являются важнейшими субстратами ПОЛ. Определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), кето-диенов и сопряженных триенов (КД), оснований Шиффа (ОШ) в каждой из экстрагируемых фаз плазмы и эритроцитов спектрофотометрическим методом при 220 нм, 232 нм, 278 нм и 400 нм. Результаты выражали в единицах индекса окисления (е.и.о.), который рассчитывали как отношение E232/220 нм, E278/220 нм, E400/220 нм.

Поглотительную способность нейтрофилов определяли в реакции фагоцитоза убитых нагреванием *S. aureus* (концентрация микробных тел 10<sup>8</sup> в мл). При микроскопии окрашенных мазков оценивали количество нейтрофилов, поглотивших микробы, на 200 сосчитанных клеток (фагоцитарный индекс — ФИ) и среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом (фагоцитарное число — ФЧ) [10].

Кислородпродуцирующую активность нейтрофилов оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном (базальный, НСТб) и стимулированном *S. aureus* (НСТст) вариантах теста с микроскопической оценкой результатов. Дополнительно рассчитывали индекс респираторного резерва (ИРР = НСТ ст – НСТ б / НСТ ст).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica», 6.0. С учетом проверки на нормальность распределения использованы непараметрические методы статистики — критерии Манн-Уитни (для несвязанных выборок),

Спирмена (для корреляционного анализа). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (25; 75 %).

#### Результаты исследования

Параметры липопероксидации в группах пациентов, обследованных в период обострения ( $n = 24$ ) и в период ремиссии заболевания ( $n = 49$ ), представлены в таблице 1. Следует отметить, что сравниваемые группы существенно не различались по поло-возрастному составу и клиническим проявлениям заболевания. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (в обострении — у 19 пациентов, в ремиссии — у 39 больных). Сочетанные поражения (лабиальные и аногенитальные) отмечались у 5 пациентов с обострением инфекции и у 8 — в ремиссии. Частота обострений заболевания составила в первой группе от 6 до 19 раз в год, во второй — от 6 до 24. Длительность заболевания — от 1 до 25 лет и от 3 до 20 лет соответственно.

Таблица 1 — Параметры липопероксидации у больных ХРГИ и здоровых лиц

Наименование показателя	Контрольная группа, $n = 34$	Больные ХРГИ, $n = 73$	
		стадия обострения, $n = 24$	стадия ремиссии, $n = 49$
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза), е.и.о.			
ДК п/г	0,754 (0,644; 0,820)	1,031 (0,884; 1,140) *	0,796 (0,658; 0,873) *,**
ДК э/г	0,790 (0,675; 0,854)	0,877 (0,684; 1,062) *	0,703 (0,621; 0,899) **
КД п/г	0,270 (0,196; 0,302)	0,461 (0,371; 0,669) *	0,317 (0,246; 0,405) *,**
КД э/г	0,285 (0,260; 0,293)	0,387 (0,275; 0,566) *	0,307 (0,235; 0,434) **
ОШ п/г	0,016 (0,010; 0,020)	0,037 (0,025; 0,049) *	0,034 (0,022; 0,044) *
ОШ э/г	0,020 (0,010; 0,025)	0,015 (0,009; 0,022)	0,026 (0,011; 0,054) **
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза), е.и.о.			
ДК п/и	0,771 (0,674; 0,832)	0,910 (0,780; 1,046) *	0,741 (0,661; 0,898) **
ДК э/и	0,698 (0,650; 0,730)	0,846 (0,670; 1,006) *	0,774 (0,594; 0,923)
КД п/и	0,290 (0,236; 0,313)	0,559 (0,460; 0,723) *	0,450 (0,355; 0,545) *,**
КД э/и	0,302 (0,277; 0,402)	0,441 (0,339; 0,617) *	0,399 (0,325; 0,497) *
ОШ п/и	0,017 (0,012; 0,020)	0,046 (0,030; 0,055) *	0,044 (0,028; 0,073) *
ОШ э/и	0,018 (0,010; 0,020)	0,056 (0,039; 0,093) *	0,135 (0,069; 0,192)*, **

Примечание. \* Различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ); \*\* различия статистически значимы между показателями в группах больных ( $p \leq 0,05$ ); э/г — гептановый экстракт эритроцитов, э/и — изопропанольный экстракт эритроцитов, п/г — гептановый экстракт плазмы, п/и — изопропанольный экстракт плазмы.

Как видно из таблицы 1, у пациентов, обследованных в стадии обострения ХРГИ, наблюдалась интенсификация различных этапов ПОЛ по всем оцениваемым параметрам, за исключением конечных продуктов окисления нейтральных липидов эритроцитов (ОШ э/г). Степень повышения показателей колебалась от 11 (ДК э/г,  $p = 0,02$ ) до 131 % (ОШ п/г,  $p = 0,001$ ) в гептановой фазе, и от 18 (ДК п/и,  $p < 0,0001$ ) до 211 % (ОШ э/и,  $p < 0,0001$ ) в изопропанольной фазе. В максимальной степени увеличивалось содержание конечных продуктов окисления — оснований Шиффа, причем степень окисленности фосфолипидов (ОШ э/и) была выше, чем нейтральных липидов (ОШ п/г) (211 и 131 % соответственно,  $p = 0,02$ ). Возможно, это связано с большей под-

верженностью фосфолипидов мембран эритроцитов процессам пероксидации по сравнению с нейтральными липидами, на что указывают некоторые исследователи [6].

У больных ХРГИ, обследованных в период ремиссии заболевания, также имелись признаки интенсификации ПОЛ, однако значимое увеличение в сравнении со здоровыми лицами отмечалось только по содержанию ДК п/г, КД п/г, ОШ п/г ( $p = 0,048$ ;  $p = 0,01$ ;  $p < 0,0001$  соответственно), а среди продуктов окисления фосфолипидов — КД п/и, КД э/и, ОШ п/и и ОШ э/и ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,008$ ;  $p = 0,001$  и  $p < 0,0001$  соответственно) (таблица 1). Степень изменения параметров ПОЛ в гептановой фазе составила от 6 (ДК п/г,  $p = 0,04$ ) до 120 % (ОШ п/г,  $p < 0,0001$ ), а



в изопропанольной — от 32 (КД э/и,  $p = 0,008$ ) до 650 % (ОШ э/и,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, в наибольшей мере увеличивалось содержание конечных продуктов окисления фосфолипидов эритроцитов (ОШ э/и) (сравнение степеней статистически значимо,  $p < 0,0001$ ).

Различия в сравниваемых группах больных по содержанию первичных, вторичных и конечных продуктов окисления нейтральных липидов — ДК п/г, ДК э/г, КД п/г, КД э/г и ОШ э/г ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,0004$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,03$  и  $p = 0,01$  соответственно), а также продуктов пероксидации фосфолипидов — ДК п/и, КД п/и, ОШ э/и ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,005$  и  $p = 0,0002$  соответственно) были статистически значимы (таблица 1). Интересно отметить, что уровень повышения ОШ э/и у пациентов в ремиссии ХРГИ значимо превышал таковой в обострении заболевания (650 и 211 % соответственно,  $p < 0,0001$ ), тогда как степень увеличения ДК п/г, КД п/г и КД п/и в ремиссии заболевания была ниже, чем у лиц, обследованных в момент рецидива ХРГИ (6 и 37 %; 17 и 71 %; 55 и 93 %;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$  и  $p = 0,005$  соответственно).

Представленные результаты свидетельствуют, что у больных тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции кожи отмечается интенсификация процессов ПОЛ как в ремиссии, так и в обострении заболевания. В максимальной степени в крови пациентов повышается содержание конечных продуктов фосфо-

липопероксидации — оснований Шиффа, причем в ремиссии заболевания изменения более выражены, чем в обострении.

При оценке процессов липопероксидации наиболее широко используемым биологическим материалом является плазма и эритроциты периферической крови. Принято считать, что плазма и эритроциты в равной степени отражают состояние метаболизма органов и тканей при различных процессах [6]. В то же время имеются работы, свидетельствующие, что содержание различных интермедиатов ПОЛ в плазме и эритроцитах может изменяться в различной степени, причем эти изменения не всегда являются однонаправленными [7].

Мы сопоставили уровень пероксидации липидов в плазме и эритроцитах больных ХРГИ путем расчета индекса распределения (ИР), который выражался как отношение содержания ДК, СТ и ОШ в плазме к аналогичному показателю в эритроцитах (ДКп/ДКэ, СТп/СТэ, ОШп/ОШэ соответственно). Данные обследования больных ХРГИ и контрольной группы представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в контрольной группе наблюдалось равномерное распределение продуктов ПОЛ между плазмой и эритроцитами (индексы распределения были близки к 1), за исключением конечных продуктов липопероксидации фосфолипидов (ОШи), индекс распределения которых составил 1,50 (0,60; 2,45).

Таблица 2 — Соотношение параметров ПОЛ плазмы и эритроцитов у больных ХРГИ и здоровых лиц

Индекс распределения	Контрольная группа, n = 34	Больные ХРГИ	
		стадия обострения, n = 24	Стадия ремиссии, n = 49
ДКг	0,98 (0,82; 1,01)	1,09 (1,04; 1,29) *	1,06 (0,88; 1,25)
ДКи	1,05 (0,97; 1,08)	1,11 (0,98; 1,25)	0,99 (0,86; 1,25)
КДг	1,03 (0,95; 1,13)	1,16 (0,79; 1,53)	1,07 (0,80; 1,32)
КДи	0,89 (0,81; 1,27)	1,17 (0,89; 1,55) *	1,00 (0,85; 1,47)
ОШг	1,15 (0,57; 1,89)	2,64 (1,20; 3,18) *	1,54 (0,58; 2,62) **
ОШи	1,50 (0,60; 2,45)	0,86 (0,43; 1,21)	0,34 (0,19; 0,59) *,**

Примечание: \* Различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ), \*\* различия статистически значимы между показателями в группах больных ( $p \leq 0,05$ ), %, г, и — обозначения для показателей гептановой и изопропанольной фаз экстракта соответственно.

У пациентов, обследованных в обострении ХРГИ, на фоне общего повышения интенсивности ПОЛ отмечался дисбаланс между накоплением липопероксидов в плазме и эритроцитах. Так, уровень первичных и вторичных продуктов липопероксидации, а также конечных продуктов окисления нейтральных липидов в плазме превышал их содержание в эритроцитах. Поэтому значения ИР этих продуктов ПОЛ у больных были значимо выше, чем в контрольной группе (ИР ДКг = 1,1  $p < 0,001$ ; ИР КДи = 1,2  $p = 0,04$ ; ИР ОШг = 2,6  $p = 0,001$ ). В свою очередь, содержание конечных фосфолипидпероксидов в эритроцитах больных преобладало над их накоплением в плазме. Поэтому уровень ИР по данному

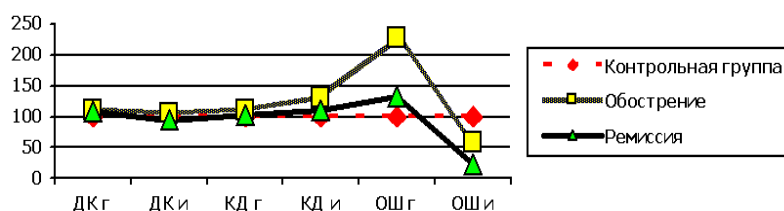
показателю имел тенденцию к снижению относительно здоровых лиц ( $p = 0,07$ ).

У пациентов с ХРГИ в стадии ремиссии заболевания также обнаружены отличия от здоровых лиц по характеру распределения ОШ в плазме и эритроцитах, но значимыми оказались только изменения ИР ОШи ( $p < 0,0001$ ). При этом, как и при обострении, накопление ОШг преобладало в плазме, а содержание ОШи — в эритроцитах обследованных пациентов.

Особенности распределения продуктов ПОЛ между плазмой и эритроцитами в исследуемых группах наглядно представлены на рисунке 1, на котором приведены результаты сравнения ИР липопероксидов плазма/эритроциты.

При этом наиболее выраженные различия ИР плазма/эритроциты относительно здоровых лиц получены у больных ХРГИ в обострении заболевания по параметру ОШг, а у больных в

ремиссии — по параметру ОШи, то есть по конечным продуктам липопероксидации (степень изменения ОШг 129 и 34 %; ОШи 43 и 77 %;  $p = 0,01$  и  $p = 0,008$  соответственно).



**Рисунок 1 — Значения ИР у больных ХРГИ в сравнении со здоровыми лицами**  
**Примечание:** сокращения аналогичны таблице 2. По оси Y — степень изменения ИР, в % по сравнению с контрольной группой (значения ИР здоровых лиц приняты за 100 %)

Таким образом, у больных ХРГИ как в обострении, так и в ремиссии заболевания на фоне активации свободнорадикального окисления обнаружен дисбаланс между интенсивностью липопероксидации в плазме и эритроцитах. При этом накопление конечных продуктов окисления фосфолипидов превалировало в эритроцитах, тогда как нейтральных липидов — в плазме.

Известно, что одним из факторов инициации процессов перекисного окисления липидов в организме является «респираторный взрыв» в нейтрофилах, возникающий при активации этих клеток и приводящий к образованию свободных радикалов [5]. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали состояние функциональной активности ней-

трофилов у больных ХРГИ по наиболее распространенным в клинической практике тестам — фагоцитоза и оценки кислород-продуцирующих свойств лейкоцитов. За норму принимали интерквартильный размах (25; 75 %) диапазона значений изучаемых параметров в группе здоровых лиц ( $n = 34$ ).

У пациентов в обострении заболевания отмечалось значимое увеличение базальной активности нейтрофилов (НСТб) по сравнению со здоровыми лицами ( $p = 0,04$ ), а также тенденция к снижению НСТст, в результате чего снижались значения индекса респираторного резерва (ИРР) ( $p = 0,003$ ). Значимых изменений способности нейтрофилов к поглощению *S. aureus* в тесте фагоцитоза не обнаружено.

Таблица 3 — Показатели функциональной активности нейтрофилов у больных ХРГИ

Показатели, ед. измерения	Контрольная группа, $n = 34$	Больные ХРГИ, $n = 73$	
		стадия обострения, $n = 24$	стадия ремиссии, $n = 49$
ФИ, %	73 (68; 77)	77 (62; 82)	72 (65; 79)
ФЧ	7(6; 8)	7(6; 9)	6 (5; 7)
НСТб, %	10 (8; 18)	15 (12; 9) *	16 (10; 26) *
НСТст, %	57 (48; 62)	49 (42; 62)	49 (45; 68)
ИРР	0,7 (0,7; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7) *	0,6 (0,3; 0,8) *

*Примечание:* \* различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ ), \*\* различия статистически значимы между показателями в группах больных ( $p \leq 0,05$ ).

У пациентов, обследованных в ремиссии заболевания, изменения показателей функциональной активности нейтрофилов были аналогичны таковым в обострении (таблица 3). Возможно, это свидетельствует о незавершенности патологического процесса даже в период клинической ремиссии и связано с постоянной репликацией вируса простого герпеса в организме [9].

Таким образом, у больных рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения независимо от стадии заболевания (ремиссия-обострение) обнаружено повышение базальной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов (НСТб) и снижение индекса респираторного резерва.

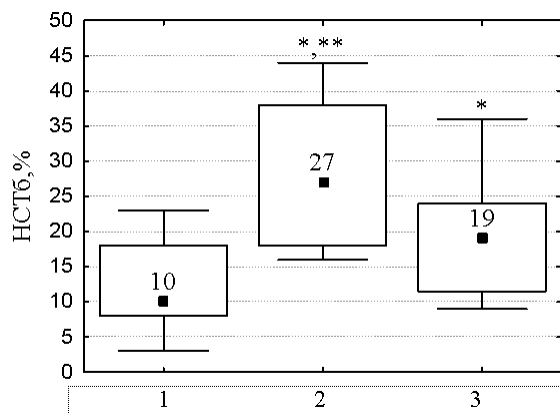
На следующем этапе работы мы проанализировали особенности параметров метаболической активации нейтрофилов у больных ХРГИ в зависимости от клинических особенностей заболевания (количество рецидивов в год, длительность анамнеза, наличие дисбиоза кишечника). В анализ включали только пациентов в ремиссии заболевания, так как, согласно рекомендациям клинических иммунологов, именно такой подход считается оптимальным для выявления дефектов реактивности организма [8].

По частоте обострений в год пациентов разделили на 2 группы, сходные по половозрастному составу и длительности анамнеза. Первую группу составили пациенты с количест-

вом рецидивов от 6 до 11 раз в год ( $n = 21$ ), вторую — больные с непрерывно рецидивирующим течением заболевания (12 и более обострений в год;  $n = 28$ ). У пациентов сравниваемых групп изменения параметров НСТ-теста были однонаправленными (повышение НСТб по сравнению с контролем;  $p = 0,02$  и  $p = 0,005$  соответственно) (рисунок 2). Однако степень изменения значений НСТб у больных с количеством

рецидивов от 6 до 11 в год была значимо выше, чем у лиц с большей частотой рецидивов (170 и 100 % соответственно,  $p = 0,02$ ).

При сопоставлении значений НСТб в группах больных, разделенных по длительности анамнеза (1–10 лет и более 10 лет), а также по наличию или отсутствию дисбиоза кишечника, различий между сравниваемыми группами не обнаружилось.



**Рисунок 2 — Показатели базальной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов у больных ХРГИ с различной частотой рецидивов в год**

**Примечание:** данные представлены в виде Ме: 25%; 75%; Min-Max.

**1** — контрольная группа, **2** — 6–11 обострений в год, **3** — более 12 обострений в год

**\*** различие значимо в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы;

**\*\*** различие статистически значимо между показателями в группах больных ХРГИ

Корреляционный анализ по Спирмену подтвердил полученные результаты. Мы обнаружили наличие обратной взаимосвязи умеренной силы между значениями НСТб и частотой обострений герпетической инфекции ( $r_s = -0,34$ ;  $p = 0,03$ ). В то же время корреляций НСТб с длительностью анамнеза и наличием дисбиоза у больных ХРГИ не выявлено.

Известно, что наиболее значимым в клинической практике является не сравнение групповых показателей, а характеристика отклонений параметров конкретных пациентов относительно нормы. Индивидуальный анализ значений НСТб у обследованных нами пациентов позволил обнаружить значительную разнонаправленность изменений показателей кислородпродуцирующей активности нейтрофилов. Так, среди больных, обследованных в обострении ХРГИ, у 9 пациентов НСТб был в пределах нормативных величин, а у 15 больных превышал контрольные значения (на 99 %,  $p = 0,006$ ). В ремиссии заболевания у 23 пациентов НСТб не выходил за диапазон нормы, но у 26 человек был значительно выше значений здоровых лиц (на 170 %,  $p = 0,001$ ).

Мы провели сравнительный анализ параметров липопероксидации в группах больных с нормальными и повышенными значениями НСТб. При этом у пациентов с обострением ХРГИ на фоне повышения НСТб отмечался более низкий уровень конечных продуктов окисления нейтральных липидов эритроцитов (ОШЭ/г,  $p = 0,034$ ), чем у лиц с нормальными значениями НСТб. У пациентов в ремиссии заболевания повышение НСТб сопровождалось более низкими значениями КД п/и относительно пациентов, у которых НСТб не изменялся ( $p = 0,04$ ). По содержанию других продуктов липопероксидации в крови больные с наличием или отсутствием реакции со стороны НСТб не различались.

Результаты проведенных исследований показали, что повышение базальной активности нейтрофилов у больных ХРГИ сопровождается снижением показателей ПОЛ крови. Данный факт подтвержден путем анализа взаимосвязей между параметрами НСТ-теста и показателями липопероксидации по методу Спирмена (рисунок 3).

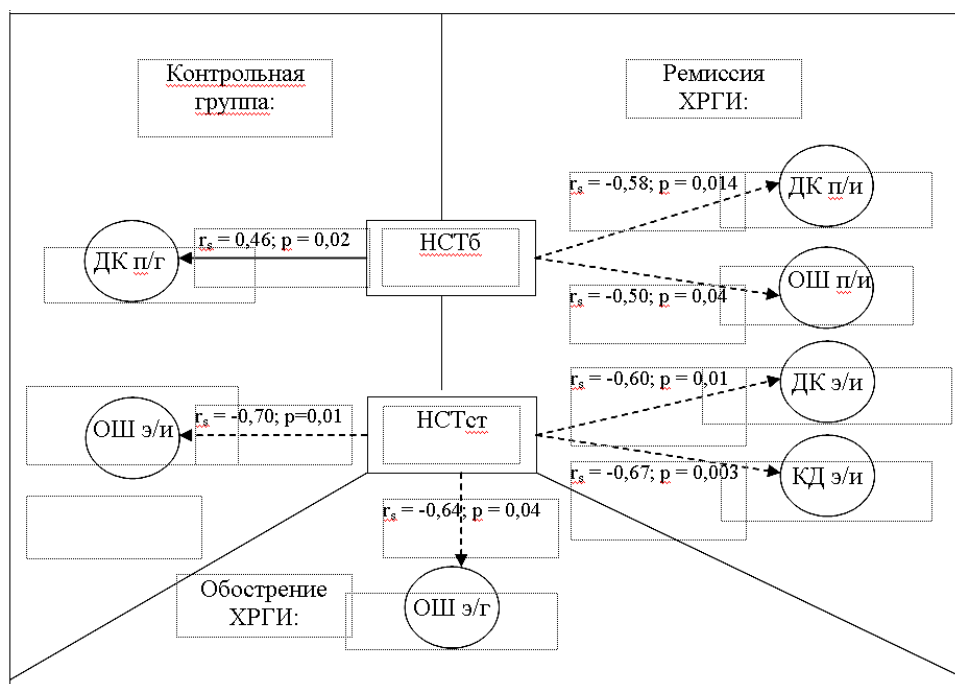


Рисунок 3 — Характер взаимосвязей показателей функциональной активности нейтрофилов и параметров липопероксидации у больных ХРГИ и здоровых лиц

Как видно на рисунке 3, в контрольной группе обнаруживалась прямая положительная корреляция между НСТ6↔ДКп/г, а также отрицательная взаимосвязь НСТст↔ОШ э/и. У больных ХРГИ взаимосвязи между параметрами НСТ-теста и ПОЛ носили только отрицательный характер, причем различались в зависимости от стадии заболевания. У пациентов в ремиссии заболевания обнаружены взаимосвязи НСТ6 с показателями ДКп/и и ОШ п/и, а у пациентов в обострении ХРГИ – корреляция между НСТст и ОШэ/г.

Таким образом, результаты проведенной работы показали, что повышение базальной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, характерное для больных ХРГИ тяжелого течения, обратно коррелирует с интенсивностью ПОЛ. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят решить вопрос о механизмах такой активации, а также представляют интерес в плане возможностей использования параметров НСТ-теста и ПОЛ для мониторинга заболевания.

#### Выводы

1. У больных с тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции кожи (ХРГИ) как в обострении, так и в ремиссии заболевания наблюдается активация перекисного окисления липидов, что проявляется повышением первичных, промежуточных и конечных продуктов липопероксидации. Степень увеличения содержания конечных продуктов окисления фос-

фолипидов эритроцитов у больных в ремиссии заболевания значимо выше, чем в обострении.

2. У больных тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции наблюдается дисбаланс между интенсивностью липопероксидации в плазме и эритроцитах. При этом накопление конечных продуктов окисления фосфолипидов превалирует в эритроцитах, тогда как нейтральных липидов — в плазме.

3. У больных ХРГИ независимо от стадии заболевания (ремиссия-обострение) наблюдается повышение базальной кислородпродуцирующей активности нейтрофилов по результатам НСТ-теста. Степень изменения данного параметра снижается по мере увеличения частоты рецидивирования.

4. Обнаружены отрицательные взаимосвязи ( $r_s = -0,50-0,67$ ) между показателями кислородпродуцирующей активности нейтрофилов и перекисного окисления липидов у лиц с герпесвирусной инфекцией.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каримова, И. Н. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение / И. Н. Каримова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 44–72.
2. Мальшева, О. А. Состояние вегетативной нервной и иммунной систем у инфицированных вирусом простого герпеса / О. А. Мальшева, В. С. Ширинский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 3. — С. 37–40.
3. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
4. Кудин, А. П. Роль Herpes simplex в патологии человека. Ч. I. Этиология, патогенез, состояние иммунитета / А. П. Кудин, И. Г. Германенко // Медицинские новости. — 2004. — № 5. — С. 11–14.

5. Шанин, Ю. И. // Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю. И. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. — СПб., 2003. — 128 с.

6. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов // Вопр. мед. химии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127–130.

7. Новикова, И. А. Взаимосвязь степени окисленности плазмы и мембран эритроцитов в условиях активации свободнорадикального окисления / И. А. Новикова, Ю. И. Ярец // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. Мед. наук. — 2010. — № 3. — С. 70–74.

8. Региональные показатели субпопуляционного состава лимфоцитов здоровых жителей Гомельской области / А. В. Голяко и [др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2010. — № 3. — С. 67–74.

9. Дидковский, Н. А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова // Лечащий врач. — 2006. — № 2. — С. 4–11.

10. Комплексная лабораторная оценка иммунного статуса: учеб.-метод. пособие для практ. занятий с врачами клин. лаб. диагностики / И. А. Новикова [и др.]. — Витебск, 2003. — 39 с.

11. Biron, C. A., Brossay, L. NK cells and NKT cells in innate defense against viral infections // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 458–464.

12. A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions / L. Bellner [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174(4). — P. 2235–2241.

13. Gordon, S. Alternative activation of macrophages // *Nat. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 23–35.

Поступила 10.12.2010

УДК 616.345+616.351-006.5

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМИ ПОЛИПАМИ**

**А. Д. Борсук, Е. Г. Малаева**

**Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель  
Гомельский государственный медицинский университет**

Анализ публикаций последних лет свидетельствует о тенденции к неуклонному росту заболеваемости колоректальным раком во всем мире. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев этой болезни. В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак прочно занимает второе-третье место как у мужчин, так и у женщин и второе место среди причин смерти от онкопатологии в большинстве экономически развитых стран.

Известно, что большинство колоректальных опухолей развивается из аденоматозных полипов. Последовательность «аденома – рак» подтверждена многочисленными исследованиями, и хотя не каждая аденома трансформируется в рак, такая вероятность существует у значительного числа данных новообразований. В связи с этим своевременная эндоскопическая диагностика и удаление аденоматозных полипов прямой и толстой кишки являются эффективным методом профилактики колоректального рака.

Ключевые слова: полип, аденома, колоноскопическая полипэктомия, малигнизированный полип.

**TACTICS OF CARE AFTER PATIENTS WITH RECTAL POLYPI**

**A. D. Borsuk, E. G. Malaeva**

**Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Gomel State Medical University**

The analysis of the late publications is evidence of the tendency to the rising rectal cancer incidence in the whole world. According to the data of World Health Organization every year more than 500 thousand cases of this disease are registered in the world. In the structure of oncologic incidence rate rectal cancer takes the second-third place in both men and women and goes second among the oncopathology death reasons in the majority of economically developed countries.

The adenomatous polypi are known to develop the majority of rectal neoplasms. The chain «adenoma – cancer» has been proved by numerous researches and though not every adenoma transforms into cancer, this is possible in a considerable number of the present neoplasms. In connection with this, the endoscopic diagnosis and ablation of adenomatous polyp of rectum and large intestine are effective methods of rectal cancer prophylaxis.

Key words: polypus, adenoma, colonoscopic polypectomy, malignant polypus.

**Введение**

Полипом называется любое видимое возвышение над поверхностью слизистой оболочки, свя-

занное с ней ножкой или широким основанием. Гистологически колоректальные полипы классифицируют на опухолевые и неопухолевые (таблица 1).

Таблица 1 — Классификация колоректальных полипов

Опухолевые полипы		Неопухолевые полипы
эпителиальные	неэпителиальные	

Аденома — тубулярная — тубуловорсинчатая — ворсинчатая	Лейомиома Липома Гемангиома	Гиперпластический Воспалительный Слизистый Гамартома: — синдром Пейтца-Егерса — ювенильный полипоз
---	-----------------------------------	---

Тактика при обнаружении колоректальных полипов должна быть основана на совокупности данных, включающих клинические проявления, локализацию и гистологическое строение.

#### Диагностика и наблюдение

Колоректальные полипы часто диагностируются у бессимптомных лиц при проведении скрининговых осмотров или когда исследование проводится по другим причинам (например, желудочно-кишечное кровотечение). Полипы могут быть обнаружены во время эндоскопического исследования (ректороманоскопия или колоноскопия) или рентгенологически (ирригоскопия).

Из всей большой группы колоректальных полипов клинически значимыми являются аденомы, так как возможна их малигнизация. Классически предполагается, что злокачественный потенциал аденом коррелирует с их типом, размером и степенью дисплазии. Увеличение процента ворсинчатого компонента в ткани полипа, размеры больше 1 см и более высокие степени дисплазии повышают риск злокачественной трансформации. В настоящее время общепринято считать, что солитарные аденомы являются факультативным, а диффузный аденоматоз — облигатным предраковым заболеванием [1]. Многочисленные исследования доказывают, что колоноскопическое удаление аденоматозных полипов значительно снижает риск развития колоректального рака [2]. В отличие от аденом гиперпластические, воспалительные, гамартомные полипы не имеют риска малигнизации.

При обнаружении небольших полипов (меньше 1 см) при ректороманоскопии выполняется биопсия с последующим морфологическим исследованием. Если размер полипа превышает 1 см, биопсия обычно не требуется, так как пациенту необходима колоноскопическая полипэктомия. Если гистологическое строение полипа, обнаруженного при ректороманоскопии, соответствует аденоме, пациенту необходимо проведение колоноскопии.

При колоноскопии аденома, обнаруженная во время ректороманоскопии, удаляется и проводится осмотр проксимальных отделов толстой кишки на предмет обнаружения синхронных аденом или других опухолевых поражений. Несколько исследований доказали повышенный риск развития проксимальных синхронных образований у пациентов с дистальными аденомами. В проспективном исследовании бессимптомных лиц с по-

вышенным риском развития колоректального рака выявлено, что у 31 % наряду с доброкачественной дистальной аденомой, выявленной при ректороманоскопии, были обнаружены проксимальные синхронные неоплазии, в том числе у 8 % — прогрессирующие аденомы (размер больше 1 см, ворсинчатые, с умеренной или выраженной степенью дисплазии) и инвазивные карциномы [3]. Другое исследование бессимптомных лиц с повышенным риском развития колоректального рака выявило, что у 42 % из них с диагностированными ранее во время ректороманоскопии дистальными аденомами при тотальной колоноскопии обнаружены проксимальные синхронные аденомы [4].

Некоторые исследователи, однако, ставят под сомнение необходимость проведения колоноскопии лицам, у которых были выявлены небольшие (меньше 1 см) аденомы во время ректороманоскопии. При исследовании пациентов, которым проводилась колоноскопия после выявления одной или нескольких тубулярных аденом небольших размеров (1 см и меньше) во время ректороманоскопии, проксимальные синхронные аденомы с прогрессирующим течением составили менее 1 % [5]. Другое исследование показало, что у пациентов с бессимптомным течением заболевания и размером единичной тубулярной аденомы меньше 1 см, отсутствием родственников первой линии родства с колоректальным раком в анамнезе риск развития проксимальной синхронной аденомы или инвазивного рака составляет около 3 %, что соответствует риску развития данного заболевания в общей популяции [6]. Длительное наблюдение пациентов, которым проводилась ректороманоскопия без колоноскопии и были удалены тубулярные аденомы (одна или несколько) небольших размеров (меньше 1 см) со слабой или умеренной степенью дисплазии, выявило, что пациенты имели риск развития колоректального рака, сопоставимый с общей популяцией [7].

Таким образом, утверждение, что пациенты с выявленными во время ректороманоскопии дистальными тубулярными аденомами небольших размеров нуждаются в проведении колоноскопии и последующем наблюдении, является спорным. В настоящее время рекомендуется проведение колоноскопии и последующее наблюдение данной категории пациентов с более длительными интервалами (например, один раз в 5 лет).

Считается, что для динамического наблюдения за колоректальными полипами колоноскопия предпочтительнее ирригоскопии. И хотя ирригоскопия легче переносится пациентами и имеет меньше осложнений, колоноскопия является более информативным исследованием, позволяет выполнить биопсию для морфологической верификации и удалить полипы.

#### **Колоноскопическая полипэктомия**

При колоноскопии все полипы должны быть полностью удалены. Впрочем, есть обстоятельства, например, тяжелая сопутствующая патология, ожидаемая небольшая продолжительность жизни пациента, которые исключают необходимость удаления случайно обнаруженных полипов во время диагностической колоноскопии.

При обнаружении полипов и выполнении полипэктомии весь материал должен извлекаться и направляться на морфологическое исследование.

Наиболее часто используемые методы колоноскопической полипэктомии — петлевая электроэксцизия, коагуляция с помощью щипцов для «горячей» биопсии, биопсия без коагуляции.

Петлевая полипэктомия применяется при удалении полипов как на ножке, так и на широком основании и включает накидывание петли на полип с последующей электрокоагуляцией и срезанием. Небольшие полипы на широких основаниях в дистальных отделах толстой кишки, как правило, удаляются с помощью щипцов для «горячей» биопсии. При этом методе полип осторожно оттягивается от стенки кишки, чтобы не вызвать перфорацию и коагулируется. Ткань полипа в чашечках щипцов изолирована от теплового воздействия и поэтому может быть направлена на гистологическое исследование. Небольшие полипы на широком основании могут быть удалены методом биопсии без коагуляции. Такой метод особенно предпочтителен при небольших полипах в проксимальных отделах толстой кишки, когда биопсия с коагуляцией может осложняться постполипэктомическими кровотечениями.

Крупные полипы на широком основании представляют собой более сложную задачу для специалиста. В определенных условиях такие полипы могут удаляться в несколько этапов с помощью петлевой электроэксцизии. Существует методика с использованием физиологического раствора для облегчения полипэктомии при крупных полипах на широком основании. При такой методике перед тем как провести петлевую полипэктомию, производится инъекция раствора под основание полипа, чтобы приподнять его и отделить от стенки кишки. Инъекция физиологического раствора создает защитный слой, что уменьшает риск перфорации. Крупные полипы на широком основании, при эндоскопическом уда-

лении которых высок риск осложнений, удаляются с помощью хирургической резекции.

Колоноскопические полипэктомии являются безопасным методом с достаточно низким числом осложнений. Перфорации или массивные кровотечения наблюдаются примерно в 0,1–0,2 % случаев.

#### **Постполипэктомическое наблюдение**

После удаления одного или нескольких аденоматозных полипов обычно рекомендуется эндоскопический мониторинг, чтобы снизить риск развития колоректального рака. Исследования показали, что после удаления всех аденом на всем протяжении толстой кишки следующую колоноскопию можно смело отложить на три года [8]. В этих исследованиях участвовали 1418 случайно отобранных пациентов после колоноскопического удаления всех аденом с последующими контрольными колоноскопиями от одного до трех лет или только через три года. Не было никакой разницы (3,3 % в обеих группах) в обнаружении аденом с прогрессирующим течением.

После колоноскопического удаления всех аденом с тяжелой дисплазией (рак *in situ* или внутрислизистый рак) рекомендуется трехлетний интервал наблюдения. Гистологические исследования аденоматозных полипов показали, что лимфатические сосуды не проникают выше уровня мышечной пластинки слизистой оболочки [9]. В связи с этим полипы с тяжелой дисплазией эпителия в пределах слизистой оболочки не имеют риска метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Последующее наблюдение за пациентами, которым производилось колоноскопическое удаление таких полипов, не выявило неблагоприятных исходов [10].

В отдельных случаях, когда были удалены не все аденомы или удалялись очень большие полипы на широких основаниях, или был некачественный осмотр из-за плохой подготовки кишки, проведение контрольных колоноскопий рекомендуется в более ранние сроки.

#### **Малигнизированные полипы**

Малигнизированным колоректальным полипом считается аденома, которая содержит инвазивный рак, представленный злокачественными клетками, проникающими через мышечную пластинку слизистой оболочки в подслизистый слой [11]. Более ранние исследования показали, что примерно 5 % эндоскопически удаленных аденом являются малигнизированными [12], однако данные последующих исследований говорят, что эта цифра не превышает 2 % [8].

Малигнизированные полипы могут быть на ножке или широком основании. Хотя их внешний вид может не отличаться от доброкачественных полипов, имеются признаки, позволяющие предположить малигнизацию: неровная поверхность полипа, изъязвления, плотность при

инструментальной «пальпации», широкая или деформированная ножка, повышенная ранимость и кровоточивость слизистой оболочки.

В отличие от аденомы с высокой степенью дисплазии раковые клетки малигнизированного полипа уже не ограничиваются слизистой оболочкой, поэтому есть вероятность метастазирования. По этой причине после колоноскопического удаления малигнизированного полипа решается вопрос о необходимости хирургического вмешательства. Это решение основывается на определении риска в связи с вероятностью оставления ткани опухоли в месте удаленного полипа и метастазов в лимфатические узлы по сравнению с хирургическим риском лапаротомии и резекции кишки.

При решении вопроса о необходимости хирургической операции после колоноскопического удаления малигнизированного полипа надо руководствоваться несколькими прогностическими критериями. Благоприятными прогностическими критериями являются высоко- или умереннодифференцированная аденокарцинома, отсутствие инвазии в лимфатические или кровеносные сосуды, отсутствие злокачественных клеток в краях резекции (включая края ножки у полипов на ножке) и эндоскопические признаки полного удаления. Неблагоприятные прогностические критерии включают в себя низкодифференцированную аденокарциному, инвазию в лимфатические и (или) кровеносные сосуды, наличие злокачественных клеток вблизи краев резекции и эндоскопические признаки неполного удаления. Наиболее распространенным неблагоприятным критерием является наличие злокачественных клеток на уровне или вблизи краев резекции [13].

Исследования показали, что риск резидуального рака или риск метастазирования в лимфатические узлы в полипах с благоприятными прогностическими критериями составил 0,3 % в полипах на ножке и 1,5 % в полипах на широком основании [13]. Смертность при выборе хирургического лечения составила примерно 1–2 %, однако операционный риск может быть ниже у молодых пациентов и выше — у пожилых с тяжелой сопутствующей патологией.

Учитывая, что после колоноскопического удаления малигнизированных полипов на ножке с благоприятными прогностическими критериями риск оперативного вмешательства выше, чем риск развития резидуального рака или риск метастазирования в лимфатические узлы, хирургическая операция, как правило, не показана. Однако вопрос о проведении операции может рассматриваться в случаях, когда пациент молодого возраста и риск хирургического вмешательства невысок и когда нельзя исключить даже минимальную вероятность метастазирования или раз-

вития резидуального рака. В противоположность этому после колоноскопического удаления малигнизированного полипа на ножке с неблагоприятными прогностическими критериями пациента необходимо хирургическое вмешательство.

Нет единого мнения о выборе тактики ведения пациентов с малигнизированными полипами на широком основании. Одни специалисты рекомендуют хирургическое вмешательство при всех малигнизированных полипах на широком основании, даже если для них характерны благоприятные прогностические критерии, так как считают, что широкое основание само по себе увеличивает риск развития резидуального рака [14, 15]. Другие считают, что нет доказательств того, что во всех случаях широкое основание является абсолютным показанием к хирургическому вмешательству. Исследования показали, что малигнизированные полипы с благоприятными прогностическими критериями, будь они на ножке или на широком основании, не отличаются по степени риска метастазирования в лимфатические узлы или развития резидуального рака [16]. Это позволяет сделать вывод, что небольшие полипы на широком основании с благоприятными прогностическими критериями имеют низкую вероятность злокачественной инвазии и поэтому не требуют этапного колоноскопического удаления или хирургического вмешательства.

Считается, что при малигнизированных полипах на широком основании с благоприятными прогностическими критериями колоноскопическая полипэктомия является адекватным лечением для большинства пациентов, однако решение должно приниматься индивидуально для каждого из них. При малигнизированных полипах на широком основании с неблагоприятными прогностическими критериями тактика такая же, как и при малигнизированных полипах на ножке. При колоноскопии, когда обнаружен полип и есть подозрение на его малигнизацию, врач-эндоскопист в первую очередь оценивает, является ли он резектабельным эндоскопически или нет. Полипы на ножке или небольшие полипы на широком основании могут быть полностью удалены, однако большой полип на широком основании должен быть подвергнут биопсии. После удаления полипа вся ткань должна направляться на патоморфологическое исследование. Локализация полипа должна быть точно отражена в медицинской документации, так как в случае, если он окажется малигнизированным и будут определены неблагоприятные прогностические критерии, может быть необходима хирургическая резекция. При колоноскопической полипэктомии в местах удаленных полипов можно вводить тушь в стенку кишки с целью создания по-



стоянных меток для определения уровня резекции в случае хирургического вмешательства.

Одной из центральных фигур, определяющих тактику лечения пациентов с малигнизировавшими колоректальными полипами, является врач-морфолог, который должен иметь четкие представления о последствиях постановки того или иного диагноза. Для повышения точности патоморфологического диагноза рациональным является получение заключения от двух и более независимых специалистов или заключение их консилиума.

После колоноскопического удаления малигнизированных полипов с благоприятными прогностическими критериями следующая колоноскопия проводится, как правило, через 3–6 месяцев, чтобы оценить радикальность удаления, особенно если полип был на широком основании. При обнаружении резидуального рака пациента направляют на резекцию, если нет противопоказаний к операции. Если резидуального рака нет, следующая колоноскопия выполняется через один год и при отрицательном результате может быть повторена через три года.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федоров, В. Д. Диффузный полипоз толстой кишки / В. Д. Федоров, А. М. Никитин. — М.: Медицина, 1991. — 120 с.
2. Winawer, S. J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy / S. J. Winawer, A. G. Zauber, M. N. Ho // *N Engl J Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1977–1981.
3. Read, T. E. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy / T. E. Read, J. D. Read, L. F. Buttery // *N Engl J Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 8–12.
4. Lieberman, D. A. Screening for colon malignancy with colonoscopy / D. A. Lieberman, F. W. Smith // *Am J Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 946–951.
5. Zarchy, T. M. Do characteristics of adenomas on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? / T. M. Zarchy, D. Ershoff // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106 — P. 1501–1504.
6. Grossman, S. Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer. II: Past history of colorectal neoplasms / S. Grossman, M. L. Milos, I. S. Tekawa // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 96. — P. 299–306.
7. Atkin, W. S. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas / W. S. Atkin, B. C. Morson, J. Cuzick // *N Engl J Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 658–662.
8. Winawer, S. J. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps / S. J. Winawer, A. G. Zauber, M. J. O'Brien // *N Engl J Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 901–906.
9. Fenoglio, C. M. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue: Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports / C. M. Fenoglio, G. I. Kaye, N. Lane // *Gastroenterology.* — 1973. — Vol. 64. — P. 51–66.
10. Haggitt, R. C. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy / R. C. Haggitt, R. E. Glotzbach, E. E. Soffer // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 89 — P. 328–336.
11. Белоус, Т. А. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки / Т. А. Белоус // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2002. — № 4. — С. 50–55.
12. Wolff, W. I. Definitive treatment of «malignant» polyps of the colon / W. I. Wolff, H. Shinya // *Ann Surg.* — 1975. — Vol. 182 — P. 516–525.
13. Cranley, J. P. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? / J. P. Cranley, R. E. Petras, W. D. Carey // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91 — P. 419–427.
14. Williams, C. B. Practical aspects of endoscopic management of malignant polyps / C. B. Williams, J. E. Whiteway, J. R. Jass // *Endoscopy.* — 1987. — Vol. 19. — P. 31–37.
15. Wilcox, G. M. Early invasive cancer in adenomatous colonic polyps («malignant polyps»): Evaluation of the therapeutic options by decision analysis / G. M. Wilcox, J. R. Beck // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 92. — P. 1159–1168.
16. Ehrinpreis, M. N. Management of the malignant polyp / M. N. Ehrinpreis, J. L. Kinzie, R. Jaszewski // *Gastroenterol Clin North Am.* — 1988. — Vol. 17. — P. 837–850.

Поступила 06.12.2010

УДК 616.1-003.96-053.2-07:796.071

## ЗНАЧЕНИЕ ГАРВАРДСКОГО СТЕП-ТЕСТА В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ-СПОРТСМЕНОВ

Н. А. Скуратова, Л. М. Беляева

Гомельская областная детская клиническая больница  
Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

В статье отражены результаты проведения Гарвардского степ-теста у 80 юных спортсменов статических и динамических видов спорта с целью определения адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке и анализа физической подготовленности организма спортсмена. Установлена высокая диагностическая значимость данной нагрузочной пробы, проведенной под электрокардиографическим контролем, в выявлении начальных признаков формирующегося патологического спортивного сердца у юных спортсменов. Данный метод позволяет оптимизировать медицинский и педагогический контроль за детьми, занимающимися в спортивных секциях.

**Ключевые слова:** Гарвардский степ-тест, физическая работоспособность, сосудистая реакция, сердечно-сосудистая система, восстановительный период.

**VALUE OF HARWARD STEP-TEST APPLICATION IN THE ASSESSMENT OF ADAPTATION POTENTIAL OF CARDIOVASCULAR SYSTEM OF YOUNG SPORTSMEN****N. A. Skuratova, L. M. Belyaeva****Gomel Regional Children Hospital  
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

To define adaptation potential of cardiovascular system to physical activity and analyze physical fitness of a sportsman's organism, Harward step-test was applied in 80 young sportsmen going for both static and dynamic kinds of sports. The results of this application are reflected in this article. The high diagnostic significance of this loading test carried out under the EKG control to reveal the initial signs of the developing pathological athlete's heart in young sportsmen was established. The given method allows to optimize the medical and pedagogical supervision over children playing in different sports groups.

**Key words:** Harward step-test, physical working capacity, vascular reaction, cardiovascular system, regenerative period.

**Введение**

В современной практике медико-биологического контроля за лицами, занимающимися физической культурой и спортом, существенное место занимают функциональные методы диагностики, предполагающие установление уровня функционального состояния организма и его адаптационных возможностей, а также выявление ранних признаков развития предпатологических и патологических состояний, связанных с влиянием занятий физической культурой и спортом [5].

Несомненную значимость приобретает оценка состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов как одного из важнейших факторов, лимитирующих уровень физической работоспособности [1].

Адаптация к физическим нагрузкам у подростков менее эффективна, чем у взрослого человека. Способность организма адаптироваться к новым условиям зависит от запаса его резервов, при развитии выраженного напряжения регуляторных систем возможен переход в состояние перенапряжения, что может привести к срыву адаптации с неадекватным изменением уровня функционирования основных систем организма [7]. Срыв адаптации сердечно-сосудистой системы выражается в явлении миокардиодистрофии на почве физического перенапряжения, частота которой, по данным разных авторов, составляет у спортсменов от 6 до 16 % (Ф. А. Иорданская, 1999).

Правильная оценка функционального состояния кардиореспираторной системы организма спортсмена является одной из основных задач совместной работы педагога и врача. Используя функциональные тесты, можно определить влияние физических упражнений на организм, что существенно помогает в дозировании физической нагрузки, ее индивидуализации и оптимальности [6].

Наиболее значимы функциональные пробы, которые определяют физическую работоспособность и, следовательно, адаптационные возмож-

ности сердечно-сосудистой системы спортсмена к выполнению физической нагрузки [1, 10].

Физическая работоспособность — это потенциальная способность человека проявить максимум физического усилия в статической, динамической или смешанной работе. Физическая работоспособность является показателем функции нескольких систем организма, в частности, сердечно-сосудистой, дыхательной, системы крови, нервной системы и т. п. [2]. К пробам, определяющим физическую работоспособность, относятся Гарвардский степ-тест, PWC170 и максимальное поглощение кислорода (МПК). В этом плане наиболее показательным является использование физической нагрузки в виде восхождения на ступеньку — Гарвардский степ-тест [10, 11]. Полученные результаты дают возможность тренеру-преподавателю знать общую физическую работоспособность спортсмена, его выносливость и ответную реакцию сердечно-сосудистой системы на предложенную нагрузку, что, в свою очередь, поможет ему скорректировать учебно-педагогический процесс [16]. Физическая работоспособность — интегральный показатель, позволяющий судить о функциональном состоянии различных систем организма и, в первую очередь, о производительности аппарата кровообращения и дыхания. Она прямо пропорциональна количеству внешней механической работы, выполняемой с высокой интенсивностью [9, 14].

Профессор А. У. Слоан, работающий на факультете физиологии и фармакологии Кейптаунского университета, писал: «Физическая готовность — это состояние организма, при котором человек бодр, здоров и способен к активной деятельности, особенно двигательной. Физическая готовность включает в себя не только отсутствие физических недостатков или болезней, не только способность эффективно выполнять сложные задачи, но также и чувство физического благополучия, способности к действиям в непредвиденных случаях, требующих непривычных физических усилий» [3].

Гарвардский степ-тест представляет собой диагностическое исследование не в обычном смысле для установления диагноза болезни, а в смысле определения степени динамической готовности. Этому тесту подверглись здоровые люди с целью определения их способности к большим физическим усилиям. Поскольку тест этот тяжелый, ему предшествовали систематические обследования, чтобы исключить лиц с открытыми проявлениями сердечно-сосудистых и дыхательных заболеваний. Тест оказался ценным при подборе лиц для военной службы, при отборе спортсменов и определении их реакции на последующие тренировки, а также в выявлении молодых мужчин и женщин, у которых способность переносить напряжение настолько низка, что им рекомендуется заниматься специальными физическими упражнениями [3, 15].

Галахер и Броуха (1944 г.) ввели некоторые уточнения в довольно расплывчатое понятие физической готовности, усматривая в ней три категории: 1) статическая готовность; 2) динамическая готовность; 3) двигательная техническая готовность. Статическая готовность — это отсутствие любых физических недостатков или болезней. Динамическая готовность — это способность выполнять простую тяжелую физическую работу. Двигательная техническая готовность — это способность выполнять специальные координированные движения, такие, которые имеют место в плавании, метаниях или прыжках. Тест на динамическую готовность должен подвергнуть большую группу мышц напряжению в такой форме, при которой работоспособность субъекта будет ограничена возможностями системы кровообращения

и дыхания, но не усталостью работающих мышц. Упражнения для рук, такие как подтягивания для определения динамической готовности не годятся, так как ограничивающим фактором в этом случае будет местное утомление работающих мышц. Гарвардский степ-тест для определения динамической готовности, разработанный Броухой, Грейбилем и Хитом (1943) в лаборатории утомления Гарвардского университета, удовлетворяет требованиям эффективного теста определения динамической готовности и весьма прост в выполнении [3].

Гарвардский степ-тест широко применяется при обследовании спортсменов за рубежом. Данная проба представляет собой довольно тяжелое физическое испытание для организма спортсмена. Главным лимитирующим фактором в ней является аэробная производительность [17].

Сущность пробы заключается в том, что спортсмену предлагают в течение 5 мин подниматься на ступеньку высотой 50 см и спускаться с нее в темпе 30 подъемов и спусков в течение 1 мин. Подъем и спуск осуществляются одной и той же ногой, вторая приставляется, при этом фиксируется вертикальное положение (выпрямляются ноги и спина). Рекомендуется проводить это испытание под метроном. Высота ступеньки для мужчин — 50 см. Для спортсменок время испытаний — 4 мин, высота ступеньки — 40 см; для юношей до 18 лет при поверхности тела  $1,85 \text{ м}^2$  и больше — соответственно, 4 мин и 45 см, а при поверхности тела меньше  $1,85 \text{ м}^2$  — 4 мин и 40 см; для девушек до 18 лет — соответственно, 4 мин и 40 см. Предварительно, в зависимости от пола, возраста выбирается высота ступеньки и время восхождения (таблица 1).

Таблица 1 — Высота ступеньки и время восхождения в зависимости от пола и возраста (по И. В. Аулику)

Пол и возраст	Высота ступеньки, см	Длительность восхождения, мин
Мужчины	50	5
Женщины	45	5
Мальчики-юноши (12–18 лет), S, более $1,75 \text{ м}^2$	50	4
Мальчики-юноши (12–18 лет), S, меньше $1,75 \text{ м}^2$	45	4
Девочки-девушки (12–18 лет)	40	4
Мальчики-девочки (12–18 лет)	35	3
Младше 8 лет	35	2

Далее обследуемый выполняет 10–12 приседаний (разминка), после чего начинает восхождение на ступеньку со скоростью 30 циклов в 1 минуту. Метроном устанавливается на частоту 120 уд./мин, подъем и спуск состоит из 4 движений, каждому из которых будет соответствовать удар метронома, то есть на 2 удара — 2 шага подъем, на 2 удара — 2 шага спуск. Восхождение и спуск всегда начинаются с одной и той же ноги. Темп восхождений также

может регулироваться по секундомеру с помощью голосовых команд. Если обследуемый из-за усталости отстает от ритма в течение 20 секунд, тестирование прекращается и фиксируется время работы в заданном темпе. После окончания работы в течение 1 мин восстановительного периода испытуемый сидя отдыхает. Начиная со 2 минуты восстановительного периода, за первые 30 секунд на 2, 3 и 4 минутах измеряется пульс.

ИГСТ вычисляется по формуле:

$$\text{ИГСТ} = (t \times 100) / [(f_1 + f_2 + f_3) \times 2],$$

где  $t$  — длительность восхождения, с;  $f_1$ ,  $f_2$ ,  $f_3$  — частота пульса за 30 сек на 2, 3 и 4 минуте восстановительного периода соответственно.

В случае, когда обследуемый из-за утомления раньше времени прекращает восхождение,

расчет ИГСТ производится по сокращенной формуле:

$$\text{ИГСТ} = (t \times 100) / (f_1 \times 5,5),$$

где  $t$  — время выполнения теста, с;  $f_1$  — частота пульса за 30 секунд на 2 минуте восстановительного периода [13].

Принципы оценки результатов Гарвардского степ-теста приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Оценка результатов Гарвардского степ-теста (по Г. А. Макаровой, 2002)

Оценка	Величина ИГСТ		
	здоровые нетренированные	представители ациклических видов спорта	представители циклических видов спорта
Плохая	Меньше 56	Меньше 61	Меньше 71
Ниже средний	56–65	61–70	71–60
Средняя	66–70	71–60	61–90
Выше средний	71–60	61–90	91–100
Хорошая	61–90	91–100	101–110
Отличная	Больше 90	Больше 100	Больше 110

Очень важным при выполнении проб (тестов) с физической нагрузкой является правильность их выполнения и дозировка по темпу и длительности [12].

При изучении реакции организма на ту или иную физическую нагрузку обращают внимание на степень изменения определяемых показателей и время их возвращения к исходному уровню. Правильная оценка степени реакции и длительности восстановления позволяет достаточно точно оценить состояние обследуемого. По характеру изменений ЧСС и артериального давления (АД) после тестирования выделяют пять типов реакций сердечно-сосудистой системы:

- нормотоническую;
- гипотоническую (астеническую);
- гипертоническую;
- дистоническую;
- ступенчатую.

Нормотонический тип реакции сердечно-сосудистой системы характеризуется учащением пульса, повышением систолического и понижением диастолического давлений. Пульсовое давление увеличивается. Такая реакция считается физиологичной, потому что при нормальном учащении пульса приспособление к нагрузке происходит за счет повышения пульсового давления, что косвенно характеризует увеличение ударного объема сердца. Подъем систолического АД отражает усилие систолы левого желудочка, а снижение диастолического — уменьшение тонуса артериол, обеспечивающее лучший доступ крови на периферии. Восстановительный период при такой реакции сердечно-сосудистой системы — 3–5 минут. Такой тип реакции типичен для тренированных людей.

Гипотонический (астенический) тип реакции сердечно-сосудистой системы характери-

зуется значительным учащением сердечных сокращений (тахикардия) и в меньшей степени увеличением ударного объема сердца, небольшим подъемом систолического и неизменным (или небольшим повышением) диастолическим давлением. Пульсовое давление понижается. Это значит, что усиление кровообращения при нагрузке достигается больше за счет учащения сердечных сокращений, а не увеличения ударного объема, что нерационально для сердца. Процент учащения ЧСС при таком типе реакции составляет 120–150 %, в то время как пульсовое давление повышается всего на 12–25 % больше или даже снижается. Очевидно, что изменение пульса не соответствует изменению пульсового давления. Такая реакция наблюдается у спортсменов при функциональной неполноценности сердечно-сосудистой системы, при переутомлении, после перенесенных заболеваний и др. Период восстановления затягивается.

Гипертонический тип реакции на физическую нагрузку характеризуется резким повышением систолического АД — до 180–190 мм рт. ст., ЧСС и некоторым повышением минимального АД. Таким образом, пульсовое давление несколько повышается, что не следует расценивать как увеличение ударного объема, поскольку в основе гипертонической реакции лежит повышение периферического сопротивления, то есть происходит спазм артериол вместо их расширения, которое имеет место при нормотонической реакции. Именно этим повышением периферического сопротивления и объясняется увеличение силы систолы, определяющее повышение максимального давления. Период восстановления затягивается. К гипертонической реакции также относится повышение минимального давления свыше 90 мм рт. ст.

без значительного увеличения максимального давления. Гипертоническая реакция наблюдается у лиц, страдающих гипертонической болезнью или склонных к так называемым прессорным реакциям, вследствие чего артериолы сужаются, вместо того чтобы расшириться. Такая реакция отмечается у спортсменов при выраженном физическом перенапряжении или переутомлении. Гипертонический тип реакции оценивается как неудовлетворительный.

Дистонический тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку характеризуется значительным повышением систолического давления — выше 180 мм рт. ст. и снижением диастолического, которое после прекращения нагрузки может резко снижаться, иногда до «0» — феномен «бесконечного тона». Минимальное давление при этом практически выше нуля. Тон этот является следствием звучания стенок сосудов, тонус которых изменяется под влиянием каких-либо факторов. Феномен бесконечного тона иногда наблюдается у лиц, перенесших инфекционные заболевания, при переутомлении и т. д. В норме этот феномен встречается у подростков и юношей и реже у лиц средних возрастов. Он может выслушиваться у здоровых спортсменов после очень тяжелой мышечной работы. Решение вопроса о том, физиологический ли это тон или следствие патологии, решается индивидуально в каждом конкретном случае. Если он держится после обычной функциональной пробы не более 1–2 минут, то его можно считать физиологическим. Более длительное сохранение бесконечного тона требует врачебного обследования спортсмена для выяснения причин его возникновения.

Ступенчатый тип реакции характеризуется ступенчатым подъемом систолического давления на 2 и 3 минутах восстановительного периода, когда систолическое давление выше, чем на 1 минуте. Такая реакция сердечно-сосудистой системы отражает функциональную неполноценность регуляторной системы кровообращения, поэтому ее оценивают как неблагоприятную. Период восстановления ЧСС и АД затягивается. Данный тип реакции наблюдается у спортсменов при переутомлении и обычно сопровождается жалобами на боли и тяжесть в ногах после физической нагрузки, быструю утомляемость и т. п. Ступенчатая реакция может иметь место как временное явление, исчезающее при соответствующем изменении режима тренировки. Однако ступенчатый подъем максимального АД может стойко сохраняться у лиц старших возрастов при заболеваниях сердца и других состояниях, при которых ухудшается приспособительная реакция сердечно-сосудистой системы к скоростной нагрузке.

К неудовлетворительным реакциям помимо гипотонической, гипертонической, «ступенча-

той» и дистонической реакций, с феноменом бесконечного тона, который длится более 2 минут восстановительного периода, может относиться и нормотоническая реакция, если пульс и АД восстанавливаются через 5–6 минут восстановительного периода и позже [4, 5, 8].

Значение нагрузочного тестирования с использованием ступенек во многих случаях практически не уступает возможностям пробы с физической нагрузкой, проводимой при помощи велоэргометра или тредмила. Нагрузочное тестирование с использованием ступенек (степ-тест) имеет целый ряд несомненных достоинств, к числу которых можно отнести: экономичность (дешевизна ступенек, не требуется их техническое обслуживание, калибровка, электропитание); мобильность (возможность проведения исследований практически в любых условиях, в том числе вне помещений); многосторонность (возможность применения как для здоровых, так и для ослабленных пациентов, в широком возрастном диапазоне и с различной степенью тренированности). Достоинства теста — простота и доступность, вовлечение в работу большого объема мускулатуры [15, 18].

Недавние исследования показали, что повысить диагностическую ценность метода при выявлении заболеваний сердечно-сосудистой системы и прогностическую точность можно, оценивая электрокардиографические и эргометрические параметры в восстановительный период непосредственно после окончания нагрузочного тестирования [9, 17].

Гарвардский степ-тест при холтеровском мониторинге позволяет проводить ЭКГ-контроль и выявлять патологические изменения непосредственно в ходе нагрузки и в восстановительном периоде, что важно для объективной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и выявления начальных признаков миокардиодистрофии физического перенапряжения у юных спортсменов.

#### **Цель**

Оценить диагностические возможности использования Гарвардского степ-теста в оценке адаптации сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке у юных спортсменов.

#### **Материал и методы**

Обследовано 80 юных спортсменов 8–18 лет (средний возраст 13,5 лет), занимающихся статическими и динамическими видами спорта. Спортивный стаж составил не менее 1,5 лет. Детям проводилось комплексное функционально-диагностическое исследование сердечно-сосудистой системы на базе кардиоревматологического отделения Гомельской областной детской клинической больницы. В качестве нагрузочной пробы при проведении холтеровского мониторинга использовался Гарвард-

ский степ-тест. Обследуемым объяснялась методика проведения теста и его цели. Перед проведением теста пациент совершал разминку в виде приседаний или пробного восхождения-спуска на ступеньку. Оценивалось общее состояние, проводился объективный осмотр, измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений. Высота ступеньки выбиралась в зависимости от пола и возраста. Темп восхождений регулировался по секундомеру с помощью голосовых команд. Если испытуемый был не в состоянии совершать восхождения на ступеньки в течение указанного времени по объективным или субъек-

тивным причинам, фиксировалось время, в течение которого выполнялась мышечная работа. Если обследуемый начинал отставать от заданного ритма на 20 секунд, тест также прекращался.

#### **Результаты и обсуждение**

У 69 (86,3 %) детей проба проведена согласно указанному в протоколе времени, у 11 (13,7 %) — завершена досрочно по субъективным или объективным причинам. По результатам индекса Гарвардского степ-теста (ИГСТ) у юных спортсменов зарегистрированы различные типы физической работоспособности (таблица 3).

Таблица 3 — Типы физической работоспособности ИГСТ у юных спортсменов

Физическая работоспособность	n = 80	% от n
Отличная	11	13,8
Хорошая	20	25,0
Средняя и выше средней	44	55,0
Ниже средней	2	2,5
Плохая	3	3,7

Адекватное восстановление ЧСС и АД после физической нагрузки наблюдалось у 44 (55,0 %) юных спортсменов. Замедление восстановления ЧСС и (или) АД зарегистрировано у 35 (43,8 %) детей, у 1 (1,2 %) юного спортсмена в раннем восстановительном периоде выявлена резкая смена тахи- на брадикардию.

При анализе ЭКГ у 50 (62,5 %) юных спортсменов патологических изменений не выявлено. Нарушения ритма в виде появления эктопической активности (единичных суправентрикулярных или желудочковых экстрасис-

тол), нарушения процессов реполяризации в виде углубления отрицательного зубца Т и (или) депрессии ST, СА-блокады 2 ст. 1 типа, выраженной синусовой аритмии, суправентрикулярной миграции водителя ритма и эктопических предсердных ритмов зарегистрированы у 29 (36,2 %) обследуемых. У 1 (1,3 %) юного спортсмена на ЭКГ обнаружен синдром тахикардии-брадикардии.

У детей были зарегистрированы различные типы сосудистой реакции на физическую нагрузку (таблица 4).

Таблица 4 — Типы сосудистой реакции у юных спортсменов

Тип сосудистой реакции	n = 80	% от n
Нормотонический	44	55,0
Гипертонический	23	28,7
Дистонический	6	7,5
Ступенчатый	5	6,3
Гипотонический	2	2,5

У 28 (77,8 %) детей с неадекватной сосудистой реакцией в процессе проведения нагрузочной пробы и (или) в восстановительном периоде достоверно чаще встречались нарушения ритма, чем у детей с нормотонической реакцией ( $p < 0,001$ ).

С учетом типов сосудистых реакций, результатов ИГСТ, электрокардиографических параметров, зарегистрированных в процессе физической нагрузки и в восстановительном периоде, у 53 (66,3 %) юных спортсменов общая физическая работоспособность оценена как неудовлетворительная, удовлетворитель-

ная физическая работоспособность выявлена у 20 (25,0 %) детей, хорошую физическую работоспособность показали 7 (8,7 %) юных атлетов.

#### **Выводы**

1. Гарвардский степ-тест — оптимальный вариант нагрузочной пробы при проведении холтеровского мониторинга у юных спортсменов. Оба метода исследования дополняют и значительно повышают диагностические возможности друг друга.

2. У детей с неадекватной сосудистой реакцией при проведении Гарвардского степ-теста достоверно чаще регистрировались на-

рушения ритма, связанные с физической нагрузкой, что может указывать на формирование патологического спортивного сердца.

3. У большинства обследуемых зарегистрировано замедление ЧСС и (или) АД в восстановительном периоде, что свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы к выполнению физической нагрузки и диктует необходимость оптимизации медицинского контроля за детьми-спортсменами.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М.: МЕД-пресс-информ. — 2002. — 296 с.
2. Аулик, И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик. — М.: Медицина, 1990. — 192 с.
3. Гилмор, Г. Бег ради жизни / Г. Гилмор. — М.: Физкультура и спорт, 1973. — 120 с.
4. Глезер, Г. А. Различия в регуляции системы кровообращения на пробы с нагрузкой в зависимости от пола и возраста обследуемых / Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко, М. Г. Глезер // Кардиология. — 1983. — № 4. — С. 41–45.
5. Дембо, А. Г. Врачебный контроль в спорте / А. Г. Дембо. — М.: Медицина, 1988. — 288 с.
6. Дембо, А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины / А. Г. Дембо. — М.: ФиС, 1980. — 295 с.

7. Детская спортивная медицина / Под ред. С. Б. Тихвинского, С. В. Хрущева. — М.: Медицина, 1980. — С. 258–271.

8. Земцовский, Э. В. Спортивная кардиология / Э. В. Земцовский. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 447 с.

9. Карпман, В. Л. Тестирование в спортивной медицине / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, И. В. Гудков. — М.: ФиС, 1988. — 208 с.

10. Карпман, В. Л. PWC170 — проба для определения физической работоспособности / В. Л. Карпман, З. Б. Белоцерковский, Б. Г. Любина // Теория и практика физической культуры. — 1969. — № 10. — С. 37–40.

11. Куколевский, Г. М. Врачебные наблюдения за спортсменами / Г. М. Куколевский. — М.: ФиС, 1975. — 315 с.

12. Макарова, Г. А. Спортивная медицина: учеб. — М.: Советский спорт, 2003. — 480 с.

13. Михайлов, В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмил-тест, степ-тест, ходьба / В. М. Михайлов. — Иваново: А-Гриф, 2005. — 440 с.

14. Платонов, В. Н. Адаптация в спорте // В. Н. Платонов. — Киев: Здоровье, 1988. — 216 с.

15. Тихвинский, С. Б. Определение, методы исследования и оценка физической работоспособности детей и подростков: рук-во для врачей / С. Б. Тихвинский, Я. Н. Бобко // Детская спортивная медицина. — М.: Медицина, 1991. — С. 259–273.

16. Хрущев, С. В. Тренеру о юном спортсмене / С. В. Хрущев, М. М. Круглый. — М.: ФиС, 1982. — С. 112–137.

17. Bruce, R. A. Stress testing in screening for cardiovascular disease / R. A. Bruce, J. R. McDonough // Bull N Y Acad Med. — 1969. — № 45. — P.1288–1305.

18. Sykes, K. Chester step test; resource pack (Version 3) / K. Sykes. — Cheshire, UK: Chester College of Higher Education, 1998. — 186 p.

Поступила 18.10.2010

УДК 616.36-002.17-073:577.112

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ С ГИПЕРФЕРРИТИНЕМИЕЙ

И. В. Пальцев

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация о сравнительной оценке выраженности фиброза печени у больных хроническими гепатитами с высоким и нормальным уровнями ферритина неинвазивными методами. Выявлено, что хронические гепатиты, сочетающиеся с гиперферритинемией, характеризуются большей выраженностью фибротических процессов в печени, а также более высокими показателями синдромов цитолиза и холестаза.

Ключевые слова: ферритин, фиброз, хронические гепатиты.

## NONINVASIVE ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS WITH HYPERFERRITINEMIA

I. V. Paltsev

Gomel State Medical University

The article presents the assessment of liver fibrosis evidence in patients with chronic hepatitis with high level of ferritin by noninvasive methods. It has been revealed that chronic hepatitis accompanied with hyperferritinemia is characterized by higher expressiveness of liver fibrosis, and also by higher indicators of cytolysis and cholestasia syndromes.

Key words: ferritin, fibrosis, chronic hepatitis.

### Введение

Хронические гепатиты (ХГ) — достаточно широко распространенная патология среди больных терапевтического профиля. Терминальной стадией любого ХГ является цирроз печени (ЦП) — тяжелое, малокурабельное заболевание, причем трансформация ХГ в ЦП — лишь вопрос времени. Прогрессирование ХГ обуславливается различными причинами, в

том числе активностью воспалительного процесса в печени, наличием нескольких причин заболевания и другими факторами, отягочающими течение патологического процесса [1]. Так, в последнее время исследователями различных стран интенсивно изучается роль метаболических нарушений как факторов, способствующих более активному развитию заболеваний печени. В частности, одним из таких

факторов является нарушение обмена железа, а именно его избыточное накопление в организме. Для выявления данного состояния в первую очередь необходимо выполнение биохимического анализа крови, т. е. выявление высоких уровней сывороточного железа и ферритина.

Ферритин — глобулярный белковый комплекс, состоящий из 24 субъединиц и выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа. Благодаря ферриту цитозольные запасы железа поддерживаются в растворимой и нетоксичной форме. Обычный уровень растворимости железа низок, а ферритин увеличивает его в сто триллионов раз. В настоящий момент точно установлено, что концентрация сывороточного ферритина отражает состояние запасного фонда железа в организме человека, однако биологическая роль данного белка изучена еще недостаточно. Механизм регуляции биосинтеза ферритина интенсивно исследуется. Известно, что главным фактором, влияющим на метаболизм ферритина, является количество железа в организме, т. е. чем больше железа, тем, как правило, выше концентрация сывороточного ферритина, который синтезируется для защиты клеток организма от токсического действия железа [2].

Одна из физиологических функций печени — накопление депо железа, которое является жизненно важным элементом. Однако при высокой концентрации в гепатоцитах железо оказывает токсическое действие, что особенно актуально для уже пораженного органа, в том числе при хроническом гепатите, поскольку это может способствовать прогрессированию патологического процесса, т.е. фиброзу печени [3].

Таким образом, можно предполагать, что гиперферритинемия как признак избытка железа в организме может быть прогностическим фактором, определяющим более высокий уровень фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами.

Оценка выраженности фиброза печени — достаточно непростая задача, стоящая перед врачом. Золотым стандартом в диагностике фиброза остается пункционная биопсия. Однако биопсия печени имеет существенные ограничения. Так, одной из объективных причин таких ограничений является нерепрезентативность биоптата, представляющего собой 1/500 000 часть ткани органа. Также на результат исследования влияет квалификация врача-морфолога. Кроме того, больные зачастую неохотно соглашаются на пункционную биопсию. Поэтому весьма актуальными остаются методы неинвазивной оценки степени фиброза [4, 5].

Из всех методов, использующих показатели биохимического анализа крови, наиболее простым тестом для диагностики фиброза печени является индекс Ритиса (соотношение концентраций АСТ и АЛТ в крови). Однако этот тест не об-

ладает высокой чувствительностью и предсказательной ценностью. Поэтому более целесообразно использовать другие, более сложные методики, специально разработанные для оценки фиброза. К таковым относятся тесты APRI, Forns и FIB-4.

#### **Цель**

Провести сравнительную оценку выраженности фиброза печени у больных хроническими гепатитами неинвазивными методами в зависимости от уровня ферритина.

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

Проведено комплексное клиническое обследование 51 (29 мужчин и 22 женщины) пациента с хроническими гепатитами различной этиологии, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Лабораторное обследование пациентов включало общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов), а также определение уровней сывороточных трансаминаз (АСТ и АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина. Кроме того, определялись показатели метаболизма железа: концентрации общего железа сыворотки крови, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, рассчитывался индекс насыщения трансферрина.

Всем пациентам проводилась неинвазивная оценка фиброза печени с помощью тестов APRI, Forns и FIB-4.

Тест APRI, впервые описанный в 2003 г., наиболее прост и использует только два показателя — уровень АСТ и количество тромбоцитов.

Формула расчета:  $APRI = АСТ \times 100 / ((\text{верхний предел АСТ}) \times \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}))$ .

Оценка теста: если полученное значение больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0,5, то мала [6].

Индекс FIB-4 был разработан американскими учеными из Вирджинского университета на основе обследования 832 пациентов с коинфекцией вируса иммунодефицита человека и гепатита С. Для расчета индекса используются параметры: возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты.

Формула расчета:  $FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times АСТ / (\text{тромбоциты} (10^9/\text{л}) \times \sqrt{АЛТ})$ .

Оценка теста: вероятность значительного фиброза печени мала (порядка 90 %), если значение меньше 1,45, и велика, если значение больше 3,25 [7].

Тест Forns разработан Xavier Forns с соавт. на основе обследования 476 пациентов с хроническим гепатитом С, которым проводилась биопсия печени. В формуле расчета используются параметры: холестерин, тромбоциты, возраст, ГГТП.

Формула расчета:  $Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоциты}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТП}) + 3,467 \times \ln(\text{возраст}) - 0,014 \times (\text{холестерин, мг/дл})$ .



Оценка теста: значение меньше 4,2 соответствует отсутствию фиброза больше 1 степени с вероятностью 96 % [8].

Полученные результаты обрабатывались с помощью программ «Microsoft Excel», «Statistica», 6.0. Сравнение данных в независимых группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, долей — точного критерия Фишера.

#### **Результаты и их обсуждение**

По результатам лабораторного обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили 13 (25,5 %) больных с ги-

перферритинемией (уровень сывороточного ферритина более 250 мкг/л). Во 2 группу вошло 38 (74,5 %) пациентов с нормальным уровнем сывороточного ферритина.

Средний возраст больных в обеих группах статистически значимо не различался (1-я группа —  $45,8 \pm 3,1$  года, 2 группа —  $50,4 \pm 2,2$  года,  $p = 0,068$ ).

Далее была проведена оценка основных показателей биохимического анализа крови в обеих группах. Полученные в результате данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели биохимического анализа крови пациентов

Показатель	1 группа (n = 13)	2 группа (n = 38)	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	$24,3 \pm 2,8$	$20,8 \pm 1,5$	0,15
Ферритин, мкг/л	$451,7 \pm 23,6$	$105,9 \pm 11,7$	$< 0,00001$
ОЖСС, мкмоль/л	$74,9 \pm 3,2$	$79 \pm 2,3$	0,25
Трансферрин, г/л	$2,74 \pm 0,16$	$2,89 \pm 0,1$	0,19
% насыщения трансферрина	$34,4 \pm 5,1$	$27,5 \pm 2$	0,225
АЛТ, Ед/л	$107 \pm 26,8$	$42,2 \pm 5,7$	0,002
АСТ, Ед/л	$115,2 \pm 28,7$	$33,1 \pm 3,89$	0,003
ГГТП, Ед/л	$379 \pm 99$	$64,2 \pm 9,8$	0,0001
Холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 0,32$	$5,2 \pm 0,2$	0,39

Анализируя данные, приведенные в таблице 1, следует отметить, что у пациентов 1 группы заметна отчетливая тенденция к более высоким показателям, отражающим запас железа в организме (сывороточное железо, % насыщения трансферрина). Также у больных данной группы были достоверно выше показатели, отражающие выраженность синдромов цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТП). Таким

образом, гиперферритинемия, по-видимому, может являться не только отражением высокого содержания железа в организме, но и большей активности воспалительного процесса в печени.

По приведенным выше формулам у пациентов обеих групп были рассчитаны средние значения индексов неинвазивной оценки фиброза. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Значения индексов фиброза у пациентов

Индексы	1 группа	2 группа	p
APRI	$1,68 \pm 0,45$	$0,47 \pm 0,08$	0,0003
Forns	$5,7 \pm 0,42$	$4,8 \pm 0,27$	0,042
FIB-4	$2,52 \pm 0,44$	$1,31 \pm 0,12$	0,0054

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у пациентов с гиперферритинемией показатели неинвазивной оценки фиброза были достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем ферритина.

Далее была проведена оценка частоты вероятности значительного фиброза печени у пациентов обеих групп в соответствии с приведенными критериями (рисунки 1 и 2).

Как видно на рисунке 1, у пациентов 1 группы частота показателя индекса APRI более 1,0 (высокая вероятность значительного фиброза) была значительно выше, чем во 2 группе ( $p =$

$0,0014$ ). У большинства больных 2 группы индекс был менее 0,5 (низкая вероятность значительного фиброза), различие также статистически значимо ( $p = 0,001$ ).

При сравнении частот вероятности значительного фиброза по индексу FIB-4 были получены похожие результаты. Значение индекса более 3,25 (вероятность значительного фиброза печени высока) намного чаще выявлялось у больных 1 группы ( $p = 0,0031$ ), и напротив, значение индекса менее 1,45 (вероятность значительного фиброза печени мала) достоверно чаще ( $p = 0,015$ ) обнаруживалось у пациентов 2 группы (рисунок 2).

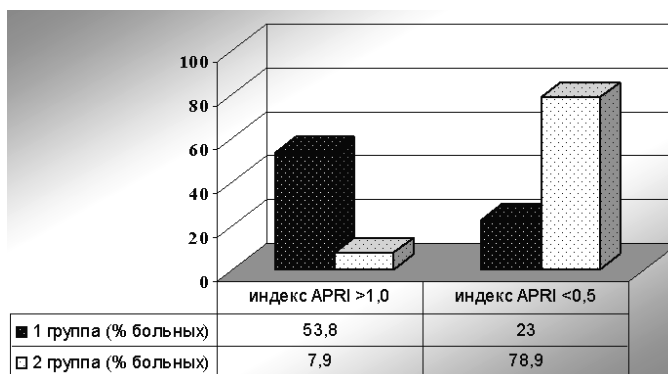


Рисунок 1 — Частота вероятности значительного фиброза по индексу APRI

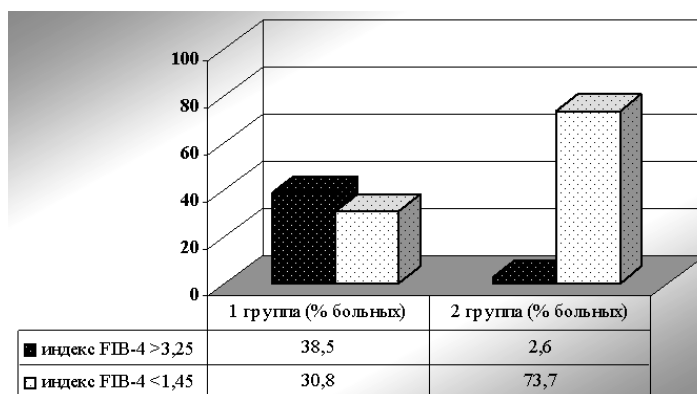


Рисунок 2 — Частота вероятности значительного фиброза по индексу FIB-4

При сравнении частот значимых индексов Forns у пациентов обеих групп было выявлено следующее. Низкая вероятность фиброза более 1 степени (с вероятностью 96 %) по индексу Forns встречалась у больных 1 группы значительно реже, чем у пациентов 2 группы (15,4 и 36,8 % соответственно), хотя статистической значимости различий установлено не было ( $p = 0,15$ ).

**Заключение**

Результаты показателей индексов неинвазивной оценки фиброза свидетельствуют о том, что для больных хроническими гепатитами с гиперферритинемией характерна большая выраженность фибротических процессов в печени по сравнению с теми пациентами, у которых уровень ферритина в пределах нормы. Возможно, гиперферритинемия у данных пациентов является следствием повышенного содержания железа в организме, что также косвенно подтверждается более высокими значениями сывороточного железа и индекса насыщения трансферрина. Также у этих пациентов были достоверно более высокими маркеры синдрома цитолиза, т. е. имела место большая выраженность воспалительного процесса в печени, что, несомненно, способствует прогрессированию фиброза печени. Кроме того, следует отметить, что, не смотря на отсутствие статистической достоверности, у больных 1 группы средний возраст был несколько ниже. Это может быть признаком того, что у пациентов данной

группы хронические гепатиты имели более выраженные клинические проявления и прогрессировали быстрее, что явилось причиной более ранней их диагностики.

Таким образом, можно предполагать, что наличие гиперферритинемии у больного хроническим гепатитом является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о более быстром прогрессировании заболеваний печени.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Факторы прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени/ Е. Ю. Еремина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 6. — С. 101–106.
2. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике/ С. П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2005. — Т. 50, № 5. — С. 23–28.
3. Бозуи, Л. С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железа у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / Л. С. Бозуи // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 3. — С. 142–148.
4. Исаков, В. А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
5. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И. Ю. Пирогова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — № 4. — С. 48–54.
6. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C / C. T. Wai [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P.518–526.
7. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 1317–1325.
8. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns [et al.] // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 996–989.

Поступила 18.10.2010

УДК 616.36-002.2-08:578.245

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ИНТЕРФЕРОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С****Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура, А. П. Демчило****Гомельский государственный медицинский университет**

Проведено сравнение эффективности разных схем применения препаратов интерферонов при терапии ХГС с различными генотипами вируса. При лечении хронического гепатита С необходимо ориентироваться не только на клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность терапии. С помощью анализа «затраты/эффективность» установлено, что наилучшим соотношением «цена/качество» обладает схема с использованием монотерапии ИФН с высокодозным началом.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, интерфероны, фармакоэкономическая эффективность.

**EFFICIENCY OF VARIOUS SCHEMES OF INTERFERON THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C****E. L. Krasavtsev, V. M. Mitsura, A. P. Demchilo****Gomel State Medical University**

Comparison of different schemes of interferon therapy efficiency is studied in patients with chronic hepatitis C with various viral genotypes. On treatment of chronic hepatitis C it is necessary to be guided not only on clinical, but also pharmaco-economic efficiency of therapy. By means of «cost-effectiveness» analysis it is established that the best price/quality ratio has the scheme with use of interferon monotherapy with high-doses beginning.

Key words: chronic hepatitis C, interferons, pharmaco-economics.

**Введение**

В последнее десятилетие прошлого века было доказано влияние противовирусной терапии на снижение частоты хронизации острого гепатита С и уменьшение скорости прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС), а также частоты декомпенсации цирроза печени и развития его осложнений, формирования гепатоцеллюлярной карциномы. В течение последних 20 лет в лечении ХГС специалистами всех стран отдается предпочтение назначению интерферона (ИФН), так как его использование способствует подавлению вирусной репликации, снижает активность инфекционного процесса и тем самым препятствует прогрессированию заболевания [2, 4]. Однако несмотря на накопленный опыт в лечении ХГС, окончательно не найдены оптимальные режимы дозирования и длительности лечения [3, 6, 9, 11, 12]. Обобщая данные многочисленных публикаций отечественных и зарубежных авторов, можно сказать, что в последнее время наметилась тенденция к увеличению доз ИФН и удлинению сроков терапии до 12–24 месяцев [7, 10]. В конце XX в. комбинированная терапия ИФН в стандартном режиме в сочетании с рибавирином в 3 раза повысила эффективность лечения ХГС [14]. Комбинированная терапия ИФН с рибавирином в настоящее время является мировым стандартом в лечении HCV-инфекции. Как новый стандарт терапии констатируются преимущества комбинированной терапии ПегИФН с рибавирином [1].

Клиническая ценность каждого лекарственного препарата определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. В связи с появлением на фармацевтическом рынке большого количества препаратов у медицинских работников появилась возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономики [5]. Внедрение такой методологии позволяет, по оценкам экспертов, снизить себестоимость медицинских услуг ориентировочно на 10–20 % за счет оптимизации лечебного процесса, сокращения сроков терапии, применения наиболее эффективных средств [8]. Приемлемое соотношение стоимости и эффективности и (или) стоимости и полезности в некоторых странах стало необходимым условием включения лекарственных средств в лекарственные формуляры, дотируемые государством [5].

**Материал и методы**

Проведено сравнение эффективности разных схем применения препаратов интерферонов при лечении ХГС (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю — 1 группа и при использовании высоких начальных доз — 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 месяцев и затем по 3 млн МЕ 3 раза в неделю — 2 группа). В 3 группу вошли больные, получившие комбинированную терапию препаратов интерферона с рибавирином или его аналогами. Больные с 1 b генотипом HCV и с неизвестным генотипом получали лечение в течение года, с другими генотипами HCV — в течение 6 месяцев. Среди пациентов

с ХГС с 1b генотипом HCV в 1 группе было 14 больных (средний возраст  $26,9 \pm 4,4$  года, мужчин было 57,1 %, женщин — 42,9 %), во 2 — 16 пациентов (средний возраст  $37,75 \pm 3,07$  года, мужчин было 81,25 %, женщин — 18,75 %, в 3 — 18 (средний возраст  $30,0 \pm 3,3$  года, мужчин было 94,4 %, женщин — 5,6 %). Отличие в возрасте в 1 группе ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2 предполагало более высокую эффективность терапии в этой группе. Такое же значение имело большее количество женщин в 1 группе.

Среди пациентов с ХГС с другими генотипами HCV в 1 группе было 11 больных (средний возраст  $30,6 \pm 4,6$  года, мужчин было 45,5 %, женщин — 55,5 %), во 2 — 20 пациентов (средний возраст  $31,1 \pm 1,4$  года, мужчин было 55,0 %, женщин — 45,0 %), в 3 — 11 (средний возраст  $28,1 \pm 2,5$  года, мужчин было 64,4 %, женщин — 35,6 %). Группы по полу и возрасту статистически не различались.

Оценка вирусологического ответа после окончания терапии препаратами интерферонов через 6 и более месяцев проводилась всем пациентам. Диагноз был подтвержден у всех больных обнаружением РНК HCV до начала проведения противовирусной терапии.

Нами также проведен анализ «затраты-эффективность» для оценки фармакоэкономической эффективности примененных схем лечения ХГС [5].

#### Результаты и обсуждение

Так как неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на результат противовирусной терапии, является 1b генотип HCV [1,2,4,11], нами проведено сравнение эффективности различных схем интерферонотерапии у больных ХГС с 1b генотипом и другими генотипами HCV отдельно (таблицы 1 и 2).

При анализе результатов лечения на сроке 3 месяца в 1 группе ранний вирусологический

ответ наблюдался у 2 (18,2 %) из 11 пациентов, которым удалось провести определение РНК HCV в эти сроки. Ранний биохимический ответ отмечался в этой группе у 6 (66,7 %) из 9 больных. Во 2 группе ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 14 (87,5 %) из 16 пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний биохимический ответ — у 3 (30,0 %) из 10 больных. В 3 группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 10 (55,5 %) больных из 18, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 9 (69,2 %) из 13. Таким образом, ранний вирусологический ответ статистически значимо чаще достигался во 2 группе, чем в 1 ( $p = 0,0033$ , точный критерий Фишера) и в 3 ( $p = 0,0463$ , точный критерий Фишера). Также статистически значимыми были отличия и между 3 и 1 группами больных по достижению раннего вирусологического ответа ( $p = 0,0005$ , точный критерий Фишера).

При анализе результатов лечения в 1 группе первичный вирусологический ответ (к окончанию терапии) определялся у 1 (12,5 %) из 7 пациентов, биохимический — у 3 (33,3 %) из 9. Во 2 группе первичный вирусологический ответ был зарегистрирован у 11 (73,3 %) из 15 больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 6 (60,0 %) больных из 10. Первичный вирусологический ответ наблюдался в 3 группе у 5 (27,8 %) больных из 13, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 9 (69,2 %) из 13, которым проводилось это исследование. Причем первичный вирусологический ответ статистически значимо чаще также достигался во 2 группе, чем в 1 ( $p = 0,0084$ , точный критерий Фишера) и в 3 ( $p = 0,0113$ , точный критерий Фишера).

Таблица 1 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с 1b генотипом HCV при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		1, n = 14	2, n = 16	3, n = 18
Ранний	ВО, %	$18,2 \pm 12,2$ n = 11	$87,5 \pm 8,5^{* **}$ n = 16	$55,6 \pm 12,1^{*}$ n = 18
	БО, %	$66,7 \pm 16,7$ n = 9	$30,0 \pm 15,3$ n = 10	$69,2 \pm 13,3$ n = 13
Первичный	ВО, %	$12,5 \pm 12,5$ n = 8	$73,3 \pm 11,8^{* **}$ n = 15	$27,8 \pm 10,9$ n = 18
	БО, %	$33,3 \pm 16,7$ n = 9	$60,0 \pm 16,3$ n = 10	$69,2 \pm 13,3$ n = 13
Устойчивый или длительный	ВО, %	0 n = 14	$18,75 \pm 10,1$ n = 16	$22,2 \pm 10,1$ n = 18
	БО, %	$28,6 \pm 7,8$ n = 7	$12,5 \pm 12,5$ n = 8	$25,0 \pm 25,0$ n = 4

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с 1 группой,  
\*\* различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с 3 группой.

Устойчивый или длительный вирусологический ответ (через 6 месяцев и более после окончания терапии) в 1 группе не наблюдался ни у одного больного из 14, причем у 4 пациентов с вирусологическим ответом на фоне лечения после завершения курса интерферонотерапии вновь выявлялась РНК HCV. Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе только у 2 (28,6 %) из 7 пациентов. Во 2 группе устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 3 (18,75 %) из 16 больных. Также как и в 1 группе не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения. Так, устойчивый или длительный вирусологический ответ был у 2 больных, у

которых РНК HCV выявлялась на фоне лечения, и, наоборот, у 3 пациентов, у которых не было РНК HCV на фоне лечения, после завершения курса она определялась. Биохимический ответ в эти сроки был у 1 (12,5 %) из 7 пациентов. Устойчивый или длительный вирусологический ответ прослеживался у 18 пациентов 3 группы. У 4 (22,2 %) был вирусологический ответ и еще у 14 РНК HCV продолжала определяться. Биохимический ответ в эти сроки был у 1 (25,0 %) пациента из 4, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования.

Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV ХГС при различных схемах лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Эффективность интерферонотерапии больных ХГС с другими генотипами HCV при различных схемах лечения

Ответ на интерферонотерапию		Группа больных		
		1, n = 11	2, n = 20	3, n = 17
Ранний	ВО, %	60 ± 16,3 n = 10	95,0 ± 5* n = 20	84,6 ± 10,4 n = 13
	БО, %	80 ± 20 n = 5	75,0 ± 16,4 n = 8	100 n = 10
Первичный	ВО, %	50 ± 22,4 n = 6	85,0 ± 8,2 n = 20	85,7 ± 9,7 n = 14
	БО, %	100 n = 4	88,9 ± 11,1 n = 9	80 ± 13,3 n = 10
Устойчивый или длительный	ВО, %	36,4 ± 15,2 n = 11	50 ± 12,9 n = 16	58,8 ± 12,3 n = 17
	БО, %	50 ± 50 n = 2	50 ± 50 n = 2	80 ± 20 n = 5

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) при сравнении с 1 группой.

При анализе результатов лечения на сроке 3 месяца в 1 группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 6 (60 %) из 10 пациентов, которым удалось провести определение РНК HCV в эти сроки. Ранний биохимический ответ отмечался в этой группе у 4 (80 %) из 5 больных. Во 2 группе ранний вирусологический ответ был зарегистрирован у 19 (95 %) из 20 пациентов, которым проводилось вирусологическое исследование в эти сроки, а ранний биохимический ответ — у 6 (75 %) из 8 больных. В 3 группе ранний вирусологический ответ наблюдался у 11 (84,6 %) из 13 больных, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 8 (80 %) из 10. Таким образом, ранний вирусологический ответ статистически значимо чаще достигался во 2 группе, чем в 1 ( $p = 0,0312$ , точный критерий Фишера).

При анализе результатов лечения в 1 группе первичный вирусологический ответ определялся у 3 (50 %) из 6 пациентов, биохимиче-

ский — у 4 (100 %) из 4. Во 2 группе первичный вирусологический ответ был зарегистрирован у 17 (85 %) из 20 больных, которым проводилось определение РНК HCV в эти сроки, а первичный биохимический ответ регистрировался у 8 (88,9 %) из 9 больных. Первичный вирусологический ответ наблюдался в 3 группе у 12 (85,7 %) из 14 больных, которым в эти сроки проводилось это исследование, а биохимический ответ — у 8 (80 %) из 10, которым проводилось это исследование.

Устойчивый или длительный вирусологический ответ в 1 группе наблюдался у 4 (36,4 %) из 11 больных. Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе только у 1 из 2 пациентов, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования. Во 2 группе устойчивый или длительный вирусологический ответ определялся у 8 (50 %) из 16 больных. Биохимический ответ в эти сроки был зарегистрирован в этой группе

только у 1 из 2 пациентов, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования. Устойчивый или длительный вирусологический ответ прослеживался у 17 пациентов 3 группы. У 10 (58,8 %) был вирусологический ответ, еще у 7 — РНК HCV продолжала определяться. Биохимический ответ в эти сроки был у 4 (80 %) из 5 пациентов, которые сдавали биохимический анализ в эти сроки, другие пациенты проводили только вирусологические исследования.

Также, как и у больных с 1b генотипом HCV, не было соответствия вирусологического обследования на фоне лечения и после его завершения.

Для анализа «затраты/эффективность» нами были приняты следующие предпосылки. Затраты, предшествующие лечению (обследование, включающее биопсию печени, выявление РНК HCV методом ПЦР, биохимический анализ крови), считались одинаковыми для всех исследованных нами схем терапии. Длительность терапии составила 12 месяцев при 1b генотипе HCV и не менее 6 месяцев при других генотипах вируса. Критерием эффективности лечения принято определение устойчивого вирусологического ответа (УВО, оценивается спустя 6 месяцев после окончания курса терапии) [2, 3, 4, 9].

Нами сравнивались 5 схем противовирусной терапии ХГС.

**Схема 1. 1b генотип HCV.** Монотерапия препаратами  $\alpha$ -ИФН в стандартной дозе — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 12 месяцев. Курсовая доза = 432 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (достижение УВО) — 0 %. Таким образом, ни в одном случае ремиссия не была достигнута. понесенные затраты были нецелесообразны.

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия препаратами  $\alpha$ -ИФН в стандартной дозе — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Курсовая доза = 216 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (достижение УВО) — 36,4 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами применялся реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) препарата «Реалдирон» в аптечной сети РБ — \$19 (2005 г.); на курс лечения — \$19×72 инъекции = \$1370. Чтобы оценить стоимость достижения 1 ремиссии, необходимо затраты разделить на эффективность (в долях от единицы). Соотношение «затраты/эффективность» = 1370/0,364 = \$3764.

**Схема 2. 1b генотип HCV.** Монотерапия препаратами пегилированного интерферона (Пегинтрон, США). Препарат вводится 1 раз в неделю, курс — 12 месяцев (48 недель). Стоимость одной дозы препарата составляет \$350 (2005 г.), курсовая доза — \$16800. Максимальная терапевтическая эффективность — 38 %.

Побочные эффекты терапии несколько более выражены по сравнению с терапией «обычным»  $\alpha$ -ИФН [13]. Соотношение «затраты/эффективность» = 16800/0,38 = \$44210

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия препаратами пегилированного интерферона (Пегинтрон, США). Препарат вводится 1 раз в неделю, курс — 6 месяцев (24 недели). Стоимость одной дозы препарата составляет \$350 (2005 г.), курсовая доза — \$8400. Максимальная терапевтическая эффективность — 68 %. Побочные эффекты терапии несколько более выражены по сравнению с терапией «обычным»  $\alpha$ -ИФН [13]. Соотношение «затраты/эффективность» = 8400/0,68 = \$12353.

**Схема 3. 1b генотип HCV.** Монотерапия с высокодозным началом (ВДН). Терапия проводится препаратами  $\alpha$ -ИФН, первые 3 месяца по 3 млн МЕ 6 раз в неделю, затем до 12 месяцев — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю. Курсовая доза = 540 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (УВО) — 18,75 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами использовался реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) — \$19; на курс лечения — \$19×180 инъекций = \$3420. Соотношение «затраты/эффективность» = 3420/0,1875 = \$18240

**Другие генотипы HCV.** Монотерапия с высокодозным началом (ВДН). Терапия проводится препаратами  $\alpha$ -ИФН, первые 3 месяца по 3 млн МЕ 6 раз в неделю, затем до 12 месяцев — 3 млн МЕ препарата 3 раза в неделю. Курсовая доза = 270 млн МЕ. Показанная нами эффективность такой схемы (УВО) — 50,0 %. Чаще всего из препаратов  $\alpha$ -ИФН нами использовался реалдирон. Стоимость 1 ампулы (3 млн МЕ) — \$19; на курс лечения — \$19×90 инъекций = \$1710. Соотношение «затраты/эффективность» = 1710/0,5 = \$3420.

**Схема 4. 1b генотип HCV.** Комбинированная терапия (КТ) препаратами  $\alpha$ -ИФН (реалдирон) и рибавирина. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН составляет 432 млн. МЕ, стоимость курсовой дозы реалдирона (см. п. 1) — \$2740. Наиболее доступным препаратом рибавирина является рибамидил (Россия). Суточная доза (средняя) — 1000 мг (5 таблеток) ежедневно. Стоимость одной упаковки препарата (20 таб.) — \$39 (2005 г.), на курс терапии (12 месяцев) — \$39 × 90 упаковок = \$3510. Стоимость комбинированной терапии = 2740 + 3510 = \$6250. Терапевтическая эффективность схемы — 22,2 %. Соотношение «затраты/эффективность» = 6250/0,222 = \$28153.

**Другие генотипы HCV.** Комбинированная терапия (КТ) препаратами  $\alpha$ -ИФН (реалдирон) и рибавирина. Курсовая доза  $\alpha$ -ИФН составляет 216 млн МЕ, стоимость курсовой дозы реалдирона (см. п. 1) — \$1370. Наиболее

доступным препаратом рибавирина является рибамидил (Россия). Суточная доза (средняя) — 1000 мг (5 таблеток) ежедневно. Стоимость одной упаковки препарата (20 таб.) — \$39 (2005 г.), на курс терапии (12 месяцев) —  $\$39 \times 45$  упаковок = \$1755. Стоимость комбинированной терапии =  $1370 + 1755 = \$3125$ . Терапевтическая эффективность схемы — 58,8 %. Соотношение «затраты/эффективность» =  $3125/0,588 = \$5315$ .

**Схема 5. 1b генотип HCV.** КТ пегилированным интерфероном (Пегинтрон) и рибавирином (рибамидил). Стоимость курсовой дозы Пегинтрона — \$16800 (см. п. 2); курсовой дозы рибамидила — \$3510 (см. п. 3), в сумме =  $\$16800 + 3510 = \$20310$ . Эффективность такой комбинированной терапии — 48,6 % [15]. Соотношение «затраты/эффективность» =  $20310/0,486 = \$41790$ .

**Другие генотипы HCV.** КТ пегилированным интерфероном (Пегинтрон) и рибавирином (рибамидил). Стоимость курсовой дозы Пегинтрона — \$8400 (см. п. 2); курсовой дозы рибамидила —

\$1755 (см. п. 3), в сумме =  $\$8400 + 1755 = \$10155$ . Эффективность такой комбинированной терапии — 78,3 % [15]. Соотношение «затраты/эффективность» =  $10155/0,486 = \$12969$ .

С помощью фармакоэкономической оценки установлено преимущество противовирусной терапии против отсутствия терапии. Высокая стоимость современных схем противовирусной терапии не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией  $\alpha$ -интерфероном. С помощью анализа «затраты/эффективность» установлено, что наилучшим соотношением «цена/качество» обладают схема с использованием монотерапии ИФН с высокодозным началом.

Оценивался относительный эффект предложенных схем, за 100 % взята эффективность на единицу затрат при монотерапии интерфероном. Как видно из представленных данных, высокая стоимость современной терапии не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией  $\alpha$ -интерфероном (таблица 3).

Таблица 3 — Фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» различных схем терапии ХГС

Схема	Генотип HCV	Стоимость курс. дозы, \$	Клиническая эффективность	Затраты/эффективность (на 1 ремиссию)
1. ИФН монотерапия (реальдирон)	1b	2740	0 %	Ремиссий не было
	другие	1370	36,4 %	3764
2. ПЭГ-ИФН монотерапия	1b	16800	38 %* [13]	44210
	другие	8400	68 %* [13]	12353
3. ВДН монотерапия (реальдирон)	1b	3420	18,75 %	18240
	другие	1710	50 %	3420
4. КТ (реальдирон + рибамидил)	1b	6250	22,2 %	28153
	другие	3125	58,8 %	5315
5. КТ (ПегИнтрон + рибамидил)	1b	20310	48,6 %* [15]	41790
	другие	10155	78,3 %* [15]	12969

\* По литературным данным.

Наилучшим соотношением «цена/качество» обладает схема монотерапии с высокодозным началом. Показано повышение эффективности на единицу затрат (\$1000) в 1,53 при 1b генотипе HCV и в 1,55 раза при других генотипах HCV при использовании предложенной схемы при сравнении с комбинированной схемой лечения препаратами интерферона и рибавирином, в 2,42, и 3,16 раза — при применении ПЭГ-ИФН монотерапии и 2,29 и 3,79 раза при комбинированной терапии (ПегИнтрон + рибамидил) соответственно.

#### Заключение

Ранний и первичный вирусологический ответ наблюдался статистически значимо чаще при применении высоких начальных доз, чем при лечении препаратами интерферона и рибавирином и при применении интерферонотерапии в стандартном режиме у больных с 1b генотипом HCV. Ни в одном

случае не был достигнут устойчивый или длительный вирусологический ответ при лечении пациентов с 1b генотипом HCV при применении интерферонотерапии в стандартном режиме.

В настоящее время необходимо шире использовать принципы фармакоэкономики в анализе схем терапии различной патологии. При лечении хронического гепатита С необходимо ориентироваться не только на клиническую, но и фармакоэкономическую эффективность терапии. Высокая стоимость современных схем противовирусной терапии не пропорциональна повышению их эффективности в сравнении с монотерапией  $\alpha$ -интерфероном. С помощью анализа «затраты/эффективность» установлено, что наилучшим соотношением «цена/качество» обладает схема с использованием монотерапии ИФН с высокодозным началом.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барбакадзе, Г. Г. Лечение пегилированным интерфероном- $\alpha$  больных хроническим гепатитом С / Г. Г. Барбакадзе, Г. В. Пишья, Г. К. Камкамидзе // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 73–75.
2. Ключарева, А. А. Современные препараты и схемы противовирусной терапии хронического гепатита С / А. А. Ключарева // Медицинская панорама. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
3. Крель, П. Е. Противовирусная терапия хронических заболеваний печени / П. Е. Крель // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 84–88.
4. Лечение вирусных гепатитов / А. А. Ключарева [и др.]; под ред. А. А. Ключаревой. — Минск: ДокторДизайн, 2003. — 216 с.
5. Мальцев, В. И. Типы и методы проведения фармакоэкономических исследований / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Ежедневник «Аптека». — 2002. — № 37.
6. Подымова, С. В. Проблема хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение) / С. В. Подымова // Рос. мед. журн. — 1996. — № 11. — С. 74–77.
7. Подымова, С. Д. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С / С. Д. Подымова, А. О. Буверов // Клин. фармакол. и тер. — 1996. — № 1. — С. 28–31.
8. Необходимость экономического подхода к оценке эффективности лечения у больных хроническими вирусными гепатитами / В. М. Цыркунов [и др.] // Рецепт. — 2001. — № 1–2. — С. 40–45.
9. Рандомизированное сравнительное исследование трех режимов дозирования интерферона-альфа-2а при хроническом вирусном гепатите С / L. Chemello [et al.] // Hepatology. — 1995. — Vol. 22. — P. 700–706.
10. Interferon alpha therapy for chronic hepatitis: effectiveness of two different dose based on HCV genotype / O. Fracassem [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 20, № 1. — 211 p.
11. Hoofnagle, J. H. The treatment of chronic viral hepatitis / J. H. Hoofnagle, A. M. Di Bisceglie // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336 (5). — P. 347–356.
12. National Institute of Health Consensus development conference statement: Management of hepatitis C: 2002 // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5. — P. 2–20.
13. Pegylated Interferon alfa-2b (PEG-INTRON) Monotherapy Superior to Interferon alfa-2b (INTRON A) for the Treatment of Chronic Hepatitis C / C. Trepo [et al.] // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32, № 2. — P. 29.
14. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group / J. McHutchison [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485–1492.
15. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study / T. Withoef [et al.] // 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). — Milan, Italy, 2008.

Поступила 24.02.2011

УДК 616.36-002-073

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕННОГО ГЕПАТИТА

А. Л. Калинин, Е. В. Цитко, Е. Н. Сницаренко, Т. В. Хватик

Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин повышения содержания сывороточных ферментов при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Заболеваемость быстро растет из-за продолжающейся эпидемии ожирения и сахарного диабета типа 2 (СД 2). Это многогранное нарушение обмена веществ встречается в клинической практике различных специалистов здравоохранения: врачей первичного звена и гастроэнтерологов, кардиологов, радиологов и гинекологов. НАЖБП состоит из спектра заболеваний печени — от простого стеатоза до стеатогепатита, который характеризуется стеатозом, лобулярным воспалением, баллонной дистрофией и фиброзом. За последние несколько лет был достигнут значительный прогресс в нашем понимании его факторов риска, патогенеза, течения, неинвазивных маркеров и лечения. Этот обзор ориентирован на врачей, лечащих пациентов с НАЖБП, также обсуждаются практические вопросы, связанные с отдельными аспектами его диагностики.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, диагностика.

## NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF NON-ALCOHOLIC STEATOLIVER DISEASE

A. L. Kalinin, E. V. Tsitko, E. N. Snitsarenko, T. V. Hvatik

Gomel State Medical University  
Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of the increased contents of serum enzymes in chronic liver diseases. Its incidence rate is associated with the ongoing epidemics of obesity and diabetes of type 2. This multifaceted metabolic disorder is commonly encountered in clinical practice of various health care professionals ranging from primary care providers and gastroenterologists to cardiologists, radiologists and gynecologists. NAFLD comprises a spectrum of liver diseases from simple steatosis to full blown steatohepatitis that is characterized by steatosis, lobular inflammation, ballooning and fibrosis. Over the last several years, much progress has been made in terms of our understanding of its risk factors, pathogenesis, natural history, non-invasive markers and treatment. This review is tailored to clinicians caring for patients with NAFLD and it covers practical issues related to the certain aspects of its evaluation and management.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, diagnostics.



### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр заболеваний, имеющих резистентность к инсулину и связанных с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и дислипидемия. НАЖБП варьирует от простого стеатоза печени (СП), имеющего доброкачественное течение, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося более тяжелыми проявлениями, с некротическим воспалением и фиброзом, который может прогрессировать в криптогенный цирроз и терминальную стадию заболевания печени.

НАСГ впервые описан в 1980 г. Людвигом и соавт. [1] у пациентов с нарушенными биохимическими пробами печени и жировой инфильтрацией, сопровождающимися воспалительными изменениями при гистологическом исследовании.

Распространенность НАЖБП за последние два 10-летия значительно увеличилась, она выявляется примерно у 30 % взрослых в США [2] и почти трети от общей численности населения. Наиболее распространенной формой НАЖБП, встречающейся в клинической практике, является СП, также известный как НАЖБП, если эта патология развивается в отсутствие значительного потребления алкоголя (не более 10 г/сут. у женщин и 20 г/сут. у мужчин) [3]. Исследование Лю и др. [4] подтвердило, что при избыточной массе тела увеличивается заболеваемость циррозом печени (ЦП). У женщин среднего возраста в Великобритании около 17 % смертельных случаев ЦП связаны с избыточной массой тела по сравнению с 42 %, связанных с алкоголем [4].

НАЖБП характеризуется доброкачественным клиническим течением до тех пор, пока не развивается некротическое воспалительное повреждение печени. Очень важно дифференцировать СП, связанный с благоприятным долгосрочным прогнозом, и НАСГ — с прогрессирующим естественным течением, при котором примерно у 20 % пациентов будет развиваться криптогенный ЦП и даже конечная стадия заболевания печени. Исходом ЦП, связанного с НАСГ, может даже быть гепатоцеллюлярная карцинома [5] и смертельный исход, связанный с НАСГ: у 12–25 % пациентов в течение 7–10 лет [6].

НАЖБП является важной причиной криптогенного ЦП, хотя и другие причины приводят к этому типу ЦП.

Другой важный вопрос, касающийся НАЖБП, связан с внутренними механизмами болезни. Хотя СП является благоприятной стадией, а НАСГ — прогрессирующей, основные механизмы у них, по-видимому, сходные. Это подтверждается сообщением Тарантино и др. [7], которые обнаружили сходный уровень трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) в сыворотке крови больных с НАЖБП и с НАСГ.

### Патогенез

Патогенез НАЖБП и особенно НАСГ полностью не ясен, несколько механизмов предложены для объяснения поражения печени, связанного с метаболическим синдромом (МС) [8]. Идентификация этих механизмов важна, поскольку целевое лечение может предотвратить прогрессирование НАЖБП в фиброз и ЦП. Инсулинорезистентность (ИР) играет центральную роль в патогенезе НАСГ. ИР является главной особенностью МС, который характеризуется ожирением, гипертонией, СД 2 и дислипидемией. НАЖБП считается печеночным компонентом МС [9, 10, 11]. Хотя избыточный вес и ожирение присутствуют у большинства пациентов с НАСГ, стеатогепатит может также возникать у лиц с нормальной массой тела [12]. Наблюдалась прямая корреляция между степенью развития ожирения и НАСГ [13], однако не у всех тучных пациентов выявляется НАЖБП.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется более выраженный СП в случаях ИР по сравнению со здоровыми людьми [14]. ИР способствует развитию нарушения липидного обмена с повышением доставки свободных жирных кислот в печень, нарушению митохондриального  $\beta$ -окисления, липогенеза «de novo» и снижению  $\beta$ -экспорта из печени [13], все это приводит к развитию жировой печени. Некоторые авторы предполагают, что гиперинсулинемия при НАЖБП является результатом снижения извлечения инсулина в печени. НАСГ также сочетается с митохондриальной патологией, увеличением или удлинением митохондрий с кристаллическими включениями [12, 15].

Перегрузка печени липидами инициирует несколько путей, включая перекисное окисление липидов, генерацию активных форм кислорода, окислительный стресс и продукцию воспалительных цитокинов. Окислительный стресс является пусковым механизмом для перекисного окисления липидов в гепатоцитах с последующей секрецией провоспалительных цитокинов и активацией фиброз-продуцирующих звездчатых клеток, являющихся основными посредниками фиброза печени.

Увеличивается продукция фактора некроза опухоли ФНО- $\alpha$  у пациентов НАЖБП, играющего центральную роль в поражении печени и прогрессировании заболевания из СП в НАСГ и фиброз печени путем активации как купферовских, так и звездчатых клеток печени [8]. Согласно этой гипотезе, целевая терапия против ФНО- $\alpha$  может быть полезной в лечении НАСГ [16]. Другая концепция предполагает влияние адипоцитокинов, выделяемых жировой тканью (WAT), известной как белая жировая ткань, на развитие висцерального ожирения. WAT отвечает за выделение нескольких адипокинов и цито-

кинов, таких как адипонектин, лептин, TNF- $\alpha$  и интерлейкин (IL)-6, которые участвуют в печеночном воспалительном процессе [17, 18].

Существует теория о ятрогенных НАСГ, индуцированных лекарственными препаратами. Дилтиазем, амиодарон, тамоксифен, стероиды и антиретровирусные препараты вызывают НАЖБП или развитие резистентности к инсулину [12].

Кроме широко признанных факторов риска для НАСГ: СД 2 типа, ИР, гиперлипидемии, и ожирения — с НАЖБ связаны другие метаболические расстройства, а именно: синдром поликистозных яичников и липодистрофия [19, 20]. Другими редкими причинами, вследствие которых развивается НАЖБ, являются гипобетталипопротеидемия, синдром Вебера-Крисчена, длительное парентеральное питание, токсические воздействия органических растворителей, диметилформамида, обходные анастомозы желудка [12].

#### Диагностика

Основная цель — ранняя диагностика НАСГ для выявления пациентов до начала фиброза. Биопсия печени (БП) в настоящее время считается «золотым стандартом» для оценки фиброза печени. Пунктат печени отражает состояние небольшого участка печени, фиброз же носит диффузный характер при диффузных заболеваниях печени. При БП удаляется только 1/50000 часть печени, что несет существенные ошибки в последующей интерпретации. БП является инвазивной процедурой с некоторыми неизбежными рисками и осложнениями [2]. В этой связи развитие неинвазивных тестов для оценки печеночного воспаления и фиброза стало активной областью исследований.

НАЖБП прежде всего является диагнозом исключения, поэтому должны быть исключены другие специфические причины заболеваний печени: вирусные гепатиты В и С, алкогольная болезнь печени, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др. [9]. Наиболее сложным является исключение алкогольной болезни печени, потому что гистологическая картина обоих заболеваний аналогична. Необходимо получение точной информации о ежедневном употреблении алкоголя пациентом, при этом нужно учитывать, что употребление более 10 г/сут женщинами и 20 г/сут мужчинами может повреждать печень в отсутствие других факторов риска, таких как ожирение, СД и вирусные гепатиты [20]. Клинические проявления у пациентов с НАЖБП или НАСГ являются неспецифическими.

У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, однако у некоторых из них могут быть жалобы на усталость или боли в правом верхнем квадранте живота, дискомфорт. Гепатомегалия выявляется у 50 % пациентов при физическом обследовании. На-

личие усталости не коррелирует с тяжестью поражения печени. Эти пациенты имеют общую клиническую особенность: ожирение и, возможно, другие компоненты МС, такие как гипергликемия, дислипидемия и гипертония. Нарушения функций печени могут быть обнаружены случайно в ходе рутинной проверки.

Приблизительно у 80 % пациентов с НАЖБП функции печени в пределах нормы, только у небольшой части выявляется незначительное увеличение аминотрансфераз [21]. Соотношение между аспартатаминотрансферазой (АСТ) и аланинаминотрансферазой (АЛТ) используется для оценки тяжести заболевания печени, АСТ/АЛТ отношение  $> 1$  свидетельствует в пользу ЦП или фиброза печени [22]. Степень повышения аминотрансфераз не увеличивается более чем в четыре раза выше верхней границы нормы и не коррелирует с тяжестью стеатоза или фиброза [12]. В большинстве случаев АЛТ/АСТ соотношение  $> 1$ . Можно ли использовать уровни аминотрансфераз для разграничения НАСГ и НАЖБП? Более высокие уровни АСТ и АЛТ и отношение АСТ/АЛТ более характерны для НАСГ. Выявлена более сильная взаимосвязь между уровнем АСТ и НАСГ. Однако использование многомерной модели с оценкой уровня АСТ и АЛТ позволило разделить пациентов с НАСГ и НАЖБП только в 26 % случаев. Эти данные подтверждают необходимость использования дополнительных неинвазивных методов для подтверждения диагноза. Fracanzani и др. [23] обследовали 455 пациентов с НАЖБП и разделили их на две группы в зависимости от их уровня АЛТ. Они сравнили клинические и гистологические особенности пациентов с и без повышения АЛТ сыворотки. НАСГ был диагностирован у 62 % пациентов с нормальным и 74 % — с повышенным уровнем АЛТ. Не было существенных различий в степени фиброза у больных в двух группах, что подчеркивает необходимость проведения биопсии печени для диагностики и определения стадии фиброза у пациентов с НАСГ [23]. Лабораторные признаки прогрессирующего заболевания печени, такие как гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, и снижение протромбинового времени наблюдаются в случаях, связанных с ЦП.

Другие биохимические нарушения: гипергликемия и гипертриглицеридемия связаны с сопутствующими метаболическими расстройствами. Необходимо провести лабораторную оценку дислипидемии и ИР. Для оценки профиля инсулина разработан простой лабораторный тест. Он известен как модель оценки гомеостаза (НОМА) и определяется как уровень инсулина натощак ( $\mu\text{U} / \text{мл}$ ), умноженный на уровень глюкозы натощак (ммоль/л) и разделенный на 22,5 [14]. НОМА не идеальный, но простой способ

оценки ИР. Была подтверждена возможность связи между НОМА и СП [14].

Серьезной проблемой остается определение последствий употребления небольших количеств алкоголя у пациентов с заболеваниями печени. Принимая во внимание сложность проведения различий между алкогольными и неалкогольными заболеваниями печени на основе анамнеза пациента, были предприняты попытки оценки потребления алкоголя с использованием сывороточных маркеров.

В настоящее время предложено несколько лабораторных маркеров алкоголизма: высокая концентрация в сыворотке  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, увеличение среднего объема эритроцитов, увеличение уровня АСТ, АСТ/АЛТ отношение  $> 2$  и углеводно-дефицитный трансферрин/общее отношение трансферрина  $> 1$  [12].

НАЖБП также сопровождается изменениями в показателях сывороточного железа, уровни ферритина повышены у 20–50 % пациентов и наблюдается повышение насыщения трансферрина железом в 5–10 % случаев [22]. Если уровень ферритина значительно повышен, рекомендуется тестирование гена гемохроматоза.

В целом эти показатели неспецифичны для диагностики НАЖБП и отражают дисфункцию печени. Уровни увеличения аминотрансфераз не дают возможность этиологически разграничивать НАЖБП и НАСГ [22].

Количество накапливающихся в печени липидов не может оцениваться с использованием функциональных проб печени, однако степень инфильтрации печени жиром может быть определена с помощью различных методов визуализации.

#### Методы визуализации

Наиболее распространенным неинвазивным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ выявляет наличие СП как гиперэхогенность паренхимы печени, известной как «яркая печень» и «размытость сосудистого рисунка». Эхогенность печени повышена диффузно, что легко оценить сравнивая с эхогенностью почек и селезенки. Для оценки степени выраженности СП используется гепаторенальный контраст.

Нормальная печень имеет эхоструктуру, сходную с почечной паренхимой. Повышение печеночной эхогенности при СП вызывает печеночно-почечный контраст. Узбб и др. [24] оценивали тяжесть СП по различиям в ультразвуковой плотности печени и почек при исследовании 93 пациентов с гистологически подтвержденным ХЗП. Они показали, что печеночно-почечный индекс может количественно отражать тяжесть СП с нижним пределом отличий 5 %.

Простым для определения параметром является определение длинника селезенки. В недавно проведенном исследовании Тарантино и

др. [11] показано, что определение диаметра селезенки позволяет различать НАЖБП от НАСГ лучше, чем определение IL-6 и фактора роста эндотелия сосудов. При значениях больше 116 мм прогнозируется НАСГ [11].

Другим методом, полезным в диагностике СП, является ультразвуковая доплерография. НАЖБП связана с нарушениями перфузии печеночной паренхимы. Описаны несколько параметров, отражающих изменения печеночной гемодинамики, наиболее важным является доплеровское исследование печеночных вен [2]. В последнее время предложен новый параметр в оценке НАЖБП: индекс доплеровской перфузии (ИДП), определяемый как соотношение между печеночным артериальным кровотоком и общим кровотоком печени. ИДП был использован в обнаружении метастазов печени [25]. Dugoni и др. [26] сообщили, что ИДП был высокоинформативен в диагностике жировой печени у пациентов с НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли ИДП в диагностике НАЖБП.

Чувствительность УЗИ в выявлении СП колеблется между 60 и 94 % [12], варьирует в зависимости от степени СП. Чувствительность очень низка, когда степень СП менее 30 % [27]. Другая сложность состоит в невозможности выявления воспалительных изменений печеночной паренхимы и разграничения простого СП от НАСГ. Кроме того, трудно отличить от СП фиброз печени, потому что они имеют схожие проявления при УЗИ [12]. Это ограничение преодолено путем внедрения новейших технологий с контрастным усилением УЗИ. Лим и др. [28] изучали значение времени транзита по печеночным венам с использованием микропузырьков в качестве контрастного средства и выявили, что данный показатель информативен в прогнозировании тяжести заболевания у пациентов с гепатитом С.

Изучено [29] значение УЗИ с контрастированием левовистом для диагностики НАСГ. Оценивали интенсивность сигнала из зон интереса от контрастированного изображения, используя измерение кривых интенсивности. Обнаружено статистически значимое снижение интенсивности сигнала у пациентов с НАСГ по сравнению с НАЖБП в связи со снижением поглощения левовиста тканью печени из-за повреждения клеток.

Поскольку этот метод применялся только в небольших выборках, необходимо проведение исследования на большем количестве пациентов для установления роли контрастного УЗИ в диагностике НАСГ в клинической практике. Однако чувствительность УЗИ уменьшается при патологическом ожирении, так как его трудно провести в таких случаях [2]. УЗИ недорогой, простой, легко воспроизводимый метод,

он может быть использован повторно для оценки динамики СП, в сочетании с оценкой АЛТ и изменений ИМТ. Специфичность метода в выявлении жировой инфильтрации печени является высокой и составляет около 90 % [12].

В качестве альтернативы можно рассматривать компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), но их использование ограничено в связи с высокой стоимостью и ограниченным объемом предоставляемой ими информации.

КТ и МРТ превосходят УЗИ по диагностической значимости, когда отложение жира является фокальным [12]. В других случаях УЗИ брюшной полости более чувствительно в диагностике жировой болезни печени [12, 30].

КТ может быть также использована для оценки утолщенной брюшной подкожной жировой ткани и для измерения жира печени [31]. Усиленная КТ не может выявить СП использованием изменения в интенсивности сигнала. Плотность печени, определяемая с помощью КТ, уменьшается при увеличении тяжести СП. КТ также может визуализировать спленомегалию при наличии портальной гипертензии, которая наводит на мысль о прогрессировании фиброза у больных с НАЖБП. КТ позволяет проводить градацию СП путем расчета ослабления отношения печени к селезенке [32].

Неконтрастная КТ является предпочтительной для выявления СП, потому что визуализация изображения повышается [33]. Очаговые жировые поражения можно определить по двуэнергетической КТ. Ограничения КТ заключаются в трудностях определения промежуточных стадий фиброза и его повторным использованием в связи с воздействием радиации.

МРТ обеспечивает точную и быструю оценку СП при нижнем пределе различий 3 % [34]. Фазово-контрастное изображение коррелирует с количественной оценкой жировой инфильтрации для всего спектра заболеваний печени. Оценка снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях может быть полезна в выявлении фокальных отложений жира.

Новая методика МРТ — протонная магнитная резонансная спектроскопия (МРС) оценивает протонную долю жира и уровня печеночных триглицеридов (ТГ). Уровень печеночных ТГ > 5 % позволяет диагностировать СП [35, 36]. МРС характеризует метаболические процессы регенерации клеток и таким образом может оценить тяжесть заболевания в NASH. Увеличение отношения АТР/фосфат может быть сигналом прогрессирования к тяжелой стадии фиброза при НАСГ. МРС, вероятно, более точна для диагностики НАЖБП, чем представленные выше методы визуализации, но она нуждается в исследованиях на пациентах.

Ни один из этих методов визуализации не в состоянии убедительно различать СП и НАСГ, поэтому требуется биопсия печени для точной оценки печеночного расстройства [2].

#### **Биомаркеры для оценки стеатогепатита и фиброза**

В настоящее время в связи с НАЖБП изучены несколько биологических маркеров для оценки степени СП, наличия некрозов, воспаления и развития фиброза с целью избежать биопсии печени. Наиболее важным параметром, идентифицируемым с помощью неинвазивных методов, является воспаление, играющее центральную роль в прогрессии НАЖБП.

С-реактивный белок (СРБ) является белком острой фазы воспаления, производится в печени, и его концентрация в сыворотке увеличивается при различных воспалительных заболеваниях. Оценка его уровней оказалась полезной для дифференциации между СП и НАСГ. Более того, похоже, что высокие концентрации высокочувствительного СРБ связаны с распространенным фиброзом печени у больных НАСГ [37].

Новым сывороточным маркером является пентраксин-3 (РТХ-3), который представляется перспективным в проведении дифференциации между пациентами с наличием и отсутствием НАСГ, а также в оценке степени тяжести фиброза [38]. РТХ-3 является белком острой фазы и вместе с СРБ входит в состав белков семейства пентраксина. Уровень РТХ-3 увеличивается при НАСГ и других заболеваниях: васкулитах, сердечно-сосудистых и воспалительных состояниях [38].

Другим биомаркером с важной ролью при заболеваниях печени является интерлейкин-6. Интерлейкин-6 является хемокином, который повышается при НАЖБП, он синтезируется гепатоцитами и иммунными клетками, эндотелиальными клетками и адипоцитами [8, 39]. Сывороточные уровни ИЛ-6 прямо пропорциональны их печеночной концентрации и отражают воспалительную активность и степень фиброза [39].

Уже давно признаны провоспалительные свойства интерлейкина ФНО- $\alpha$ , и четко установлена его роль в прогрессии НАСГ и при других воспалительных заболеваниях. Наблюдается выраженное увеличение уровня ФНО- $\alpha$  при НАСГ и показано, что анти-ФНО  $\alpha$ -терапия пентоксифиллином приводит к улучшению гистологической картины печени и нормализации аминотрансфераз [40].

Цитокератин-18 — относительно новый маркер, являющийся производным от каспаза-3 зависимого пути апоптоза. Сегодня он имеет ограниченное применение в клинической практике и используется только для исследовательских целей. Цитокератин-18, является маркером апоптоза гепатоцитов, и его значение в качестве потенциального биомаркера для НАСГ ос-

новано на наблюдении, что апоптоз выражен при НАСГ и отсутствует при СП [2]. Тарантино и соавт. [41] обнаружили, что полипептид специфический антиген (ПСА), белок, освобождающийся при апоптозе, является важным маркером фиброза, более точным, чем уровень АЛТ. Определение ПСА, серологическим аналогом которого является цитокератин-18, широко используется в качестве маркера для выявления различных видов рака. Тканевой ПСА, по-видимому, будет полезен в клинической оценке у пациентов с ожирением и НАСГ, поскольку значительное снижение в сыворотке крови концентрации этого маркера было связано с потерей веса [42].

В ряде исследований была показана роль окислительного стресса в патогенезе НАСГ, изучены несколько параметров: активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза, уровни витамина E [2]. По-видимому, ни один из этих маркеров не имеет существенного значения в оценке гистологической картины НАСГ [2]. Клиническая значимость этих биомаркеров еще не установлена, и их точность в неинвазивной оценке НАСГ находится в стадии обсуждения.

Оценка фиброза имеет решающее значение у пациентов с НАСГ. Фиброз характерен для прогрессирующей стадии поражения печени. В ряде исследований проведена оценка некоторых матричных компонентов, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$ , гиалуроновая кислота, тканевые ингибиторы металлопротеиназ и др. [22], однако они не нашли повседневного использования. Эндотелин-1 является посредником фиброза при НАСГ с установленной корреляцией в сыворотке крови и степенью фиброза [43].

#### **Диагностические панели для оценки стеатоза, стеатогепатита и фиброза**

Для неинвазивной оценки СП и некровоспалительного процесса в печени разработаны панели серологических маркеров. БП имеет недостатки: ошибки при заборе материала, субъективный фактор исследователя [44]. Компанией «Biorpredictive» разработан NASH-тест, он апробирован для оценки НАСГ у пациентов, не употребляющих алкоголь. Он включает определение следующих параметров: общий билирубин, гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТ),  $\alpha$ -2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин и АЛТ — с учетом возраста и пола, а также вес, рост, АСТ, сывороточную глюкозу, триглицериды, холестерин и steato-тест [45]. NASH-тест выполняется тогда, когда steato-тест положителен. Steato-тест является количественным анализом для оценки СП, особенно в случаях, связанных с метаболическим синдромом [46]. NASH-тест является модификацией steato-теста и акти-теста для дифференциации СП от НАСГ. Акти-тест был разработан для выявления некротического воспаления при ви-

русном гепатите С и В [45]. Выполнение исследований этих биомаркеров должно уменьшить потребность в БП [47].

В Европе часто используется оценка серологических маркеров фиброза в отличие от США, где БП является предпочтительной. Различные тесты были использованы для оценки фиброза, такие как отношение АСТ/АЛТ и APRI-тест, который оценивает количество тромбоцитов и уровень АСТ [48]. В настоящее время наиболее часто используются Fibro-Тест (фирма «BioPredictive») в Европе и FibroSpect и FibroSure в США [48]. FibroTest был впервые разработан для пациентов с вирусным гепатитом С, а затем использован для НАЖБП [22]. Преимуществами по сравнению с БП являются: изучение всей печени и отсутствие рисков, связанных с инвазивными процедурами. FibroSpect оценивает фиброз печени на основе анализа следующих маркеров: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1, и  $\alpha$ -2-макроглобулина [48]. При помощи FibroTest определяют ГГТ, гаптоглобин, билирубин, аполипопротеин и  $\alpha$ -2-макроглобулин. Самым главным недостатком этих видов исследований является их неспособность провести различие между легкой и средней степенью фиброза. Раннее выявление фиброза является ценным для предотвращения прогрессирования заболевания [48]. Полезность этих тестов ограничена в случаях с прогрессирующим фиброзом.

#### **Фиброскан**

Фиброскан, или переходная эластография — это неинвазивный метод, который оценивает жесткость печени с использованием эхо-ультразвука [22, 48]. Он имеет несколько преимуществ по сравнению с биопсией печени: это — неинвазивный метод, он оценивает большую часть печени и, по-видимому, более чувствителен, чем серологические маркеры [48]. Главный недостаток фиброскана — невозможность отличить изменение жесткости печени, измеряемой посредством определения скорости волны, при фиброзе от наличия жировой инфильтрации при СП [22]. Некоторые авторы утверждают, что имеется положительная корреляция между жесткостью печени, оцениваемой фибросканом, и степенью фиброза у пациентов НАЖБП [49, 50]. Важно то, что если при НАЖБП для измерения фиброза используется определение эластичности печени, то СП может сделать печень менее жесткой и, следовательно, диапазоны нормальных значений могут быть другими. Фиброскан также может быть ненадежным у тучных людей по техническим причинам [51].

Соноэластография с акустическим излучением силы импульса (ARFI-сонография) недавно предложена в качестве альтернативного метода для оценки эластичности печени вме-

сто фиброскана. Этот альтернативный метод использует звуковые волны, чтобы проанализировать механические свойства жесткости печени. Одним из преимуществ визуализации при ARFI-сонографии является то, что она интегрирована в обычные УЗИ-системы и поэтому может быть выполнена во время стандартного обследования, которое обычно проводится пациентам с ХЗП. Предварительные результаты показывают, что анализ изображений посредством ARFI-сонографии может быть использован для диагностики выраженных степеней фиброза печени [52, 53]. Роль эластографии ARFI для диагностики НАЖБП еще недостаточно изучена. Другим методом, используемым для обнаружения фиброза печени от умеренной до тяжелой степени у тучных людей с НАЖБП, является магнитная резонансная эластография. Она имеет более высокую точность диагностики фиброза в случаях, не связанных с ИМТ [54]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы четко определить роль эластографии печени у пациентов с НАЖБП.

#### Тест общей ночной слюнной секреции кофеина

Интересная идея, касающаяся оценки функции печени при ХЗП, была предложена и разработана рабочей группой Тарантино и соавт. [55]. Системный клиренс кофеина, определяемый путем измерения концентрации кофеина в слюне, использовали в качестве функциональной печеночной пробы при компенсированном ЦП. Тест общей ночной слюнной секреции кофеина — надежный метод для оценки функции печени, а также позволяет различать вирусные и криптогенные (вероятно, метаболические) ЦП.

#### Динамические дыхательные тесты

Динамические дыхательные тесты могут обнаружить конкретные изменения различных метаболических путей. Браун и соавт. [56] объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: 13С-метацетин дыхательный тест (МДТ) и 13С-октаноат дыхательный тест (ОДТ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции. Оба механизма увеличивают окислительный стресс и, очевидно, участвуют в патогенезе НАСГ. Неинвазивный ОДТ позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ, а МДТ может предсказать степень фиброза печени.

#### Заключение

В настоящее время стандартной процедурой для оценки степени некроза, воспаления и фиброза, а также для количественной оценки печеночного стеатоза остается биопсия печени. Однако эта инвазивная процедура сопровождается неизбежными рисками и ограничениями. Кроме того, в большинстве случаев НАЖБП

результаты биопсии печени не влияют на выбор лечения, которое по-прежнему определяется метаболическим синдромом. Отсюда возникает необходимость применения неинвазивной стратегии с целью охвата всего спектра проявлений НАЖБП. Неинвазивные исследования, такие как определение различных биомаркеров, панели определения фиброза, а также методы визуализации являются наиболее перспективными для выявления стеатоза и стадий фиброза печени.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludvig [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55, № 7. — P. 434–438.
2. *Wieckowska, A.* Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future / A. Wieckowska, A. J. McCullough, A. E. Feldstein // *Hepatology*. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 582–589.
3. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies / C. L. Hart [et al.] // *Br. Med. J.* — 2010. — Vol. 11, № 340. — P. 1240.
4. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study / B. Liu [et al.] / [Электронный ресурс] // *Br. Med. J.* — 2010. — Vol. 340. — P. 912. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223875>. — Дата доступа: 12.12.2010.
5. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease / A. J. McCullough [et al.] // *Clin. Liver. Dis.* — 2004. — Vol. 8, № 3. — P. 521–533.
6. *Farrell, G. C.* Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / G. C. Farrell, C. Z. Larter // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 43, № 2. — P. 99–112.
7. Enhanced serum concentrations of transforming growth factor-beta1 in simple fatty liver: is it really benign? / G. Tarantino [et al.] / [Электронный ресурс] // *J. Transl. Med.* — 2008. — Vol. 6, № 72. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2611972/>. — Дата доступа: 12.12.2010.
8. *Carter-Kent, C.* Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment / C. Carter-Kent, N. N. Zein, A. E. Feldstein // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 4. — P. 1036–1042.
9. *Younossi, Z. M.* Aliment Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / Z. M. Younossi // *Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 2–12.
10. *Tarantino, G.* Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? / G. Tarantino // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 35. — P. 4669–4672.
11. Could inflammatory markers help diagnose non-alcoholic steatohepatitis / G. Tarantino // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 504–511.
12. *Sanyal, A. J.* American Gastroenterological Association AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease / A. J. Sanyal // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, № 5. — P. 1705–1725.
13. *Edmison, J.* Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data / J. Edmison, A. J. McCullough // *Clin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 75–104.
14. *Tarantino, G.* Hepatic steatosis in overweight/obese females: new screening method for those at risk / G. Tarantino, G. Pizzo, A. Colao // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 45. — P. 5693–5699.
15. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in non-alcoholic steatohepatitis / S. H. Caldwell [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, № 2. — P. 519–525.
16. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis / L. A. Adams [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, № 12. — P. 2365–2368.
17. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 224 с.
18. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance / C. Pagano [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 3. — P. 1081–1086.
19. Nonalcoholic steatohepatitis and non-alcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome / T. L. Setji [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 5. — P. 1741–1747.

20. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes / Y. Falck-Ytter [et al.] // *Semin. Liver. Dis.* — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 17–26.
21. Adams, L. A. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo // *Clin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 11, № 1. — P. 25–35.
22. Oh, M. K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / M. K. Oh, J. Winn, F. Poordad // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 503–522.
23. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes / A. L. Fracanzani [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48, № 3. — P. 792–798.
24. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis / M. Webb [et al.] // *Gastrointestinal Imaging.* — 2009. — Vol. 192. — P. 909–914.
25. The role of Doppler Perfusion Index as screening test in the characterization of focal liver lesions / K. Kyriakopoulou [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2008. — Vol. 40, № 9. — P. 755–760.
26. Doppler perfusion index (DPI) and homa are highly predictive of fatty liver in patients with NAFLD / M. Dugoni [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 40. — P. 39.
27. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation / C. K. Ryan [et al.] // *Liver. Transpl.* — 2002. — Vol. 8, № 12. — P. 1114–1122.
28. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C / A. K. Lim // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, № 1. — P. 128–133.
29. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis / H. Iijima [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2007. — Vol. 37, № 9. — P. 722–730.
30. Lewis, J. R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update / J. R. Lewis, S. R. Mohanty // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 560–578.
31. Protocol for measurement of liver fat by computed tomography / L. E. Davidson [et al.] // *Appl Physiol.* — 2006. — Vol. 100, № 3. — P. 864–868.
32. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment / S. H. Park [et al.] // *Radiology.* — 2006. — Vol. 239, № 1. — P. 105–112.
33. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT / J. E. Jacobs [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171, № 3. — P. 659–664.
34. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound / M. Fishbein [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39, № 7. — P. 619–625.
35. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population / L. S. Szczepaniak [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288, № 2. — P. 462–468.
36. Liver fat content and T2\*: simultaneous measurement by using breath-hold multiecho MR imaging at 3.0 T-feasibility / D. P. O'Regan [et al.] // *Radiology.* — 2008. — Vol. 247, № 2. — P. 550–557.
37. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. / M. Yoneda [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42, № 7. — P. 573–582.
38. Plasma Pentraxin-3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). / M. Yoneda [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 8. — P. 53.
39. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 6. — P. 1372–1379.
40. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. K. Satapathy [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, № 5. — P. 634–638.
41. Serum concentrations of the tissue polypeptide specific antigen in patients suffering from non-alcoholic steatohepatitis / G. Tarantino [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 37, № 1. — P. 48–53.
42. Could high levels of tissue polypeptide specific antigen, a marker of apoptosis detected in nonalcoholic steatohepatitis, improve after weight loss? / G. Tarantino [et al.] // *Dis. Markers.* — 2009. — Vol. 26, № 2. — P. 55–63.
43. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis / B. Degertekin [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52, № 10. — P. 2622–2628.
44. LIDO Study Group Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease / V. Ratzju [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, № 7. — P. 1898–1906.
45. LIDO Study Group; CYTOL Study Group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / T. Poynard [et al.] // *BMC. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 10, № 6. — P. 34.
46. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard [et al.] // *Comp. Hepatol.* — 2005. — Vol. 23, № 4. — P. 10.
47. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? / T. Poynard [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, № 4. — P. 1146–1148.
48. *Rockey, D. C.* Noninvasive measures of liver fibrosis / D. C. Rockey, D. M. Bissell // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 43, № 1. — P. 113–120.
49. *Павлов, Ч. С.* Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиГеста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 43–52.
50. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Yoneda [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2008. — Vol. 24, № 40. — P. 371–378.
51. *Исаков, В. А.* Как определять выраженность фиброза печени и зачем? / В. А. Исаков // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 72–75.
52. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28, № 15(44). — P. 5525–5532.
53. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography / M. Friedrich-Rust [et al.] // *Radiology.* — 2009. — Vol. 252, № 2. — P. 595–604.
54. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography / M. Yin [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, № 10. — P. 1207–1213.
55. Reliability of total overnight salivary caffeine assessment (TOSCA) for liver function evaluation in compensated cirrhotic patients / G. Tarantino [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62, № 8. — P. 605–612.
56. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 38. — P. 4784–4791.

Поступила 28.02.2011

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.411

### ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ ТИМУСА КРЫС В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

И. А. Никитина

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена характеристика тканевого дыхания в тканях тимуса белых крыс после облучения ионизирующей радиацией. Установлено, что в ближайшие сроки после облучения резко падает уровень дыхания на эндоденных субстратах и практически исчезает адаптивный потенциал электронно-транспортной цепи. В последующем происходит волнообразное восстановление уровня дыхания и состояния электронно-транспортной цепи с повышением на 90 сутки показателей состояния митохондриальной дыхательной системы у контрольных животных.

**Ключевые слова:** тканевое дыхание, тимус, гамма-излучение.

## FEATURES OF TISSUE RESPIRATION IN THYMUS OF RATS IN DIFFERENT TERMS AFTER GAMMA-RADIATION EXPOSURE

I. A. Nikitina

Gomel State Medical University

The article presents the description of mitochondrial oxidation in thymus tissues of white rats exposed to ionizing radiation. It has been established that the level of respiration on endogen substrates decreases sharply in short-term period after the exposure and the adaptive potential of electron-transport chain almost disappears. In long-term period the level of respiration and the state of electron-transport chain restores in an undulatory way, control animals have higher indices of mitochondrial respiration system on the 90th day.

**Key words:** tissue respiration, thymus, gamma-radiation.

### **Введение**

Система иммунитета играет важную гомеостатическую роль в жизнедеятельности организма. Известно, что она наряду с другими функциями участвует в развитии первичных реакций на радиационное поражение [1]. В то же время лимфоидная ткань отличается высокой чувствительностью к воздействию различных повреждающих факторов.

Ионизирующие излучения вызывают ряд морфологических изменений тимуса — центрального органа иммунной системы. Так, например,  $\gamma$ -облучение в дозе 6,9 Гр вызывает повреждения коркового вещества тимуса с массовой гибелью тимоцитов. Однако гибель лимфоидных клеток тимуса под действием радиации сопровождается быстрой регенерацией. В начальный период регенерации качественный состав тимоцитов отличается от такового в «стабильном» тимусе [2].

Иммунодепрессия, вызванная действием радиации, обычно обусловлена опустошением лимфоидных органов и гибелью лимфоцитов. Существует мнение [3], что причиной гибели лимфоцитов тимуса является деградация ДНК. Однако интерфазная гибель лимфоцитов во многом связана с нарушением проницаемости мембран для ионов [3]. Одним из ранних признаков повреждения тимоцитов после  $\gamma$ -облучения является выход ионов калия и кальция из клеток. Поддержание нормального уровня ионов в клетке происходит с затратой энергии и непосредственно связано с функционированием митохондрий. Имеется ряд указаний на то, что одной из центральных причин развития патологических процессов при воздействии малых доз ионизирующих излучений являются нарушения в функционировании митохондрий [4]. Поэтому для раскрытия механизмов развития нарушений в иммунной и других системах при воздействии ионизирующих излучений необходима оценка состояния энергетического метаболизма на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, что должно позволить выработать систему защитных мер, предупреждающих развитие патологических явлений при воздействии малых доз радиации.

### **Цель**

Исследование влияния  $\gamma$ -облучения в дозе 0,5 Гр на параметры тканевого дыхания тканей тимуса в разные сроки после облучения.

### **Материалы и методы**

Исследования проводились на белых крысах-самцах массой 200–230 г. При проведении исследований соблюдались все требования Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (18.03.1986 г., пересмотр. 02.12.2005 г., Страсбург) и Директивы 86/609/ЕЕС «Защита животных, используемых в научных целях» (в редакции от 05.05.2009 г., Страсбург).

Экспериментальные животные содержались на стандартном рационе. Рандомизированным отбором сформировано 6 групп животных: 5 опытных и 1 контрольная — по 5 животных в каждой группе. Опытных животных подвергли однократному общему  $\gamma$ -облучению на установке «ИГУР-1», источник  $^{137}\text{Cs}$ , в дозе 0,5 Гр, мощность дозы — 0,92 Гр/мин. Полярографический анализ потребления кислорода тканями тимуса проводился на 3, 10, 30, 60 и 90 сутки после облучения.

Животных умерщвляли путем декапитации. Извлекали тимус, отмывали его от крови физиологическим раствором, переносили в раствор Хэнкса. Ткани тимуса механически пермеабелизовали. Все исследования проводили при температуре 0–2 °С. В полученных тканевых препаратах изучали показатели тканевого дыхания на установке Record 4 (ИТЭБ РАН, Пушкино, Россия) в ячейке объемом 2 мл с закрытым платиновым электродом Кларка при температуре 37 °С в растворе Хэнкса.

Состояние энергетического обмена исследуемой ткани определяли по скорости потребления кислорода тканями тимуса на эндогенных субстратах ( $V_{\text{энд}}$ ), а также используя субстраты дыхания: сукцинат, 5 мМ ( $V_{\text{як}}$ ) и глутамат 5 мМ ( $V_{\text{глу}}$ ). Кроме того, исследовано потребление тканью кислорода при разобщении окислительного фосфорилирования с использованием 2,4-динитрофенола 2,5 мМ ( $V_{\text{днф}}$ ). Также оценены параметры митохондриального



дыхания при ингибировании первого (амилазом 5 мМ) и второго (малонатом 5 мМ) комплексов дыхательной цепи. Использование данной системы субстратов и ингибиторов дыхания позволяет достаточно полно охарактеризовать состояние энергетического обмена и, в известной мере, оценить скорость процессов, лимитирующих тканевое дыхание.

На основании данных ингибиторного анализа рассчитывали показатели амителрезистентного (АРД) и малонатрезистентного дыхания (МРД):  $АРД = V_{ам}/V_{энд}$ ;  $МРД = V_{мал}/V_{ам}$ . Приведенные относительные показатели косвенно характеризуют эндогенные пулы субстратов, их соотношение, а также состояние мембранных транспортных систем, активность различных участков дыхательной цепи митохондрий и степень сопряжения окислительного фосфорилирования [1, 2]. Скорость поглощения кислорода тканевыми препаратами выражена в нмоль  $O_2$ /(минхмг белка). Определение белка в тканях тимуса проводили биуретовым методом [5].

Данные представлены медианой и границами верхнего и нижнего квартилей. Наличие статистически значимых отличий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета «Statistica», 6.0.

### Результаты и их обсуждение

Традиционно исследования дыхания и окислительного фосфорилирования (ОФ) проводятся на изолированных митохондриях. Однако в последние годы увеличивается количество фактов, свидетельствующих о том, что эти органеллы тесно взаимодействуют с цитоскелетом и другими компонентами клетки [6]. Исследование дыхания и ОФ при незначительных повреждениях клеток приближает нас к пониманию этих процессов *in vivo*.

Уровень клеточного дыхания тканей тимуса крыс-самцов половозрелого возраста относительно высок и составляет  $6,7 \pm 0,8$  нмоль  $O_2$ /(минхмг белка), чему способствует интенсивное кровоснабжение и содержание достаточного числа митохондрий в лимфоидных клетках [7]. Скорость потребления кислорода является интегральным показателем, отражающим уровень эндогенных субстратов в ткани, активность соответствующих транспортных систем, дегидрогеназ и всей дыхательной цепи в целом при условии сохранения жизнеспособности тканевого препарата [4].

В трехдневный срок после острого воздействия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр эндогенное дыхание тканей тимуса резко падает (рисунок 1), что соответствует стадии острой стресс-реакции [2].

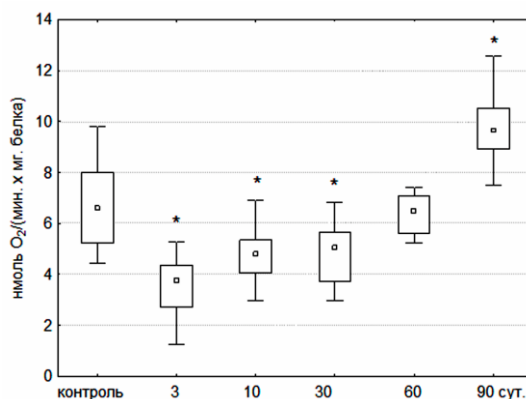


Рисунок 1 — Скорость тканевого дыхания тимоцитов крыс на эндогенных субстратах после облучения в дозе 0,5 Гр

Условные обозначения: R — медиана; □ — границы верхнего и нижнего квартилей; ⊥ — минимум и максимум; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, критерий Манна-Уитни ( $n = 16-20$ )

На 10 сутки после облучения наблюдается рост уровня эндогенного дыхания, который в последующем — до 30 суток замедляется. Показатель эндогенного дыхания достигает уровня контроля на 60 сутки и, продолжая расти, к 90 суткам превышает контроль более чем на 40%. Общая динамика восстановления уровня тканевого дыхания соответствует стадии регенерации, наступающей для тимуса на 3–30 сутки, и слабо выраженной стадии вторичного опустошения тимуса на 30–60 сутки [2].

Особыми преимуществами изучения интактных клеток является возможность оценки дыхания в физиологически контролируемом состоянии в ответ на внутриклеточные ингибиторы или активаторы дыхания. Так, введение экзогенных субстратов заметно увеличивает интенсивность тканевого дыхания в контроле. Глутамат окисляется глутаматдегидрогеназой и, включаясь в окислительный цикл, поставляет восстановленные эквиваленты на первый комплекс дыхательной цепи, а янтар-

ная кислота — на второй. Введение этих субстратов дает возможность оценить состояние дыхательной цепи и косвенно охарактеризовать эндогенные пулы субстратов в клетке в разные периоды времени после облучения. Так, отсутствие выраженной стимуляции в ближайшие сроки после облучения (таблица 1), вероятно, обусловлено тем, что лимитирующим звеном потребления кислорода митохондриями является не дефицит субстратов, поставляющих восстановленные продукты к переносчикам электронно-транспортной цепи, а общая пропускная способность самой электронно-транспортной це-

пи. На 3 сутки наблюдается даже ингибирование дыхания субстратами. Это можно объяснить тем, что окисление большого количества сукцината в цикле Кребса приводит к накоплению оксалоацетата, являющегося даже в небольших количествах сильным ингибитором сукцинатдегидрогеназы [8]. Таким образом, на 3–10 сутки на фоне общего уменьшения уровня эндогенного дыхания низкое стимулирующее действие солей янтарной и глутаминовой кислот указывает на достаточный уровень субстратов дыхания и невозможность за их счет вызвать стимулирующей эффект.

Таблица 1 — Состояние тканевого дыхания тимуса крысы при добавлении субстратов и ингибиторов дыхательных комплексов

Скорость дыхания	Контроль	3 сутки	10 сутки	30 сутки	60 сутки	90 сутки
$V_{\text{глю}}$	<u>8,0</u> 7,2–9,1	<u>2,1*</u> 1,6–2,8	<u>4,1*</u> 3,6–4,3	<u>7,8</u> 5,8–7,2	<u>7,4</u> 6,0–8,0	<u>11,3*</u> 11,0–12,1
$V_{\text{як}}$	<u>7,6</u> 7,4–7,9	<u>3,1*</u> 2,4–3,7	<u>4,6*</u> 4,1–5,7	<u>6,2</u> 5,6–7,7	<u>6,8</u> 6,2–7,1	<u>10,6*</u> 10,4–13,3
$V_{\text{днф}}$	<u>8,6</u> 8,4–10,4	<u>3,7*</u> 2,9–5,1	<u>6,9</u> 6,0–7,9	<u>6,4</u> 5,3–7,1	<u>6,9</u> 6,2–7,8	<u>10,5*</u> 10,5–11,2
$V_{\text{ам}}$	<u>6,6</u> 6,3–7,0	<u>3,2*</u> 2,3–4,2	<u>5,4</u> 4,7–6,7	<u>6,1</u> 3,7–6,7	<u>7,1</u> 6,5–7,3	<u>8,8*</u> 8,4–9,3
$V_{\text{мал}}$	<u>4,8</u> 4,7–5,0	<u>0,9*</u> 0,8–1,7	<u>2,5*</u> 1,7–3,0	<u>5,0</u> 3,1–5,8	<u>6,1*</u> 5,6–6,3	<u>6,9*</u> 6,7–7,6

Примечание. Над чертой — медиана, под чертой — границы верхнего и нижнего квартилей ( $n = 5$ ); \*  $p < 0,05$

В более отдаленные сроки (30–60 сутки) происходит волнообразное восстановление состояния электронно-транспортной цепи и системы окислительного фосфорилирования.

Разобшители максимально активируют работу электронно-транспортной цепи, что позволяет определить ее емкость в митохондриях интактных клеток. Скорость потребления кислорода после добавления разобшителей является максимально возможной при данном состоянии электронно-транспортной цепи и обеспеченности ее восстановленными продуктами.

В интактном органе 2,4-динитрофенол оказывает на эндогенное дыхание относительно слабое стимулирующее действие (таблица 1). В эксперименте А. Cittadini и др. [9] стимулирование динитрофенолом привело к 100 % росту интенсивности потребления кислорода. Незначительное повышение дыхания при действии разобшителя в проведенном эксперименте указывает на относительно небольшой запас прочности дыхательной системы. Еще более резерв ослабляется после острого воздействия ионизирующего излучения. Падение показателей действия ДНФ на 3 сутки после облучения (таблица 1) свидетельствует о полном исчерпании резервных возможностей дыхательной цепи [8]. Таким образом, относительно низкий уровень потребления кислорода ограничен

возможностями самой электронно-транспортной цепи. На 10–30 сутки происходит увеличение резерва системы и уменьшение ее разобшенности. Динамика изменения ВДНФ также свидетельствует о волнообразном восстановлении состояния электронно-транспортной цепи и окислительного фосфорилирования после облучения и наличии периодов острой стресс-реакции, последующей регенерации и стадии вторичного опустошения тимуса на 30–60 сутки.

Дополнительная информация может быть получена при анализе уровня дыхания интактных клеток в присутствии ингибиторов дыхательной цепи. Их использование позволяет отразить состояние NAD- и FAD-окисляемых субстратов в клетках тимуса и оценить вклад дыхательных комплексов в работу электронно-транспортной цепи. Последовательное введение амитала и малоната вызывает ингибирование вначале первого, а затем второго комплекса дыхательной цепи, что позволяет оценить вклад каждого из них в общий механизм транспорта протонов в клетках тимуса, а также роль жирных кислот в тканевой энергетике. Более высокое значение коэффициента АРД по сравнению с таковым для МРД свидетельствует о высокой активности сукцинатдегидрогеназы и преобладающем вкладе второго ком-

плекса дыхательной цепи в системе митохондриального окисления ткани тимуса крыс. В свою очередь коэффициент МРД — показатель «остаточного» дыхания после добавления ингибиторов указывает на вклад жирных ки-

слот в энергетику ткани. Повышенный уровень АРД над МРД (рисунок 2) указывает на превалирующую роль первого комплекса дыхательной цепи.

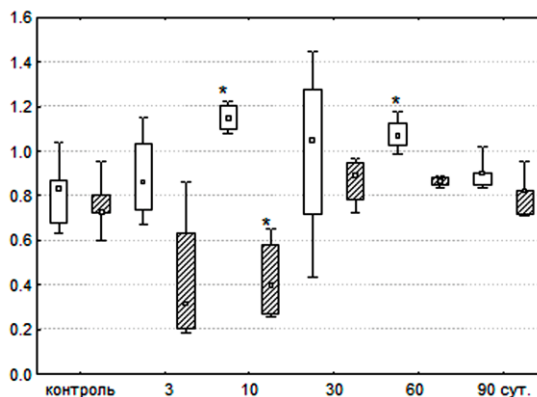


Рисунок 2 — Ингибиторный анализ состояния тканевого дыхания крысы после облучения в дозе 0,5 Гр

Условные обозначения: □ — амилелрезистентное дыхание; ▨ — малонатрезистентное дыхание;

R — медиана; □ — границы верхнего и нижнего квартилей;

⊥ — минимум и максимум; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, критерий Манна-Уитни ( $n = 5$ )

После облучения эта закономерность проявляется особенно четко на 3 и 10 сутки. Затем отличия в участии обоих комплексов снижаются и становятся минимальными на 90 сутки, приближаясь к состоянию, характерному для контроля.

#### Заключение

Острое  $\gamma$ -облучение крыс в дозе 0,5 Гр вызвало резкое падение уровня эндогенного дыхания в тимусе в ближайшие сроки после облучения, сопровождающееся выраженным нарушением функционирования электронно-транспортной цепи. В отдаленные сроки после облучения происходит волнообразное восстановление уровня эндогенного дыхания, состояния дыхательной цепи и системы окислительного фосфорилирования.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иванов, А. А. [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2001. — Т. 46, № 3. — С. 64–78.
2. Ерофеева, Л. М. // Морфология. — 2008. — Т. 133, № 2. — С. 45.
3. Грудзь, Т. И. [и др.] // Радиобиология. — 1990. — Т. 30, № 6. — С. 760–764.
4. Грищук, А. И. [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. — 2002. — № 2. — С. 63–70.
5. Северин, С. Е. Практикум по биохимии / С. Е. Северин, Г. А. Соловьева. — М.: МГУ, 1989. — 509 с.
6. Кисурин-Евгеньева, О. П., Онищенко, Г. Е. // Цитология. — 2000. — Т. 42, № 1. — С. 42–46.
7. Гевондян, К. А. [и др.] // Докл. РАН. — 2005. — Т. 105, № 3. — С. 277–282.
8. Gnaiger, E. Mitochondrial Pathways and Respiratory Control / E. Gnaiger. — Innsbruck, 2007. — 98 p.
9. Citadini, A. [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. — 1975. — Vol. 8, № 1. — P. 49–57.

Поступила 18.02.2011

УДК 577.112.824: 541.495.2

### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МОЧЕВИНЫ И ЗНАЧЕНИЙ pH НА ПОКАЗАТЕЛИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

П. А. Авдеев, В. А. Игнатенко, Ю. В. Корноушенко, Л. А. Евтухова

Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины  
Гомельский государственный медицинский университет

Мочевина как химическое вещество влияет на конформацию бычьего сывороточного альбумина, вызывая частичное разворачивание его белковой глобулы с выходом на поверхность гидрофобных аминокислот. Изменение значения pH раствора, в котором находится белок, сказывается на состоянии белка. Имеется несколько конформационных состояний, в которые переходит сывороточный альбумин.

Задачей наших исследований являлось изучение влияния различных концентраций мочевины и значений pH на конформацию сывороточного альбумина. Очень чувствительными для изучения конформации белка являются методы собственной и зондовой флуоресценции. Изучая зависимость влияния различных факторов на показатели флуоресценции, можно с определенной долей вероятности предположить о конформационных переходах в белке.

**Ключевые слова:** бычий сывороточный альбумин, флуоресценция, флуоресцентный зонд АНС, мочеви-на, рН, конформация белка.

## EFFECT OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF UREA AND PH ON THE FLUORESCENCE PARAMETERS OF BOVINE SERUM ALBUMIN

P. A. Avdeev, V. A. Ignatenko, Yu. V. Kornoushenko, L. A. Evtuhova

Gomel State University named Skoryna  
Gomel State Medical University

Urea is a chemical effect on the conformation of bovine serum albumin, causing a partial unfolding of the protein globule its exit to the surface of hydrophobic amino acids. Changing the pH of the solution in which the protein also affects the state of the protein, so there are multiple conformational states in which urea as a chemical effect on the conformation of bovine serum albumin, causing a partial unfolding of the protein globule of its exit to the surface of hydrophobic amino acids. Changing the pH of the solution in which the protein also affects the state of the protein, so there are multiple conformational states into which the serum albumin.

The objective of our research was to study the effect of different protein concentrations and pH on the conformation of serum albumin. Very sensitive method for studying protein conformation are their own methods and probe fluorescence. The dependence of the effect of various factors on the fluorescence can be with a certain degree of probability suggest conformational transitions in proteins.

**Key words:** bovine serum albumin, fluorescence, fluorescent probe ANS, urea, pH, the conformation of the protein.

### Введение

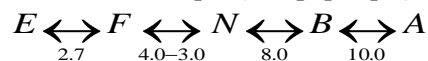
Альбумин является одним из основных белков плазмы крови человека и животных. Одна из важнейших функций альбуминов в организме это транспортная. Эти белки участвуют в переносе жирных кислот, билирубина холестерина, гормонов, витаминов и других биологически активных веществ. Сывороточный альбумин способен связывать ионы металлов переменной валентности. Также достоверно доказано, что значительная часть кальция в сыворотке также связана с альбуминами. По-видимому, эти белки способны связывать любые гидрофобные или амфифильные молекулы небольшой молекулярной массы — не более 1000 Да [1].

Относительно недавно были описаны новые виды патологических изменений, которые могут происходить с молекулами белков: их первичная структура не нарушена, но вторичная или третичная — изменена [2]. Таким образом, некоторые патологические процессы могут сопровождаться изменением конформации молекул альбумина плазмы крови. Чаще всего это удается наблюдать в результате перегрузки молекул альбумина токсическими продуктами, которые печень и другие органы детоксикации не успевают выводить из организма. Известно, что ряд патологических состояний организма, таких как почечная недостаточность, воспалительные и опухолевые процессы характеризуется повышением концентрации в крови мочевины. [3]. Мочевина является очень активным денатурирующим агентом по отношению к белкам. Пагубному влиянию в первую очередь подвергаются именно белки крови, среди которых и сывороточные альбумины, которые непосредственно контактируют с мочевиной, находящейся в кровеносном русле. В результате взаимодействия с мочевиной нарушается нативная конформация

белка, а с ней снижается эффективность выполнения его физиологических функций[2].

### Основная часть

Одной из характерных особенностей альбумина является его способность к обратимым конформационным превращениям при изменении pH раствора. Известны следующие формы альбумина в зависимости от pH, при котором образуются эти изомеры (конформеры):



Потеря естественных свойств белков, выраженная в таком конформационном превращении белка, которое, с одной стороны, не является его рабочим состоянием, а с другой — настолько медленно, обратимо или необратимо совсем, что делает невозможным дальнейшее выполнение функции — денатурация. Денатурация, как правило, сопровождается разрывом большого числа слабых -S—S- связей. В соответствии с силами, определяющими стабильность белков как термодинамическую стабильность (свободная энергия системы равна нулю), денатурация обратима, процесс может идти медленно [3].

Одним из точных методов определения степени конформации альбумина является исследование его спектров. Тирозил — основная хромофорная группа альбумина — наполовину погружен внутрь молекулы или, пользуясь более строгим определением, находится в условиях менее полярного окружения. Гидрофобный эффект приводит к смещению максимума поглощения в красную сторону, поэтому его уменьшение или денатурация сопровождается «голубым» сдвигом[4].

На различиях в спектрах хромофоров, находящихся в разном окружении, основано применение дифференциальной спектрофотометрии. В этих случаях спектр исследуемого белка сравнивается его же спектром, но полу-

ченным в разных условиях. Например, одна из кювет спектрофотометра содержит водный раствор белка, а другая — его раствор в солях или органическом растворителе (сольвентная дифференциальная спектрофотометрия — СДС) или обе сравниваемые кюветы находятся при разной температуре (температурная дифференциальная спектрофотометрия — ТДС).

#### Материалы и методы

Для эксперимента приготовлены: растворы бычьего сывороточного альбумина (БСА) (Sigma-Aldrich) концентрацией 0,66 г/литр (10–5 моль/л) в трех буферных растворах со значениями pH = 4,54; 7,43; 9,08, 2 моль/л раствор ацетатного буфера ( $\text{CH}_3\text{COONa} \times 3\text{H}_2\text{O}$  — ч.д.а.) pH = 4,54, 0,15 моль/л раствор фосфатного буфера ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  — ч.д.а.) pH = 7,43 и 0,2 моль/л раствор трис-буфера ( $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3 \times \text{HCl}$  — ч.д.а.) pH = 9,08, которые были необходимы для создания постоянного значения pH при проведении эксперимента. После приготовления растворов буферов была измерена величина pH полученных растворов буферов на pH-метре. Для проведения изучения зондовой флуоресценции белка использовался 1-анилино-8-нафталинсульфонат (АНС) в концентрации  $1,3 \times 10^{-3}$  моль/л (Sigma-Aldrich). АНС готовили путем взвешивания необходимой навески и разбавления ее в этиловом спирте, так как в воде АНС не растворяется из-за наличия большого гидрофобного участка на его молекуле [48].

Мочевину растворяли в буферных растворах белка так, чтобы получить концентрацию 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 моль/л.

Измерение показателей собственной и зондовой флуоресценции проводили на спек-

трофлуориметре Cary Eclipse (США). Длину возбуждения для собственной флуоресценции брали равную 296 нм, при данной длине волны практически полностью всю энергию возбуждения поглощают триптофаны белка. Показатели собственной флуоресценции детектировались на промежутке длин волн от 300 до 650 нм. Длину возбуждения для зондовой флуоресценции брали равную 340 нм, при которой поглощается связанный с белком флуоресцентный зонд АНС (1-анилино-8-нафталинсульфонат). Показатели зондовой флуоресценции детектировались на промежутке длин волн от 350 до 650 нм. Ширина щелей излучения и поглощения при измерении собственной и зондовой флуоресценции бралась по 5 нм.

Каждый эксперимент проводили по три раза. Измерения флуоресценции проводили по три раза. Графики строили по средним из трех экспериментов. Неопределенность результатов эксперимента — в пределах 5 %.

#### Результаты и их обсуждение

Проводили исследования влияния мочевины на интенсивность собственной флуоресценции альбумина при значениях pH = 4,54; 7,43; 9,08. Концентрация альбумина оставалась постоянной 0,66 г/л, а концентрация мочевины изменялась от 1 до 10 моль/л.

В контрольных опытах без добавления зонда АНС при трех значениях pH интенсивность собственной флуоресценции белка была выше при значении pH = 4,54, ниже — при pH = 9,08 и самая низкая — при pH = 7,43. Полученные данные показаны на рисунке 1.

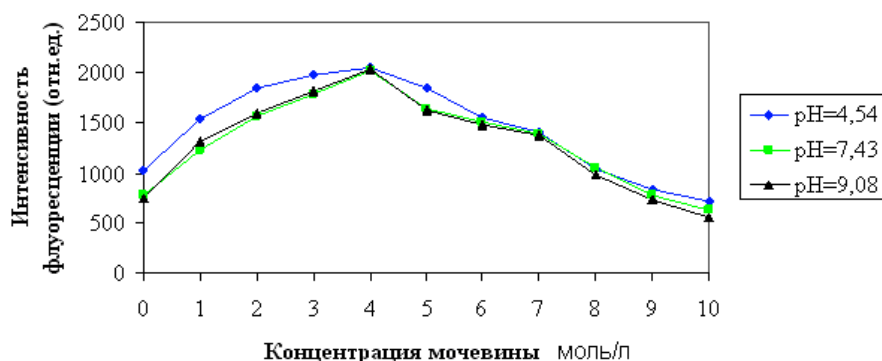


Рисунок 1 — Влияние сверхвысоких концентраций мочевины на интенсивность собственной флуоресценции альбумина при pH = 4,54; 7,43; 9,08

В растворе альбумина при повышении концентрации мочевины наблюдали рост интенсивности флуоресценции до концентрации мочевины в 4 М/л. При данной концентрации мочевины происходит разворачивание белковой глобулы, что ведет к выходу на поверхность второго триптофанила. При достижении концентрации мочевины выше 4 М/л происхо-

дит падение интенсивности собственной флуоресценции, и чем выше концентрация мочевины, тем ниже оказываются значения собственной флуоресценции, причем эта закономерность повторяется независимо от значений pH.

Падение интенсивности собственной флуоресценции при концентрации мочевины выше 4 М/л можно объяснить несколькими возмож-

ными процессами. В литературных источниках описаны эффекты, когда при полном разворачивании белка происходило образование олигомерных форм белка. Вероятно, мочевины вызывает появление на белковой глобуле локальных мест выхода гидрофобных участков на поверхность, за счет чего молекулы альбумина могут вступать во взаимодействие, при котором образуются олигомерные комплексы белка. При этом флуоресценция обусловлена лишь триптофанами наружных молекул, составляющих данный олигомерный комплекс.

На рисунке 2 представлены результаты изменения максимумов интенсивности зондо-

вой флуоресценции альбумина при увеличении концентрации мочевины в растворе.

С ростом концентрации мочевины интенсивность зондовой флуоресценции снижалась независимо от значения pH в растворе. При концентрации мочевины в 9 М/л и более показатели интенсивности флуоресценции практически выровнялись, это говорит о том, что высокие концентрации мочевины вызывают одинаковые конформационные переходы альбуминов независимо от того, какая это форма альбумина — N, F или B.

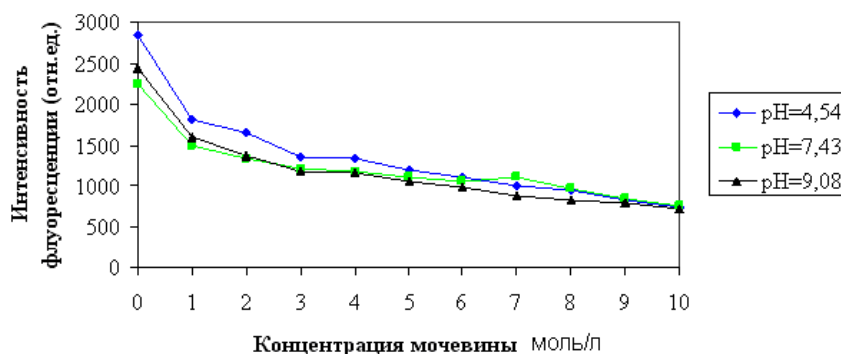


Рисунок 2 — Влияние сверхвысоких концентраций мочевины на интенсивность зондовой флуоресценции альбумина при pH = 4,54; 7,43; 9,08

Снижение интенсивности зондовой флуоресценции можно объяснить конкуренцией между мочевиной и АНС за связывающие центры на молекуле альбумина. Это подтверждается тем, что падение интенсивности идет практически равномерно с ростом концентрации мочевины. Таким образом, применение метода зондовой флуоресценции для описания нативного белка имеет свои ограничения. Так, при большой концентрации других лигандов в растворе они могут вступать в конкуренцию за места посадки на альбумине.

При интерпретации полученных экспериментальных данных нужно учитывать, что для белков и альбумина, в том числе, характерно наличие явления микрогетерогенности структуры, то есть отличий в аминокислотной последовательности определенной части белка от среднестатистической молекулы альбумина.

Часть молекул альбумина может быть гликозилирована, что, например, наблюдается при изучении сывороточного альбумина людей, страдающих сахарным диабетом. У таких людей процентное соотношение гликозилированного альбумина по отношению к негликозилированному намного выше, чем у здоровых. Препарат альбумина может содержать примеси некоторых метаболитов, что зависит от метода очистки альбумина. Так как он является транспортным белком, то при его не слишком тщательной очистке возможно получить альбумин,

содержащий активно-флуоресцирующие вещества (билирубин, желчные кислоты и др.), которые могут внести значительный вклад в интенсивность флуоресценции и тем самым привести к ошибочным результатам. Такие химические вещества в крови, как соли тяжелых металлов, оксиды, которые ковалентно связываются с определенными функциональными группами на аминокислотах или вступают в химические взаимодействия с ними, вызывая значительные пространственные перестройки в молекуле альбумина. От данных примесей часто не удается избавиться, используя даже современные методы хроматографии и диализа.

Важно учитывать возможность формирования олигомерных фракций белка, которые всегда присутствуют в препаратах сывороточного альбумина. По некоторым данным, мономерная фракция альбумина в сухом препарате в лучшем случае достигает 80–90 %, а в худшем — может быть даже ниже олигомерной. Молекула альбумина склонна к формированию таких олигомерных комплексов, когда несколько одиночных молекул альбумина соединяются вместе. Их формирование происходит благодаря как нековалентным, так и ковалентным взаимодействиям. Ковалентная связь между молекулами альбумина может возникать благодаря дисульфидным связям соседних молекул альбумина. В молекуле альбумина со-



держится 35 аминокислотных остатков цистеинов, при этом 34 из них образуют между собой дисульфидные связи, которые стабилизируют пространственную укладку альбумина. Один из цистеиновых остатков не имеет связи и часто благодаря остатку этой аминокислоты могут образовываться цистеиновые мостики между соседними молекулами. Под действием различных денатурирующих факторов на молекулу белка возможно разрушение нескольких дисульфидных связей из семнадцати существующих в ней. После чего к одной молекуле альбумина может присоединиться другая белковая молекула, имеющая в своем составе такую же восстановленную группу цистеина. Таким образом, воздействие мочевины может привести к формированию крупных белковых комплексов, которые включают десятки молекул альбумина.

Возможно, что каждый из представленных гипотетических процессов может иметь место в данном эксперименте. При этом при разных концентрациях мочевины значение каждого из этих факторов будет изменяться. Так, известно, что образование олигомеров белка за счет дисульфидных связей происходит только при высоких концентрациях мочевины, а при ее низких значениях олигомерные фракции белка образуются в основном за счет гидрофобных взаимодействий.

Данные олигомерные комплексы белка проявляют совершенно иные флуоресцентные свойства, чем мономерная фракция белка. Так, находящиеся внутри белкового комплекса молекулы получают меньшее количество энергии, возбуждающей флуоресценцию, из-за эффекта экранирования со стороны молекул, находящихся на поверхности белкового комплекса. Также та энергия, которая все же дошла до триптофанов молекул, находящихся внутри белкового комплекса, может теряться безизлучательно, так как внутри такого белкового комплекса высока вероятность столкновения возбужденной аминокислоты с аминокислотой, которая имеет низкий запас энергии, и таким образом, значительная часть поглощенной энергии рассеивается внутри белкового комплекса.

В результате влияния этих факторов изменение интенсивности флуоресценции альбумина не всегда может однозначно указывать на тот или иной процесс, который происходит с молекулой альбумина. Для повышения эффективности спектрофлуориметрического метода приме-

няют метод добавления в исследуемый раствор флуоресцентного зонда. Флуоресцентные зонды — это молекулы, способные флуоресцировать, связавшись с молекулой исследуемого вещества, при этом интенсивность флуоресценции исследуемого образца увеличивается в несколько раз. Это происходит благодаря тому, что практически вся энергия, поглощенная триптофанами, мигрирует на флуоресцентный зонд. Чем больше молекул флуоресцентного зонда связывается с молекулой, тем выше интенсивность зондовой флуоресценции и ниже флуоресценция остатков триптофана. Флуоресцентные зонды в отличие от флуоресцентных меток взаимодействуют с молекулами благодаря нековалентным взаимодействиям, поэтому их прикрепление к молекуле белка практически не сказывается на пространственной укладке белковой молекулы.

#### **Заключение**

Таким образом, экспериментально показано, что молекула сывороточного альбумина обладает очень лабильной и неустойчивой структурой. Незначительные изменения величины рН или концентрации мочевины вызывало значительные конформационные перестройки в белковой глобуле. Можно с определенной долей достоверности предположить, что возрастание концентрации мочевины в крови будет способствовать разрушению нативной конформации сывороточного альбумина, что вносит определенный вклад в протекание патологического процесса.

По снижению показателя интенсивности зондовой флуоресценции можно судить о том, что с ростом концентрации мочевины связывающая способность альбумина снижается. Таким образом и в организме может проявляться данная закономерность, из-за чего большие концентрации мочевины нарушают одну из основных — транспортную функцию альбумина.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю. А. Грызунова, Г. Е. Добрецова. — М.: ИРИУС, 1994. — 226 с.
2. Чёгер, С. И. Транспортная функция сывороточного альбумина / С. И. Чёгер. — Бухарест: Изд-во Академии СРР, 1975. — 183 с.
3. Луйк, А. И. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук. — М.: Медицина, 1984. — С. 12–29.
4. Биохимия: учеб. / Под ред. Е. С. Северина. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 784 с.
5. Мушкамбаров, Н. Н. Молекулярная биология: учеб. пособие для студ. мед. вузов / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 536 с.

Поступила 17.11.2010

УДК 616.98-078:579,835.12:575.22

### **РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ *HELICOBACTER PYLORI***

**А. В. Воропаева, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев**

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

## Гомельский государственный медицинский университет

Разработана и апробирована методика определения генотипов и аллельных вариантов *Helicobacter pylori* с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющая определять генетическую структуру циркулирующих штаммов и их роль в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Достоверных различий между группами больных с заболеваниями ЖКТ и группой больных гастритами не выявлено ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о близкой генетической структуре *H. pylori* в группах пациентов с заболеваниями ЖКТ. Достоверно чаще встречается *cagA*-генотип при сравнении показателей контрольной группы и группы пациентов с ЯБДК ( $p = 0,007$ ), что показывает значимость данного гена в развитии дуоденальных язв.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, праймеры, ПЦР, генотип, заболевания желудочно-кишечного тракта.

## PREPARATION AND APPROBATION OF HELICOBACTER PYLORI GENIC AND ALLELIC VARIANT TESTING

A. V. Voropaeva, O. Yu. Baranov, E. V. Voropaev

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel  
Gomel State Medical University

Prepared and approbated method of *H. pylori* genotype and allelic variant testing by means of PCR (polymerase chain reaction). PCR determines the genetic structure of *H. pylori* circulating strains and their role in the occurrence of GIT (gastrointestinal tract) diseases. There are no significant differences between the groups of patients with GIT diseases and gastritis ( $p > 0,05$ ). It testifies about the similar gene structure of *H. pylori* in the patients with GIT diseases. *Cag-A* genotype is significantly more often observed in making a comparison of control group and duodenal ulcer patients ( $p = 0,007$ ). It reveals the significance of this gene in the occurrence of duodenal ulcers.

**Key words:** *H. pylori*, clarithromycin, PCR-RFLP, genotype, resistance.

**Введение**

Важнейшее значение, определяющее клинические исходы инфицирования человека *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), придается в настоящее время генетической структуре микроорганизма. С этой целью во всем мире проводятся масштабные исследования, позволяющие оценить региональные особенности генотипа *H. pylori*, так как развитие клинически значимого заболевания зависит в значительной степени от патогенного потенциала бактерии, а не только от восприимчивости макроорганизма и экологических факторов.

В геноме бактерии *H. pylori* имеются гены (*vacA*, *cagA*, *babA*, *iceA*, *dupA*), ассоциированные с повышенной патогенностью. Примерно 50 % штаммов *H. pylori* выделяют активный вакуолизирующий цитотоксин *VacA*, тогда как ген *vacA* содержится почти у всех штаммов. Ген *vacA* имеет 2 региона: сигнальный — *s* (*signal*) и срединный — *m* (*middle*). Сигнальный *s*-регион гена включает два подтипа — *s1* и *s2*. Срединный *m*-регион имеет также два аллельных типа — *m1* или *m2* [1]. *VacA* цитотоксин повреждает мембраны клеток эпителия и формирует в них избирательный электроннозависимый канал ионов. Бикарбонат и органические анионы покидают клетку, что позволяет бактерии получать питание, *VacA* проникает в мембраны митохондрий, вследствие этого высвобождается цитохром *C* и начинается апоптоз. *VacA* в эксперименте вызывает эрозии и язвы слизистой желудка. Тем не менее примерно у 30 % пациентов с язвами

цитотоксин не вырабатывается и, таким образом, существенно не влияет на ульцерогенез [2].

Ген *cagA* (*cytotoxin associated gene*) имеет размер 128 kDa, кодирует белок длиной 1186 аминокислотных остатка и обязан своим именем первоначальной ассоциации с экспрессией *vacA*-гена. *CagA*-ген считается маркером группы примерно 30 генов, т. н. *cag-PAI*-островка патогенности. Некоторые из них кодируют 4 тип секреторной системы, посредством которой протеин *CagA* может проникать в клетки эпителия [3]. Продукт *cagA*-гена вводится бактерией в эпителиальные клетки желудка, где затем происходит тирозинфосфорилирование. Фосфорилированный *CagA* специфически связывается SHP-2-фосфатазой, активирует ее деятельность и тем самым вызывает морфологические преобразования клеток. *CagA*-протеин обладает высокими антигенными свойствами, благодаря которым вырабатываются сывороточные *IgG*, *IgM*-антитела и местный *sIgA*-ответ [4, 5].

Ген *babA* (*blood group associated binding gene*) кодирует образование белка *BabA*, массой 75 kDa, который является посредником сцепления между Lewis b антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия и *H. pylori*. *BabA* индуцирует продукцию интерлейкина *IL-8*, и его наличие связано с плотностью колонизации.

Ген *iceA* (*induced by contact with epithelium*) активируется при контакте с эпителиоцитами слизистой оболочки и существует в двух аллельных формах — *iceA1* и *iceA2*. У больных,



инфицированных *H. pylori* с генотипом *iceA1*, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными нейтрофилами выше, чем у инфицированных другим генотипом. Адгезия к эпителиальным клеткам желудка *in vitro* индуцируется экспрессией *IceA1* белка. Имеются данные, указывающие на то, что аллель *iceA1* чаще встречается при язвенной болезни, *iceA2* — при гастритах [8].

В последнее время активно обсуждается роль нового фактора вирулентности — гена *dupA* (*duodenal ulcer promoting*) как защитного маркера риска развития рака желудка и маркера язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [10].

#### Цель

Разработать и апробировать методику, позволяющую проводить определение генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* и соответственно оценить их клиническую значимость в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта в Республике Беларусь.

#### Материал и методы исследования

В исследовании использовались как известные последовательности праймеров, так и самостоятельно подобранные нами. Материалом для исследования являлись образцы био-

птатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта ( $n = 226$ ) и контрольной группы ( $n = 24$ ) с подтвержденной лабораторно при помощи быстрого уреазного теста и полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекцией *H. pylori*. Статистическая обработка выполнялась с использованием критерия  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, построения и анализа ROC-кривых с помощью пакета программы «MedCalc», 9.6.2.0. Статистически достоверными считали данные при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Одной из хорошо изученных микробных детерминант, связанных с высоким риском развития заболеваний желудочно-кишечного тракта, является цитотоксинассоциированный ген *sagA* — иммунодоминантный антиген и маркер заболеваний. Учитывая важность выявления данного гена при хеликобактерассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, для этой цели нами изучены возможности применения различных пар праймеров, позволяющих выявлять данный ген, и отработаны условия проведения ПЦР. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Праймеры, используемые для выявления различных регионов *sagA* гена *H. pylori*

Сиквенс праймеров 5'-3'	Температура отжига, °C	Ссылка	Размер фрагмента
GATAACAGGCAAGCTTTTGAGGGA CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA	55	[11]	349 п.н.
TAACGCTGTGCTTCATACG CCATTGGTACCTGTAGAAAC	55	Подобрана автором	867 п.н.
TGTTTGGGAAATGGATTGGT TTGCCGCATACAATAATGA	52	Подобрана автором	712 п.н.
GGCAATGGTGGTCTGGAGCTAGGC GGAAATCTTTAATCTCAGTTCGG	53	[11]	324 п.н.
GGAACCTAGTCGGTAATG TTTCAAAGGGAAAGGTCCGCC	53	[12]	501 п.н.
GGAACCTAGTCGGTAATG AGAGGGAAGCCTGCTTGATT	53	[12]	495 п.н.

В результате проведенного исследования было установлено, что фрагмент *sagA*-гена, характеризующий восточный тип (искомый фрагмент 501 п.н.), не был выявлен ни в одном из исследуемых образцов, несмотря на отработку условий амплификации. Данный факт свидетельствует о принадлежности циркулирующих в белорусском регионе штаммов *H. pylori* к западному типу. Так как *sagA*-ген является цитотоксинассоциированным и его присутствие определяет активность воспаления, нами проведена оценка соответствия выявленных *sagA*-генотипов и данных гистологического метода диагностики, а также сравнение чувствительности и специфичности 5 различных пар праймеров, используемых для

выявления *sagA*-генотипа. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, положительные результаты выявления *sagA*-генотипа, полученные всеми праймерами, составили 7 случаев при малоактивной форме, 7 — при умеренноактивной и 17 — при высокоактивной, то есть 31 случай выявления. При проведении анализа любой положительный результат учитывали как истинно положительный. Поэтому ложноположительные результаты приняты за 0, соответственно, и специфичность всех вариантов ПЦР (используемых праймеров) составила 100 %. Исходя из данных предпосылок сравнивали чувствительность прай-

меров для выявления CagA-генотипа при помощи программы «MedCalc».

Максимальная чувствительность получена для праймеров с фрагментом амплификации 349 п.н. Следует отметить, что данная последовательность праймеров наиболее часто используется исследователями при изучении Таблица 2 — Гистологические показатели СОЖ, связанные с cagA-генотипами *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом в зависимости от используемых праймеров

распространенности cagA-позитивных штаммов как среди западной, так и среди восточной популяции *H. pylori*, несмотря на достаточно высокий полиморфизм cagA-гена.

На рисунке 1 представлены ROC-кривые чувствительности 5 используемых пар праймеров.

Степень гастрита / статистические показатели	Размер амплифицируемого фрагмента гена cagA (пар нуклеотидов)				
	349 п.н.	867 п.н.	712 п.н.	400 п.н.	495 п.н.
	Частота выявления искомого фрагмента гена CagA				
Малоактивный	7 (38,89 %) n = 18	2 (11,11 %) n = 18	1 (5,56 %) n = 18	5 (27,78 %) n = 18	5 (27,78 %) n = 18
Умеренноактивный	5 (45,45 %) n = 11	5 (45,45 %) n = 11	0 (0 %) n = 11	6 (54,55 %) n = 11	7 (63,64 %) n = 11
Высокоактивный	17 (73,91 %) n = 23	5 (21,74 %) n = 23	3 (13,04 %) n = 23	6 (26,09 %) n = 23	13 (56,52 %) n = 23
Всего	29 (55,7 %) n = 52	12 (23,07 %) n = 52	4 (7,69 %) n = 52	17 (32,69 %) n = 52	25 (48,07 %) n = 52
Чувствительность, %	93,55	38,71	12,9	54,84	80,65
95 % доверительный интервал	78,54–99,02	21,87–57,81	3,7–9,85	36,04–72,7	62,52–92,5
Достоверность различий	P1–2 < 0,001 P1–3 < 0,001* P1–4 = 0,003* P1–5 = 0,141	P2–4 = 0,343 P2–3 = 0,2	P3–5 < 0,001* P3–4 = 0,039*	P4–5 = 0,076	P2–5 = 0,008*

\* Различия достоверны (p < 0,05)

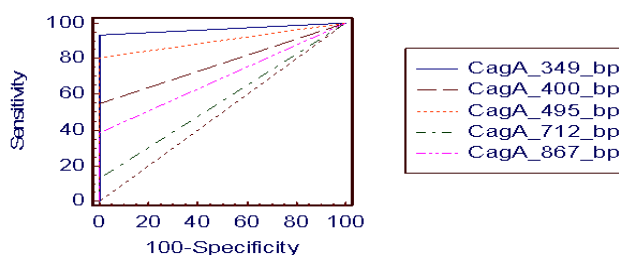


Рисунок 1 — ROC-кривые чувствительности используемых пар праймеров для выявления фрагмента cagA-гена *H. pylori*

При отработке условий проведения ПЦР по определению исследуемых нами генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* использовали те же препараты ДНК, методику и принцип

подбора праймеров, что и при отработке условий амплификации cagA-генотипа. Подобранные праймеры для амплифицируемых регионов *H. pylori* представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Последовательности праймеров и режим амплификации для выявления генотипов и аллельных вариантов *H. pylori*

Амплифицируемый регион <i>H. pylori</i>	Сиквенс праймеров 5'–3'	Температура отжига, °C	Ссылка	Размер фрагмента
cagA	GATAACAGGCAAGCTTTTGGAG GGA CTG CAAAAGATTGTT TGGCAGA	55	[11]	349 п.н.
vacAs (s1 and s2)	ATGGAAATACAACAACACAC CTGCTTGAATGCGCCAAAC	55	[1]	286 п.н.
vacAmla	GGTCAAAATGCGGTCATGG CCATTGGTACCTGTAGAAAC	55	[1]	290 п.н.
vacAmlb	GGCCCAATGCAGTCATGGAT GCTGTTAGTGCCTAAAGAAGCAT	57	[1]	291 п.н.
vacAm2	GGAGCCCCAGGAAAC ATTG CATAACTAGCGCCTTGCAC	58	[1]	352 п.н.
vacAs1a	GTCAGCATCACACCGCAAC ATGGAAATACAACAACACAC	50	[1]	190 п.н.
vacAs1b	GTCAGCATCACACCGCAAC ATGGAAATACAACAACACAC	50	[1]	187 п.н.
vacAs1c	CTYGCSTTTAGTRGGGYTA ATGGAAATACAACAACACAC	50	[1]	213 п.н.
iceA1	GTGTTTTTAACCAAAGTATC	43	[13]	247 п.н.

	STATAGCCASTYTCTTTGCA			
iceA2	GTTGGGTATATCACAATTTAT TTRCCSTATTTTCTAGTAGGT	46	[13]	229–334 п.н.
babA2	AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTATGAAA TGTTAGTGATTTCCGGTGTAGGACA	58	[14]	800 п.н.
jhp 0917 (plasticity regions)	TGGTTTCTACTGACAGAGCGC AACACGCTGACAGGACAATCTCCC	50	[15]	307 п.н.
jhp 0918 (plasticity regions)	CCTATATCGCTAACGCGCGCTC AAGCTGAAGCGTTTGTAAACG	55	[15]	276 п.н.

Для проведения ПЦР применялись однотипные условия амплификации, отличающиеся только температурой отжига, которая для каждой пары указана в таблице 1 и 3: 95 °С, 5 минут; 30 × (95 °С, 30 секунд; 55 °С, 30 секунд; 72 °С, 1 минута); 72° С, 1 минута.

Распределение генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* — *cagA*, *vacAs* (*s1* and *s2*),

*vacA m1a*, *vacAm1b*, *vacAs1a*, *vacA m2*, *vacAs1b*, *vacAs1c*, *bab A2*, *iceA1*, *iceA2*, *jhp 0917*, *jhp 0918* в исследуемой группе пациентов с ХГ (*n* = 52) представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* в группе пациентов с диагнозом хронический гастрит

Субтипы <i>H. pylori</i>	Количество выявленных случаев	Частота, %
<i>cag A</i>	29	55,7
<i>vacAm</i>	—	—
<i>vacAm1a</i>	20	38,5
<i>vacAm1b</i>	5	9,6
<i>vacAm2</i>	23	44,2
<i>vacAs</i>	—	—
<i>vacAs1a</i>	23	44,2
<i>vacAs1b</i>	1	1,9
<i>vacAs1c</i>	0	0
<i>vacAs2</i>	23	44,2
<i>babA2</i>	1	1,9
<i>ice A1</i>	1	1,9
<i>ice A2</i>	2	3,8
<i>jHP 0917</i>	1	1,9
<i>jHP 0918</i>	0	0
<i>cag A + vacAm1/s1</i>	14	26,9
<i>cag A + vacAm1/s1 + ice A1 + babA2</i>	1	1,9
<i>cag A + vacAm1/s1 + ice A2</i>	2	3,8
<i>cag A + vacAm1/s1 + vacAm2 / vacAs1</i>	8	15,4
ИТОГО микст-штаммы	25	48,1

Проведенные нами исследования показали, что практически в половине случаев — 48,1 % среди пациентов с ХГ присутствуют микст-штаммы с несколькими патогенными генотипами, в том числе в 15,4 % микст-штаммы с различными аллельными вариантами вакуолизирующего цитотоксина *vacAm1 + vacAm2 / vacAs1 + vacAs2*.

Разработанная нами методика позволила провести оценку генотипического разнообразия *H. pylori* и роли микст-штаммов с различными аллельными вариантами в формировании патологии желудочно-кишечного тракта в выборочной группе пациентов с ЯБДК, ЯБЖ, НПВП-гастропатиями в сравнении с группой ХГ.

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 5.

В результате данного исследования по большинству выявляемых генотипов определена сходная генетическая структура штаммов *H. pylori* при ЯБДК, ЯБЖ, НПВП-гастропатиях и ХГ, что может быть связано с региональными особенностями субтипов *H. pylori*. Тем не менее генотип *babA2*, *ice A1*, *ice A2* достоверно реже встречался в группе пациентов с ХГ по сравнению с группами больных ЯБДК и НПВП-гастропатиями, генотипы *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAm1s1 + vacAm2s2*, *ice A2* достоверно реже встречались в группе с гастритами по сравнению с группой с ЯБДК (*p* <

0,05). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что менее агрессивные штаммы способствуют развитию гастритов и не приводят к развитию язв.

Оценку значимости *sag* А-генотипа в формировании патологии ЖКТ в белорусском регионе проводили в группах пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (n = 226) в сравнении с контрольной группой (n = 24) и группой больных ХГ (n = 91) (таблица 6).

Таблица 5 — Распределение генотипов *H. pylori* в группах обследованных пациентов с заболеваниями ЖКТ

Субтипы <i>H. pylori</i>	Группы обследованных								Достоверность различий	
	1. ЯБДК, n = 68		2. ЯЖ, n = 12		3. НПВП-гастропатии, n = 16		4. ХГ, n = 52		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>sag</i> A	46	67,6	9	75	6	37,5	29	55,7	1,77 0,8 0,03	p1-4 = 0,18 p2-4 = 0,37 p3-4 = 0,85
<i>bab</i> A2	30	44,1	3	25	3	18,8	1	1,9	25,2 3,59 5,36	p1-4 < 0,01* p2-4 = 0,58 p3-4 = 0,02*
<i>vac</i> Am1	46	67,6	10	83,3	6	37,5	25	48,1	4,67 3,57 0,21	p1-4 = 0,03* p2-4 = 0,06 p3-4 = 0,65
<i>vac</i> Am2	51	75	8	66,7	6	37,5	23	44,2	11,8 1,17 0,03	p1-4 = 0,0006* p2-4 = 0,27 p3-4 = 0,85
<i>vac</i> As1	50	73,5	9	75	6	37,5	24	46,1	9,34 2,2 0,1	p1-4 = 0,002* p2-4 = 0,13 p3-4 = 0,74
<i>vac</i> As2	37	54,4	7	58,3	6	37,5	23	44,2	1,22 0,32 0,03	p1-4 = 0,26 p2-4 = 0,57 p3-4 = 0,85
<i>vac</i> Am1s1+ <i>vac</i> Am2s2	22	32,4	4	33,3	4	25	8	15,4	4,52 1,05 0,26	p1-4 = 0,03* p2-4 = 0,3 p3-4 = 0,6
<i>ice</i> A1	10	14,7	0	0	6	75	1	1,9	5,78 13,1	p1-4 = 0,01* p3-4 = 0,0003*
<i>ice</i> A2	23	33,8	3	25	5	62,5	2	3,8	16,1 3,48 7,2	p1-4 = 0,0001* p2-4 = 0,06 p3-4 = 0,0073*
<i>jHP</i> 0917+ <i>jHP</i> 0918	5	7,35	1	8,3	0	0	0	0		

Поимечание. \* Различия достоверны (p < 0,05); n — количество обследованных пациентов в группе; n — количество обследованных пациентов с положительным субтипом.

Таблица 6 — Частота выявления *sag*A генотипа *H. pylori* среди пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и контрольной группы

Группы (возрастной диапазон)	Выявлен <i>sag</i> A-генотип <i>H. pylori</i>	В сравнении с контрольной группой		В сравнении с группой больных гастритом	
		$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
Контрольная группа, n = 24	12 (50 %)				
ХГ, n = 91	62 (68,13 %)	2,72	P 1-2 = 0,099		
РЖ, n = 22	14 (63,64 %)	0,4	P 1-3 = 0,53	0,02	P 2-3 = 0,88
ЯБЖ, n = 37	24 (64,86 %)	1,33	P 1-4 = 0,24	0,13	P 2-4 = 0,72
ЯБДК, n = 48	40 (83,33 %)	7,28	P 1-5 = 0,007*	2,98	P 2-5 = 0,084
НПВП-гастропатии, n = 28	17 (60,71 %)	0,6	P 1-6 = 0,53	0,00	P 2-6 = 0,46
Заболевания желудочно-кишечного тракта, n = 226 (взрослые)	148 (65,49 %)	2,26	P 1-7 = 0,13		
Заболевания желудочно-кишечного тракта без гастритов, n = 179	135 (75,42 %)			1,62	P 2-8 = 0,2

\* При сравнении с контрольной группой различия достоверны (p < 0,05)

При анализе выявления *sag* А-генотипа *H. pylori* в контрольной и сравниваемых группах показано, что выявлены достоверные различия при сравнении контрольной группы и группы пациентов с ЯБДК (p = 0,007). *Sag* А-генотип *H. pylori* выявлен в 83 % исследуемых образцов. Проведенные нами исследования показывают значительный вклад цитотоксинассоциированного *sag*A-гена *H. pylori* в формирование ЯБДК в белорусском регионе.

**Заключение**

Методика определения генотипов и аллельных вариантов *H. pylori* с использованием ПЦР позволяет определять генетическую структуру штаммов и их роль в развитии заболеваний ЖКТ. Достоверных различий между группами больных с заболеваниями ЖКТ и группой больных ХГ не выявлено ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о близкой генетической структуре *H. pylori* в группах пациентов с заболеваниями ЖКТ и характеризует региональные особенности штаммов. Достоверно реже встречаемые при ХГ генотипы *babA2*, *iceA1*, *iceA2* в сравнении с ЯБДК и НПВП-гастропатиями, *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1*, *vacAm1s1+* *vacAm2s2* в сравнении с ЯБДК ( $p < 0,05$ ) свидетельствуют о позитивном влиянии менее агрессивных генотипов на течение заболевания. Достоверно чаще встречается *cagA*-генотип при сравнении контрольной группы и группы пациентов с ЯБДК ( $p = 0,007$ ), что показывает значимость данного гена в развитии дуоденальных язв в Республике Беларусь.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration/ J. Atherton [et al.] // *J Biol Chem.* — 1995. — № 28. — P. 17771–17777.
2. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome C release / A. Galmiche [et al.] // *EMBO J.* — 2000. — № 19. — P. 6361–6370.

3. Covacci, A. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell / A.Covacci, R. Rappuoli // *J. Ex. Med.* — 2002. — № 191. — P. 587–592/

4. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: рук-во для врачей / С. И. Пиманов. — Минск: Медицинская книга, 2000. — 378 с.

5. Современные представления об этиологии и патогенезе язвенной болезни / П. Я. Григорьев [и др.] // *Вестник АМН СССР.* — 1990. — № 3. — С. 60–64.

6. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging / D. Ilver [et al.] // *Science.* — 1998. — № 279. — P. 373–377.

7. Expression of Lewis b blood group antigen in *Helicobacter pylori* does not interfere with bacterial adhesion property / Peng-Yuan Zheng [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9, № 1. — P.122–124.

8. Клиническое значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* / Е. В. Макаренко [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 22–27.

9. Analysis of *iceA1* transcription in *Helicobacter pylori* / J. P. Donahue [et al.] // *Helicobacter.* — 2000. — Vol. 15, № 1. — P. 1–12.

10. DupA as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection / M. Douraghi [et al.] // *J. Med. Microbiol.* — 2008. — Vol. 57. — P. 554–556.

11. Tummuru, M. Cloning and expression of a high molecular mass major antigen of *Helicobacter pylori*: Evidence of linkage to cytotoxin production / M.Tummuru, T. Cover, M. Blaser // *Infect Immun.* — 1993. — Vol. 61. — P. 1799–1809.

12. Argent, R. H. Simple method for determination of the number of *Helicobacter pylori* CagA variable-region EPIYA tyrosine phosphorylation motifs by PCR / R. H.Argent, Y. Zhang, J. C. Atherton // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 791–795.

13. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome / R. Peek [et al.] // *Proc. Assoc Am Physicians.* — 1998. — Vol. 110(6). — P.531–544.

14. Correlation of the *Helicobacter pylori* Virulence and Adherence Factors *vacA*, *cagA* and *babA* with Ulcer Disease in Four Different European Countries / M. Gerhard [et al.] // *Gut.* — 2001. — № 1.

15. Duodenal Ulcer Promoting Gene of *Helicobacter pylori* / H. Lu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128. — P. 833–848.

Поступила 29.03.2011

УДК 577.3+57.052

## КОРРЕЛЯЦИЯ СТРУКТУРЫ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ МЕЛАТОНИНА И ТРИПТОФАНА

В. Т. Чещевик, С. Н. Соколовская, Е. А. Лапшина, С. Н. Ильина

Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси, г. Минск  
Гродненский государственный аграрный университет  
Гродненский государственный медицинский университет

Изучали радикал-скэвенджерные свойства мелатонина и триптофана в системах, генерирующих алкоксильные и пероксильные радикалы (эритроциты человека, обработанные окислителем терт-бутилгидропероксид (тБГП)). Структурные и электронные свойства мелатонина, триптофана и окисленных производных данных молекул были исследованы теоретически с использованием AM1 полуэмпирического метода и ab initio метода. Высокая радикал-скэвенджерная способность мелатонина может быть обусловлена высокими значениями площади поверхности и дипольного момента молекулы, который отражает плотность заряда молекулы. С термодинамической точки зрения N1-ацетил- N2 -формил-5-метоксикинурамин (АФМК) является самым стабильным продуктом окисления мелатонина. Сравнительное исследование радикал-скэвенджерных, структурных и электронных свойства молекул мелатонина, его предшественника — триптофана продемонстрировало, что мелатонин в отличие от триптофана является потенциальным липидным антиоксидантом и эффективным скэвенджером алкоксильных и пероксильных радикалов.

**Ключевые слова:** структура, электронные свойства, радикал-скэвенджер, мелатонин, триптофан.

STRUCTURE AND ANTIOXIDANT WCTIVITY ASSOCIWTIONS  
FOR MELATONIN MOLECULE AND ITS DERIVATIVTS

V. T. Cheshchevik, S. N. Sakolouskaya, E. A. Lapshina, S. N. Pijina  
Institute for Pharmacology and Biochemistry NAS Belarus, Minsk  
Grodno State Agricultural University  
Grodno State Medical University

Structural and electronic properties of melatonin, tryptophan, and oxidative products of these molecules were determined theoretically by performing semi-empirical and ab initio calculations. The radical scavenging effects of melatonin and tryptophan were studied using the alkoxyl and peroxy radical-generating systems. We have shown that melatonin, rather than tryptophan, is a potent lipid antioxidant and an effective scavenger of alkoxyl- and peroxy radicals.

**Key word:** structure, electronic properties, radical-scavenger, melatonin, tryptophan.

**Введение**

В ряде исследований продемонстрировано, что мелатонин является эффективным антиоксидантом и скэвенджером свободных радикалов [1]. Показано, что мелатонин связывает гидроксильные радикалы, токсические пероксильные радикалы, но, с другой стороны, не взаимодействует непосредственно с супероксиданион радикалом [2]. Ранее мы продемонстрировали, что мелатонин является эффективным скэвенджером гипохлорной кислоты [3]. С целью выяснения корреляций структуры молекулы мелатонина, его физико-химических свойств и биохимической активности нами было проведено сравнительное исследование радикал-скэвенджерных, структурных и электронных свойства молекул мелатонина, его предшественника — триптофана и их производных, определены возможные молекулярные центры связывания радикалов. Радикал-скэвенджерные свойства мелатонина и триптофана изучали в системах, генерирующих алкоксильные и пероксильные радикалы (эритроциты человека, обработанные окислителем тБГП). Структурные и электронные свойства мелатонина, триптофана и окисленных производных данных молекул были исследованы теоретически с использованием полуэмпирических (AM1) методов и ab initio расчетов.

**Материалы и методы исследований**

В работе использовали бутилированный гидрокситолуол (БГТ), 2-тиобарбитуровую кислоту (ТБК), трихлоруксусную кислоту (ТХУ), додецил сульфат натрия, этилендиаминтетраацетат (ЭДТА), терт-бутилгидропероксид, 2, 2'-азобис (2-амидинпропан) дигидрохлорид (AAPH) (Sigma — Aldrich Chemie GmbH, Германия). Флуоресцентный зонд 1-(триметиламмоний фенил)-6-фенил-1,3,5-гексатриен-р-толуолсульфонат (ТМА — DPH) получен от Molecular probes, Eugene, OR, USA. Все остальные реактивы производства «Реахим» (Россия). Все растворы готовили на воде, очищенной с помощью Milli-Q системы (Millipore), имеющей проводимость  $18,4 \text{ M}\Omega \text{ см}^{-2}$ .

**Эритроциты.** Кровь здоровых доноров (с добавлением 3 % раствора цитрата натрия) получали на Станции переливания крови г. Гродно. После удаления плазмы и слоя лейкоцитов эритроциты промывали 3 раза холодным ( $4 \text{ }^\circ\text{C}$ ) изотоническим раствором NaCl, содержащим фосфатный буфер (ФБ:  $0,145 \text{ M NaCl}$ ,  $1,9 \text{ mM NaH}_2\text{PO}_4$  и  $8,1 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{pH} = 7,4$ ). Эритроциты использовали немедленно после получения. Мембраны эритроцитов получали по методу Доджа и соавт. [4, 5]. Гемолизат готовили лизисом  $0,1 \text{ мл}$  суспензии эритроцитов (5 % гематокрит) в  $1 \text{ мл H}_2\text{O}$ .

Переокисное окисление липидов определяли как количество ТБК-реактивных соединений (ТБКРС) в кислоторастворимой фракции суспензии эритроцитов по методу Стокса и Дормэнди [6].

Окислительный стресс индуцировали, инкубируя эритроциты человека (гематокрит 10 %) в ФБ с различными концентрациями тБГП при  $21 \text{ }^\circ\text{C}$  в течение часа.

**Результаты исследования и их обсуждение**

На рисунке 1 показана концентрационная зависимость ингибирования мелатонином процессов переокисного окисления липидов (ПОЛ) в суспензии эритроцитов, обработанной тБГП. Ингибирование, вероятно, осуществляется прямым скэвенджированием алкоксильных и пероксильных радикалов, образуемых при разложении перекиси в эритроцитах. Другая возможность заключается во взаимодействии липидных пероксильных радикалов с мелатонином, что приводит к ингибированию процессов переокисного окисления мембранных липидов. Мы сравнили эффективность взаимодействия мелатонина, триптофана и известного липидного антиоксиданта БГТ со свободными радикалами и продемонстрировали ингибирование образования ТБКРС в суспензии эритроцитов (рисунок 1) или тушение люминол-зависимой хемиллюминесценции данными эффекторами в системе генерации свободных радикалов  $\text{Fe}^{2+}$  — тБГП (рисунок 2).

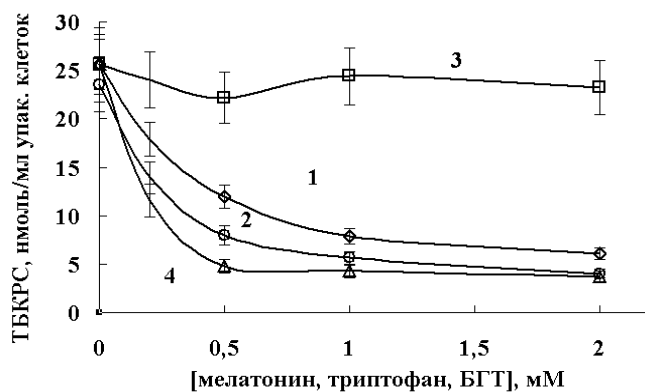


Рисунок 1 — Протекторный эффект мелатонина (1, 2), триптофана (3) или БГТ (4) при тБГП-индуцированном перекисном окислении мембранных липидов в эритроцитах (1, 3, 4) и в гемолизатах (2) того же количества клеток. Суспензию клеток (5% гематокрит) или гемолизат в ФБ (рН 7,4) обрабатывали 1,25 мМ тБГП при 37 °С в течение 30 мин. Предварительно клетки или гемолизат преинкубировали с различными концентрациями мелатонина, триптофана и БГТ при 37 °С в течение 20 мин

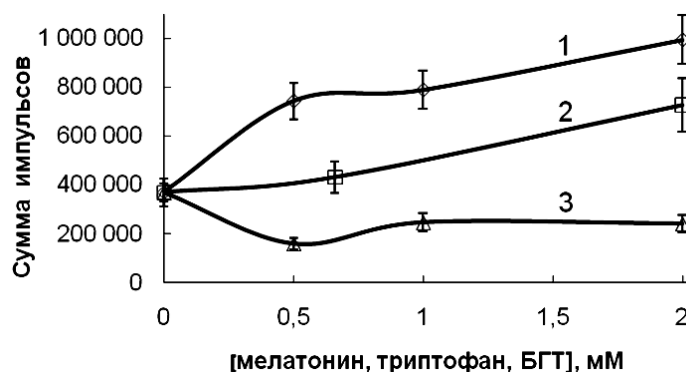


Рисунок 2 — Эффект мелатонина (1), триптофана (2) или БГТ (3) на люминол-зависимую хемилюминесценцию, генерируемую в системе Fe<sup>2+</sup> (1 мМ) + тБГТ (20 мМ) в ФБ (рН 7,4) при 37 °С

Концентрации мелатонина и липофильного антиоксиданта БГТ, вызывающие 50 % ингибирование окислительного процесса (IC<sub>50</sub>), составили 450 ± 55 и 180 ± 15 мкМ соответственно (рисунок 1). В то же время мелатонин не оказывал эффекта на внутриклеточные окислительные процессы: окисление внутриклеточного глутатиона и образование метНв. Как видно на рисунке 1, протекторный эффект мелатонина, наблюдаемый в гемолизатах эритроцитов после обработки тБГТ, был выше, чем в суспензии эритроцитов. На рисунке 2 показаны эффекты мелатонина, триптофана и БГТ на общую интенсивность хемилюминесценции, генерируемой в системе Fe<sup>2+</sup> + тБГТ эритроцитах. Значения IC<sub>50</sub> ингибирования генерации радикалов в системе «эритроциты/тБГТ» составили 490 ± 65 и 95 ± 11 мкМ для мелатонина и БГТ соответственно. Интересно, что мелатонин и в меньшей степени — триптофан повышал интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции, генерируемой в системе Fe<sup>2+</sup> + тБГТ (рисунок 2).

Процессы тушения люминол-зависимой хемилюминесценции, генерируемой свободными радикалами, являются сложными, поэтому графи-

ки Штерна-Фольмера тушения хемилюминесценции не являются линейными. Используя графики Штерна-Фольмера для ингибирования образования ТБКРС в эритроцитах, мы рассчитали кажущуюся константу Штерна-Фольмера, характеризующую взаимодействие мелатонина со свободными радикалами. Кажущаяся константа Штерна-Фольмера для мелатонина, которую определили из линейной части графика, составила  $(0,23 \pm 0,05) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Значения кажущихся констант Штерна-Фольмера для ингибирования перекисного окисления липидов в эритроцитах ВНТ и триптофаном, определенные из начальных линейных участков графиков Штерна-Фольмера, составили  $(0,85 \pm 0,10) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  и  $(0,02 \pm 0,005) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  соответственно.

Мелатонин ингибировал тБГТ-индуцированную люминол-зависимую хемилюминесценцию в эритроцитах, что подтверждает предположение о непосредственном взаимодействии алкоксильных и пероксильных радикалов с мелатонином (рисунок 2). Люминол-зависимая люминесценция, как известно, отражает внутри- и внеклеточный уровень генерируемых свободных радикалов. Мы предполагаем, что мелатонин и в меньшей степе-

ни — триптофан увеличивали хемиллюминесценцию в системе  $Fe^{2+} + тБГТ$ , восстанавливая  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  (рисунок 2). Подобным образом найдено, что серотонин увеличивал образование гидроксильных радикалов в системе  $Fe^{3+}$ -ЭДТА, аскорбат, перекись водорода вследствие прямого восстановления  $Fe^{3+}$ -ЭДТА в  $Fe^{2+}$ -ЭДТА. Термическое разложение азосоединения ААРН приводит к образованию свободных радикалов, локализованных на атоме углерода, которые быстро реагируют с кислородом, давая пероксильные радикалы. Мы показали эффективное взаимодействие мелатонина с пероксильными радикалами, используя ААРН-люминол систему (данные не представлены). Далее мы определили кажущиеся константы Штерна-Фольмера для ингибирования эффекторами процессов генерации радикалов в данной системе. Кажущиеся константы Штерна-Фольмера для мелатонина, триптофана и ВНТ, определенные из линейного участка графиков, составили  $(0,42 \pm 0,05) \times 10^4 M^{-1}$ ,  $(0,04 \pm 0,01) \times 10^4 M^{-1}$  и  $(0,53 \pm 0,08) \times 10^4 M^{-1}$  соответственно. Рассчитанные значения констант Штерна-Фольмера продемонстрировали способность мелатонина непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами. Радикал-скэвнджерные свойства мелатонина намного превосходят таковые для триптофана и близки к радикал-скэвнджерным свойствам БГТ, известного антиоксиданта.

Описано несколько механизмов взаимодействия радикалов с мелатонином. Предполагается, например, что мелатонин при взаимодействии с гидроксильным радикалом, отдает электрон на гидроксильный радикал с образованием катион-радикала мелатонина [7]. При взаимодействии катион-радикала с супероксиданионом образуется N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин (АФМК) [7]. С другой сто-

роны, с термодинамической точки зрения на основе математических расчетов Турьянский с соавторами предположил, что мелатонин может напрямую взаимодействовать с гидроксильным радикалом с образованием 2-гидроксиизомера мелатонина [8]. Стасика и соавт. предположили, что  $C_2$  углеродный атом индольного кольца мелатонина является самым вероятным центром радикальной атаки, а  $C_3$  атом — наименее возможный центр взаимодействия с радикалами [9].

В таблице 1 представлены некоторые свойства молекул мелатонина, триптофана и их производных, значения энергий и дипольных моментов. Как видно из полученных в таблице 1 данных, молекула мелатонина имеет относительно большой дипольный момент (4,76 Д) по сравнению с молекулой триптофана (3,32 Д). Значение энергии связывания для молекулы мелатонина, полученное по методу AM1, составило -3433,27 ккал/моль, что выше соответствующего значения -2891,53 ккал/моль, полученного для молекулы триптофана. Теплота образования молекулы мелатонина (-32,94 ккал/моль) ниже теплоты образования молекулы триптофана (-41,4 ккал/моль). Молекула мелатонина имеет значительно большую площадь поверхности ( $412,75 \text{ \AA}^2$ ) по сравнению с молекулой триптофана ( $289,73 \text{ \AA}^2$ ). В молекулах цикло 3-гидроксимелатонина и цикло 3-гидрокси триптофана третье пентагональное кольцо, образованное в результате окисления молекул мелатонина и триптофана, соответственно, выдвинуто из плоскости индольного кольца. Для молекулы цикло 3-гидроксимелатонина полуэмпирический метод (AM1 метод) дает значение угла между плоскостями индольного и третьего пентагонального колец, равное  $119^\circ$ . Соответствующий угол в молекуле цикло 3-гидрокси триптофана составил  $122^\circ$ .

Таблица 1 — Расчеты молекулярных свойств, значений энергии и дипольных моментов молекул мелатонина, триптофана и продуктов окисления этих молекул

Показатель	Мелатонин	АФМК	Цикло 3-гидрокси мелатонин	Триптофан	Формил кинуренин	Цикло 3-гидрокси триптофан
Число электронов	124	140	132	108	124	116
Мультиплетность	Синглет	Синглет	Синглет	Синглет	Синглет	Синглет
Группа мол. симметрии	C1	C1	C1	C1	C1	C1
Площадь поверхн., $\text{\AA}^2$	412,75	478,33	368,89	289,73	348,32	290,92
Объем, $\text{\AA}^3$	741,91	802,74	730,16	618,37	673,39	628,82
Энерг. гидра-та, ккал/моль	-6,90	2,54	-7,32	-14,21	-3,55	-14,75
AM1						
Общая энергия, ккал/моль	-67772,5	-82565,2	-75164,8	-60607,3	-75395,13	-68006,99
Энергия связыв., ккал/моль	-3433,27	-3646,81	-3535,98	-2891,53	-3100,19	-3001,63
Теплота обр., ккал/моль	-32,94	-127,37	-76,11	-41,4	-130,9	-91,94
Ab initio						
Общая энергия, ккал/моль	-471104,9	-563733,5	-517448,2	-422666,6	-515310,5	-469032,3
Кин. энергия, ккал/моль	466534,0	558457,9	512436,3	418791,7	510644,2	464707,6
НОМО, эВ	-5,585	-6,441	-5,494	-6,110	-6,563	-6,186



LUMO, эВ	6,581	6,122	7,036	6,266	5,487	7,155
$\Delta E$ , эВ	12,166	12,563	12,530	12,376	12,050	13,341
Самый низкий энерг. ур., эВ	-550,7	-552,6	-552,0	-552,205	-552,756	-552,692
Самый высокий энерг. ур., эВ	31,86	30,43	31,07	31,42	30,543	31,248
Дипольный момент, Д	4,76	4,603	4,349	3,320	4,766	2,244

В работах Эркоса и соавторов теоретически исследованы структурные и электронные свойства мелатонина и его шести изомеров [10]. Наши расчеты молекулярных свойств молекул мелатонина и цикло-3-гидроксиимелатонина согласуются с данными Эркоса и соавторов [10]. Мелатонин является высоко полярной молекулой, следовательно, он легко взаимодействует с молекулами своего окружения. Эркос и соавторы предположили, что отрицательный избыточный заряд на индольном кольце молекулы мелатонина способствует взаимодействию с радикалами [10]. Согласно нашим расчетам по методу *ab initio*, суммарный отрицательный заряд на гексагональном и пентагональном кольцах триптофана выше соответствующих зарядов в молекуле мелатонина (таблица 1). Мы предполагаем, что плотность заряда, мерой которой является дипольный момент молекулы, а не избыточный заряд, обуславливает сильные радикал-скэвенджерные свойства молекулы мелатонина. Из расчетов по методу AM1 следует, что молекула АФМК имеет самую высокую энергию связывания и теплоту образования по сравнению с молекулой цикло-3-гидроксиимелатонина (таблица 1) или по сравнению с другими продуктами окисления молекулы, которые были рассчитаны Эркосом и соавторами [10], или по сравнению с молекулой триптофана (таблица 1). Из наших данных следует, что АФМК является самым стабильным продуктом среди всех рассмотренных продуктов окисления мелатонина (таблица 1). В то же время следует отметить, что разница между теплотой образования молекулы мелатонина и продуктов его окисления близка к разнице между теплотой образования молекулы триптофана и продуктов его окисления (таблица 1). Следовательно, с термодинамической точки зрения окисление мелатонина не является предпочтительным по сравнению с окислением триптофана. Избыточный положительный заряд на  $C_2$  атоме (+0,042 е) пентагонального кольца молекулы мелатонина делает этот атом возможной точкой нуклеофильной атаки или атомом, от которого может отщеп-

иться водород. Однако не только избыток заряда на атоме, но и термодинамическая стабильность образовавшегося интермедиата играют важную роль в образовании соответствующего продукта реакции.

#### Заключение

Таким образом, мы показали, что мелатонин в отличие от триптофана является потенциальным липидным антиоксидантом и эффективным скэвенджером алкоксильных и пероксильных радикалов. Мы предположили, что высокая радикал-скэвенджерная способность мелатонина может быть обусловлена высокими значениями площади поверхности и дипольного момента молекулы, который отражает плотность заряда молекулы. С термодинамической точки зрения, согласно нашим расчетам  $N^1$ -ацетил- $N^2$ -формил-5-метоксикинурамин (АФМК) является самым стабильным продуктом окисления мелатонина.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology / R. J. Reiter [et al.] // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 60(25). — P. 2255-2271.
2. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger/ D. X. Tan [et al.] // *Endocrine J.* — 1993. — Vol. 1. — P. 57-60.
3. Hypochlorous acid-induced oxidative stress in Chinese hamster B14 cells: viability, DNA and protein damage and the protective action of melatonin/ I. B. Zavadnik [et al.] // *Mut Res.* — 2004. — Vol. 559. — P. 39-48.
4. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes/ J. T. Dodge [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1963. — Vol. 100. — P. 119-130.
5. Comparison of human red cell lysis by hypochlorous and hypobromous acids: insights into the mechanism of lysis / M. C. M. Vissers [et al.] // *Biochem. J.* — 1998. — Vol. 330. — P. 131-138.
6. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide/ J. Stocks, T. Dormandy // *Brit. J. Haematol.* — 1971. — Vol. 20. — P. 95-111.
7. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances / R. Hardeland [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1993. — Vol. 17. — P. 347-357.
8. Turjanski A.G., Reactions of melatonin and related indoles with free radicals: a computational study / A. G. Turjanski [et al.] // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41. — P. 3684-3689.
9. Stasica, P. Hydroxyl radical reaction with melatonin molecule: a computational study / P. Stasica, P. Paneth, J. Rosiak // *J. Pineal Res.* — 2000. — Vol. 29. — P. 125-127.
10. Erkoç, S. Theoretical investigation of melatonin and its hydroxy isomers / S. Erkoç, F. Erkoç, N. Keskin // *J. Mol. Struct.* — 2002. — Vol. 587. — P. 73-79.

Поступила 01.03.2011

УДК [616.33-006.6+616-006.4]-06(476.2)(476.5)

**СРАВНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА,  
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ С РАЗЛИЧНОЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ**

А. Ю. Крылов, В. Б. Масыкин, А. П. Богданович, С. Н. Никонович, Э. А. Надыров

**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель**

Проведен сравнительный анализ заболеваемости первично-множественными злокачественными образованиями у 749 пациентов с раком желудка из Витебской и 712 из Гомельской областей Республики Беларусь, выявленных в 1991–2007 гг. Установлено, что динамика заболеваемости ПМЗО у больных раком желудка, проживающих в регионах с различной экологической нагрузкой, в целом была примерно одинакова и характеризовалась монотонным ростом. При этом наблюдающиеся в отдельные годы различия в показателях заболеваемости наиболее вероятно отражали возрастную-половые особенности населения в изучаемых регионах.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, рак желудка, заболеваемость, Витебская и Гомельская области.

**COMPARISON OF INCIDENCE OF INITIALLY MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS  
IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER RESIDING IN REGIONS  
WITH DIFFERENT ECOLOGICAL SITUATION**

A. Yu. Krylov, V. B. Masyakin, A. P. Bogdanovich, S. N. Nikonovich, E. A. Nadyrov

**Belarus Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk  
Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

The comparative analysis of incidence of initially multiple malignant neoplasms in 749 patients with stomach cancer from Vitebsk region and 712 patients from Gomel region of the Republic of Belarus detected within 1991–2007 was performed. It was found out that the dynamics of incidence of initially multiple malignant neoplasms in patients with stomach cancer residing in regions with different ecological situation in the whole was approximately the same and was characterized by monotonous growth. At the same time, the observed in the separate years differences in the incidence indicators most probably reflected age-gender peculiarities of population in the studied regions.

**Key words:** initially multiple malignant neoplasms, stomach cancer, incidence, Vitebsk and Gomel regions.

**Введение**

Сравнительный анализ онкологической заболеваемости с учетом морфологии опухоли в регионах с различной экологической нагрузкой является одним из подходов к оценке действия неблагоприятных экологических факторов [1–4]. При анализе влияния хронического низкодозового воздействия представляет интерес сравнительное изучение заболевания раком желудка (РЖ), т. к. на загрязненных территориях имеет место поступление радионуклидов в организм человека с продуктами питания.

В сравнительных исследованиях заболеваемости, возрастной и половой структуры, соотношения гистологических типов рака желудка в регионах, в различной степени пострадавших от аварии на ЧАЭС (Гомельская область), и «условно чистых» территориях (Витебская область) не установлено существенных различий. В обеих областях, как и во многих странах, наблюдается тенденция к снижению заболеваемости РЖ как у мужчин, так и у женщин [5, 6]. В то же время в ряде исследований последних лет отмечается, что во всем мире происходит увеличение количества случаев первично-множественных злока-

чественных новообразований (ПМЗН), в том числе ассоциированных с РЖ [7, 8]. Учитывая вышеизложенное, является целесообразным проведение сравнительного анализа заболеваемости ПМЗО ассоциированных с РЖ в этих регионах.

**Цель**

Сравнительный анализ динамики заболеваемости ПМЗО у больных РЖ, проживающих в Гомельской и Витебской областях Республики Беларусь.

**Материалы и методы исследования**

Сравнительный анализ заболеваемости ПМЗО проведен с использованием данных республиканского канцер-регистра, в частности, данных 749 пациентов с РЖ из Витебской и 712 — из Гомельской области за 1991–2007 гг. С целью уточнения диагнозов проводился частичный пересмотр микропрепаратов.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. (в ‰) населения (Р) рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{R}{N} \times 100000,$$

где  $R$  — число новых случаев заболевания в  $i$  году наблюдения;  $N$  — число человеко-лет в  $i$  году наблюдения.

Были рассчитаны отношения рассчитанных показателей — Rate Ratio (RR) для Гомельской и Витебской областей и их доверительные интервалы. RR рассчитывался как отношение интенсивного показателя заболеваемости по Гомельской области к аналогичному показателю по Витебской области за каждый год анализируемого периода. Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались по стандартной формуле (Wald) для переменных, подчиняющихся закону редких событий (распределение Пуассона) [9].

Оценка различий доли числа заболевших ПМЗН в отдельные годы наблюдения общего числа выявленных заболеваний проведена с использованием непараметрического критерия

Таблица 1 — Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО без указания первичности РЖ и их соотношения (RR)

Год наблюдения	Интенсивный показатель		RR	95 % ДИ	
	Витебская область	Гомельская область		нижняя граница	верхняя граница
1991	1,54	1,29	0,84	0,46	1,52
1992	0,91	1,06	1,16	0,57	2,40
1993	1,31	1,88	1,44	0,81	2,55
1994	2,28	1,44	0,63	0,37	1,08
1995	2,50	2,20	0,88	0,55	1,40
1996	2,87	1,95	0,68	0,43	1,08
1997	1,90	1,83	0,96	0,57	1,63
1998	2,84	2,60	0,92	0,59	1,42
1999	2,92	2,29	0,78	0,50	1,23
2000	3,07	3,05	0,99	0,66	1,51
2001	3,60	3,84	1,07	0,73	1,56
2002	4,15	3,60	0,87	0,60	1,26
2003	3,90	2,77	0,71	0,47	1,07
2004	5,45	3,06	0,56	0,39	0,81
2005	4,51	3,68	0,82	0,57	1,18
2006	5,48	5,66	1,03	0,75	1,42
2007	5,92	4,13	0,70	0,50	0,98
Итого	3,19	2,69	0,84	0,76	0,94

В Гомельской области интенсивный показатель в 1991 г. составил 1,29 ‰, в 1992 г. показатель снизился до 1,06 ‰, в дальнейшем отмечался постоянный рост заболеваемости с максимальным значением в 2006 г. (5,66 ‰). RR для ПМЗО по всем годам наблюдения в Гомельской области не превышал 1 и составил 0,84 (ДИ 0,76÷0,94). В то же время в отдельные годы наблюдений RR превышал единицу (1992, 1993, 2001, 2006 гг.), однако нижние границы ДИ были меньше 1.

Статистически значимые различия долей числа заболевших ПМЗН у больных РЖ (без уточнения первичности) отмечались только в 2004 г., когда в Витебской области в сравнении с Гомельской было зарегистрировано большее количество случаев заболевания ( $p=0,027$ ). В

$\chi^2$ . При статистической обработке данных использовался пакет прикладных статистических программ «Statistica», 6.0 [10].

#### Результаты и обсуждение

Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО в сравниваемых регионах без указания первичности РЖ, их соотношения представлены в таблице 1.

При сравнительном анализе выявления ПМЗО отмечался их рост в изучаемых регионах в период 2004–2007 гг. Так, в Витебской области интенсивный показатель в 1991 г. составил 1,54 ‰, в 1992 г. показатель снизился до 0,91 ‰, в дальнейшем отмечался постоянный рост заболеваемости с максимальными значениями в 2004, 2006 и 2007 гг. (5,45, 5,48 и 5,92 ‰ соответственно).

то же время в 2004 г. заболеваемость РЖ в Витебской и Гомельской областях была приблизительно одинаковой как у мужчин (36,3 и 36,8 ‰ соответственно), так и у женщин (14,8 и 16,0 ‰ соответственно) [5].

Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО в сравниваемых регионах при РЖ в качестве первой опухоли и соотношения представлены в таблице 2.

При ПМЗО, когда первой опухолью являлся РЖ, в Витебской области был выявлен 281 случай заболевания. Изучение динамики грубого интенсивного показателя показало его постепенный рост. Минимальные значения в Витебской области наблюдались в 1991–1992 гг. (0,21 и 0,28 ‰ соответственно), максимальные — в 2004 и 2006 гг. (2,50 и 2,39 ‰ соответственно).

Таблица 2 — Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО при РЖ в качестве первой опухоли и соотношения заболеваемости

Год наблюдения	Грубый интенсивный показатель		RR	95 % ДИ	
	Витебская область	Гомельская область		нижняя граница	верхняя граница
1991	0,21	0,25	1,19	0,27	5,32
1992	0,28	0,37	1,32	0,37	4,68
1993	0,48	0,88	1,83	0,74	4,54
1994	1,04	0,44	0,42	0,17	1,04
1995	1,04	0,63	0,61	0,27	1,35
1996	0,91	0,76	0,84	0,38	1,83
1997	0,42	1,01	2,40	0,94	6,15
1998	0,92	0,82	0,89	0,41	1,92
1999	1,36	1,02	0,75	0,39	1,46
2000	1,31	1,49	1,14	0,61	2,11
2001	1,32	1,95	1,48	0,82	2,65
2002	1,71	1,90	1,11	0,64	1,92
2003	1,57	1,39	0,89	0,48	1,62
2004	2,50	0,86	0,34	0,18	0,65
2005	1,15	1,81	1,57	0,83	2,96
2006	2,39	1,95	0,82	0,49	1,35
2007	2,10	1,90	0,90	0,53	1,54
Итого	1,20	1,13	0,94	0,80	1,11

В Гомельской области за изучаемый период было выявлено 298 случаев заболевания. При этом минимальные показатели определялись также, как и в Витебской области в 1991–1992 гг. (0,25 и 0,37 ‰ соответственно), а максимальные значения — в 2001, 2002 гг. (1,95 и 1,90 ‰ соответственно) и в 2005–2007 гг. (1,81, 1,95 и 1,90 ‰ соответственно).

Риск возникновения ПМЗО при РЖ в качестве первой опухоли по всем годам наблюдения в Гомельской области не превышал 1 и составил 0,94 (ДИ 0,80÷1,11). В то же время в отдельные годы наблюдения SIR превышал единицу (1991, 1992, 1993, 1997, 2000, 2001,

2002, 2005 гг.), однако нижние границы ДИ были меньше 1.

При сравнительном анализе долей числа заболевших ПМЗН у пациентов, страдавших РЖ, где он регистрировался как первая опухоль, показано, что в 2004 г. частота встречаемости в Витебской области была значимо выше ( $p = 0,01$ ) в сравнении с аналогичным показателем в Гомельской области. При этом интенсивный показатель составил 2,50 и 0,86 ‰ соответственно.

Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО в сравниваемых регионах при РЖ в качестве второй опухоли и соотношения заболеваемости представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика интенсивных показателей заболеваемости ПМЗО при РЖ в качестве второй опухоли и соотношения заболеваемости

Год наблюдения	Грубый интенсивный показатель		RR	95 % ДИ	
	Витебская область	Гомельская область		нижняя граница	верхняя граница
1991	1,33	1,05	0,79	0,41	1,5
1992	0,63	0,69	1,10	0,45	2,64
1993	0,83	1,00	1,20	0,57	2,55
1994	1,24	1,00	0,81	0,41	1,58
1995	1,46	1,57	1,08	0,60	1,92
1996	1,96	1,20	0,61	0,34	1,10
1997	1,48	0,82	0,55	0,28	1,11
1998	1,91	1,78	0,93	0,55	1,58
1999	1,57	1,27	0,81	0,44	1,48
2000	1,75	1,56	0,89	0,51	1,57
2001	2,28	1,89	0,83	0,50	1,38
2002	2,45	1,70	0,69	0,42	1,16
2003	2,32	1,39	0,60	0,34	1,04
2004	2,95	2,19	0,74	0,47	1,18
2005	3,37	1,87	0,55	0,35	0,89
2006	3,09	3,70	1,20	0,80	1,80
2007	3,82	2,24	0,59	0,38	0,91
Итого	1,99	1,57	0,79	0,69	0,90

В Витебской области было выявлено 468 случаев ПМЗО, где РЖ являлся второй опухолью. Минимальные значения в Витебской области наблюдались в 1992–1993 гг. (0,63 и 0,83 ‰ соот-

ветственно), максимальные — в 2005 и 2007 гг. (3,37 и 3,82 ‰ соответственно).

В Гомельской области было зарегистрировано 414 случаев заболевания. При этом мини-

мальные показатели определялись также, как и в Витебской области в 1991–1992 гг. (0,69 и 1,0 ‰ соответственно), а максимальные значения — в 2006–2007 гг. (3,70 и 2,24 ‰ соответственно).

Риск ПМЗО при РЖ в качестве второй опухоли по всем годам наблюдения в Гомельской области не превышал 1 и составил 0,79 (ДИ 0,69÷0,90). В то же время в отдельные годы наблюдений SIR превышал единицу (1992, 1993, 1995, 2006 гг.), однако нижние границы ДИ были меньше 1.

При сравнительном анализе долей числа заболевших ПМЗН у пациентов, страдавших РЖ, где он выявлялся в качестве второй опухоли, показано, что в 2006 г. данные показатели по Гомельской области были значимо выше ( $p = 0,023$ ) в сравнении с Витебской областью.

#### **Заключение**

Таким образом, проведенное исследование показало, что динамика заболеваемости ПМЗО у больных раком желудка, проживающих в регионах с различной экологической нагрузкой, в целом была примерно одинакова и характеризовалась монотонным ростом. При этом отмечаемые в отдельные годы наблюдения различия в показателях заболеваемости наиболее

вероятно отражали возрастно-половые особенности населения в изучаемых регионах.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Басинский, В. А. Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы у жителей Гродненской области / В. А. Басинский. — Гродно, 2002. — 184 с.
2. Lauren, P. A. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas / P. A. Lauren, T. J. Nevalainen // *Cancer*. — 1994. — Vol. 73, № 5. — P. 1533.
3. Крылов, Ю. В. Морфоэпидемиология рака и полипов желудка в регионах Республики Беларусь с различным уровнем радиоактивного загрязнения / Ю. В. Крылов, М. Н. Медведев, С. В. Жаворонок // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2005. — № 3. — С. 27–34.
4. Study of stomach cancer in atomic bomb survivors Report 1. Histological findings and prognosis / C. Ito [et al.] // *J. Radiat. Res.* — 1989. — Vol. 30, № 2. — P. 164–175.
5. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Минск: Зорны верасень, 2006. — 207 с.
6. Сравнительный анализ заболеваний, выявленных при фиброгастродуоденоскопии в Бешенковичском и Буда-Кошелевском районах Республики Беларусь / Ю. В. Крылов [и др.] // *Здравоохранение*. — 2001. — № 1. — С. 19–21.
7. Чиссов, В. Н. Первично-множественные злокачественные опухоли / В. Н. Чиссов, А. Х. Трахтенберг. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.
8. Kaibara, N. Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than stomach / N. Kaibara, M. Maeta, M. Jkegushi // *Surg. Today*. — 1993. — Vol. 23, № 2. — P. 186–189.
9. Kenneth, J. R. *Modern Epidemiology* / J. R. Kenneth, S. Greenland // Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins. — 1998. — 673 p.
10. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.

Поступила 28.02.2011

УДК 616.89-088.441.13-08-036.82

### **СОЦИАЛЬНЫЕ РЕЦИДИВООПАСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ НА ЭТАПЕ СТАНОВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ**

**И. М. Сквиря**

**Гомельский государственный медицинский университет**

Представлены данные о проявлении социальных рецидивоопасных клинических ситуаций у лиц с алкогольной зависимостью в первые 6 месяцев формирования терапевтической ремиссии (шифр по МКБ-10 F10.200). На основе полученных данных сформулированы рекомендации, направленные на раннюю диагностику и адресную противорецидивную терапию пациентов с алкогольной зависимостью в процессе лечения и реабилитации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические ситуации, лечение.

### **SOCIAL RELAPSE-DANGEROUS CLINICAL SITUATIONS IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION IN EARLY THERAPEUTIC REMISSION**

**I. M. Skvira**

**Gomel State Medical University**

The data on the manifestation of social relapse-dangerous clinical situations in patients with alcohol addiction in the period of the first 6 months of therapeutic remission have been presented (code ICD-10 F10.200). Based on these data, the recommendations aimed at early diagnosis and targeted preventive therapy of patients with alcohol addiction in the treatment and rehabilitation have been formulated.

Key words: alcohol addiction, remission, relapse-dangerous clinical situations, treatment.

### **Введение**

Проблема лечения алкоголизма чрезвычайно актуальна в связи с масштабами распространения, утяжелением клинических параметров этого заболевания, величиной экономических, демографических и нравственных потерь [1, 2].

В то же время эффективность лечения пациентов с алкогольной зависимостью не вполне удовлетворяет, особенно из-за ранних срывов и рецидивов, которые являются психогенией для семьи пациента, проблемой для производственных отношений и разочарованием для врачей.

Особенно трудными в становлении ремиссии считаются первые месяцы воздержания от употребления алкоголя. В этот период больные испытывают неуверенность, психическое напряжение, нередко — влечение к алкоголю; жалуются на скуку, неустойчивое настроение, пустоту; у них появляется аффективная патология [3, 4]. У многих из них возникают транзиторные или затяжные тревожно-депрессивные состояния: «депрессия у детоксифицированных пациентов» — по терминологии ряда зарубежных специалистов [5].

Алкогользависимый пациент на ранних стадиях ремиссии не готов к лишению алкоголя и радикальному отказу от привычного, сложившегося за многие годы, приемлемого для него алкогольного стереотипа, что нередко проявляется страхом перед трезвостью, депрессией с разнообразной клинической симптоматикой [6].

Многие авторы обращают внимание на то, что в начале становления ремиссии воздержание от употребления алкоголя зависит не только от клинических, но и от социальных факторов. Реадаптация к трезвому образу жизни требует перестройки ранее сложившихся отношений в семье, трудовом коллективе, в общении с друзьями. Возникают проблемы «свободного времени», отказа от общения с пьющей компанией и создания нового круга общения, утверждения себя в качестве человека, ведущего трезвую жизнь. В это время среди рецидивоопасных ситуаций выделяют встречи с приятелями, праздники, застолье, ссоры в семье, которые в силу особого восприятия больными нередко становились пусковым звеном возобновления пьянства [7, 8, 9].

Ранее эти состояния нами были рубрифицированы и определены как рецидивоопасные клинические ситуации (РОКС) [10]. Остаются неизученными частота встречаемости, степень выраженности социальных РОКС у пациентов с алкогольной зависимостью при различных типах ремиссии, их взаимосвязь с качеством ремиссии и значение для прогноза и терапии.

### **Цель**

Разработка способов ранней диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода у лиц с алкогольной зависимостью.

### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». После трех этапов лечения, согласно принятым в наркологии стандартам [11], на этапе становления ремиссии (до 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя), обследовано 265 мужчин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов  $39,2 \pm 7,2$ ) с алкогольной зависимостью (шифр F 10.200-202 согласно критериям МКБ-10) [12]. В исследование не включались лица, злоупотребляющие алкоголем без синдрома зависимости, больные с другими психическими и поведенческими расстройствами. С учетом принципов клинической типификации ремиссии, принятых в современной наркологии [13], все исследованные пациенты были разделены на три репрезентативные по возрасту и другим социально-демографическим параметрам группы.

Первая группа ПАЗ состояла из 69 человек в состоянии компенсированной ремиссии, без клинически выраженных рецидивоопасных состояний. Вторая группа из 40 пациентов находилась в состоянии субкомпенсированной ремиссии с РОКС (обратившиеся для противорецидивного лечения). Пациенты первых двух групп достигли полной ремиссии (более 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя, шифр по МКБ-10 F 10.202). В третью группу (156 пациентов) были включены пациенты с рецидивом алкоголизма на этапе становления ремиссии (декомпенсированная ремиссия).

В ходе выполнения работы применены клиничко-психопатологический, клиничко-динамический и экспериментально-психологический методы. С целью объективизации и возможности сравнения клинического состояния ПАЗ в ремиссии был использован разработанный нами опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций» [10]. Статистическая обработка данных (в частности, дисперсионный анализ, вычисление средних значений  $M$ , стандартного отклонения, достоверности отличия по критерию Стьюдента и критерию согласия  $\chi^2$ ) проводилась с помощью компьютерной программы Excel [14].

### **Результаты и их обсуждение**

Частота встречаемости (в порядке убывания в первой группе) социальных РОКС у пациентов трех групп представлена в таблице 1.

На этапе становления ремиссии для пациентов с алкогольной зависимостью весьма характерны социальные РОКС, по большинству исследованных параметров наблюдающиеся

более чем в 50 % случаев. Только такая ситуация, как «знакомые убеждали выпить» оказалась примерно одинаковой ( $p > 0,05$ ) (чуть больше 66 % случаев) во всех трех группах, по остальным параметрам обнаружилось межгрупповые отличия (таблица 1).

В сравнении с первой группой во второй чаще ( $p < 0,05$ ) встречались: «бывал в пьющих компаниях», а реже ( $p < 0,05$ ) — «плохая поддержка друзей», «плохая поддержка знакомых», «плохая поддержка на работе» и «праздники мешали трезвости».

Реже ( $p < 0,05$ ) во второй группе в сравнении с третьей наблюдались почти все изучаемые рецидивоопасные ситуации, кроме двух: «плохая поддержка друзей» и «знакомые убеждали выпить», наблюдавшиеся в этих группах с примерно одинаковой частотой (таблица 1,  $p > 0,05$ ).

В сравнении с первой группой в третьей значительно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались «нонкомплаенс», «бывал в пьющих компаниях», «плохая поддержка родных», «плохая поддержка пациентов», а реже ( $p < 0,05$ ) — «плохая поддержка друзей». Остальные РОКС в первой и третьей группах встречались примерно с одинаковой частотой (таблица 1,  $p > 0,05$ ).

Степень выраженности в баллах исследованных РОКС приведена в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, социальные факторы в целом значимо ( $p < 0,05$ ) меньше мешали трезвости пациентам второй группы ( $9,96 \pm 0,8$  баллов), чем пациентам первой ( $12,9 \pm 0,7$ ) группы ( $p < 0,05$ ) и особенно третьей ( $17,1 \pm 0,8$ ) группы ( $p = 0,0001$ ). Что касается отдельных социальных факторов, то пациенты второй группы значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем пациенты первой и третьей группы жаловались на негативное влияние массовых гуляний со спиртным и в сравнении с третьей группой — на отсутствие поддержки на работе и среди других пациентов ( $p < 0,05$ ). Пациенты третьей группы в сравнении с первой значимо хуже соблюдали терапевтические рекомендации ( $p < 0,0001$ ), больше пребывали в пьющих компаниях ( $p < 0,05$ ) и меньше жаловались на плохую поддержку друзей ( $p < 0,05$ ).

При дифференцированном анализе установлено, что только по некоторым психосоциальным РОКС имелись явные межгрупповые отличия. Это, прежде всего, «пребывание в компаниях пьющих» (рисунок 1).

Таблица 1 — Частота социальных рецидивоопасных клинических ситуаций у пациентов трех групп

Рецидивоопасные ситуации	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	n	%	n	%	n	%
1. Плохая поддержка друзей	23	100*	9	47,4	7	41,2***
2. Плохая поддержка знакомых	22	95,7*	13	68,4**	15	88,2
3. Плохая поддержка на работе	20	87,0*	9	47,4**	13	76,5
4. Плохая поддержка пациентов	18	78,3	14	73,7**	17	100***
5. Знакомые убеждали выпить	14	70,9	15	78,9	13	66,5
6. Праздники мешали трезвости	13	56,6*	3	15,8**	10	58,8
7. Реклама мешала трезвости	12	52,2	12	43,2**	6	64,7
8. Был в пьющих компаниях	10	43,4*	14	73,7**	16	94,1***
9. Нонкомплаенс	6	26,1	5	26,3**	17	100***
10. Плохая поддержка родных	5	21,7	3	15,8**	7	41,2***
Всего пациентов	23	100%	19	100%	17	100%

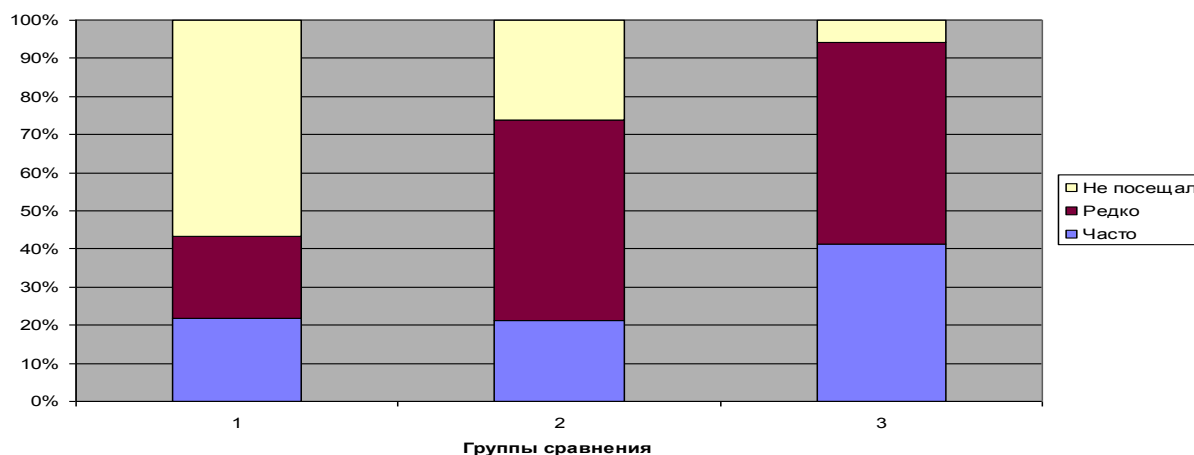
*Примечание.* Здесь и в следующих таблицах: \* различия между первой и второй группами достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\* различия между второй и третьей группами достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\*\* различия между третьей и первой группой достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 — Сравнительная характеристика средней выраженности социальных рецидивоопасных ситуаций у пациентов трех групп

Рецидивоопасные ситуации	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	M ± m	M ± m	M ± m
1. Плохая поддержка друзей	1,87 ± 0,2*	1,0 ± 0,12	1,1 ± 0,1***
2. Плохая поддержка знакомых	2,35 ± 0,14	1,79 ± 0,17	2,2 ± 0,2
3. Плохая поддержка на работе	1,86 ± 0,16	1,16 ± 0,13**	2,12 ± 0,21
4. Плохая поддержка пациентов	2,09 ± 0,15	1,79 ± 0,14**	2,76 ± 0,23
5. Знакомые убеждали выпить	1,05 ± 0,11	1,05 ± 0,17	1,41 ± 0,14
6. Праздники мешали трезвости	1,22 ± 0,1*	0,32 ± 0,13**	1,0 ± 0,1
7. Реклама мешала трезвости	0,91 ± 0,18	1,0 ± 0,23	1,35 ± 0,12
8. Бывал в пьющих компаниях	0,65 ± 0,07	0,95 ± 0,1**	1,47 ± 0,1***

9. Нонкомплайенс	0,57 ± 0,1	0,53 ± 0,1**	2,82 ± 0,2***
10. Плохая поддержка родных	0,3 ± 0,11	0,37 ± 0,12	0,88 ± 0,16
Сумма макросоциальных РОКС	12,9 ± 0,7*	9,96 ± 0,8**	17,1 ± 0,8***

Примечание. См. примечания к таблице 1.



**Рисунок 1 — Распределение по градации выраженности рецидивоопасной ситуации «пребывание в пьющих компаниях» у пациентов трех групп**

«Пребывание в компаниях пьющих» наблюдалось в третьей группе у 16 (94,1 %) из 17 пациентов против 10 (43,5 %) из 23 пациентов первой группы ( $p < 0,001$ ) и у 15 (73,7 %) из 19 пациентов третьей группы ( $p < 0,001$ ). Только 1 (5,9 %) из 17 пациентов третьей группы не посещал компании пьющих, что значительно меньше ( $p < 0,0001$ ), чем среди пациентов первой группы, где не посещали компании пьющих 10 (56,6 %) из 23 пациентов, и меньше ( $p < 0,001$ ), чем во второй группе, где не посещали компании пьющих 5 (26,3 %) из 19 пациентов. Часто посещали пьющие компании 7 (41,2 %) из 17 пациентов третьей группы, что значимо больше ( $p = 0,01$ ), чем среди пациентов второй и первой групп, где часто посещали компании пьющих 4 (21,1 %) из 19 и 5 (21,7 %) из 23 пациентов соответственно (рисунок 1).

Таким образом, у пациентов с алкогольной зависимостью этап становления терапевтической ремиссии характеризуется выраженными, наблюдающимися во многих сферах общественной жизни рецидивоопасными ситуациями. Большинство (от 50 до 100 %) пациентов жалуются на то, что окружение в целом в обществе, на работе, среди знакомых не понимает их, не поддерживает в трезвой жизни, даже мешает формированию нового образа жизни. Так действует реклама, общественные мероприятия (в частности, народные гулянья с обильным, демонстративным употреблением спиртного), на работе коллеги в своем большинстве не понимают пациентов, не одобряют их трезвое поведение, нередко склоняют их к употреблению спиртного, а то и совершают насильственный возврат болезни (тайно подливают спиртное). Особенно трудная для пациентов ситуация

складывается в ближайшем, значимом для них, окружении. Друзья их не понимают, осуждают, фактически обвиняют в измене дружбе, убеждают и внушают необходимость прервать лечение (объясняя, что «все пьют», а лечение сделает пациента неполноценным) и употребить спиртное. Сами пациенты, только расставшись с привычным для них алкогольным стереотипом, еще не имея нового для них трезвого опыта, с трудом адаптируются в такой обстановке.

В то же время, несмотря на большую значимость социальной обстановки при формировании ремиссии для всех пациентов с алкогольной зависимостью, в процессе исследования были установлены определенные межгрупповые отличия. Пациенты третьей группы (с рецидивом алкоголизма) задолго до первого употребления алкоголя (срыва) в сравнении с пациентами алкогольной зависимостью первой группы (в компенсированной ремиссии) значимо больше ( $p < 0,01$ ) жаловались на отрицательное влияние в плане поддержания трезвости внешних по отношению к их личности факторов: «работа», «знакомые», «пациенты», «родственники», «уговаривали выпить». При этом они меньше в сравнении с пациентами в компенсированной ремиссии жаловались на ситуации, связанные с употреблением спиртного.

#### **Заключение**

Большинство пациентов с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии оказываются в антитерапевтической социальной обстановке. При этом пациенты, настроенные на избавление от алкогольной зависимости и трезвость, отличаются личной ответственностью за свой выбор и стремятся преодолевать рецидивоопасные ситуации, используя собственные ресурсы, социальную поддержку,



наркологическую помощь. В то же время для пациентов с рецидивом алкоголизма задолго до срыва характерен своеобразный «психосоциальный портрет», проявляющийся в терпимости к социальным явлениям пьянства и недовольством близкими, работой, переключением ответственности на других («уговаривали», «не поддерживали» и т. д.). Такой статус пациентов с алкогольной зависимостью в ремиссии можно обозначить как «внешний локус контроля трезвости», являющийся своего рода «почвой», на которой под действием разрешающего фактора (стресс, отрицательные или положительные эмоции) происходил срыв и последующий рецидив алкоголизма.

### Выводы

1. В процессе терапии и реабилитации пациентов с алкогольной зависимостью необходимо проводить работу по созданию поддерживающей трезвеннической установки социальной обстановки и готовности пациентов к преодолению рецидивоопасных социальных ситуаций.

2. Выявление у пациентов с алкогольной зависимостью в период ремиссионного воздержания от употребления алкоголя признаков «внешнего локуса контроля трезвости» свидетельствует о готовности к срыву ремиссии и требует экстренного, комплексного (социотерапевтического, психотерапевтического, немедикаментозного, фармакологического) вмешательства для стабилизации ремиссии и предупреждения рецидива заболевания.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сосин, И. К. Наркология / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев. — Харьков: Кол-ум, 2005. — 800 с.

2. Лелевич, В. В. Оценка ситуации с распространением потребления психоактивных веществ в Беларуси / В. В. Лелевич // Вопросы наркологии. — 2009. — № 1. — С. 67–75.

3. Копытов, А. В. Аффективные нарушения при алкогольной зависимости / А. В. Копытов, И. А. Байкова // Актуальные вопросы психического здоровья: матер. науч.-практ. конф., 21 янв. 2005. — Гродно, 2005. — С. 74–76.

4. Neuropsychological functioning in detoxified alcoholics between 18 and 35 years of age / M. J. Eckardt [et al.] // Am. J. Psychiatry. — 1995. — Vol. 152 (1). — P. 53–59.

5. Сосин, И. К. Алкогольная депрессия: монография / И. К. Сосин, Д. В. Сайков. — Харьков: Коллегиум, 2004. — 336 с.

6. Гребенников, В. С. Опыт длительной поддерживающей терапии алкоголизма / В. С. Гребенников // Вопросы клиники, систематики, патогенеза и терапии алкоголизма: сб. науч. тр. — Вологда, 1972. — С. 430–442.

7. Relaps: strategies of prevention and prediction / C. Cummings [et al.] // In: Miller W. R. ed. The addictive behaviours. — Oxford, Pergamon, 1980. — P. 133–139.

8. Teichman, M. Relapse inoculation training for recovery alcoholics / M. Teichman // Alcohol Treat. Quart., 1986. — Vol. 3, № 4. — P. 133–139.

9. Сквир, И. М. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме / И. М. Сквир // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф. и 17-й итоговой сессии ГТМУ: в 4 т. / ред. колл. А. Н. Лызики [и др.]. — Гомель: ГТМУ, 2008. — Т. 3. — С. 190–193.

10. Приказ от 19 августа 2005 г. № 466 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь» / Под ред. Р. А. Евсегнеева. — Минск, 2005. — 196 с.

11. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / сост. Дж. Э. Купер; под ред. Дж. Э. Купера / Пер. с англ. Д. Полтавца — К.: Сфера, 2000. — 464 с.

12. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.

13. Сквир, И. М. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме / И. М. Сквир // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей респ. науч.-практ. конф. и 17-й итоговой сессии ГТМУ: в 4 т. / ред. колл. А. Н. Лызики [и др.]. — Гомель: ГТМУ, 2008. — Т. 3. — С. 190–193.

14. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: 2001. — 408 с.

Поступила 01.03.2011

УДК 614.876:612.089:595.799

## МОНИТОРИНГ РАДИОНУКЛИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЧЕЛ В КАЧЕСТВЕ БИОИНДИКАТОРОВ

Лидия Аньелло, Никола Комодо

Региональное агентство Пьемонта по защите окружающей среды,  
Департамент государственной системы здравоохранения — Университет  
г. Флоренции, Италия

Пчела — превосходный живой индикатор наличия на определенной территории пестицидов, тяжелых металлов, полициклических ароматических углеводородов и радионуклидов.

В Италии в период после Чернобыльской катастрофы были проведены исследования, доказавшие, что мед является надежным индикатором радиоактивного загрязнения. Анализ на основе гамма-спектрофотометрии с использованием многоканального анализатора с кристаллом из германия рекомендуется, в первую очередь, для дозиметрических замеров цезия ( $^{137}\text{Cs}$  +  $^{134}\text{Cs}$ ), изотопа ртути-197 и изотопов свинца-210, 212, 214.

Пчелы и пчелопродукты были внесены в качестве биоиндикаторов радиоактивного загрязнения окружающей среды в Перечень «Rassegna di Bioindicatori per la radioattività ambientale» (Обзор биоиндикаторов для отслеживания радиоактивности окружающей среды) AGF-T-RAP-99-13 от 31/12/09, составленный ANPA — Centro Tematico Nazionale Agenti Fisici (Национальный профильный центр физических агентов).

Ключевые слова: мониторинг окружающей среды, биоиндикаторы радиоактивной загрязненности, радионуклиды.

## RADIOACTIVE NUCLIDE MONITORING USING BEES AS BIOLOGICAL INDICATORS

Lidia Agnello, Nicola Comodo

Florence State University

Bees are an excellent animate indicator to detect pesticides, heavy metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and radionuclide on the given territory.

In Italy, in the period after the Chernobyl catastrophe the investigations were carried out to prove that honey was a sure indicator for radioactive contamination. The analysis based on the technique of gamma spectrophotometry using Multichannel Germanium crystal is particularly suitable for the detection and dosimetry of Cesium ( $^{137}\text{Cs} + ^{134}\text{Cs}$ ), Mercury isotope 197 and Lead isotopes-210, -212, -214.

Bees together with their products were included in the Enumeration «Rassegna di Bioindicatori per la radioattività ambientale» (Review of Bioindicators to monitor environmental radioactivity) — AGF-T-RAP-99-13 of 31.12.2009 prepared by ANPA (National Center of Physical Agents) as bioindicators of environmental radioactivity.

**Key words:** environmental control, bioindicators of radioactive contamination, radioactive nuclides.

### Введение

Под биоиндикаторами понимаются растительные или животные организмы, обладающие более или менее выраженной реакцией на изменения в среде обитания.

Медоносные пчелы, принадлежащие к разряду перепончатокрылых, считаются превосходными индикаторами уровня загрязнения определенной территории, при этом показания считаются как «прямая информация» (например, в случае аномальной смертности) или же «косвенная информация», получаемая в результате анализа загрязняющих частиц, которые накапливаются на теле пчел и (или) же в вырабатываемых ими продуктах, таких как мед, воск, прополис и перга.

Накопление загрязняющих частиц на теле пчел и в продуктах, вырабатываемых ими, представляет собой, таким образом, синтез взаимодействия насекомого с окружающей средой: воздухом, водой, почвой и живыми организмами.

Пчелиное семейство насчитывает, в период своего максимального развития в среднем около 40 тыс. особей, из них около 10 тыс. — «рабочие пчелы», известные также под названием «добытчицы», в чьи обязанности входит многообразный облет территории и сбор нектара, пыльцы, медвяной росы и воды, которые подлежат переработке и укладке на хранение в улье. Подсчеты свидетельствуют о том, что рабочие пчелы обрабатывают в день пространство площадью приблизительно  $7 \text{ км}^2$ , при этом каждой из них удастся посетить до 1000 соцветий в день. Во время этой активной деятельности пчелы вступают в контакт с многочисленными веществами, распыленными в среде, транспортируя их помимо воли во внутреннее пространство улья [1]. Для утоления жажды и в целях терморегуляции улья пчелиное семейство нуждается в большом объеме воды, основными источниками которой выступают водные потоки, лужи, болота, омытые росой листья; и если в них присутствуют контаминанты, то они также попадают «в дом», а это означает, что они

могут стать объектом химического анализа. Загрязняющие частицы, распыленные в воздухе или отложившиеся в почве или на растительности, могут быть отделены от ворса тела пчелы или же аспирированы из трахеи. Пчел называют «подвижными датчиками, которые собирают информацию с земной поверхности, из воды и из растительного мира» [2]. На сегодняшний день они используются в мониторинге окружающей среды на пестициды, тяжелые металлы, радионуклиды, полициклические ароматические углеводороды, а также для мониторинга на присутствие бакетрии *Erwinia amylovora* (фитопатогенная бактерия, затрагивающая интересы агрономного хозяйства).

### Мониторинг радионуклидов

Ярослав Свобода (Jaroslav Svoboda) — сотрудник Научно-исследовательского института пчеловодства г. Либчице, расположенного неподалеку от Праги, в начале шестидесятых годов прошлого столетия выявил в сотрудничестве с коллегами повышенное содержание  $^{90}\text{Sr}$  (радиоактивный стронций) как в пчелах, так и в продуктах, которые они вырабатывают. Объяснение данного явления оказалось связанным с проведением ядерных испытаний, имевших место в то время.

В Италии в период до Чернобыльской катастрофы был выполнен мониторинг, направленный на поиск радиоизотопов в районе атомных станций Трино Верчеллезе (Trino Vercellese) и Каорсо (Caorso). Были произведены радиометрические замеры на пробах меда, воска, личинках и пчелах, однако следов радиоактивности обнаружено не было. После Чернобыльской катастрофы многочисленные замеры выявили их присутствие, что стало подтверждением того, что пчелы превосходно справляются с обнаружением радиоизотопов. В частности, в регионе Фриули-Венеция-Джулия было проведено исследование с целью выверки возможности использовать мед в качестве индикатора радиоактивного загрязнения по аналогии с отслеживанием обычного загрязнения.

На территории региона было выявлено порядка 50 населенных пунктов, осуществлен забор более 100 образцов меда, на которых был выполнен гамма-спектрометрический анализ в целях выявления радионуклидов, а также мелиссопалинология для определения типа пыльцы в меду. Результаты позволили определить весовую разницу в значении радионуклида  $^{137}\text{Cs}$  в образцах меда различного ботанического происхождения. Оседание в почву радиоактивных контаминантов не носило равномерного характера на территории региона, что было также подтверждено результатом анализа меда. Выявленные уровни загрязнения оказались исключительно низкими и не представляли опасности для населения. Присутствие радионуклидов  $^{134}\text{Cs}$  и  $^{137}\text{Cs}$  в меду продолжало наблюдаться также спустя несколько лет после катастрофы. Учитывая скорость измерений на гамма-спектрометре, легкость взятия проб для замеров и сами полученные результаты, мед стал рассматриваться как хороший индикатор радиоактивного загрязнения [3].

Пчелы и пчелопродукты были включены в качестве биоиндикаторов радиоактивности окружающей среды в перечень «Rassegna di Bioindicatori per la radioattività ambientale» (Перечень биоиндикаторов для отслеживания радиоактивности окружающей среды) — AGF-T-RAP-99-13 от 31/12/09, составленный ANPA — Centro Tematico Nazionale Agenti Fisici (Национальный профильный центр физических агентов) [4].

#### Методика

##### *Установка станций мониторинга*

Прежде всего, необходимо провести предварительное изучение территории с целью выявления категорий вегетативной системы и создания сети обнаружения, при этом необходимо исходить из расчета, что отдельная станция осуществляет контроль на территории площадью порядка 7 км<sup>2</sup>. Для каждой станции необходимо установить по крайней мере два улья, оборудованных системой воздухоподогревания и освещения с оптимальными характеристиками, направленными на поддержание максимальной активности пчел по сбору меда.

##### *Контроль ульев*

Ульи должны проходить периодический контроль, чтобы оценить санитарное состояние пчел. Задействованные семьи должны быть однородными с точки зрения «силы»; оценка последней производится посредством проверки соотношения кладка/взрослые особи (метод подсчета сотов с расплодом — Accorti, 1985).

##### *Забор меда*

Периодический забор меда осуществляется с частотой, установленной исходя из задач исследования: вырезается фрагмент сот на предварительно помеченных рамках.

Маркирование рамок обязательно, поскольку позволяет избежать наслаивания медоносного слоя, выработанного пчелами, во времени.

##### *Ботаническая характеристика меда*

Анализ медовой матрицы проводится с применением аналитического метода мелиссопалинологии, необходимого для выявления реального цветочного происхождения. Выявление ботанического происхождения позволяет в случае позитивных результатов радиометрических замеров сделать выводы о путях загрязнения. Зная классы репрезентативности различных видов цветочной пыльцы, можно выявить загрязненный источник (цветок/растение, мед, пыльца и медвяная роса). Мелиссопалинология — это раздел палинологии, изучающий ботаническое происхождение меда посредством анализа содержания в нем пыльцы. В качестве рутинного метода используется методика, разработанная Loveaux et al. (1970), наряду с рекомендуемым методом Ricciardelli D'Albore и Persano Oddo (1978), который может быть описан следующим образом: проба меда весом 10 г помещается в пробирку, добавляется дистиллированная вода в объеме 20 мл, подогретая до температуры 40 °С. Содержимое пробирки подвергается центрифугированию в течение 5 минут при скорости 2500 об./мин, после чего декантируется. Осадок собирается при помощи пипетки Пастера, размещается на предметном стекле и высушивается при температуре 40 °С. Затем нанести каплю глицерина и закрыть мазок покровным стеклом. Микроскопический анализ препарата проводится на основе сопоставления с референциальными образцами пыльцы. Он позволяет выявить размеры цветков того растения, которое стало участником процесса формирования меда, при этом физическое присутствие гифы или грибных спор позволяет сделать вывод о частоте медвяной росы для данного образца меда.

##### *Выявление радионуклидов*

Проба меда забирается в емкости Маринелли в объеме не менее 100 г, затем осуществляется анализ на основе метода гамма-спектрометрии с использованием многоканального анализатора с кристаллом из германия, которым оснащены Центры санитарной физики. Данный анализ позволяет незамедлительно получить информацию о наличии различных радионуклидов. Показания прибора поливалентны и коррелируют со списком радиоизотопов, предварительно подготовленным лаборантом.

Данный тип анализа рекомендуется, прежде всего, для дозиметрического замера цезия ( $^{137}\text{Cs}$  +  $^{134}\text{Cs}$ ), изотопа ртути-197 и изотопов свинца-210, 212, 214.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Honey bees and bee products as monitors of the environmental contamination / C. Pomini[et al.] // *Apiacta*. — 2003. — Vol. 38. — P. 63–70.

2. *Porrini, C.* Les origines de l'utilisation de l'abeille comme indicateur biologique / *C. Porrini* // *Bull. Tec. Apic.* — 2008. — Vol. 35, № 4. — P. 162–164.

3. *Celli, G.* L'ape, un efficace bioindicatore dei pesticidi / *G. Celli, C. Porrini* // *Le Scienze.* — 1991. — Vol. 274, № 7. — P. 42–54.

4. *Ghini, S.* Università di Bologna Istituto di Chimica / *S. Ghini* // Il ruolo dell'ape nel monitoraggio ambientale. — 2008.

5. *Porrini, C.* Le api come bioindicatori dell'inquinamento ambientale / *C. Porrini.* — <http://www.entom.unibo.it>, 2000.

6. Il miele come indicatore della contaminazione radioattiva / *C. Giovani* // *Apicoltura.* — 1991. — Vol. 7. — P. 137–149.

7. *Pinzauti, Felicioli* — Sez. entomologia Agraria Università di Pisa, Metodologia impiegata nei programmi di monitoraggio dei radionuclidi e dei metalli pesanti con alveari — atti del Workshop «Biomonitoraggio della qualità dell'aria sul territorio nazionale». — Roma, 1998.

8. ANPA — Centro Tematico Nazionale Agenti Fisici, «Rassegna di Bioindicatori per la radioattività ambientale» // *AGF-T-RAP-99.* — 2009.

Поступила 01.03.2011

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.317-006:615.849.1

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ

**С. А. Иванов, Д. В. Окунцев, О. В. Иванова**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Целью исследования было изучение противоопухолевой и косметической эффективности различных методов лучевого лечения первичного нематастатического рака губы.

Проанализированы результаты лучевого лечения 355 больных раком губы стадий T1-4N0M0. Использовались методы близкофокусной рентгенотерапии и контактной терапии. Выполнено сравнение частоты прогрессирования опухоли и выраженность лучевых повреждений. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий в частоте прогрессирования опухоли и менее выраженном повреждении здоровых тканей при контактной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак губы, лучевая терапия, лучевое повреждение.

### RESULTS OF RADIOTHERAPY OF PRIMARY NON-METASTATIC CANCER OF LOWER LIP

**S. A. Ivanov, D. V. Okuntsev, O. V. Ivanova**

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary**

The aim of the research was to study antineoplastic and cosmetic efficacy of various radiotherapy methods to treat for primary non-metastatic cancer of lip.

The results of the radiotherapy of 355 patients with T1-4N0M0 cancer of lower lip were analyzed. The methods of close-focus X-ray therapy and contact radiotherapy were used. The rate of the tumor progression and evidence of radiolesions were compared. The received data testify to the fact that there is no any difference in the tumor progression rate after using different methods of radiotherapy. The radiolesions were less marked after the contact radiotherapy.

Key words: lip cancer, radiotherapy, radiolesion.

#### **Введение**

Рак губы — самая частая злокачественная опухоль челюстно-лицевой области [2, 5, 7]. В общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями в Беларуси рак губы составляет около 1 % [1] и в последние годы находится в пределах 2,1-3,1 случая на 100 тыс. населения, соотношение заболевших мужчин и женщин — 4–5:1 [1]. В 98 % случаев опухоль локализуется на нижней губе [1–7]. У большинства пациентов новообразования выявляются на стадии T1-2N0M0 [2, 3, 5, 6]. Метастазы в регионарных лимфатических узлах до начала лечения выявляются у 5–10 % больных [1, 2, 4, 7]. Окультное метастазирование (рост метастазов после излечения пер-

вичной опухоли в интактных ранее лимфоузлах) наблюдается в 10–15 % случаев [4].

Основными методами лечения рака нижней губы (РНГ) являются лучевой и хирургический [1, 3–9]. Выбор способа определяется противоопухолевой эффективностью и качеством жизни пациентов после лечения [3, 5, 7]. Частота локальных рецидивов при лучевой терапии (ЛТ) РНГ, по сведениям разных авторов, составляет 3–7 % при I стадии заболевания, 10–13 % — при II стадии [2, 4–9], что сопоставимо с хирургическим методом. Функциональные и косметические последствия лучевого и хирургического метода оцениваются по-разному [2–7, 9]. Обнаруживается следующая закономерность. В странах Европейского Сою-

за и США хирургический метод при I–II стадии РНГ считается более косметичным, чем лучевой [5–8]. Лишь при опухолях 2 стадии с поверхностной формой роста предпочтение отдается ЛТ [5, 7]. Большинство авторов на территории бывшего СССР высказывают точку зрения, что хирургическое лечение РНГ сопровождается выраженным косметическим дефектом [2–4]. Этот аргумент используется для обоснования выбора лучевого метода как более предпочтительного при I–II стадии РНГ.

Существует несколько способов радиотерапии рака губы. Лучевое лечение применяется в виде различных вариантов контактной ЛТ: фотонами низкой энергии (близкофокусная рентгенотерапия — БФРТ), контактная (КЛТ) или внутритканевая брахитерапия, сочетанное лечение [1, 2, 4, 7–9]. Лучевое воздействие на зоны регионарного метастазирования осуществляется методом дистанционной гамма-терапии. При отсутствии клинически и эндоскопически выявляемых метастазов, но высоком риске их развития проводится элективное (превентивное) облучение лимфоколлектора. Авторы приводят различные показания к элективной ЛТ [1, 2, 4, 7–9].

Облучение НГ сопровождается развитием острых лучевых реакций [2, 4, 6, 7, 9]. Их выраженность оценивается по клиническим проявлениям при помощи шкалы EORTC/RTOG (0–4 степень) [7]. У большинства пациентов развивается реакция 3–4 степени — сливной влажный эпидермит (рисунок 1). Длительность эпителизации дефекта покровных тканей обычно составляет 3–4 недели. Это время характеризуется утратой трудоспособности и снижением социальной активности пациента.



**Рисунок 1** — Сливной влажный эпидермит

Если изменения тканей, обусловленные ЛТ, сохраняются после 90 дней от начала облучения, они определяются как поздние лучевые повреждения (Late Effects, степень 0–4 по шкале EORTC/RTOG).

Атрофия тканей имеет в основе нарушение кровоснабжения вследствие лучевого эндартериита [1, 4]. Воспалительные изменения развиваются вследствие снижения специфической и неспецифической резистентности из-за трофи-

ческих расстройств. Наиболее частые причины таких осложнений — неудовлетворительная санация зубов, курение, ошибки планирования ЛТ. Меры по сокращению сроков купирования острой лучевой реакции и предупреждению отдаленных осложнений позволяют снизить затраты на лечение РНГ.

В тематической литературе не обнаружено данных, позволяющих сравнить противоопухолевую эффективность наиболее часто применяемых методов ЛТ РНГ и их влияние на здоровые ткани НГ. Исследование частоты локальных рецидивов РНГ при различных методах ЛТ позволяет сравнить их противоопухолевую эффективность. Изучение длительности острой лучевой реакции, частоты и степени поздних лучевых повреждений при различных методах ЛТ представляет интерес с точки зрения оценки их экономической, косметической и функциональной эффективности. Изучение частоты оккультного метастазирования при элективном облучении регионарных лимфоузлов не позволяет детализировать показания к назначению этого метода.

#### **Цель**

Изучить противоопухолевую и косметическую эффективность различных методов ЛТ при лечении первичного нематастатического РНГ.

#### **Задачи**

1. Сравнить частоту локальных рецидивов при различных методах ЛТ первичного нематастатического РНГ.
2. Сравнить степень и длительность острой лучевой реакции при различных методах ЛТ РНГ.
3. Сравнить частоту поздних лучевых повреждений при различных методах ЛТ первичного нематастатического РНГ.
4. Сравнить частоту оккультного метастазирования при элективном облучении регионарных лимфоузлов и без него у больных первичным нематастатическим РНГ.

#### **Материал**

В исследование включены больные первичным нематастатическим РНГ, которым в 1995–2005 гг. проводилось самостоятельное лучевое лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере (ГОКОД), а также элективное облучение регионарных лимфатических узлов одновременно или после излечения первичной опухоли. Не включены в исследование пациенты, которым проводилась адьювантная или неадьювантная лучевая терапия первичной опухоли губы, оперативные вмешательства на лимфоаппарате шеи до начала ЛТ.

Общее количество пациентов — 335. Средний возраст  $69,1 \pm 10,1$  лет, мужчин — 247, женщин — 88. Стадии: T1N0M0 — у 191, T2N0M0 — 112, T3N0M0 — 31, T4N0M0 — 1. У всех пациентов гистологически подтвержден

плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки.

**Методика проведения лучевой терапии.** Близкофокусная рентгенотерапия проводилась непрерывным курсом на аппарате «Рентген-ТА». Доза подводилась фракциями по 3–4 Гр 5 раз в неделю, общая доза составляла 69–72 Гр. Контактная лучевая терапия проводилась непрерывным курсом на аппарате «Микроселектрон-ТА». Доза подводилась фракциями по 3–4 Гр 5 раз в неделю, общая доза составляла 69–72 Гр. В планируемый объем облучения включались макроскопически определяемая опухоль и окружающие ткани на расстоянии до 1,5 см. Пациентам со стадиями опухоли T3-4N0M0 проводилось сочетанное лучевое лечение: на первом этапе дистанционная гамма-терапия на аппарате «Рокус-ТА» в дозе 2 Гр 5 раз в неделю, на втором этапе после уменьшения размера опухоли — БФРТ до радикальной дозы. Элективное облучение подчелюстных, подбородочных, верхних яремных лимфатических узлов (дистанционная гамма-терапия, разовая доза 2 Гр, суммарная доза 40–50 Гр) проводилось одновременно с лучевой терапией первичной опухоли или после ее излечения хирургическим методом. БФРТ как самостоятельный метод ЛТ выполнена 217 пациентам, КЛТ — 77 пациентам. Сочетанное лучевое лечение (дистанционная гамма-терапия + БФРТ) проведено 24 больным. Элективное облучение регионарных лимфоузлов осуществлялось 69 пациентам, в том числе: после хирургического лечения первичной опухоли — 16, после лучевого лечения — 53.

Лучевая терапия проводилась в отделении радиологии № 3 и отделении опухолей головы

и шеи ГОКОД, всем пациентам назначалось однотипное сопутствующее лечение.

#### Методы

Все пациенты наблюдались в поликлиническом отделении ГОКОД на протяжении контрольного периода. Регистрировались следующие критерии: степень острой лучевой реакции, время купирования острой лучевой реакции, наличие резидуальной опухоли, возникновение локального рецидива, рост метастазов в регионарных лимфоузлах, степень отдаленных лучевых повреждений. Для диагностики проявлений опухолевого роста использовались клинические, эндоскопические, цито- и гистологические методы исследования. Для диагностики поздних осложнений использовались клинические и цитологические методы.

Для определения частоты локальных рецидивов и оккультного метастазирования использовался прямой метод. Сравнение непараметрических величин — показатель Chi square. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ «Statistica», 6.0, Microsoft Excel.

#### Результаты

Основной критерий противоопухолевой эффективности — относительное количество неудач метода лечения (неполная резорбция опухоли, локальный рецидив). Выполнено сравнение их частоты в группах больных, которым проводилась самостоятельная БФРТ и КЛТ. Данные контроля опухоли в группах стратифицированы по стадиям. Распределение стадий опухоли при БФРТ: T1N0M0 — 133, T2N0M0 — 81, T3N0M0 — 3; распределение стадий опухоли при КЛТ: T1N0M0 — 55, T2N0M0 — 22. Данные о наблюдениях неполной резорбции опухоли и локальных рецидивах у пациентов этих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Неполная резорбция опухоли и локальные рецидивы при БФРТ и КЛТ

Стадия опухоли	БФРТ, n = 217		КЛТ, n = 77	
	неполная резорбция	локальные рецидивы	неполная резорбция	локальные рецидивы
T1N0M0	2 (1,5 %)	14 (10,5 %)	—	5 (9,1 %)
T2N0M0	3 (3,7 %)	9 (11,1 %)	—	4 (18,2 %)
T3N0M0	—	—	—	—
Всего	5	23	—	9

Частота неудач БФРТ и КЛТ при РНГ стадии T1N0M0 и стадии T2N0M0 в нашем материале не имели достоверных различий,  $p > 0,05$ . При проведении КЛТ не отмечалось случаев неполной резорбции опухоли, все наблюдения повторного развития новообразования регистрировались по истечении 6-месячного срока. Частота истинных рецидивов после КЛТ РНГ стадии T2N0M0 достоверно выше, чем при БФРТ,  $p < 0,05$ . Общее количество неудач ЛТ при I стадии составило 11,2 %, при II стадии — 15,5 %.

Степень и длительность острой лучевой реакции при прочих равных условиях (разовая и суммарная доза, объем облучаемых тканей и их толерантность) является показателем прямого повреждающего действия облучения. Этот критерий актуален при определении лечебной тактики у больных РНГ. Сравнительный анализ выполнен в группах пациентов, которым проводилась самостоятельная БФРТ и КЛТ. С учетом разницы в объеме облучаемых тканей группы стратифицированы по стадиям

опухоли, учитывались пациенты только с I–II стадией РНГ. В нашем исследовании у всех пациентов к моменту окончания ЛТ регистрировалась острая лучевая реакция 3 степени. Длительность эпителизации эрозий градуирована по срокам: менее 60 суток от начала ЛТ, 61–75 суток от начала ЛТ, более 76 суток от начала ЛТ. При сохранении дефекта покровных тканей НГ

после 90 суток состояние трактовалось как позднее лучевое повреждение. В течение всего периода эпителизации пациентам рекомендовалась щадящая диета, назначалось местное лечение кератопластиками, антибактериальными препаратами. Распределение сроков купирования лучевой реакции в группах больных представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Длительность острой лучевой реакции после БФРТ и КЛТ

Длительность	БФРТ, n = 214		КЛТ, n = 77	
	T1N0M0, n = 133	T2N0M0, n = 81	T1N0M0, n = 55	T2N0M0, n = 22
<60 суток	118 (88,7 %)	68 (84,0 %)	51 (92,7 %)	20 (90,9 %)
61–75 суток	12 (9,0 %)	11 (13,6 %)	4 (7,3 %)	2 (9,1 %)
>76 суток	3 (2,3 %)	2 (2,5 %)	—	—

Длительность острой лучевой реакции при ЛТ РНГ T2N0M0 была больше, чем при T1N0M0, хотя без достоверного различия,  $p > 0,05$ . После проведения БФРТ эпителизация покровных тканей затягивалась на период более 60 суток чаще, чем после КЛТ, различие достоверно,  $p < 0,05$ . Мы склонны объяснять это тем, что метод КЛТ характеризуется более выраженным эффектом щажения покровных тканей по сравнению с БФРТ. После БФРТ острая лучевая реакция не купировалась к 75 суткам от начала ЛТ чаще, чем после КЛТ, различие достоверно,  $p < 0,05$ . На основании этих данных правомерно утверждать, что КЛТ является методом выбора при лечении пациентов трудоспособного возраста и с высокой социальной активностью. Следует отметить, что проведенное исследование не учитывало ряд факторов, которые теоретически могли влиять на длительность купирования острой лучевой реакции: макроскопическая форма опухоли (наличие изъязвления), долечебный стоматологический статус пациента, гигиена полости рта и курение в процессе ЛТ и после нее. С учетом этого полученные результаты могут быть трактованы только как решение задачи в первом приближении. Для выявления роли упомянутых факторов необходимо проведение более объемного и спланированного исследования.

В нашем материале регистрировались поздние лучевые повреждения 0–4 степени (по сути,

степень 0 означает отсутствие повреждений). Общее количество пациентов с повреждениями 1–4 степени — 137 (из 328 облучавшихся, 41,8 %). Появление изменений, соответствующих шкале EORTC/RTOG, у большинства больных отмечалось по истечении 9–12 месяцев после ЛТ. Поздние повреждения в нашем исследовании распределились следующим образом:

- степень 1 — 63 (46,0 % от всех повреждений);
- степень 2 — 49 (35,7 %);
- степень 3 — 19 (13,9 %);
- степень 4 — 6 (4,4 %).

Наиболее существенное клиническое значение имели повреждения 3–4 степени. Наличие атрофических изменений и телеангиэктазий вызывало косметический дефект. При развитии язвы требовалось проведение медикаментозного или хирургического лечения, выполнения инвазивной диагностики для исключения рецидива. Наблюдавшиеся нами лучевые язвенные хейлиты имели волнообразное течение с периодами обострения и ремиссий у 23 пациентов, у 5 пациентов дефект эпителия НГ не имел тенденции к эпителизации. Выполнено сравнение частоты и структуры поздних лучевых повреждений в группах пациентов, которым проводилась самостоятельная БФРТ и КЛТ. Включены больные РНГ стадии T1N0M0 и T2N0M0. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Поздние лучевые повреждения после БФРТ и КЛТ

Степень	БФРТ, n = 214		КЛТ, n = 77	
	T1N0M0, n = 133	T2N0M0, n = 81	T1N0M0, n = 55	T2N0M0, n = 22
1	23 (17,3 %)	21 (25,9 %)	12 (21,8 %)	9 (40,9 %)
2	20 (15,0 %)	15 (18,5 %)	10 (18,2 %)	4 (18,2 %)
3	8 (6,0 %)	7 (8,6 %)	3 (5,5 %)	1 (4,5 %)
4	4 (3,0 %)	2 (2,5 %)	—	—
3–4	12 (9,0 %)	9 (11,1 %)	3 (5,5 %)	1 (4,5 %)
Всего	55 (41,4 %)	35 (43,2 %)	25 (45 %)	14 (63,6 %)



Не отмечено достоверного различия в частоте развития поздних лучевых повреждений 1 степени после БФРТ и КЛТ при РНГ T1N0M0,  $p > 0,05$ . Повреждения 1 степени у больных РНГ T2N0M0 наблюдались достоверно чаще после проведения КЛТ, чем БФРТ ( $p < 0,05$ ). Клинические изменения при 1 степени повреждений проявлялись как слабовыраженная атрофия красной каймы НГ во всех наблюдениях (рисунок 2). Это может быть объяснено большей проникающей способностью ионизирующего излучения, применяемого при КЛТ, по сравнению с рентгеновским.



**Рисунок 2 — Позднее повреждение 1 степени (слабовыраженная атрофия НГ)**

Не отмечено достоверного различия в частоте развития поздних лучевых повреждений 2 степени после БФРТ и КЛТ при РНГ как T1N0M0, так и T2N0M0,  $p > 0,05$ . Клинические проявления при 2 степени поздних лучевых повреждений выглядели как очаговая атрофия и телеангиэктазии красной каймы НГ (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Позднее повреждение 2 степени (очаговая атрофия и телеангиэктазии НГ)**

Повреждения 3 степени у больных РНГ T1N0M0 развивались с сопоставимой частотой при применении альтернативных методов ЛТ; при РНГ T2N0M0 повреждения 3 степени наблюдались чаще после проведения БФРТ, чем КЛТ, но разница недостоверна,  $p > 0,05$ . При 3 степени мы наблюдали выраженные телеангиэктазии, атрофический или гипертрофический дерматит с периодически возникающими эрозиями красной каймы НГ (рисунок 4). Следует предполагать, что данные из-

менения развивались вследствие поражения как поверхностных, так и более глубоких тканей губы.



**Рисунок 4 — Позднее повреждение 3 степени (выраженные телеангиэктазии, атрофический дерматит с эрозиванием)**

Поздние лучевые изменения 4 степени в нашем материале регистрировались только после проведения БФРТ. Их частота при использовании этого метода при РНГ T1N0M0 достоверно выше, чем при КЛТ,  $p < 0,05$ . Это может быть объяснено физическими особенностями дозного распределения в облучаемом объеме при использовании различных методов ЛТ. При БФРТ поверхностные ткани НГ повреждаются в большей степени, чем при КЛТ. Клинические проявления повреждений 4 степени выражались как персистирующий язвенный дефект красной каймы НГ на фоне атрофических изменений окружающих тканей (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Позднее повреждение 4 степени (лучевая язва НГ)**

После проведения БФРТ клинически значимые поздние лучевые повреждения (3–4 степень) развивались чаще, чем после КЛТ; различие недостоверно для стадии T1N0M0,  $p > 0,05$ , достоверно для стадии T2N0M0 и общего количества пациентов с однотипным лечением,  $p < 0,05$ .

Мы не регистрировали развитие лучевого рака, так как не располагаем методиками дос-



товерного определения обусловленности опухоли проведенной ранее ЛТ. Следует отметить, что 14 пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в связи с резистентным к лекарственной терапии эрозивным или язвенным хейлитом после ЛТ. Дооперационная диагностика включала цитологическое исследование соскоба с поверхности дефекта, признаков опухолевого роста не выявлялось. У 5 из этих больных при гистологическом исследовании операционного материала выявлен рецидив рака. Следует предполагать, что наличие поздних лучевых изменений 3–4 степени может способствовать развитию рецидива либо клиническое течение рецидива РНГ манифестирует проявлениями язвенного хейлита. В любом случае оправдана активная хирургическая тактика при неэффективности консервативного лечения лучевых повреждений 3–4 степени.

Определяющим фактором при назначении электролтивной ЛТ является стадия опухоли. В течение 1995–2005 гг. перечень показаний варьировал. В нашем материале облучение лимфоузлов проводилось при стадии РНГ T1N0M0 4 пациентам, T2N0M0 — 38, T3N0M0 — 26, T4N0M0 — 1. В 20 наблюдений

отмечен рост регионарных метастазов рака губы после излечения первичной опухоли. У всех больных были поражены подчелюстные и (или) подбородочные группы лимфоузлов. Группы пациентов с проведенной электролтивной ЛТ и без нее стратифицированы по стадиям РНГ. Данные о частоте оккультного метастазирования представлены в таблице 4.

В нашем материале не отмечено достоверных отличий лечебного эффекта электролтивной ЛТ. Возможно, это связано с недостаточным количеством материала. В то же время следует отметить, что метастатический процесс стал причиной гибели 14 пациентов из 20, 7 из них изначально имели первую стадию РНГ. Для сравнения: продолженный рост первичной опухоли привел к смерти трех пациентов, двое из которых отказались от лечения. С учетом применяемого в настоящее время алгоритма лечения рака губы (электролтивная ЛТ применяется при II–IV стадии и не применяется при T1N0M0) представляется весьма актуальным проведение более объемного и детального исследования эффективности электролтивной ЛТ при различных стадиях и других характеристиках опухоли.

Таблица 4 — Оккультное метастазирование после электролтивной ЛТ и без нее

Стадия РНГ	Электролтивная ЛТ не проводилась	Электролтивная ЛТ проводилась
T1N0M0	10/193 (5,2 %)	0/4 —
T2N0M0	6/75 (8,0 %)	2/38 (5,3 %)
T3N0M0	1/6 (16,7 %)	1/26 (3,8 %)
T4N0M0	—	0/1 —

### Выводы

1. Частота локальных рецидивов при близкофокусной рентгенотерапии и контактной лучевой терапии РНГ в нашем материале не имели достоверных различий при стадии T1-2N0M0.

2. Длительность острой лучевой реакции при близкофокусной рентгенотерапии составляла более 60 суток достоверно чаще, чем при контактной лучевой терапии.

3. Поздние лучевые повреждения 1 степени развивались достоверно чаще после контактной лучевой терапии, чем при близкофокусной рентгенотерапии РНГ стадии T2N0M0. Частота поздних лучевых повреждений 2 и 3 степени не имеет достоверных различий в зависимости от метода ЛТ и стадии РНГ. Поздние лучевые повреждения 4 степени развива-

лись достоверно чаще после близкофокусной рентгенотерапии, чем контактной лучевой терапии при РНГ стадии T1-2N0M0.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Залуцкий, И. В. Опухоли губы / И. В. Залуцкий, А. Г. Жуковец // Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Минск: Беларусь, 2003. — С. 299–304.
2. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Медицина, 2000. — С. 126–141.
3. Трапезников, Н. Н. Онкология / Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн. — М.: Медицина, 1992. — С. 124–136.
4. Цыбырнэ, Г. А. Рак нижней губы / Г. А. Цыбырнэ, Н. М. Годорожа. — Кишинев: Штиинца, 1978. — 116 с.
5. Baker, S. R. Squamous Cancer of the Lip / S. R. Baker // Curr. Ther. Otolaryngol.-Head and Neck Surg. — 1982–1983. — P. 155–158.
6. Fitzpatrick, P. J. Cancer of the Lip / P. J. Fitzpatrick // J. Otolaryngol. — 1984. — № 13. — P. 32–36.
7. Oral Cavity Cancer / R. W. Hinermann [et al.] // Clinical Radiation Oncology, — Gundersson & Tepper, Second Edition. — 2002. — P. 640–644.
8. Vaness, M. Lip Cancer / M. Vaness // Australes J. Dermatol. — 2001. — № 42. — P. 30–32.

УДК 616.34-002-006-07:616.155.34

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ КИШЕЧНИКА  
НА ОСНОВЕ ЛАКТОФЕРРИНА И КАЛПРОТЕКТИНА****Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко****Гомельский государственный медицинский университет**

Целью исследования явилась сравнительная оценка возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и фекального калпротектина. В группу исследования вошли 40 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 19 здоровых добровольцев. Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных. Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI). Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам. Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия. Установлено, что диагностическая значимость фекального калпротектина в диагностике колоректального рака (ППК:  $0,945 \pm 0,0262$ ) и язвенного колита (ППК:  $0,893 \pm 0,032$ ) не отличалась от лактоферрина ( $p = 0,9547$  и  $p = 0,9645$  соответственно). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (ППК:  $0,938 \pm 0,0207$ ;  $p = 0,8124$ ).

**Ключевые слова:** язвенный колит, неинвазивная диагностика, фекальный калпротектин, фекальный лактоферрин, колоректальный рак, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

**COMPARATIVE EVALUATION IDENTIFICATION  
OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND TUMOR ON THE BASIS  
OF LACTOFERRIN AND CALPROTECTIN****E. I. Mikhaylova, N. V. Filipenko****Gomel State Medical University**

The study was a comparative evaluation of the identification of inflammatory bowel disease and tumor on the basis of fecal lactoferrin and fecal calprotectin. 40 patients with colorectal cancer, 52 patients with ulcerative colitis, 45 patients with irritable bowel syndrome and 19 healthy volunteers are included in study group. Diagnoses were exposed on the basis of clinical, laboratory, endoscopic and morphological data. Healthy volunteers had no symptoms of bowel disease and were not subjected to abdominal surgical interventions. Active ulcerative colitis was assessed by an index Schroeder (Mayo Clinic UC DAI). Lactoferrin was determined in stool samples taken from a stool, enzyme immunoassay (ELISA) using kits ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Calprotectin were determined in stool samples of patients taken from a stool, immunofluorescent analysis using a standard set of firm «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Germany. Established that the diagnostic value of faecal calprotectin in the diagnosis of colorectal cancer (AUC:  $0,945 \pm 0,0262$ ) and ulcerative colitis (AUC:  $0,893 \pm 0,032$ ) did not differ from lactoferrin ( $p = 0,9547$  and  $p = 0,9645$  respectively). In the differential diagnosis of organic and functional bowel disease markers also had no reliable statistical differences on this parameter (AUC:  $0,938 \pm 0,0207$ ;  $p = 0,8124$ ).

**Key words:** ulcerative colitis, non-invasive diagnostic, faecal calprotectin, faecal lactoferrin, colorectal cancer, immunochemical test for occult blood in feces.

**Введение**

Калпротектин — белок, содержащийся в большом количестве в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, активированных макрофагов и, в меньшей степени, моноцитов. Биологическая роль маркера до конца не выяснена, но имеются данные о его антимикробной, кальций-связывающей и регуляторной активности. Основным моментом, на котором было сфокусировано внимание большинства исследователей,

являлось разграничение функциональной и органической патологии кишечника. Фекальный калпротектин считается более точным индикатором патологического процесса в кишечнике, чем СРБ и СОЭ и, по мнению большинства гастроэнтерологов, позволяет эффективно исключать органическую патологию кишечника [1].

**Цель**

Произвести сравнительную оценку возможности выявления воспалительной и опухолевой

патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и фекального калпротектина.

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

В исследование вошли 40 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 45 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 19 здоровых добровольцев. Органическая патология кишечника представлена колоректальным раком (40 больных) и активным язвенным колитом (42 пациента). Причиной введения в исследование активной формы воспалительного процесса явились прогноз заболевания и необходимость в проведении срочной адекватной терапии.

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных. Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI). Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам.

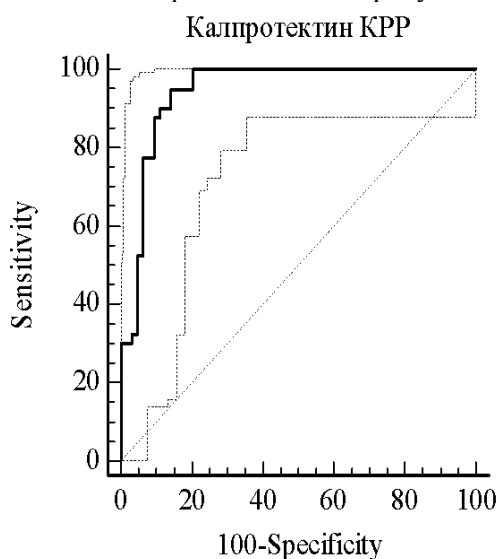
Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефека-

ции, иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для определения информативности метода строились характеристические кривые (ROC-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ). Сопоставление двух независимых групп по качественному (бинарному) признаку произведено с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

При изучении возможности диагностики колоректального рака на основе фекального калпротектина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении рака толстой кишки**

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального калпротектина в диагностике колоректального рака обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,945 \pm 0,0262$ .

Для последующего анализа для фекального калпротектина выбрана точка отсечения на уровне 65,15 мкг/г. Она наиболее оптимально отражала соотношение чувствительности и специфичности.

Чувствительность маркера соответствовала 77,50 % (95 % ДИ: 61,50–89,10), специфичность — 93,75 % (95 % ДИ: 84,70–98,20), ОППР — 12,40, ОПОР — 0,24, ППЦ — 88,60 %, ОПЦ — 87,00 %.

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 31 из 40 пациентов с колоректальным раком, отрицательная — у 40 из 45 больных синдромом раздраженного ки-

шечника и у всех 19 здоровых добровольцев. Уровень фекального калпротектина был выше у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,0001$ ) и здоровыми добровольцами ( $p < 0,0001$ ). Статистические значимые различия в значениях маркера не уста-

новлены между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ( $p = 0,2548$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с колоректальным раком и в контрольной группе представлено на рисунке 2.



Рисунок 2 — Распределение уровня фекального калпротектина в исследуемых группах

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в неинвазивной диагностике колоректального рака путем сравнения ППК установлено, что достоверные статистические различия между лактоферрином и калпротектином по этому показателю отсутствовали ( $p = 0,9547$ ). Проба на фекальный лактоферрин в

диагностике рака толстой кишки не отличалась от фекального калпротектина ни по чувствительности ( $p = 1,00$ ), ни по специфичности ( $p = 0,767798$ ).

При изучении возможности диагностики язвенного колита на основе фекального калпротектина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 3.

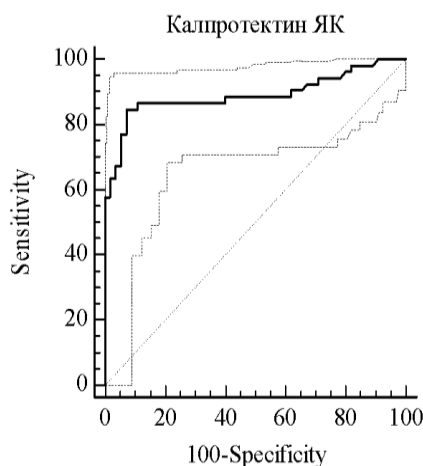


Рисунок 3 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении язвенного колита

Тест на основе фекального калпротектина в диагностике язвенного колита обладал умеренной диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,893 \pm 0,032$ . Чувствительность маркера соответствовала 84,62 % (95 % ДИ: 71,90–93,10), специфичность — 93,75 % (95 % ДИ: 84,70–98,20), ОППР — 13,54, ОПОР — 0,16, ППЦ — 91,70 %, ОПЦ — 88,20 %.

Положительная проба на основе определения маркера выявлена у 44 из 52 пациентов с язвенным колитом, отрицательная — у 40 из 45 больных синдромом раздраженного кишечника и у всех 19 здоровых добровольцев. Уровень фекального калпротектина был выше у больных язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,0001$ ) и здоровыми доброволь-

цами ( $p < 0,0001$ ). Статистически значимые различия в значениях маркера не установлены между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами ( $p = 0,2548$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с язвенным колитом и в контрольной группе представлено на рисунке 4.

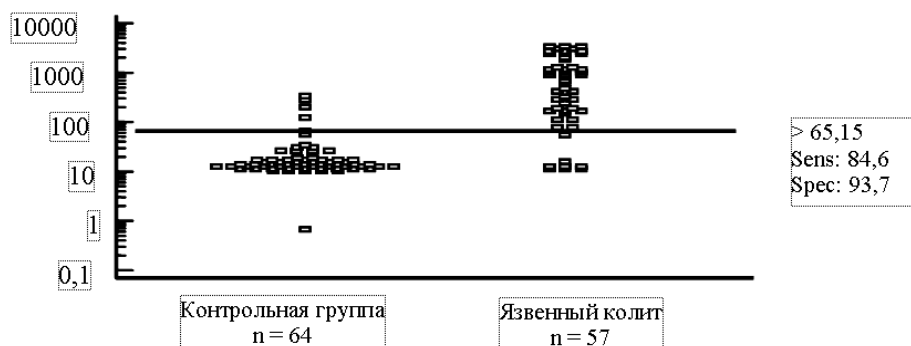


Рисунок 4 — Распределение уровня фекального калпротектина в исследуемых группах

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости лактоферрина и калпротектина в неинвазивной диагностике язвенного колита путем сравнения ППК установлено, что достоверные статистические различия между маркерами по этому показателю отсутствовали ( $p = 0,9645$ ). Проба на фекальный лактоферрин не имела статистически значимых разли-

чий в чувствительности по сравнению с фекальным калпротектином ( $p = 0,612673$ ).

При изучении возможности дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии кишечника на основе фекального калпротектина получена ROC-кривая диагностической значимости маркера, представленная на рисунке 5.

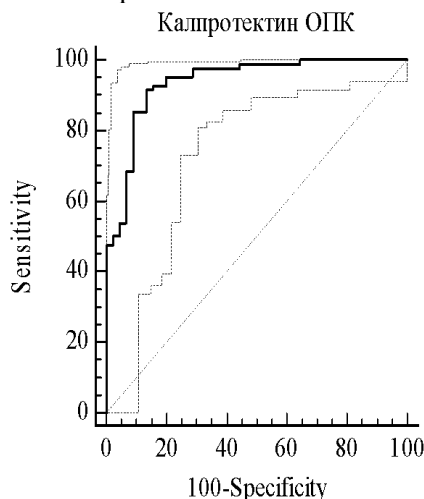


Рисунок 5 — Диагностическая значимость фекального калпротектина в выявлении органической патологии кишечника

ROC-анализ показал, что тест на основе фекального калпротектина в диагностике органической патологии кишечника обладал высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,938 \pm 0,0207$ . Чувствительность маркера при точке разделения на уровне 65,15 мкг/г составила 85,37 % (95 % ДИ: 75,80–92,20), специфичность — 91,11 % (95 % ДИ: 78,80–97,50), ОППР — 9,60, ОПОР — 0,16, ППЦ — 94,60 %, ОПЦ — 77,40 %.

Положительная проба на основе определения фекального калпротектина выявлена у 70 из 82 пациентов с органической патологией кишечника, отрицательная — у 41 из 45 больных синдромом раздраженного кишечника. Различия между группами были статистически достоверны ( $p < 0,000001$ ).

Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с органической патологией кишечника и в контрольной группе представлено на рисунке 6.

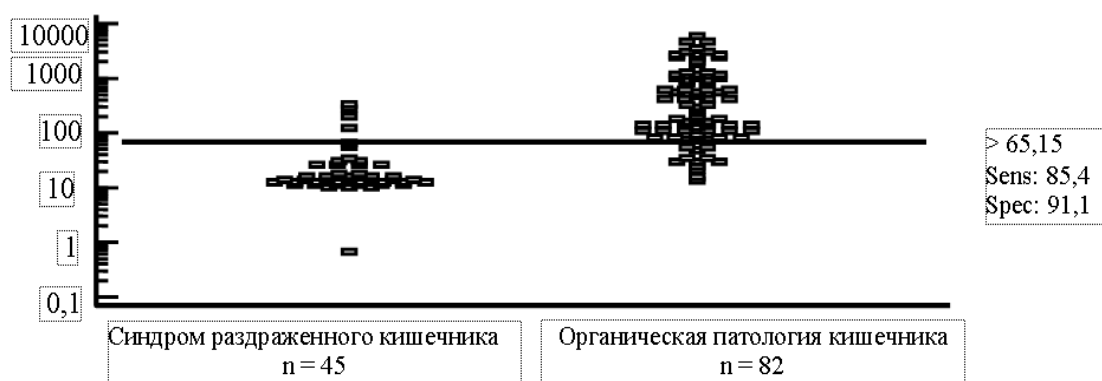


Рисунок 6 — Распределение уровней фекального калпротектина у пациентов с органической патологией и синдромом раздраженного кишечника

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости лактоферрина и калпротектина в дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника путем сравнения ППК установлено, что статистические достоверные различия по этому показателю между маркерами отсутствовали ( $p = 0,8124$ ). Проба на фекальный лактоферрин не имела достоверных статистических различий в чувствительности по сравнению с фекальным калпротектином ( $p = 1,00$ ). Фекальный лактоферрин не отличался по специфичности от фекального калпротектина ( $p = 0,739418$ ).

Таким образом, впервые проведена сравнительная оценка возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе лактоферрина и калпротектина. Установлено, что маркеры в выявлении язвенного колита и колоректального рака не отличались друг от друга по диагностической значимости. Калпротектин и лактоферрин одинаково успешно позволяли проводить дифференциальную диагностику органической и функциональной патологии кишечника. Маркеры обладали высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении воспалительной и опухолевой патологии кишечника и по этим показателям не отличались друг от друга. Однако доступность и относительная дешевизна наборов для определения фекального лактоферрина по отношению к калпротектину делала маркер предпочтительным для использования в практической медицине.

В литературных источниках мы не нашли аналогичных исследований, касающихся проведения сравнительной оценки возможности выявления воспалительной и опухолевой патологии кишечника на основе определения в фекалиях пациентов двух цитоплазматических белков нейтрофилов — калпротектина и лактоферрина. Однако полученные нами данные о

чувствительности фекального калпротектина для колоректального рака и язвенного колита согласуются с данными других авторов. Согласно литературным сведениям, этот показатель для опухолевых заболеваний варьирует от 64 до 80 %, для воспалительных процессов — от 78 до 92 % [1–5]. Ряд авторов также указывает на эффективность применения фекального калпротектина в дифференциальной диагностике органических заболеваний и синдрома раздраженного кишечника [6, 7]. По их мнению, повышенный уровень маркера позволяет с уверенностью предполагать о наличии в кишечнике воспалительной и опухолевой патологии этого органа. Например, S. E. Saadany и соавторы доказали, что уровень фекального калпротектина  $> 50$  мкг/г обладает чувствительностью в выявлении органических заболеваний кишечника на уровне 100 %, а специфичностью — 92 % [8]. В то же время J. A. Tibble и соавторы обосновали превосходство диагностической значимости фекального калпротектина в выявлении органической патологии кишечника и показали, что отношение шансов для положительных Римских критериев составляет 13,3 (95 % ДИ: 8,9/20,0), фекального калпротектина — 27,8 (95 % ДИ: 17,6/43,7;  $p < 0,0001$ ), для СРБ — 4,2 (95 % ДИ: 2,9/6,1;  $p < 0,0001$ ) и для СОЭ — 3,2 (95 % ДИ: 2,2/4,6;  $p < 0,0001$ ) [9].

Данные по диагностической значимости фекального лактоферрина в диагностике воспалительной и опухолевой патологии кишечника представлены в наших предыдущих статьях [10, 11, 12].

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. Диагностическая значимость фекального калпротектина в диагностике колоректального рака (ППК:  $0,945 \pm 0,0262$ ) и язвенного колита (ППК:  $0,893 \pm 0,032$ ) не отличалась от лактоферрина ( $p = 0,9547$  и  $p = 0,9645$  соответ-

ственно). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (ППК:  $0,938 \pm 0,0207$ ;  $p = 0,8124$ ).

2. Фекальный калпротектин не отличался по чувствительности от лактоферрина в диагностике колоректального рака (77,50 %; 95 % ДИ: 61,50–89,10;  $p = 1,00$ ) и язвенного колита (84,62 %; 95 % ДИ: 71,90–93,10;  $p = 0,612673$ ). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (85,37 %; 95 % ДИ: 75,80–92,20;  $p = 1,00$ ).

3. В выявлении колоректального рака и язвенного колита фекальный калпротектин не отличался по специфичности от лактоферрина (93,75 %; 95 % ДИ: 84,70–98,20;  $p = 0,767798$ ). В дифференциальной диагностике органической и функциональной патологии кишечника маркеры также не имели достоверных статистических различий по этому показателю (91,11 %; 95 % ДИ: 78,80–97,50;  $p = 0,739418$ ).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology / S. Dolwani [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — № 20. — P. 615–621.
2. Testing for fecal calprotectin in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: com-

parison with an immunochemical test for occult blood (FlexSureOBT) / G. Hoff [et al.] // *Gut.* — 2004. — № 53. — P. 1329–1333.

3. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method / B. Johne [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — № 36. — P. 291–296.

4. Screening of First Degree Relatives of Patients Operated for Colorectal cancer: evaluation of Calprotectin vs Hemoccult II / J. Kristinsson [et al.] // *Digestion.* — 2001. — № 64. — P. 104–110.

5. Konikoff, M. R. Role of fecal calprotectin as a Biomarker of intestinal inflammation in Inflammatory Bowel Disease / M. R. Konikoff // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 524–534.

6. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibble [et al.] // *Gut.* — 2001. — Vol. 49, № 3. — P. 402–408.

7. Kristinsson, J. Fecal calprotectin concentration in patients with colorectal carcinoma // J. Kristinsson // *Dis. Colon Rectum.* — 1998. — № 41. — P. 316–321.

8. Fecal Calprotectin as a Marker in Differentiating Irritable Bowel Syndrome from Organic Intestinal Disease [Electronic resource] // S. E. Saadany [et al.]. — Mode of access: <http://knol.google.com/k/sherif-el-saadany/fecal-calprotectin-as-a-marker-in/i2p6c8rui/7#>. — Date of access: 12.06.2009.

9. Use of surrogate markers of intestinal inflammation and Rome criteria to distinguish organic from non-organic intestinal disease / J. A. Tibble [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123, № 2. — P. 450–460.

10. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика колоректального рака на основе фекального лактоферрина / Н. В. Филипенко // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — №2 (24). — С. 143–148.

11. Михайлова, Е. И. Дифференциальная диагностика органической и функциональной патологии кишечника на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале / Е. И. Михайлова, Н. В. Филипенко // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 3 (25). — С. 21–25.

12. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика язвенного колита на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале / Н. В. Филипенко // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 4 (26). — С. 144–151.

Поступила 28.02.2011

УДК 616.353.1-006.6-072-097+616.34-007.253-002.3

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕКАЛЬНОГО ЛАКТОФЕРРИНА И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ

Н. В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Целью исследования явилось изучение возможности выявления органической патологии толстой кишки на основе комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. В группу изучения вошли 48 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольца. Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). Точкой разделения определена концентрация маркера на уровне 15,25 мкг/г. Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США). Установлено, что чувствительность комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составила в выявлении колоректального рака и язвенного колита 100 % (95 % ДИ: 92,5–100) и 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1) соответственно. Специфичность пробы находилась на уровне 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93). Следовательно, комбинированная проба являлась чувствительным и специфическим маркером в выявлении органической патологии кишечника.

**Ключевые слова:** язвенный колит, колоректальный рак, фекальный лактоферрин, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

## NONINVASIVE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER AND ULCERATIVE COLITIS BASED ON THE COMBINED USE OF FECAL LACTOFERRIN AND IMMUNOCHEMICAL HEMOCCULT TEST

N. V. Filipenko

## Gomel State Medical University

The aim of the research was to study the possibility to detect organic disease of large intestine using a combination of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test. 48 patients with colorectal cancer, 52 patients with ulcerative colitis, 46 patients with irritable bowel syndrome and 25 healthy volunteers were examined. Lactoferrin was detected in feces samples taken from one defecation act by means of immune-enzyme analysis (ELISA) using ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands). The marker concentration at the level of 15,25 ug/g was defined as the separation point. Hemoglobin in the feces was detected by the immunochemical hemocult test with sets of the firm «Biotech Atlantic, Inc.» (U.S.). It was found that the sensitivity of the combined testing of fecal lactoferrin and immunochemical hemocult test in the detection of colorectal cancer and ulcerative colitis was 100 % (95 % CI: 92,5–100) and 84,62 % (95 % CI: 71,9–93,1), respectively. The specificity of the sample was at 85,92 % (95 % CI: 75,6–93). Consequently, the combined sample was a sensitive and specific marker to identify the organic pathology of large intestine.

**Key words:** ulcerative colitis, colorectal cancer, fecal lactoferrin, immunochemical hemocult test.

**Введение**

Отправной точкой в диагностике органической патологии кишечника являются клинические проявления заболевания. Однако большинство гастроэнтерологов при постановке диагноза опасаются пользоваться только клиническими симптомами и назначают пациентам различные лабораторные тесты. Чаще всего для этих целей используют определение в периферической крови уровня гемоглобина, СРБ и СОЭ [1]. Совсем недавно исследователи обратились к поиску маркеров, имеющих непосредственную связь с воспалением самого кишечника и не зависящих от воспалительных процессов иной локализации [2]. В этом качестве были исследованы многие лабораторные маркеры (эластаза,  $\alpha$ 1-антитрипсин, миелопероксидаза и др.), однако ни один из них не обладал всеми свойствами «идеального» лабораторного маркера [3]. В процессе поиска путей улучшения их диагностических характеристик в выявлении органической патологии кишечника возникла идея комбинированного использования наиболее результативных тестов [4].

**Цель**

Изучение возможности выявления органической патологии толстой кишки на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале, клинических признаков заболевания, представленных симптомами тревоги, скорости оседания эритроцитов, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их раздельном применении.

**Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 48 пациентов с колоректальным раком, 52 больных язвенным колитом, 46 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и 25 здоровых добровольцев.

Диагнозы выставлялись на основе клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных. Активность язвенного ко-

лита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI). Здоровые добровольцы не имели симптомов заболевания кишечника и не подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам.

Лактоферрин определяли в образцах кала, взятых из одной дефекации, иммуноферментным анализом (ELISA) с использованием наборов ELISA TEST KIT Hycult Biotechnology (Netherlands).

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

При комбинированном использовании фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале положительным результатом считали наличие позитивного теста, определяемого по одному или обоим маркерам. Отрицательный результат соответствовал наличию негативных тестов, показанных одновременно обоими маркерами.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MedCalc Software (Belgium). Для проверки формы распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего; при отсутствии такового — медиана и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни, по качественному (бинарному) — двустороннего точного критерия Фишера. Для определения информативности метода строились характеристические кривые (РОС-кривые) с вычислением площади под кривой (ППК) и ошибки среднего (СО). В качестве диагностических характеристик использовались чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР), положительная прогностическая ценность (ППЦ) и отрицательная прогностиче-



ская ценность (ОПЦ). Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

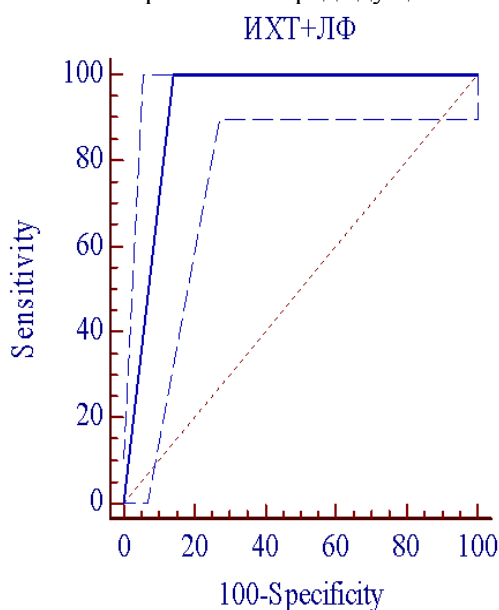
При оценке эффективности неинвазивной диагностики колоректального рака на основе комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале установлено, что проба оказалась положительной у всех 48 пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, отрицательной — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат комбинированной пробы чаще встречался у больных со злокачественными опухолями толстой кишки по сравнению с полученными у пациентов с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,000001$ ) и у здоровых добровольцев ( $p < 0,000001$ ). Результаты постановки комбинированной пробы у больных колоректальным раком отличались от взятых у пациентов, не имевших органической патологии кишечника ( $p < 0,000001$ ).

ROC-анализ показал, что комбинированная проба в диагностике злокачественных опухолей обладала высокой диагностической значимостью с площадью под кривой на уровне  $0,93 \pm 0,027$ . Чувствительность комбинирован-

ной пробы составляла 100 % (95 % ДИ: 92,5–100), специфичность — 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93), ОППР — 7,10, ОПОР — 0, ППЦ — 82,8 %, ОПЦ — 100 %.

ROC-кривая диагностической значимости комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении рака толстой кишки представлена на рисунке 1.

При оценке возможности выявления колоректального рака на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с другими маркерами заболевания путем сравнения ППК установлено, что комбинированная проба превосходила по этому показателю симптомы тревоги ( $p = 0,002$ ), но не отличалась от фекального лактоферрина ( $p = 0,623$ ) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ( $p = 0,942$ ), СОЭ ( $p = 0,057$ ). Диагностические характеристика симптомов тревоги, СОЭ, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их отдельном применении в диагностике колоректального рака представлены в нашей предыдущей статье [3].



**Рисунок 1 — Диагностическая значимость комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении рака толстой кишки**

В диагностике злокачественных опухолей чувствительность симптомов тревоги составила 66,67 % (95 % ДИ: 51,6–79,6), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,3–94), ОППР — 5,26, ОПОР — 0,38, ППЦ — 78 %, ОПЦ — 79,5 % и ППК —  $0,77 \pm 0,0457$ . Иммунохими-

ческий тест на скрытую кровь в кале имел ППК на уровне  $0,927 \pm 0,0275$ , чувствительность — 89,58 % (95 % ДИ: 77,3–96,5), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,1–99,1), ОППР — 21,2, ОПОР — 0,11, ППЦ — 93,5 %, ОПЦ — 93,2 %. Чувствительность СОЭ соста-

вила 83,33 % (95 % ДИ: 69,8–92,5), специфичность 84,51 % (95 % ДИ: 74–92), ОППР — 5,38, ОПОР — 0,2, ППЦ — 78,4 %, ОПЦ — 88,2 % и ППК —  $0,839 \pm 0,0395$ . Тест на основе фекального лактоферрина обладал ППК на уровне  $0,947 \pm 0,0235$ , чувствительность — 79,17 % (95 % ДИ: 65–89,5), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,7–95,9), ППЦ — 84,4 %, ОПЦ — 86,5 %, ОППР — 8,03, ОПОР — 0,23. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

Комбинированная проба превосходила по чувствительности симптомы тревоги ( $p = 0,000007$ ), СОЭ ( $p = 0,0057$ ) и фекальный лактоферрин ( $p = 0,00116$ ), но не имела статистических различий по этому показателю по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ( $p = 0,056$ ).

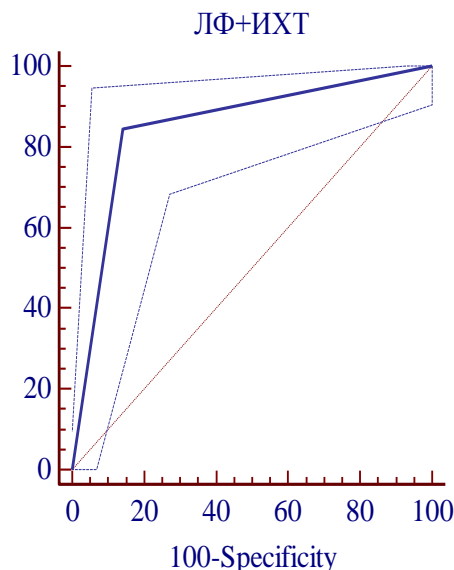
Маркер не имел статистических различий в специфичности по сравнению с симптомами тревоги ( $p = 1,00$ ), СОЭ ( $p = 1,00$ ), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ( $p = 0,078$ ) и фекальным лактоферрином ( $p = 0,606$ ).

При оценке эффективности неинвазивной диагностики язвенного колита на основе комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале установлено, что проба оказалась положительной у 44 из 52 пациентов с язвенным ко-

литом, отрицательной — у 39 из 46 больных синдромом раздраженного кишечника и у 22 из 25 здоровых добровольцев. Положительный результат комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале чаще встречался у больных с язвенным колитом по сравнению с пациентами с синдромом раздраженного кишечника ( $p < 0,000001$ ) и здоровыми добровольцами ( $p < 0,000001$ ). Результаты постановки комбинированной пробы у больных язвенным колитом отличались от пациентов, не имевших органической патологии кишечника ( $p < 0,000001$ ). Статистических различий между группой больных синдромом раздраженного кишечника и здоровыми добровольцами не обнаружено ( $p = 1,00$ ).

ROC-кривая диагностической значимости комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении язвенного колита представлена на рисунке 2.

ROC-анализ показал, что комбинированная проба обладала умеренной диагностической значимостью в выявлении язвенного колита с ППК на уровне  $0,853 \pm 0,0368$ . Чувствительность маркера составляла 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1), специфичность — 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93), ОППР — 6,01, ОПОР — 0,18, ППЦ — 81,5 %, ОПЦ — 88,4 %.



**Рисунок 2** — Диагностическая значимость комбинированной пробы на основе определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в выявлении язвенного колита

При оценке возможности выявления язвенного колита на основе комплексного сравнительного анализа диагностической значимости комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале с другими маркерами заболевания путем сравнения ППК уста-

новлено, что комбинированная проба превосходила по этому показателю СОЭ ( $p < 0,001$ ), но не имела статистических достоверных различий с симптомами тревоги ( $p = 0,503$ ), фекальным лактоферрином ( $p = 0,815$ ) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ( $p = 0,465$ ). Диагностические характеристика симптомов трево-

ги, СОЭ, а также фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при их раздельном применении в диагностике язвенного колита представлены в нашей предыдущей работе [6].

В диагностике язвенного колита чувствительность симптомов тревоги составила 76,92 % (95 % ДИ: 63,2–87,5), специфичность — 87,32 % (95 % ДИ: 77,3–94), ОППР — 6,07, ОПОР — 0,26, ППЦ — 81,6 %, ОПЦ — 83,8 % и ППК —  $0,821 \pm 0,04$ . Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале имел ППК на уровне  $0,825 \pm 0,0397$ , чувствительность — 69,23 % (95 % ДИ: 54,9–81,3), специфичность — 95,77 % (95 % ДИ: 88,1–99,1), ОППР — 16,38, ОПОР — 0,32, ППЦ — 92,3 %, ОПЦ — 81 %. Чувствительность СОЭ составила 46,15 % (95 % ДИ: 32,2–60,5), специфичность — 84,51 % (95 % ДИ: 74–92), ОППР — 2,98, ОПОР — 0,64, ППЦ — 68,6 %, ОПЦ — 68,2 % и ППК  $0,653 \pm 0,0506$ . Тест на основе фекального лактоферрина обладал ППК на уровне  $0,895 \pm 0,0315$ , чувствительность — 80,77 % (95 % ДИ: 67,5–90,4), специфичность — 90,14 % (95 % ДИ: 80,7–95,9), ОППР — 8,19, ОПОР — 0,21, ППЦ — 85,7 %, ОПЦ — 86,5 %. Точка разделения для фекального лактоферрина соответствовала 15,25 мкг/г.

По чувствительности комбинированная проба превосходила СОЭ ( $p = 0,000067$ ), но не отличалась по этому показателю от симптомов тревоги ( $p = 0,456$ ), иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ( $p = 0,102$ ) и фекального лактоферрина ( $p = 0,613$ ).

Маркер не имел статистических различий в специфичности по сравнению с симптомами тревоги ( $p = 1,00$ ), СОЭ ( $p = 1,00$ ), иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ( $p = 0,078$ ) и фекальным лактоферрином ( $p = 0,606$ ).

#### **Заключение**

Впервые изучена возможность выявления органической патологии толстой кишки на основе комбинированного использования фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале. Комбинированная проба сопоставлена по диагностическим характеристикам с клиническими проявлениями симптомов тревоги, скоростью оседания эритроцитов, а также фекальным лактоферрином и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале при их раздельном применении. В результате исследования установлено, что комбинированное использование фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в диагностике органической патологии кишечника обусловило появление тенденции к повышению чувствительности и снижению специфичности пробы как по отношению к фекальному лактоферрину, так и по отношению к иммунохимиче-

скому тесту на скрытую кровь в кале при их раздельном применении. Статистические различия имели место только при сравнении чувствительности комбинированной пробы на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина при его раздельном применении в выявлении колоректального рака. Результаты подобных исследований в изученных нами литературных источниках, отсутствуют. Лишь М. Hoshimoto и соавторы исследовали количественное содержание в фекалиях пациентов лактоферрина и гемоглобина и доказали, что их комбинированное использование позволяет повысить чувствительность и эффективность каждого из маркеров в диагностике органических заболеваний кишечника [5].

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать следующие **выводы**:

1. В выявлении колоректального рака и язвенного колита комбинированное использование фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале не отличалось по диагностической значимости от фекального лактоферрина (ППК:  $0,930 \pm 0,027$  и ППК:  $0,853 \pm 0,0368$ ,  $p = 0,623$  и  $p = 0,815$  соответственно) и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале ( $p = 0,942$  и  $p = 0,465$  соответственно) при их раздельном применении.

2. Чувствительность комбинированного определения фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале составила в выявлении колоректального рака и язвенного колита 100 % (95 % ДИ: 92,5–100) и 84,62 % (95 % ДИ: 71,9–93,1) соответственно. Специфичность пробы находилась на уровне 85,92 % (95 % ДИ: 75,6–93).

3. Статистические различия имели место при сравнении чувствительности комбинированной пробы на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале и фекального лактоферрина при его раздельном применении в выявлении колоректального рака ( $p = 0,00116$ ).

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Tibble, J. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease / J. Tibble, I. Bjarason // World J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 7, № 4. — P. 460–465.
2. Маркеры воспалительных заболеваний кишечника в неинвазивной диагностике / Е. И. Михайлова [и др.] // Здоровоохранение. — 2007. — № 10. — С. 33–37.
3. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика колоректального рака на основе фекального лактоферрина. / Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 2 (24). — С. 143–148.
4. Usefulness of fecal lactoferrin and hemoglobin in diagnosis of colorectal diseases / M. Hoshimoto [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — № 13(10). — P. 1569–1574.
5. Vermeire, S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // Gut. — 2006. — № 55. — P. 426–431.
6. Филипенко, Н. В. Неинвазивная диагностика язвенного колита на основе фекального лактоферрина и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале / Н. В. Филипенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 4 (26). — С. 144–151.

УДК 616.284 – 089.197.3

**ВАРИАНТ КОНСЕРВАТИВНО-ЩАДЯЩЕЙ  
РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ НА СРЕДНЕМ УХЕ****В. П. Ситников, Е. С. Ядченко, Эль Рефай Хусам****Гомельский государственный медицинский университет**

В настоящее время нет единой точки зрения о преимуществах той или иной санирующей операции на ухе и показаниях к ее выполнению. При выборе варианта санирующей операции на ухе необходимо учитывать анатомо-топографические и функциональные особенности. Авторами предложена оригинальная методика хирургического лечения хронического гнойного среднего отита.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, вариант консервативно-щадящей радикальной операции на среднем ухе, антродренаж.

**VARIANT OF CONSERVATIVE SPARING  
RADICAL OPERATION ON MIDDLE EAR****V. P. Sitnikov, E. S. Yadchenko, El-Refai Hossam****Gomel State Medical University**

At present there is no single opinion about the advantages of this or that sanitizing operation on ear and indications for its performance. It is necessary to take into consideration anatomical topographic and functional features choosing the variant of a sanitizing operation. The authors proposed an original method of the surgical treatment for chronic suppurative otitis media.

Key words: chronic suppurative otitis media, variant of conservative sparing operation on middle ear, antrodrainage.

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) на сегодняшний день является актуальной проблемой оториноларингологии. Несмотря на очевидные успехи в разработке проблем профилактики и лечения указанной патологии, распространенность ХГСО в мире, по данным ВОЗ, остается высокой и достигает 1 %, при этом достоверной тенденции к ее снижению не наблюдается. Являясь одной из основных причин прогрессирующей тугоухости, данная патология нередко приводит к глубокой инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста, негодности призывников к службе в армии, увеличению числа случаев временной нетрудоспособности, что обуславливает социально-экономическую значимость проблемы [10]. Частота тяжелых внутричерепных осложнений, угрожающих жизни больного, при ХГСО достигает 10 % [2]. Основным методом лечения заболевания является хирургический, который предусматривает ликвидацию гнойно-деструктивного процесса в полостях среднего уха, а также создание нормальных анатомических взаимоотношений наружного и среднего уха, формирование воздухоносных полостей среднего уха, восстановление цепи слуховых косточек и тимпанальной мембраны [6]. Поэтому на современном этапе чрезвычайно важной задачей отоларинголога является правильный выбор хирургического способа лечения. В случае несоответст-

вующего варианта операции или недостаточном объеме хирургического вмешательства возможен рецидив заболевания.

Существует несколько видов санирующих операций на среднем ухе. При деструктивном процессе в аттикоантральной области, холестеатоме, фистуле лабиринта наиболее часто применяют консервативно-щадящую радикальную операцию (КЩРО), которая предусматривает помимо элиминации патологического процесса сохранение жизнеспособных элементов трансформационной системы уха с целью сохранения слуха. Заушным или эндауральным подходом транскортикально вскрывают антрум и периантральные клетки, для улучшения обзора частично удаляют задневерхнюю стенку наружного слухового прохода (НСП) и костный мостик, с помощью операционного микроскопа оценивают степень патологического процесса, удаляют кариозную кость аттикоантральной области [5]. Основным недостатком транскортикального вскрытия антрума является излишнее удаление здоровой костной ткани сосцевидного отростка, что в последующем приводит к формированию трепанационной полости больших размеров. При благоприятном течении раневого процесса трепанационная полость покрывается тонким слоем грануляционной ткани с дальнейшей ее эпидермизацией. Несмотря на значительные

достижения отохирургии и лекарственной терапии, добиться полного прекращения воспалительного процесса после хирургического вмешательства на ухе удается далеко не всегда. По данным литературных источников, достижение стойкой эпителизации послеоперационной полости и ремиссии хронического гнойного среднего отита при хирургическом лечении наблюдается лишь в 40–88 % случаев [1, 8, 9]. Это, в частности, способствует возникновению и персистенции микотической и бактериальной инфекции [3, 4]. При транскортикальном подходе к антруму также существует опасность возникновения ряда грозных осложнений (обнажение и травма твердой мозговой оболочки средней и задней черепных ямок, ранение мозговой ткани, сигмовидного синуса, лабиринта, канала лицевого нерва), что обусловлено особенностями топографо-анатомических вариантов его расположения. Наиболее щадящими методиками хирургического санирования аттико-антральной области с наружным подходом через сосцевидный отросток являются различные виды антродренажа. Данные методики учитывают индивидуальные особенности топографии полости антрума, а также сохраняют НСП и звукопроводящую систему среднего уха интактными [11, 12, 13, 14]. Однако недостатком антродренажа является ограничение хирургической ревизии только полостью антрума, тогда как адитус, где может находиться патологический очаг, остается недостаточно визуализированным. При этом не устраняется блок адитуса, а его клинические симптомы при перфоративном отите крайне скудны. Степень деструктивных изменений полостей среднего уха с их содержимым решается лишь в ходе оперативного вмешательства [7]. Таким образом, разнообразие вариантов хирургического лечения ХГСО свидетельствует о том, что ни один из них не решает полностью потребности отохирурга, что требует совершенствования и разработки новых способов решения проблемы.

#### **Цель**

Разработка способа хирургического лечения ХГСО, исходя из принципа щадящего и безопасного операционного доступа к адито-антральной области и формирования малой трепанационной полости.

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

На базе ЛОР-клиники Гомельского государственного медицинского университета было проведено хирургическое лечение 26 пациентов с различными клиническими формами ХГСО. Критериями отбора пациентов служили: возраст  $\geq 18$  лет, наличие хронического гнойного среднего отита. Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология (декомпенсированный сахарный диабет, злокаче-

ственные новообразования, сердечно-сосудистая недостаточность и пр.).

Всем пациентам, поступившим на оперативное лечение, проводилось полное общеклиническое обследование. Собирались и тщательно анализировались жалобы больных и анамнез их заболевания, проводилась ото- и микроотоскопия, акуметрия, камертональные исследования, тональная пороговая аудиометрия, определение проходимости слуховой трубы, исследовалась функция вестибулярного анализатора, рентгенография височных костей (при необходимости — компьютерная томография). При наличии сопутствующей патологии (кариозные зубы, хронический тонзиллит, острые и хронические заболевания полости носа и околоносовых пазух) производилась их предварительная санация. В связи с тем, что ни у одного пациента не было отмечено «сухого» уха, проведено микробиологическое исследование ушного отделяемого с целью выделения возбудителя и определения чувствительности к антимикробным препаратам. Согласно полученным данным, все пациенты прошли предварительный курс консервативного лечения с применением системной и локальной антибактериальной и антимикотической терапии для ликвидации активных воспалительных явлений.

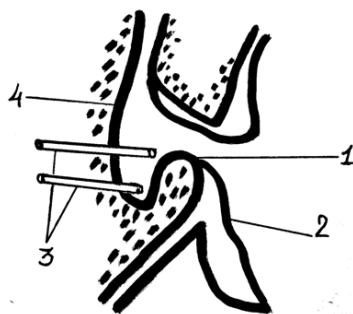
В зависимости от примененной хирургической методики больные были разделены на две группы. Пациентам основной группы (14 человек) проводилась субкортикальная КЩРО на среднем ухе с антродренажем по разработанной нами методике. Пациентам контрольной группы (12 человек) была проведена классическая транскортикальная КЩРО (3 пациентам дополнительно накладывали антродренаж). В 6 случаях в основной группе и в 5 случаях в контрольной одновременно с КЩРО произведены различные виды тимпаноластики. Все операции выполнены под местной анестезией, в обязательном порядке проводилось гистологическое исследование биоматериала, взятого из среднего уха во время операции.

#### **Техника субкортикальной КЩРО**

При положении пациента лежа на операционном столе, на спине, больным ухом кверху под местной инфильтрационной анестезией производят разрез кожи задней стенки НСП с выходом кпереди от ножки завитка длиной 2 см (эндауральный разрез по Геерману). После отслойки мягких тканей обнажают шип Генле и задне-верхние отделы костной стенки НСП. В точке Вульфа, находящейся в области задне-верхней стенки НСП в 6–8 мм от шипа Генле, шаровидной фрезой производят сверление кости под углом  $45^\circ$  во фронтальной плоскости черепа до проникновения в антрум. Это наиболее краткий путь до антрума, глубина

которого составляет обычно 6–8 мм. Далее выполняется классическая КЩРО на среднем ухе по Штаке. Под контролем операционного микроскопа производится ревизия полостей среднего уха с элиминацией патологического очага. Операция завершается транскортикальным просверливанием двух отверстий (нижнее — на уровне дна антрума и верхнее — на 1 см выше) с

установкой в антрум двух пластиковых дренажных трубочек диаметром 2 мм, которые выводятся наружу через кожные разрезы. На края кожных разрезов и вокруг дренажных трубочек накладывают фиксирующие швы (рисунок 1). Как правило, через 3–6 месяцев при отсутствии рецидива воспалительного процесса в ухе вторым этапом производят тимпаноластику.



**Рисунок 1 — Субкортикальная КЩРО с антродренажем (схематическое изображение):**  
**1 — остатки «шпоры»; 2 — задняя стенка наружного слухового прохода; 3 — дренажные трубки в антруме; 4 — кортикальный слой сосцевидного отростка**

В послеоперационном периоде проводится ежедневное промывание трепанационной полости противомикробными растворами через верхнюю трубочку в течение 7–10 дней. При установленной микотической природе заболевания послеоперационную полость промывают два раза в сутки раствором амфотерицина В; при смешанной грибково-бактериальной биоте — одно промывание проводится неототоксическими антибиотиками с учетом чувствительности выделенного возбудителя, при бактериальной — для промывания используется один антибиотик. Промывная жидкость вытекает через нижнюю трубочку. Это обстоятельство создает возможность высоких концентраций препаратов в глубоко расположенных отделах трепанационной полости. После завершения курса местной противовоспалительной терапии дренажные трубочки извлекают. У пациентов, которым проводили КЩРО по классической методике, данные препараты обычно вводятся в послеоперационную полость на стерильных турундах. Наружный слуховой проход после удаления турунды оставляют открытым для лучшего оттока раневого отделяемого и аэрации послеоперационной полости, причем вышеуказанные препараты вводятся в виде капель. Для улучшения дренирования барабанной полости в обеих группах пациентов в течение десяти дней после операции проводилась адренализация слизистой оболочки глоточного устья слуховой трубы 0,1 % раствором адреналина гидрохлорида.

Результаты хирургического лечения оценивались суммарно в зависимости от длительности операции, наличия или отсутствия интра- и послеоперационных осложнений, степе-

нью и скоростью эпидермизации трепанационной полости, повышением качества жизни за счет прекращения оторреи и рецидивов заболевания. Ближайшие морфологические результаты оценивались при выписке пациентов из стационара на 10–14 сутки с помощью микроотоскопии. Всем пациентам через 1 месяц после операции проводилось аудиометрическое исследование, повторное микробиологическое исследование отделяемого послеоперационной полости. В дальнейшем прооперированные пациенты находились под контролем отохирурга в течение 1, 3, 6, 12 месяцев. Данные результатов обследования и лечения вносились в специально разработанную индивидуальную карту пациента.

#### **Результаты и обсуждения**

В исследование включено 10 женщин, 16 мужчин в возрасте от 19 до 57 лет. По результатам обследования данных пациентов эпитимпанит был диагностирован у 16 пациентов, эпимезотимпанит — у 5 (из них у 15 имелась холестеатома), часто рецидивирующий мезотимпанит — у 5 пациентов. Двусторонний процесс установлен в 12 случаях. Длительность заболевания ХГСО составила от 2 до 30 лет. Группа сравнения достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ) от основной группы по возрасту пациентов, клиническому течению ХГСО, тяжести сопутствующей патологии.

При камертональном исследовании в 73 % случаев выявлена тугоухость кондуктивного характера, в 23 % — смешанного, в 4 % — сенсоневрального. По данным тональной пороговой аудиометрии тугоухость I степени отмечена у 14 пациентов, II степени — у 8, III степени — у 4 пациентов. У 19 (75 %) обследуе-

мых костно-воздушный интервал в зоне речевых частот составил от 30 до 40 дБ. Проподимость слуховой трубы определялась по методу Зберовской, результаты оказались следующими: I степень проходимости — 26 %; II степень — 57 %; III степень — 17 %; IV степень — 4 %.

При микробиологическом исследовании ушного отделяемого в 73 % случаев выделены различные возбудители. Установлено, что при ХГСО преобладает бактериальная и смешанная грибково-бактериальная биота (52 %). Наиболее часто высеивали стафилококк (42 %), преимущественно обладающий патогенными свойствами, реже — синегнойную (21 %) и кишечную (11 %) палочки, протей (5 %). Микотическая природа заболевания подтверждена у 21 % пациентов. При ХГСО грибковой и грибково-бактериальной природы этиологически значимыми возбудителями являлись мицелиальные грибы *Aspergillus spp.* (*fumigatus*, *niger*) — 44 %, *Penicillium spp.* — 5 %, дрожжевые грибы *C. albicans* обнаружены в 44 % случаев. В сочетании с микромицетами наиболее часто из полостей среднего уха выделяли грам-отрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosae*, *Escherichia coli*, *Proteus* — 52 % случаев, грамположительные — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* — 38 % случаев.

При рентгенографии височных костей по Шуллеру и Майеру выявлены признаки деструкции сосцевидного отростка в 14 (53,8 %) случаях ХГСО.

У пациентов обеих групп интраоперационно выявлено наличие блока адитуса в 5 случаях, в антруме обнаружен патологический секрет у 4 пациентов, кариозно-грануляционный процесс в полостях среднего уха установлен у 20 пациентов, у 2 пациентов отмечено обнажение твердых мозговых оболочек патологическим процессом, у 3 — фистула лабиринта, у 3 пациентов патологических изменений не найдено.

Длительность операции у пациентов основной группы составила в среднем 90 минут, контрольной — 120 минут. Осложнений при проведении оперативного вмешательства в основной и контрольной группе отмечено не было. Ранний послеоперационный период в контрольной группе осложнился развитием вестибулярных нарушений в 2 случаях, которые были купированы в течение 5 суток посредством проведения соответствующей терапии. У пациентов основной группы отмечалась полная эпидермизация небольших по размеру трепанационных полостей на 18 сутки в 89 % случаев и лишь в 69,3 % — в контрольной. Это обычно соответствовало полному исчезновению отека пластического лоскута и прекращению отделяемого из трепанационной полости. Все пациенты (как основной, так и контрольной

групп) были выписаны из стационара с купированным обострением воспалительного процесса в ухе. В течение последующих 6 месяцев 4 пациентам основной группы вторым этапом произведена тимпанопластика. Через 1 год повторно обследовано 22 пациента (4 — с эпимезотимпанитом и 18 — с эптитимпанитом) основной (12 человек) и контрольной групп (10 человек). Отсутствие рецидива заболевания в течение последнего года было у 20 пациентов. У большинства из них послеоперационная полость содержала умеренное количество ушной серы и слущенного эпидермиса. В послеоперационном периоде гноетечение повторилось у 2 пациентов контрольной группы, по поводу чего был проведен курс противорецидивной терапии в условиях ЛОР-клиники. Исследование слуха у пациентов обеих групп выявило улучшение у 17 (65,5 %) человек, ухудшение — у 1 (3,9 %), исходный уровень слуха сохранился у 8 (30,2 %) пациентов.

Таким образом, на основании нашего опыта проведения и анализа исходов saniрующих операций на среднем ухе у пациентов, страдающих хроническим гнойным средним отитом, установлено влияние варианта хирургического вмешательства на функциональный и морфологический исходы оперативного лечения.

#### Выводы

1. Наиболее оптимальный подход к антруму достигается субкортикально через точку Вульфа, находящуюся в области верхне-задней стенки наружного слухового прохода в 6–8 мм от шипа Генле, за счет чего сокращается время хирургического вмешательства в среднем на 30 минут.

2. Субкортикальный подход является наименее травматичным, сохраняется неповрежденным кортикальный слой сосцевидного отростка и формируется малая трепанационная полость.

3. Дренирование и многократное промывание трепанационной полости в послеоперационном периоде через систему пластиковых трубок может использоваться в лечении пациентов с хроническим гнойным средним отитом бактериальной, грибковой и грибково-бактериальной этиологии.

4. В отдаленном периоде у всех пациентов отмечается полная эпидермизация небольших по размеру послеоперационных полостей, что позволяет добиться прекращения отореей и, при необходимости, через 3–6 месяцев провести тимпанопластику.

5. Высокая клиническая эффективность и отсутствие осложнений позволяет рекомендовать субкортикальную консервативно-щадящую радикальную операцию уха для широкого внедрения в практику здравоохранения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бартенева, А. А. Проблемы тимпанопластики / А. А. Бартенева, М. Я. Козлов. — Л.: Медицина, 1974. — 181 с.
2. Дискаленко, В. В. Отогенные и риногенные внутричерепные осложнения: пособие / В. В. Дискаленко, К. А. Никитин. — СПб, 2002. — 15 с.

3. Грибковые заболевания послеоперационных полостей уха, их клиника и лечение / А. И. Коломийченко [и др.] // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1968. — № 1. — С. 43–48.
4. Лев, Н. А. Грибковые заболевания послеоперационной полости среднего уха: обзор литературы / Н. А. Лев // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1968. — № 6. — С. 109–112.
5. Мануйлов, Е. Н. Техника шадящей радикальной операции среднего уха с заушным разрезом / Е. Н. Мануйлов // Вестник оториноларингологии. — 1955. — № 1. — С. 32–38.
6. Мишенькин, Н. В. Вопросы клиники, диагностики и лечения хронических отитов / Н. В. Мишенькин // Омск, ОГМИ, 1979. — 88 с.
7. Пятакина, О. К. Блокада адитуса и тимпанального перешейка при хронических средних отитах / О. К. Пятакина // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 1982. — № 5. — С. 5–7.
8. Комплексная терапия с целью улучшения репаративных процессов в послеоперационных полостях среднего уха / В. И. Родин [и др.] // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. — 1983. — № 3. — С. 13–17.
9. К вопросу о «болезни оперированного уха» / В. П. Ситников [и др.] // Тез. VIII съезда оториноларингологов Украины. — Киев, 1995. — С. 293.
10. Тарасов, Д. Н. Заболевания среднего уха / Д. Н. Тарасов, О. К. Федорова, В. П. Быкова. — М., 1988. — 288 с.
11. Ульянов, Д. П. Модификация «антродренажа» при лечении хронических гнойных средних отитов / Д. П. Ульянов // Вестник оториноларингологии. — 1972. — № 4. — С. 13–15.
12. Устьянов, Ю. А. Методика эндоурального дренажа антрума / Ю. А. Устьянов // Вестник оториноларингологии. — 2005. — № 6. — С. 56–59.
13. Шадыев, Х. Д. Возможности щелевой антро-аттикотомии / Х. Д. Шадыев, Ю. П. Ульянов // Матер. V Всерос. науч.-практ. конф. оториноларингологов // Вестник оториноларингологии. — 2006. — № 5 (приложение). — С. 131.
14. Holt, J. J. Transcanal antrotomy / J. J. Holt // Laryngoscope. — 2008. — № 118. — P. 2036–2039.

Поступила 15.12.2010

УДК 616.314.11–089.28–14–06:616.314–007.13–073.66

## ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ГОЛОГРАФИЧЕСКОЙ ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ ТЕПЛОВЫХ МИКРОДЕФОРМАЦИЙ ЗУБОВ, ВОССТАНОВЛЕННЫХ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКИМИ КОРОНКАМИ

С. А. Наумович, Д. М. Полховский, Ф. Г. Дрик

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ткани и органы полости рта постоянно испытывают термические воздействия. Синхронно с этим изменяют свои размеры и ортопедические конструкции, причем, в зависимости от использованного материала делают они это по-разному. Соответственно, в местах контактов появляются растягивающие или сжимающие напряжения, которые могут привести к поломке протеза и возникновению осложнений. Целью работы стал анализ термических микродеформаций зубов, восстановленных цельнокерамическими коронками. При восстановлении зуба керамической коронкой, изготовленной методом компьютерного фрезерования, реакция комплекса материалов на тепловое воздействие сходна с реакцией интактного зуба.

**Ключевые слова:** цельнокерамические коронки, голографическая интерферометрия, микродеформации зубов.

## EXAMINATION WITH METHOD OF HOLOGRAPHIC INTERFEROMETRY HEAT MICRODEFORMATIONS OF TEETH RESTORED WITH ALL-CERAMIC CROWNS

S. A. Naumovich, D. M. Polkhovsky, F. G. Drik

Belarussian State Medical University, Minsk

Tissues and organs of the oral cavity have a permanent thermal influence. Dimensions of the orthopedic constructions are changed synchronously with them, thus depends on the used materials, they are changing in a different ways. Accordingly, stretching or constringent exertions appear at the places of contact which could provoke prosthesis breakage as well as complications development. Aim of work was to analyze thermal teeth microdeformations restored with complete ceramic crowns made by method of computer milling. Reaction of materials on the heat influence was similar to the intact tooth reaction.

**Key words:** all-ceramic crowns, holographic interferometry, teeth microdeformation.

### Введение

Ткани и органы полости рта постоянно испытывают термические воздействия. Синхронно с этим изменяют свои размеры и ортопедические конструкции, причем, в зависимости от использованного материала делают они это по-разному [1, 3]. Соответственно, в местах контактов появляются растягивающие или сжимающие напряжения, которые могут привести к поломке протеза и возникновению осложнений.

Важной задачей при лечении дефектов твердых тканей является восстановление биомеханической целостности зуба. Изучение факторов, которые влияют на величину и

характер распределения внутренних напряжений в системе «опорный зуб – фиксирующий материал – искусственная коронка», имеет ключевое значение для повышения эффективности ортопедического лечения [1].

### Цель

Анализ термических микродеформаций зубов, восстановленных цельнокерамическими коронками.

### Объекты и методы

Для изучения деформационных характеристик зубов, восстановленных искусственными коронками, была использована лазерная голографическая интерферометрия [2, 4]. Задача исследования состояла в качественной



оценке деформаций, возникающих в интактных зубах и зубах, восстановленных пластмассовыми и керамическими коронками, при воздействии тепловой нагрузки.

Объектом лазерной голографической интерферометрии служили 9 макетов с естественными зубами, ранее удаленными по ортодонтическим показаниям. Все макеты разделили на три равные группы, в которых зубы исследовали в интактном состоянии, восстановленные пластмассовыми коронками и восстановленные цельнокерамическими коронками, изготовленными методом компьютерного фрезерования. Зубы вертикально фиксировались в блоках из пластмассы холодной полимеризации на  $1/4$  длины корня и шлифовались по всей длине примерно на  $1/3$  толщины с целью обнажения в плоскости среза их внутренней структуры. Термическая нагрузка создавалась тепловым импульсом, подводимым к середине окклюзионной поверхности зубов через резистивную проволочную петлю, нагреваемую пропускаемым через нее электрическим током до  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

В качестве источника монохроматического освещения объекта использовался гелий-неоновый лазер ЛГН-202 с длиной волны  $632\text{ нм}$ . Интерферограммы, полученные методом двойной экспозиции, фиксировались на фоточувствительных пластинах ПФГ-03.

#### **Результаты**

При нагревании интактного зуба (рисунок 1) тепловой поток распространяется в твердых тканях зуба как в изотропной среде. Это означает, что в естественном состоянии взаимное сочетание теплопроводности и коэффициентов термического расширения эмали и дентина обеспечивают непрерывность переноса тепловой энергии от наружной поверхности к глубокорасположенным слоям зуба. Об этом свидетельствует преемствен-

ность геометрии интерференционных полос в области эмалево-дентинной границы. На этом участке интерферограмм практически отсутствуют какие-либо заметные градиентные скачки внутреннего напряжения в твердых тканях зуба.

Интерференционная картина, возникающая при нагревании зуба, восстановленного пластмассовой коронкой, резко отличается от аналогичной картины в интактном зубе. На линии контакта между пластмассой искусственной коронки и дентином культи зуба отмечается выраженное изменение частоты интерференционных полос и резкое изменение их ориентации. Это свидетельствует о том, что восстановленный пластмассовой коронкой зуб представляет собой анизотропный комплекс, пластмассовый фрагмент которого имеет большие по сравнению с дентином значения теплопроводности и коэффициента термического расширения.

При восстановлении зуба керамической коронкой, изготовленной по CAD/CAM технологии, реакция комплекса материалов на тепловую нагрузку приближается к реакции интактного зуба. Преемственность интерференционных полос на границе между керамической коронкой и культей зуба существенно не нарушается. Частота полос на обоих фрагментах практически одинакова. Из этого следует, что теплопроводность и коэффициент термического расширения керамики и твердых тканей зуба близки по абсолютным величинам. Важную роль играет высокая точность изготовления цельнокерамических коронок при использовании метода компьютерного фрезерования. Кроме того, большое значение имеет адгезивная фиксация таких коронок с помощью композиционного материала, в результате которой восстановленный зуб воспринимает нагрузки как единая биомеханическая система.

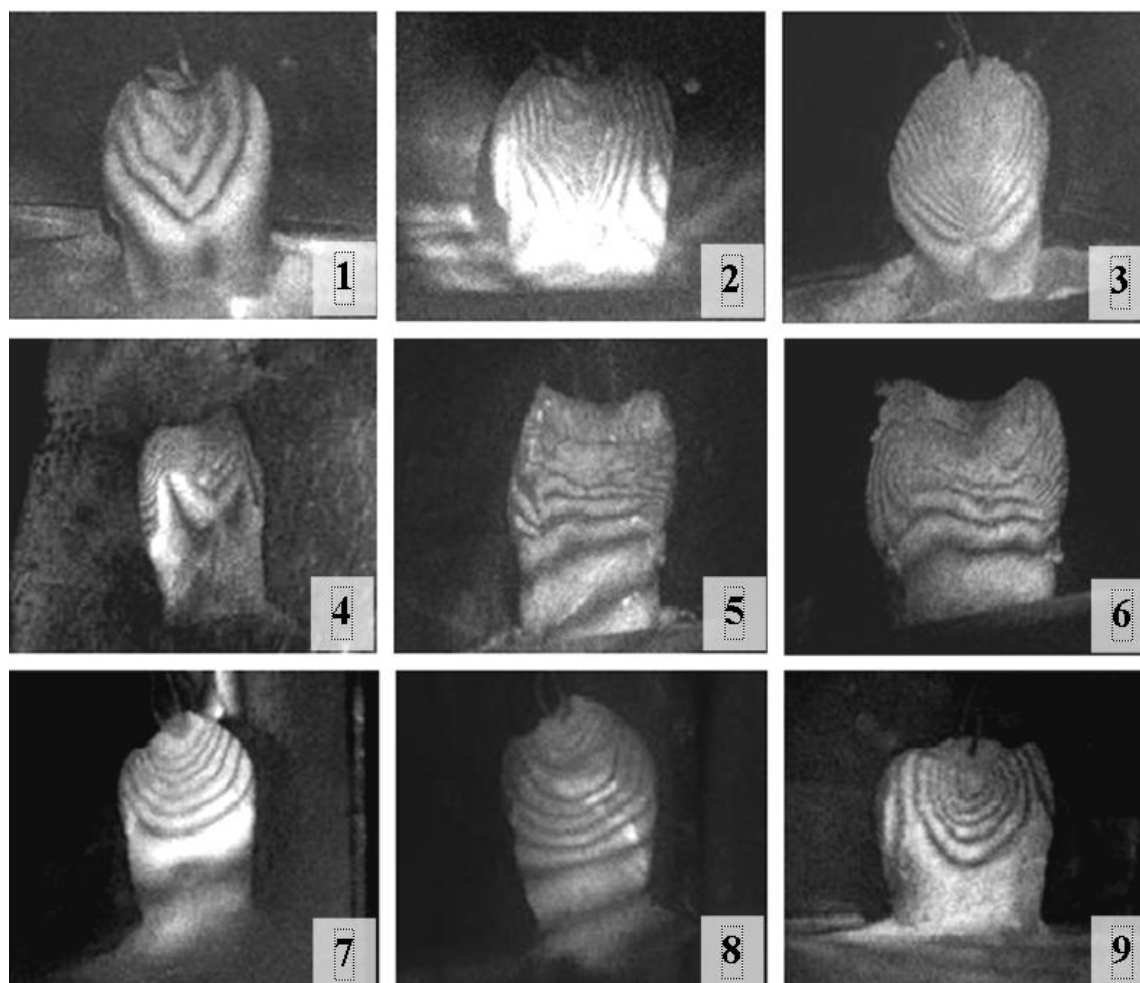


Рисунок 1 — Интерференционные картины, возникающие на срезах зубов при тепловом воздействии (1, 2, 3 — интактные зубы; 4, 5, 6 — зубы восстановлены пластмассовыми коронками; 7, 8, 9 — зубы восстановлены керамическими коронками)

### Заключение

Таким образом, применение пластмассовых коронок бесперспективно из-за потенциально неизбежного разрушения всего комплекса и может быть рекомендовано как временная мера. Использование цельнокерамических коронок, изготовленных методом компьютерного фрезерования, обеспечивает восстановленным зубам биомеханическую целостность, сопоставимую с интактными зубами.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Инсарова, Н. И. Основные понятия теории упругости и сопротивления материалов в стоматологии: учеб.-метод. пособие / Н. И. Инсарова, А. А. Иванов, М. В. Гольцев. — Минск: БГМУ, 2005. — 43 с.
2. Fogleman, E. A. Laser interferometric method for measuring linear polymerization shrinkage in lightcured dental restoratives / E. A. Fogleman, M. T. Kelly, W. T. Grubbs // Dent. Mat. — 2002. — Vol. 18, № 4. — P. 324–330.
3. Spectrophotometric Analysis of All-ceramic Materials and Their Interaction with Luting Agents and Different Backgrounds / V. Barath [et al.] // Adv. Dent. Res. — 2003. — Vol. 17. — P. 55–60.
4. Yamamura, M. Mechanical evaluation of crown restoration by means of laser holographic interferometry, with a primary regard to establish a system for an experimental method / M. Yamamura // Kanagawa Shigaku. — 1989. — Vol. 24, № 3. — P. 450–462.

Поступила 03.11.2010

## НЕКРОЛОГ

### ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Д. А. МАСЛАКОВА

25 февраля 2011 г. ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Андреевич Маслаков — известный белорусский ученый-патолофизиолог, педагог, общественный деятель, почетный гражданин г. Гродно, за-

служенный деятель науки БССР, почетный доктор Белостокской медицинской Академии.

Родился Дмитрий Андреевич в крестьянской семье 8 февраля 1927 г. в д. Лесники Мстиславльского района Могилевской облас-

ти. В 1945 г. он с отличием окончил среднюю школу, в 1951 г. — Витебский государственный медицинский университет и поступил в аспирантуру при 1-м Московском медицинском институте. Здесь после завершения учебы защитил кандидатскую диссертацию, посвященную роли цитотоксинов в патогенезе острых нефритов. В 1959 г. Д. А. Маслаков становится сотрудником кафедры патологической физиологии Витебского государственного медицинского института, где работал ассистентом, а затем доцентом и по совместительству деканом лечебного факультета.

В 1962 г. Д. А. Маслаков назначен ректором Гродненского медицинского института, которым бессменно руководил по 1998 г. В это время по-настоящему ярко раскрылись его научно-педагогические способности и блестящий талант руководителя. В 1974 г. Дмитрий Андреевич успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Экспериментальное обоснование применения полиглюкина как полисахарида при лечении циркуляторной гипоксии печени и язвенных заболеваний желудка и кишечника», а в 1975 г. ему присуждено ученое звание профессора. За период работы ректором Д. А. Маслаковым создана материальная база вуза: организовано 4 новых факультета, созданы новые кафедры и курсы, открыты научно-исследовательские лаборатории, построены административный и биологический корпуса. На базе кафедры биохимии организован отдел регуляции обмена веществ, который затем превратился в солидный научный центр — Институт биохимии НАН Беларуси, а в настоящее время это филиал Института фармакологии и биохимии НАНБ.

Дмитрий Андреевич — основатель научной школы Гродненских патофизиологов. Он являлся главным организатором и создателем кафедры патологической физиологии ГрГМИ, которую возглавлял с 1962 по 2004 гг. По воспоминаниям коллег, наиболее важным в его работе в этот период стало создание на кафедре демократичной, доброжелательной атмосферы, позволявшей сотрудникам не только проявить творческие способности, но и реали-

зовать индивидуальные возможности. Под его руководством проводились исследования по изучению биологической активности некоторых аминокислот, в частности, изучался противоопухольевый эффект L-триптофана, эффекты введения L-аргинина при ишемических и реперфузионных повреждениях головного мозга и др. В последние годы интересы Дмитрия Андреевича были сосредоточены на исследованиях патогенеза алкоголизма, наркоманий и токсикоманий. Профессором Д.А. Маслаковым опубликовано более 110 научных работ, в том числе и за рубежом, издана монография «Биологическая активность некоторых полисахаридов и их клиническое применение». Под руководством профессора Д.А. Маслакова и при его участии защищены 3 докторские и свыше 10 кандидатских диссертаций.

За многочисленные заслуги перед здравоохранением и огромный творческий вклад в развитие научных знаний о патологической физиологии профессор Д.А. Маслаков был неоднократно удостоен наград самого различного уровня. Он являлся Заслуженным деятелем науки Республики Беларусь, Почетным гражданином г. Гродно, Почетным доктором Белостокской медицинской Академии, награжден орденами «Знак Почета», «Трудового Красного Знамени», «Дружбы народов», медалями «За доблестный труд», «Франциска Скорины», знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами Верховного Совета БССР и Верховного Совета Республики Беларусь.

Д. А. Маслакова всегда отличали исключительная человечность, сострадание к людям, искренняя доброжелательность и чуткость. Доброта и человеколюбие Дмитрия Андреевича, участие в судьбе каждого выпускника снискали любовь и глубокое уважение его учеников и коллег.

Светлая память о Дмитрии Андреевиче Маслакове навсегда сохранится в сердцах всех, кто его знал и работал с ним.

*Научно-педагогический коллектив  
Гомельского государственного  
медицинского университета*

*Поступила 29.03.2011*

## 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. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в 2-х экземплярах. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2,0 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8-10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается реферат и ключевые слова на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. 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.

7. 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.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. 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.

10. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

11. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 30**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций не допускаются.**

13. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

14. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

15. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

16. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

17. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

18. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

19. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

20. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

21. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

22. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

22. Обязательным условием опубликования статьи **является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке** на журнал «Проблемы здоровья и экологии».