

**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 (39)**  
**Январь-март 2014**

*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), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортоновский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Витебск), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), Э. А. Надыров (Гомель), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Е. И. Михайлова (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора, И. А. Чешик — ответственный секретарь.

*Редакционный совет:* А. Амброзайтис (Литва), И. И. Абабий (Молдова), А. Ю. Барышников (Россия), Бенджамин Бонна (США), А. Е. Доросевич (Россия), А. И. Ковалев (Россия), Н. Комодо (Италия), А. И. Крюков (Россия), Я. Э. Кенигсберг (Беларусь), В. С. Новиков (Россия), М. И. Михайлов (Россия), Уильям Нейлсон (США), В. В. Нечаев (Россия), Д. К. Новиков (Беларусь), А. В. Рожко (Беларусь), Н. Такамура (Япония), А. Н. Косинец (Беларусь), Г. И. Сидоренко (Беларусь), В. П. Трошин (Россия), В. В. Чумак (Украина), В. Е. Шевчук (Беларусь), С. Ямасита (Япония).

*Адрес редакции:*

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-60,

ответственный секретарь — 74-21-78.

E-mail: onmi.ggmu@mail.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 и биологической отрасли науки (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 04 июля 2005 г., № 101) (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 2 февраля 2011 г., № 26).

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: *А. В. Пиун*

Редактор: *Т. А. Соколова*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

Подписано в печать 24.03.2014. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,90. Тираж 200 экз. Заказ 94.

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

<b>М. В. Злотникова, И. А. Новикова</b> Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа (лекция) .....	7
<b>Т. В. Алейникова, И. И. Мистюкевич</b> Возможности холтеровского мониторирования в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) .....	14
<b>В. Я. Латышева, Ю. В. Табанькова</b> К патогенезу и диагностике болезни двигательного нейрона (лекция) .....	20
<b>Д. И. Гауриленко</b> Спонтанный бактериальный перитонит: этиологические, патогенетические и диагностические параллели .....	25
<b>А. А. Чешик</b> Тканевые реакции органов кроветворения на воздействие ионизирующей радиации (обзор литературы) .....	32

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>А. Н. Лызиков, В. М. Майоров, З. А. Дундаров, С. В. Свистунов</b> Сравнительная оценка эффективности использования малоинвазивных интервенционных вмешательств у пациентов с острым деструктивным панкреатитом в разных фазах заболевания .....	37
<b>Н. В. Мановицкая</b> Оценка клинической тяжести взрослых пациентов с муковисцидозом .....	42
<b>И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. А. Кудряшов, Т. И. Пригожская, Н. Н. Подгорный, Г. М. Шимановский, В. И. Старинчик, С. В. Новак, А. В. Атаманенко, С. В. Довидович, О. В. Кравченко, Т. Н. Нестерович, С. Л. Ачинович</b> Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы .....	46
<b>В. В. Смольникова, Н. Н. Климкович, Т. В. Лебедева, В. Ю. Гриневич, А. В. Бакун</b> Иммунофенотипическая дифференцировка клеток костного мозга в диагностике первичных миелодиспластических синдромов .....	51
<b>А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов</b> Современная хирургия портальной гипертензии: от классики до инновационных технологий .....	56
<b>Е. В. Корж, Т. В. Глушова</b> Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	62
<b>Д. П. Саливончик, О. А. Иванцов, Е. А. Якушина, Е. Л. Краснопева, Ю. И. Тимофеев</b> Эффективность физической реабилитации пациентов с инфарктом миокарда .....	66
<b>С. Н. Нимер, Г. В. Титова</b> Анализ структуры смертельной транспортной травмы по аутопсийным данным .....	72
<b>И. В. Пальцев</b> Показатели обмена железа в диагностике мутаций гена гемохроматоза у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами .....	80
<b>Н. П. Шилова</b> Психосоматическое реагирование пациентов с рецидивирующим простым герпесом с учетом личностных особенностей .....	84

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

<b>Е. В. Марцинкевич, С. Б. Кондрашова, Т. М. Лукашенко</b> Структурно-функциональное состояние толстого кишечника крыс при введении в рацион соевого молока на фоне применения глутамата натрия .....	89
---	----

<b>Д. Н. Бонцевич, М. Л. Каплан</b> Физические свойства шовного материала, влияющие на развитие септических осложнений .....	93
<b>Ф. Г. Гаджиева</b> Особенности морфометрических показателей магистральных артерий бедра и голени новорожденных .....	97
<b>А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович</b> Диагностическая значимость морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок .....	102
<b>Д. В. Тапальский, Н. Ю. Бойцова, Л. В. Дравица</b> Бактерицидная активность глазных капель, содержащих фторированные хинолоны .....	107
<b>В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова, Л. В. Прищепова</b> Термодинамический и кинетический подход изучению адсорбции тяжелых металлов на различных энтеросорбентах .....	110
<b>Д. Н. Бонцевич</b> Определение токсичности шовного материала с покрытием из поли-пара-ксилилена .....	115
<b>С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич</b> Состав, физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови и спектр жирных кислот некоторых фосфолипидов мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта .....	118

#### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

<b>А. М. Островский, Ф. И. Бирюков, А. Н. Куриленко, Т. М. Шаршакова</b> Диспансеризация и реабилитация лиц с глаукомой как действенная мера профилактики инвалидности .....	123
<b>И. Г. Барцевич, Г. И. Заборовский</b> Комплексная оценка эффективности медицинской помощи в дерматологии .....	126
<b>Л. П. Мамчиц, М. А. Чайковская, В. Н. Бортновский</b> Развитие нанотехнологий в профилактической медицине в Республике Беларусь .....	131

#### СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<b>О. А. Теслова, Т. И. Желобкова, Г. В. Воронович, Е. В. Захарова, Д. В. Евстафьев</b> Тетания беременных: описание клинического случая .....	136
<b>Т. М. Михед, Е. Л. Красавцев, А. С. Терешковец, Е. П. Казначеева</b> Редкий клинический случай токсоплазменного абсцесса у ВИЧ-инфицированного .....	141

#### НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<b>Н. И. Дроздова, Ю. М. Жученко, Т. В. Макаренко, В. А. Шумилин</b> Особенности фракционного состава органического вещества почвы и накопление тяжелых металлов растениями в промышленной зоне г. Гомеля .....	145
<b>А. В. Коропо, А. М. Юрковский</b> Пояснично-подвздошные связки: компьютерно-томографическое многоплоскостное переформатирование и трехмерная компьютерная реконструкция (техническое описание) .....	151

C O N T E N T S

REVIEWS AND LECTURES

<b>M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova</b> Mechanisms of natural and adaptative immunity in infections associated with herpes simplex of types 1 and 2 (lecture).....	7
<b>T. V. Aleynikova, I. I. Mistiukevich</b> Prospects of holter monitoring in the diagnosis of heart and vascular diseases (literature review).....	14
<b>V. Y. Latysheva, J. V. Tabankova</b> The pathogenesis and diagnosis of the motor neuron disease (lecture) .....	20
<b>D. I. Gavrilenko</b> Spontaneous bacterial peritonitis: etiologic, pathogenetic and diagnostic parallels.....	25
<b>A. A. Cheslyk</b> Tissue reactions of blood formation organs to ionizing radiation effect (literature review) .....	32

CLINICAL MEDICINE

<b>A. N. Lyzikov, V. M. Mayorov, Z. A. Dundarov, S. V. Svistunov</b> The comparative assessment of effectiveness of the application of low-invasive interventions in patients with acute destructive pancreatitis in its different phases .....	37
<b>N. V. Manovitskaya</b> The assesment of clinical severity of adult patients with cystic fibrosis.....	42
<b>I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, V. A. Kudryashov, T. I. Prigozhaya, N. N. Podgorny, G. M. Shimanovsky, V. I. Starinchyk, S. V. Novak, A. V. Atamanenko, S. V. Dovidovich, O. V. Kravchenko, T. N. Nesterovich, S. L. Achinovich</b> The results of surgery of pancreatic cancer .....	46
<b>V. V. Smolnikova, N. N. Klimkovich, T. V. Lebedeva, V. Y. Grinevich, A. V. Bakun</b> Immunophenotypic differentiation of bone marrow cells in the diagnosis of de novo myelodysplastic syndromes.....	51
<b>A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov</b> Modern surgery of portal hypertension: from classical to innovative technologies .....	56
<b>E. V. Korzh, T. V. Tlustova</b> Antiretroviral therapy for the treatment of tuberculous meningoencephalitis in HIV-positive patients.....	62
<b>D. P. Salivonchik, O. A. Ivantsov, E. A. Yakushina, E. L. Krasnopyeva, Y. I. Timofeyev</b> Efficiency of physical rehabilitation of patients with myocardial infarction .....	66
<b>S. N. Nimer, G. V. Titova</b> The analysis of fatal road accident injury by autopsy data autopsy.....	72
<b>I. V. Paltsev</b> Indicators of iron metabolism in diagnosis of hemochromatosis gene mutations in patients with chronic cryptogenic hepatitis .....	80
<b>N. P. Shilova</b> Psychosomatic response of patients with recurrent herpes simplex taking into account their personality traits .....	84

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

<b>E. V. Martsynkevich, S. B. Kondrashiova, T. M. Lukashenko</b> The effect of soy milk diet on the structural and functional status of rats colon during monosodium glutamate treatment.....	89
<b>D. N. Bontsevitch, M. L. Kaplan</b> The physical properties of suture material affecting the development of septic complications .....	93

<b>F. G. Gadzhiyeva</b> The features of morphometric parameters of the main thigh and crus arteries in newborns .....	97
<b>A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich</b> The diagnostic value of morphometric parameters of fibroblast programmed differentiation cells in the assessment of dystrophic changes of the iliolumbar ligament .....	102
<b>D. V. Tapalskiy, N. Yu. Boitsova, L. V. Dravitsa</b> Bactericidal properties of fluoroquinolone-containing eye drops .....	107
<b>V. A. Filipova, A. V. Lysenkova, L. V. Prischepova</b> Thermodynamic and kinetic approach to the study of heavy metal adsorption on different enterosorbents .....	110
<b>D. N. Bontsevich</b> Toxicity of suture material with poly-p-xylylene coating .....	115
<b>S. S. Osochuk, A. F. Martsinkevich</b> Composition, physical and chemical properties of blood lipoprotein complexes and fatty acids spectrum of some phospholipids of erythrocyte membranes in cyclic sportsmen .....	118

#### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

<b>A. M. Ostrovskiy, F. I. Biriukov, A. N. Kurilenko, T. M. Sharshakova</b> Medical examination and rehabilitation of patients with glaucoma as an effective measure of disability prevention .....	123
<b>I. G. Bartsevich, G. I. Zaborovskiy</b> Complex assessment of efficiency of medical aid in dermatology .....	126
<b>L. P. Mamchits, M. A. Chaykovskaya, V. N. Bortnovsky</b> Nanotechnologies in preventive medicine in the Republic of Belarus .....	131

#### CLINICAL CASE

<b>O. A. Teslova, T. I. Zhelobkova, H. V. Voronovich, A. U. Zakharova, D. V. Yevstafyev</b> Tetany of pregnant women: description of a clinical case .....	136
<b>T. M. Mikhed, E. L. Krasavtsev, A. S. Tereshkovets, E. P. Kaznacheyeva</b> Rare clinical case of toxoplasmotic abscess in a HIV-positive patient .....	141

#### NEW TECHNOLOGIES

<b>N. I. Drozdova, Y. M. Zhuchenko, T. V. Makarenko, V. A. Shumilin</b> The features of the fractional composition of soil organic substance and accumulation of heavy metals by plants in the Gomel industrial area .....	145
<b>A. V. Koropo, A. M. Yurkovsky</b> The iliolumbar ligament: computer tomographic multiplanar reformatting and three-dimensional computer reconstruction (technical description) .....	151

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 612.017.11/.2:616.523

### МЕХАНИЗМЫ ЕСТЕСТВЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 И 2 ТИПА (лекция)

М. В. Злотникова, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет

Герпетическая инфекция — одно из наиболее распространенных заболеваний, имеющих хроническое течение с частыми продолжительными обострениями и высокой резистентностью к проводимой терапии. Рецидивирующая герпетическая инфекция представляет собой тип инфекции с постоянной персистенцией возбудителя, однако клиническая манифестация, развитие рецидивов и прогрессирование заболевания определяются не только эффективностью функционирования специфического противовирусного иммунитета, но и состоянием общей реактивности макроорганизма. В статье рассмотрены важные стороны врожденного и адаптивного иммунитета, механизмы уклонения вирусов от иммунных факторов, обсуждается важная роль лабораторного обследования в мониторинге за состоянием пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, врожденный и адаптивный иммунитет, иммунограмма.

### MECHANISMS OF NATURAL AND ADAPTATIVE IMMUNITY IN INFECTIONS ASSOCIATED WITH HERPES SIMPLEX OF TYPES 1 AND 2 (lecture)

M. V. Zlotnikova, I. A. Novikova

Gomel State Medical University

Herpes infection is one of the most common infections, having chronic course with frequent long exacerbations and high resistance to the therapy. Recurrent herpetic infection is a type of infection with constant persistence of the pathogen. However, the clinical manifestation of the infection, recurrence and progression of the disease is determined not only by the efficient functioning of specific antiviral immunity, but also by general reactivity of a macroorganism. The article considers the important sides of the innate and adaptive immunity, mechanisms to avoid viruses from immune factors, discusses the important role of laboratory examination in monitoring the state of patients with recurrent herpes infection.

Key words: herpes infection, innate and adaptive immunity, immunogram.

#### **Введение**

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, широкое распространение позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпесвирусные инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии в текущем столетии [1, 2]. Известно, что 80–90 % взрослого населения инфицировано вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Сероконверсия к вирусу герпеса 2 типа происходит у 20–30 % людей в возрасте 15–29 лет [2–5]. В настоящее время отмечается выраженная тенденция к возрастанию частоты и тяжести герпетической инфекции, формированию рецидивирующих форм. Это в значительной мере обусловлено неэффективным функционированием систем защиты макроорганизма, обеспечивающих контроль за реактивацией вируса герпеса и развитием рецидива инфекции.

#### **Механизмы естественного иммунитета**

Среди факторов врожденной резистентности ключевое значение в защите от вирусов имеет система интерферонов (IFN). В настоящее время известны 3 основных типа интерферонов — IFN I типа (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\zeta$ /limitin), IFN II типа (IFN- $\gamma$ ), IFN III типа (IFN- $\lambda$ 1/IL-29, IFN- $\lambda$ 2/IL-28A, IFN- $\lambda$ 3/IL-28B) [2, 7].

**Интерфероны** блокируют размножение вируса в пораженной клетке, активируют синтез белков, обладающих прямой антивирусной активностью (протеинкиназа — блокирует процесс трансляции вирусных белков; 2.5 — олигоденилатсинтаза — активирует латентную в обычных условиях эндонуклеазу, способную разрушать вирусные РНК); повышают защитные механизмы соседних клеток, активируют макрофаги и естественные киллеры, усилива-

ют специфический иммунный ответ (за счет повышения экспрессии молекул HLA класса I и II) [8]. Биологический эффект IFN осуществляется в три стадии: 1) индукция, в результате которой происходит экспрессия генов IFN; 2) биосинтез и секреция молекул IFN; 3) взаимодействие молекул IFN с рецепторами окружающих клеток [8, 15]. Ингибция вирусов под действием IFN происходит разными путями: на уровне репликации и транскрипции генома, стабилизации мРНК, трансляции вирусспецифических белков [15, 16]. Важнейшая роль IFN при вирусной инфекции продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на мышах с нокаутом генов, контролирующих экспрессию рецепторов интерферонов. Животные с утраченной экспрессией рецепторов интерферонов высокочувствительны к большинству вирусов, причем наиболее тяжелая инфекция развивалась при дефекте рецептора I типа для  $\alpha$ - и  $\beta$ -IFN, но не рецептора II типа для  $\gamma$ -IFN [18].

IFN- $\alpha$  (синтезируется эпителиальными клетками и клетками лейкоцитарного ряда) и IFN- $\beta$  (синтезируется фибробластами) активируются на ранних этапах инфекции и поэтому относятся к первой линии защиты организма. Среди известных в настоящее время вариантов IFN- $\alpha$  (A1-A8, A10, A13, A14, A16, A17, A21 и A22) наиболее выраженная противовирусная активность продемонстрирована у IFN-A2, преимущественно, продуцируемого макрофагами [1, 8]. Стимуляция синтеза IFN I типа происходит под действием вирусной ДНК, при этом различные штаммы ВПГ обладают индивидуальной интерферогенной активностью [1, 14]. Некоторые цитокины, например, IL-1, IL-2, фактор некроза опухолей (ФНО) и ростовые факторы оказывают дополнительный стимулирующий эффект на синтез IFN I типа, а последние, в свою очередь, регулируют продукцию цитокинов. Так, при низком уровне IFN I типа активируется транскрипция IL-12p35 и усиливается продукция IFN- $\gamma$  CD4 и CD8 Т-клетками; при высокой концентрации, напротив, ингибируется синтез цепи IL-12p35 дендритными клетками и моноцитами, IFN- $\gamma$  — NK-клетками [1]. Весьма важен баланс между IFN- $\alpha$ /IFN- $\beta$  и провоспалительными цитокинами (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), так как выраженная локальная воспалительная реакция способствует диссеминации вирусной инфекции [8, 22].

IFN- $\gamma$  является продуктом и участником антиген-специфического иммунного ответа, синтезируется ограниченным спектром клеток, преимущественно, вирусспецифическими клонами Т-лимфоцитов, а также NK/NKT клетками. Активация этих клеток индуцируется IL-12, продуцируемым активированными макрофагами и дендритными клетками (ДК) в ходе иммунного ответа [8]. Следует отметить, что

IFN- $\gamma$  оказывает не только прямое противовирусное действие, но и контролирует развитие иммунного ответа Th1-лимфоцитами и, в конечном итоге, обеспечивает активацию Т-клеточного специфического противовирусного иммунитета.

Множественные и многоуровневые биологические эффекты IFN суммируются с формированием так называемого «противовирусного состояния», которое обусловлено синтезом двух ферментов — протеинкиназы и 2.5 — олигоаденилатсинтазы, ингибирующих репродукцию вирусов [8]. Нарушение продукции IFN характерно для пациентов с часто рецидивирующей герпетической инфекцией, причем наиболее значительное подавление  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерфероногенеза отмечалось при тяжелом течении рецидивирующей герпетической инфекции РГИ [1, 19].

Другие цитокины, помимо IFN, также играют важную роль в защите от экспансии вирусов. Кроме дополнительного стимулирующего эффекта на синтез IFN I типа, о чем указывалось выше, провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-12) могут оказывать прямой противовирусный эффект как *in vivo*, так и *in vitro* [21]. Важное значение в предрасположенности к вирусной инфекции имеет нарушение баланса между цитокинами, продуцируемыми субпопуляциями Th1 и Th2 типа, недостаток первых обуславливает более высокую чувствительность к инфекции [22].

**Система комплемента** также участвует в защитных реакциях при герпесвирусных инфекциях. Ранние компоненты классического пути — C1 и C4-способны связываться с поверхностными белками вирионов. Фрагменты комплемента, фиксированные на поверхности вирионов, выступают в роли опсонин и усиливают фагоцитоз. На важную роль комплемента в противовирусной защите указывает повышенная чувствительность лиц с дефектами C3, C4-компонентов комплемента к герпесвирусной инфекции и их склонность к тяжелому рецидивирующему течению процесса [1, 8]. На поздних стадиях инфекции комплементфиксирующие вирусспецифические антитела распознают антигены вирусов, локализованные на мембране инфицированных клеток, или поверхностные антигены циркулирующих вирионов, обеспечивая разрушение инфицированных клеток или повреждение оболочки вируса (вирилиз).

Среди растворимых факторов врожденного противовирусного иммунитета следует отметить роль **естественных антител**. Как известно, у здоровых лиц в сыворотке крови присутствуют естественные антитела к широкому спектру чужеродных антигенов, в том числе и вирусных, воздействию которых на протяжении жизни может подвергаться человек. Они направлены, преимущественно, против дисахарид-дигалактозы,

присутствующей в структуре гликопротеидов многих вирусов [1]. Связываясь с данными молекулами, естественные антитела способны нейтрализовать функциональную активность вирусов, снижая клинические проявления инфекции. Естественные антитела наиболее часто относятся к классу IgM и IgG, способны активировать комплемент по классическому пути и участвовать в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) [8].

Клеточное звено врожденного противовирусного иммунитета включает **НК-клетки, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы**. В последние годы получены доказательства существования на этих клетках молекулярных структур для распознавания различных типов микроорганизмов, в том числе вирусов. Эти структуры получили название «toll-like receptors» (TLR) по аналогии с Toll-белками насекомых, ответственными за защиту их организма от инфекции. Взаимодействие TLR с различными вирусными структурами обеспечивает формирование и проведение в ядро клеток макроорганизма стимулирующего сигнала, запускающего каскад провоспалительных реакций, направленных на блокирование жизнедеятельности патогена. Кроме активации факторов врожденного иммунитета это же взаимодействие способствует формированию начальных этапов реакций приобретенного иммунитета и определяет тип иммунного ответа. Между системой интерферонов и TLR имеется взаимосвязь. Показано, что пять типов TLR (TLR 3, 4, 7–9) участвуют в индукции биосинтеза трех основных классов интерферонов [25]. TLR служат проводниками специфических сигналов, индуцирующих синтез цитокинов, необходимых для активации Т-клеток [24]. Показано, что при ВПГ-2 инфекции стимуляция дендритных клеток (ДК) через TLR-9 сопровождается продукцией значительных количеств IFN- $\alpha$ . В экспериментальных исследованиях установлено, что макрофаги и фибробласты мышей, инфицированных ВПГ-1, не экспрессирующие TLR-2, теряют способность синтезировать цитокины и адекватно отвечать на вирусную инфекцию [8, 24].

Среди клеточных факторов врожденного иммунитета при вирусных поражениях в наименьшей степени изучена роль нейтрофилов. В то же время открытие TLR-9, способных распознавать ДНК вирусов герпеса, в том числе на нейтрофилах позволило по-новому взглянуть на их участие в формировании и регуляции защитных реакций при герпесвирусных инфекциях и обусловило интерес исследователей к изучению функций этих клеток. Выявлено, что активированные через TLR нейтрофилы более интенсивно развивают реакции фаго-

цитоза. В них повышается синтез противомикробных пептидов, таких как дефензины и кателицидины, которые способны как прямо инактивировать ВПГ-1 и ВПГ-2, посредством встраивания в липидную оболочку, так и дополнительно активировать экспрессию TLR [8, 24].

Инфицированные вирусом клетки, как правило, характеризуются сниженной экспрессией молекул МНС I класса на своей поверхности, что обеспечивает их эффективное распознавание активационным рецептором **НК-клеток** с последующим уничтожением [9, 25, 30]. На ранних стадиях вирусной инфекции наблюдается процесс интенсивного повышения функциональной активности НК-клеток под действием IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и других цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-12) [19,31]. Главный НК-стимулирующий цитокин — IL-12. Он продуцируется макрофагами и способен прямо повышать цитолитическую активность НК-клеток и индуцировать их пролиферацию, а также активировать их функцию через усиление синтеза IFN- $\gamma$  в синергизме с IL-2 и TNF $\alpha$ . В последнее время выявлен новый класс регуляторных интерфероноподобных белков-лимитинов, которые на 30 % гомологичны интерферонам, связываются с их рецепторами и стимулируют активность НК-клеток [22]. Альтернативным отрицательным активатором для естественных киллеров является IL-10, который рассматривается в последние годы как физиологический антагонист IL-12. IL-10, ингибирует продукцию IFN- $\gamma$  как НК, так и Т-лимфоцитами (Тх1), индуцированную любыми цитокинами или бактериальными продуктами [30].

Уничтожение инфицированных клеток естественными киллерами обеспечивается прежде всего за счет активации апоптоза. Быстрый механизм гибели клеток-мишеней (в течение 4–6 часов) осуществляется в результате активации внутриклеточных протеаз (каспаз) под действием гранзимов киллерных клеток [8, 26, 27]. Более медленный механизм апоптоза протекает в течение 18–24 часов и опосредован TNF [8, 28]. ВПГ эффективно модулируют апоптоз клеток — ингибируют активацию каспаз белками-гомологами с антиапоптозными свойствами (vBcl-2) [28, 29]. Сами НК-клетки, несмотря на активацию цитолитических ферментов, в процессе лизиса клетки-мишени не страдают и способны выполнять эту функцию неоднократно. Это в значительной мере обеспечивается экспрессией на поверхности НК-клеток  $\alpha$ -цепи CD8, которая представляет собой мембранный гликопротеин с ферментативной активностью, регулирующий концентрацию цитоплазматического Ca<sup>2+</sup>. Активация CD8  $\alpha$ -цепей в процессе выполнения НК-клетками своей функции обеспечивает приток в клетку экзогенного кальция, что защищает CD8 $\alpha^+$  НК-клетки от лизиса.

Важную роль в обеспечении устойчивости организма к герпесвирусной инфекции играют **макрофаги** [8, 10, 11]. Выявлено, что новорожденные мыши с дефектами макрофагов высокочувствительны к вирусу герпеса I типа вследствие неспособности предотвратить репликацию вируса. Взрослые животные с низким количеством макрофагов также более восприимчивы к герпесвирусным инфекциям [23]. Один из механизмов противовирусной резистентности макрофагов — наличие внутриклеточных факторов вирулоцидности, что не позволяет вирусам реплицироваться в них. При этом более высокой резистентностью и вирулоцидной активностью обладают макрофаги, активированные  $\gamma$ -IFN [29, 31, 33, 34].

#### **Механизмы адаптивного иммунитета**

Адаптивный специфический противовирусный иммунитет реализуется через формирование **вируспецифических Т-лимфоцитов** и синтез противовирусных антител. При этом исключительную роль в обеспечении специфичности играют молекулы МНС I и II классов, основной функцией которых является селекция протективных пептидов антигенов вирусов из множества образующихся в клетке. Это и является биологической основой формирования адаптивного вирусспецифического иммунитета [8]. Сбалансированность в образовании вирусспецифических антител и эффекторных Т-лимфоцитов разной специфичности поддерживается количественным содержанием и активностью двух регуляторных субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-клеток — Th1 и Th2 типа, продукцией ими соответствующего спектра цитокинов — IL-2 и IFN- $\gamma$  или IL-4, IL-5 и IL-10 [34].

Вируспецифические цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты появляются на 1–2-й неделе (7–10 день) после первичного инфицирования, и их количество достигает пика на 3–6-й неделе. После завершения клинического проявления инфекции в течение 3–6 недель их содержание довольно быстро снижается до неопределимого уровня. Максимальное количество вирусспецифических цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов на пике ответа достигает 20 % от циркулирующих в крови, однако время их жизни составляет примерно 5–6 дней. Выжившую популяцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток, коммитированных антигеном, рассматривают как CD8<sup>+</sup> Т-клетки памяти, поскольку при ответе на рецидив они вновь быстро пролиферируют. В противоположность цитотоксическим лимфоцитам, которые трудно выявить после завершения инфекции, Т-клетки памяти, вероятно, персистируют в организме на протяжении жизни [6, 8, 12, 35].

**Гуморальный специфический иммунный ответ** при вирусной инфекции развивается преимущественно на поверхностные (струк-

турные) и некоторые внутренние (неструктурные) белки герпесвирусов. Инфицирующая доза вируса, преимущественный путь внедрения и, соответственно, поступления в иммунную систему вирусных антигенов оказывают существенное влияние на кинетику и спектр индуцируемых антител [8, 36]. Нейтрализующая активность сывороток в отношении герпесвирусов обычно ассоциируется с IgG. Даже минимальные титры вируснейтрализующих антител могут препятствовать развитию виремии, контролировать ее уровень и, соответственно, предотвращать генерализацию. Полная ингибция репродукции вирусов в слизистых оболочках наблюдается при высоких титрах сывороточных антител, недостаточный уровень которых и замедленная продукция являются факторами, предрасполагающими к генерализации инфекции, проникновению вирусов во внутренние органы, выделению их во внешнюю среду. Протективную активность противовирусных антител связывают преимущественно с их нейтрализующей активностью в отношении вирионов, находящихся в жидкой фазе (внеклеточно). Они агглютинируют вирусные частицы, вызывают конформационные изменения поверхностных белков вириона, препятствуют их взаимодействию с рецепторами клеток, что, в свою очередь, сопровождается значительным уменьшением количества вновь инфицированных клеток в организме [36]. Несмотря на важную роль специфических противовирусных антител в защите макроорганизма, в ряде работ показано отсутствие прямой взаимосвязи между титром антител и клиническим манифестированием герпесвирусной инфекции [4]. Это может быть связано со способностью ВПГ синтезировать специальные белки, ингибирующие гуморальный иммунный ответ на уровне рецепторов комплемента (С3в) и иммуноглобулинов (Fc) даже при высоком титре специфических антител, что продемонстрировано при тяжелых формах герпетической инфекции [37]. Описана также способность ВПГ перемещаться из инфицированной клетки в интактную по межклеточным мостикам, избегая при этом непосредственного контакта с антителами [1, 2, 36, 38]. Кроме этого геном некоторых ВПГ кодирует Fc рецепторы, связывающие молекулы антител. Низкая эффективность вируснейтрализующих специфических антител в противовирусной защите может быть связана и с мутацией эпитопа, распознаваемого специфическими антителами [39]. В связи с вышесказанным, в настоящее время использование значений титра противовирусных антител для мониторинга герпесвирусной инфекции затруднительно. Зависимости титров антител от тяжести течения рецидивирующей герпетической инфекции в большинстве исследований не отмечено [40, 41].

**Механизмы рецидивирования ВПГ-инфекции и роль иммунологического обследования**

Развитие рецидивов герпесвирусной инфекции в настоящее время объясняют двумя альтернативными гипотезами [1, 38, 43, 44]. Согласно статической гипотезе латентное состояние вируса предполагает его существование в интегрированном или свободном непродуктивном состоянии в паравертебральном ганглии. Под влиянием «пускового фактора» на фоне нарушений биохимического и иммунологического равновесия вирус активируется, перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки и репродуцируется в зоне иннервации инфицированным ганглием [1, 2, 7, 43]. Динамическая теория предполагает, что вирус находится в состоянии не абсолютной латенции, а воспроизводится каждые несколько дней небольшими сериями. Затем из ганглия перемещается к эпителию, где образуются микрофокусы инфекции, которые либо блокируются, либо нет в зависимости от состояния иммунитета, и носитель переживает инapparантные, abortивные или клинические рецидивы [1, 36].

Обе гипотезы обращают внимание на две группы факторов, обуславливающих развитие рецидивов: повышение активности ВПГ и снижение эффективности иммунитета. К первой группе факторов относят магнитуду латентной инфекции: чем выше концентрация ДНК ВПГ в ганглии, тем чаще наблюдаются рецидивы. Реактивация ВПГ может быть вызвана изменениями внутренней среды в инфицированных ганглиях, например, при воспалении или анестезии участка тела, иннервируемого данным нервным узлом или патологией самого узла [1].

Одним из основных факторов, обеспечивающих контроль за реактивацией вируса герпеса и развитием рецидива инфекции, является состояние систем защиты макроорганизма [2, 11, 32]. Механизмы установления латенции и реактивации вируса изучены недостаточно хорошо. По этому поводу существует ряд различных точек зрения. Во-первых, считается, что количество вирионов, достигающих нервных ганглиев, ограничено и не является достаточным для манифестации инфекционного процесса [1, 33]. Кроме этого, по пути к клеткам нервного ганглия происходит частичная утрата внешней оболочки вируса, несущей белки Vmw65, которые необходимы для инициации синтеза  $\alpha$ -генов ВПГ [1, 43]. Еще один механизм латенции вирусов в нейральных ганглиях сопряжен с отсутствием некоторых клеточных ферментов в нейронах (в частности, транскриптазы), необходимой для репликации ВПГ [1, 43].

Кроме описанных выше механизмов избегания специфических противовирусных анти-

тел существует еще ряд факторов, способствующих ускользанию ВПГ от иммунной защиты организма. Персистенция ВПГ в организме происходит в виде нуклеиновых кислот, не имеющих антигенных свойств, при этом уровень ДНК вируса контролируется только ДНК-азой крови [1, 35]. Еще одним из способов ускользания ВПГ от иммунных реакций макроорганизма является сходство антигенов герпесвирусов с антигеном цитокератина, с рецепторами ацетилхолина и т. д., что обеспечивает естественную толерантность иммунной системы к данному вирусу [1, 8]. Дополнительно может происходить уклонение герпесвирусов от распознавания компонентами гуморального иммунитета за счет изменения иммунодоминантных эпитопов [1, 35]. Структурные особенности вируса простого герпеса также вносят значительный вклад в противодействие защитным силам макроорганизма. В структуре суперкапсида ВПГ идентифицировано 30 гликопротеидов и лишь при взаимодействии с 7 из них (гликопротеиды D, C, D, E, F, G, X) иммунная система распознает вирус и вырабатывает к нему антитела [1]. Описана способность герпесвирусов синтезировать гомологи цитокинов человека — vIL-6 и vIL-17, что также является фактором ускользания от иммунного надзора. Гомологи цитокинов способны усиливать интенсивность пролиферации инфицированных клеток, повышают хемотаксис клеток воспаления в очаге инфекции. Снижение экспрессии молекул МНС I и II класса, модуляция скорости нарезания пептидов при процессинге белков в эндосомах и процесса транспортировки — еще один из важных механизмов воздействия герпесвирусов, уменьшающих эффективность иммунного ответа [1]. В исследованиях последних лет показана возможность ВПГ блокировать апоптоз клетки. Отмечено, что, по крайней мере, три вирусных белка — US53, gJ и gD препятствуют апоптозу, запрограммированному на случай повреждения клеточных компонентов вирусами, что способствует развитию инфекции [28].

С повышением активности ВПГ напрямую связано снижение эффективности иммунитета. Продемонстрирована способность вируса противодействовать (или непосредственно угнетать) защитным механизмам, а также блокировать механизмы элиминации собственных белков клеток макроорганизма. В норме клетка должна обеспечивать санитарную деградацию собственных белков, при этом продукты деградации и также вирусные белки переносятся на эндоплазматический ретикулум при помощи транспортных белков для дальнейшего выведения их за пределы клетки. ВПГ производит специальный белок ICP47, который связы-

вается с транспортными клеточными белками и блокирует их активность [46].

Учитывая важнейшую роль иммунной системы макроорганизма в сдерживании репликации ВПГ, актуален вопрос о необходимости иммунологического обследования пациентов с рецидивирующим течением инфекции и возможности разработки на этой основе подходов к вторичной иммунопрофилактике.

Современное иммунологическое обследование (иммунограмма) включает комплекс показателей клеточного, гуморального иммунитета и врожденных факторов защиты, состоящий из следующих основных параметров: количественный состав популяций и субпопуляций лимфоцитов ( $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD16/56^+$ ,  $CD19^+$ -клетки), содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgG, IgA, IgM) и циркулирующих иммунных комплексов; функциональная активность нейтрофилов (фагоцитоз, супероксид-продуцирующая активность).

Вопросам оценки иммунного статуса при герпетической инфекции посвящено большое количество работ, однако анализ данных значительно затруднен из-за разнонаправленности изменений иммунологических параметров, которая может быть связана с различиями в технологии выполнения иммунограмм, а также с клиническими особенностями заболевания (ремиссия или обострение, частота рецидивирования, наличие сопутствующей патологии и др.). Иммунологическое обследование таких пациентов выполняется часто при обострении процесса, когда изменения в иммунограмме могут быть следствием компенсаторно-адаптационной реакции организма и затрудняют выявление дефектов иммунной системы [2, 11, 27].

Имеются данные как о снижении общего количества Т- и В-лимфоцитов,  $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, соотношения иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов и NK-клеток, так и об их повышении [11, 28, 34, 43]. Ряд авторов отмечает отсутствие выраженных изменений со стороны относительного количества Т-клеток при различных формах заболевания (остром, хроническом герпесе и персистировании вируса), но снижение их абсолютного числа [18]. Данные различных исследователей о содержании NK-клеток при герпетической инфекции также противоречивы. По данным одних ученых, при хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекции в период клинической ремиссии отмечается снижение количества  $CD3^+CD16/56^+$ -лимфоцитов [11, 22], тогда как другие, наоборот, наблюдали увеличение количества данных клеток [28]. В то же время показано, что при вторичной иммунологической недостаточности с селективным или

преимущественным дефектом NK-клеток даже при нормальном уровне специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на антигены вируса герпеса, нередко развивается диссеминированная форма герпетической инфекции [11]. Вышеуказанное заставляет предполагать возможность функциональной неполноценности NK-клеток у пациентов с РГИ даже при нормальном количестве клеток с маркерами естественных киллеров в циркуляции [11, 22]. При ВПГ-инфекции показано повышение количества В-лимфоцитов [1, 15]. Однако, по результатам других исследователей, повышение количества  $CD19^+$ -клеток наблюдалось лишь при обострении ХРГИ, тогда как для ремиссии заболевания характерно снижение значений данного параметра [28].

Анализ собственных и литературных данных позволяет утверждать, что общепринятые показатели иммунограммы не ассоциированы с особенностями клинического течения герпесвирусной инфекции и в связи с недостаточной информативностью могут быть рекомендованы лишь на первом этапе обследования для исключения первичного иммунодефицита [48]. В то же время современные возможности иммунологического тестирования заставляют рассматривать другие потенциальные маркеры для включения в иммунограмму. Значительный интерес исследователей вызывает определение в крови пациентов так называемых «малых» субпопуляций лимфоцитов ( $CD3^+CD4^+CD25^+$ ,  $CD3^+CD16/56^+$  и  $CD3^+HLA-DR^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$ ), что связано с доказательством их участия в обеспечении полноценного иммунного ответа при различных заболеваниях инфекционной природы [44, 45]. Показано, что у пациентов с РГИ в стадии ремиссии заболевания абсолютное и относительное количество клеток вышеуказанных субпопуляций увеличено относительно здоровых лиц [48]. В ремиссию процесса при РГИ количество  $CD3^+HLA-DR^+$ - и  $CD3^+CD4^+CD25^+$ -лимфоцитов снижается, однако не достигает значений нормы, а NKT-лимфоцитов остается высоким. Значение этих показателей взаимосвязано с длительностью процесса и частотой рецидивирования, что позволяет рассматривать их как перспективные для контроля за течением заболевания и эффективностью иммуномодулирующей терапии [48]. Однако для применения их в рутинной практике требуются дополнительные исследования.

Учитывая важную роль нейтрофилов в обеспечении безрецидивного течения герпесвирусной инфекции, в качестве перспективных маркеров иммунологического обследования рассматриваются такие функциональные тесты как продукция клетками NO, способность к образованию нейтрофильных ловушек, апоптоз и др. [50].

Ряд исследователей рекомендует для планирования иммунопрофилактики герпесвирусной инфекции исследовать цитокиновый статус, прежде всего продукцию ИЛ-6, ИЛ-4, интерферонов [7]. Однако неоднозначность результатов исследований, трудоемкость анализа и высокая стоимость тест-систем для определения цитокинов не позволяют пока внедрить данный подход в рутинную практику.

### Заключение

Таким образом, ответ организма на герпесвирусную инфекцию протекает с участием многочисленных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, несостоятельность которых, особенно при условии высокой активности ВПГ, приводит к формированию рецидивирующего течения инфекции. Отсутствие четкой связи между напряженностью специфического иммунитета (титр противовирусных антител, количество вирусспецифических Т-лимфоцитов) и клиническими проявлениями заболевания делает актуальным оценку иммунного статуса организма как отражения его компенсаторно-адаптационных возможностей. Исследование особенностей иммунореактивности на различных этапах развития процесса может стать основой для понимания механизмов рецидивирования и разработки подходов к мониторингу заболевания, эффективных методов и схем иммунокоррекции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Исаков, В. А. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцов. — СПб., 2006. — С. 6–32.
2. Дидковский, Н. А. Герпетическая инфекция тяжелого течения / Н. А. Дидковский, И. К. Малащенко // Терапевтический архив. — 2007. — № 11. — С. 52–57.
3. Шульженко, А. Е. Современные подходы к диагностике и лечению герпес-вирусных инфекций / А. Е. Шульженко, И. Н. Зуйкова // Лечащий врач. — 2007. — № 5. — С. 52–55.
4. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis / L. Corey [et al.] // Herpes. — 2007. — № 14. — P. 11–20.
5. Corey, L. Genital herpes and public health: addressing a global problem / L. Corey, H. H. Handsfield // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 791–794.
6. Reevaluating the CD8 T cell response to HSV-1: Involvement of CD8 T cells reactive to subdominant epitopes / B. S. Sheridan [et al.] // J. Virol. — 2008. — Vol. 181. — P. 969–975.
7. Романива, О. А. Особенности продукции интерферона- $\gamma$  и интерлейкина-10 в период клинической ремиссии герпесвирусной инфекции / О. А. Романива, И. А. Новикова // Медицинская панорама. — 2012. — № 7 (133). — С. 47–50.
8. Титов, Л. П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л. П. Титов, И. А. Карпов // Медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 4–14.
9. Alkarni, A. Viral mechanisms of immune evasion / A. Alkarni, U. H. Koszinowski // Immunology Today. — 2000. — Vol. 21, № 9. — P. 447–455.
10. Bellner, L. A proinflammatory peptide from herpes simplex virus type 2 glycoprotein G affects neutrophil, monocyte, and NK cell functions / L. Bellner, F. Thoren, E. Nygren // J. Immun. — 2005. — Vol. 174. — P. 2235–2241.
11. Cunningham, A. L. The holy grail: immune control of human herpes simplex virus infection and disease / A. L. Cunningham, Z. Mikloska // Herpes. — 2001. — Vol. 81. — P. 6–10.
12. Long term persistence of herpes simplex virus-specific CD8<sup>+</sup> CTL in persons with frequently recurring genital herpes / C. M. Posavad [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 165, № 2. — P. 1146–1152.
13. Sainz, B. J. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 / B. J. Sainz, W. P. Halford // J. Virol. — 2002. — Vol. 76. — P. 11541–11550.
14. Malmgaard, L. Interferon WP, interleukin (IL)-12 and IL-18 coordinately induce production of IFN- $\gamma$  during infection with herpes simplex virus type 2 / L. Malmgaard, S. R. Paludan // J. Gen. Virol. 2003. — Vol. 84. — P. 2497–2500.
15. Gessani, S. IFN- $\gamma$  expression in macrophages and its possible biological significance / S. Gessani, F. Belardelli // Cytokine Growth Fact Rev. — 1998. — Vol. 9. — P. 117–123.
16. Salazar-Mather, T. P. Cytokine and chemokine networks: pathways to antiviral defense / T. P. Salazar-Mather, K. L. Hokeness // Curr Top Microbiol Immun. — 2006. — Vol. 303. — P. 29–46.
17. Campbell, J. J. Unique subpopulations of CD56<sup>+</sup> NK and NKT peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire / J. J. Campbell, S. Qin, D. Unutmaz // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 6477–6489.
18. Parr, M. B. The role of gamma interferon in immune resistance to vaginal infection by herpes simplex virus type 2 in mice / M. B. Parr, E. L. Parr // Virology. — 1999. — Vol. 258, № 2. — P. 282–294.
19. Pestka, S. Interferons, interferon-like cytokines and their receptors / S. Pestka, C. D. Krause, M. R. Walter // Immunol. Rev. — 2004. — Vol. 202. — P. 2896–2920.
20. Fields, M. Tumor necrosis factor alpha and macrophages in the brain of herpes simplex virus type 1-infected BALB/c mice / M. Fields, M. Zheng, M. Zhang // J. Neurovirol. — 2006. — Vol. 12, № 6. — P. 443–455.
21. Paludan, S. R. Virus-cell interactions regulating induction of tumor necrosis factor alpha production in macrophages infected with herpes simplex virus / S. R. Paludan, S. C. Mogenssen // J. Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 10170–10178.
22. IFN- $\gamma$  production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge / D. M. Frucht [et al.] // Trends Immunol. — 2001. — Vol. 22, № 5. — P. 556–560.
23. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counteracted by ICP27 targeting NF- $\kappa$ B and IRF-3 / J. J. Melchjorsen [et al.] // Gen. Virol. — 2006. — Vol. 87. — P. 1099–1108.
24. Симбирцев, А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. — 2005. — № 6. — С. 368–377.
25. Boehme, K. W. Innate sensing of viruses by toll-like receptors / K. W. Boehme, T. Compton // J. Virol. — 2004. — Vol. 7, № 8. — P. 7867–7873.
26. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М.: Медицинская книга, 2003. — 443 с.
27. Down-regulation of the invariant Valpha14 antigen receptor in NKT cells upon activation / M. Harada [et al.] // Int. Immunol. — 2004. — Vol. 16, № 2. — P. 241–247.
28. Carol, E. Neutrophil apoptosis during viral infections / E. Carol, D. Peter // The Open Virology Journal. — 2009. — № 3. — P. 52–59.
29. Nathanson, N. Viral Pathogenesis and Immunity / N. Nathanson // Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — P. 220.
30. Новикова, И. А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. — Минск: Тесей, 2011. — 392 с.
31. Strauss, J. H. Viruses and human disease / J. H. Strauss, E. G. Strauss // Acad Press. San Diego. — 2002. — 383 p.
32. Puddu, P. IL-2 induces expression and secretion of IFN- $\gamma$  in murine peritoneal macrophages / P. Puddu, M. Carollo, I. Pietraforte // J. Leukoc Biol. — 2005. — Vol. 78, № 3. — P. 686–695.
33. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция / В. Ф. Лавров [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2006. — № 3. — С. 4–9.
34. Nestle, F. O. Dendritic cells: on the move from bench to bedside / F. O. Nestle, J. Banchereau, D. Hart // Nature Medicine. — 2001. — Vol. 7, № 7. — P. 761–765.
35. Duerst, R. J. Innate immunity to Herpes simplex virus type 2 / R. J. Duerst, L. A. Morrison // Viral Immunology. — 2003. — Vol. 16, № 4. — P. 475–490.
36. Rouse, B. T. Immunity to herpes simplex virus: a hypothesis / B. T. Rouse, M. Gierynska // Herpes. — 2001. — Vol. 8, № 1. — P. 2–5.
37. Sallie, R. Replicative homeostasis: a fundamental mechanism mediating selective viral replication and escape mutation / R. Sallie // Virology Journal. — 2005. — Vol. 2, № 10. — P. 1186–1200.
38. Roizman, B. The family Herpesviridae: A brief introduction / B. Roizman, P. E. Pellett // In Fields Virology. — 2001. — № 6 — P. 2381–2397.

39. Malkin J. E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries / J. E. Malkin // Herpes. — 2004. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 2A–23A.
40. Morfin, F. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs / F. Morfin, D. Thouvenot // J. Clin. Virol. — 2003. — Vol. 2. — P. 29–37.
41. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes / L. Corey [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 350. — P. 11–20.
42. Hjalmarsson, A. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001: incidence, morbidity, and mortality / A. Hjalmarsson, P. Blomqvist, B. Skoldenberg // Clin Infect Dis. — 2007. — Vol. 45, № 7. — P. 875–880.
43. Guidotti, L. G. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response / L. G. Guidotti, F. V. Chisari // Annu. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 19, № 4. — P. 65–91.
44. Nash, A. A. T cells and the regulation of Herpes simplex virus latency and reactivation // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 191, № 9. — P. 1455–1458.
45. Tetrault, I. Recent advances in management of genital herpes / I. Tetrault, G. Boivin // Can Fam Physician. — 2000. — Vol. 46. — P. 1622–1629.
46. Everett, R. D. ICPO, a regulator of herpes simplex virus during lytic and latent infection / R. D. Everett // Bioessays. — 2000. — Vol. 22, № 7. — P. 761–770.
47. Emmert, D. H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections / D. H. Emmert // Am-Fam Physician. — 2000. — Vol. 61, № 6. — P. 1697–1708.
48. Новикова, И. А. Субпопуляционный состав лимфоцитов у больных герпетической инфекцией тяжелого течения / И. А. Новикова, М. В. Злотникова // Медицинская иммунология. — 2010. — Т. 4–5. — С. 330–336.
49. Злотникова, М. В. Функциональная активность нейтрофилов и перекисное окисление липидов при тяжелой форме герпетической инфекции / М. В. Злотникова, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 1. — С. 70–76.
50. Гусакова, Н. В. Функциональная активность нейтрофилов при хронической рецидивирующей герпетической инфекции / Н. В. Гусакова, И. А. Новикова // Медицинская иммунология. — 2013. — № 2. — С. 169–177.

Поступила 20.11.2013

УДК 616.1 - 073.97: 612.172.4

## ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

Т. В. Алейникова, И. И. Мистюкевич

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** провести обзор литературы по актуальной теме.

**Материалы исследования.** Публикации, содержащие актуальную информацию о методе Холтеровского мониторирования, диагностических и прогностических возможностях, областях применения.

**Обсуждение.** В статье дана оценка современным диагностическим и прогностическим возможностям метода Холтеровского мониторирования, таким как анализ вариабельности и турбулентности сердечного ритма, альтернации зубца Т, поздних потенциалов желудочков.

**Заключение.** Благодаря новым методам съемки, регистрации, анализа и новым алгоритмам диагностирования кривой электрокардиограммы, огромный технический прогресс позволил расширить диагностические методы динамического мониторинга. От базисной диагностики аритмий мы пришли к диагностике ишемии миокарда путем анализа изменений сегмента ST, далее — к диагностике вегетативного дисбаланса с помощью вариабельности интервала RR или турбулентности сердечного ритма. В результате новых технологических возможностей происходит значительное расширение клинического применения Холтеровского мониторирования. Оцениваемые по данному методу электрокардиографические параметры играют роль независимого предиктора смертности и степени прогрессирования хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти. Наряду с кардиологией, показания для амбулаторного мониторинга электрокардиограммы распространились также на область метаболических, неврологических заболеваний, вплоть до спортивной медицины.

**Ключевые слова:** Холтеровское мониторирование, электрокардиограмма, альтернация зубца Т, поздние потенциалы желудочков, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма.

## PROSPECTS OF HOLTER MONITORING IN THE DIAGNOSIS OF HEART AND VASCULAR DISEASES (literature review)

T. V. Aleynikova, I. I. Mistiukevich

Gomel State Medical University

**Aim of research:** to review publications on the topical issue.

**Materials.** The publications containing topical information about the method of Holter monitoring, its diagnostic and predictive prospects, fields of application.

**Discussion.** The article provides assessment of modern diagnostic and predictive potential of Holter monitoring, such as the analysis of heart rate variability and heart rate turbulence, T wave alternans, late ventricular potentials.

**Conclusion.** New methods of recording, registration, analysis and new algorithms of diagnosing of an electrocardiogram curve, as well as huge technical progress made it possible to expand the diagnostic methods of dynamic monitoring. Taking arrhythmia diagnosis as a base, we diagnosed myocardium ischemia analyzing the changes of ST segment, and later vegetative imbalance by means of RR interval variability or heart rhythm turbulence. New technological potential bring considerable expansion of the clinical application of Holter monitoring. The electrocardiographic parameters assessed by this method play the role of an independent predictor for mortality and severity extent of chronic heart insufficiency and sudden death. Along with cardiology, indications for out-patient monitoring of an electrocardiogram are also used for metabolic, neurological diseases and even sports medicine.

**Key words:** Holter monitoring, electrocardiogram, T wave alternans, late ventricular potentials, heart rate variability, heart rate turbulence.

**Введение**

В сороковые годы прошлого века Норман Джеффри Холтер (Norman J. Holter) из штата Монтана в США разработал первую систему регистрации и передачи электрокардиографической записи. В 1962 году оригинальная система Холтера была модифицирована в первую коммерческую систему, с внедрением которой, метод активно вошел в клиническую практику. Кроме термина «Холтеровское мониторирование» используется несколько синонимов названия метода: амбулаторное мониторирование (АМ), динамическая электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Сегодня этот диагностический метод является основным в кардиологических медицинских учреждениях [1].

**Цель исследования**

Изучить современные представления о диагностических и прогностических возможностях метода Холтеровского мониторирования (ХМ).

**Материалы исследования**

Публикации, содержащие актуальную информацию о новых технологических возможностях и областях клинического применения метода Холтеровского мониторирования.

**Результаты исследования и их обсуждение**

С момента изобретения метода произошел значительный прогресс в методологии регистрации и воспроизведения ритма сердца. В современных регистраторах, представляющих собой компактные легкие устройства, цифро-

вая запись осуществляется на твердотельный носитель или флеш-карту с практически неограниченным объемом памяти. В последние годы появились мониторы с возможностью регистрации 12 каналов ЭКГ, тождественных 12 каналам на ЭКГ покоя или при проведении стресс-теста [1]. Аналитический комплекс для проведения ХМ представляет собой персональный компьютер с блоком ввода информации с используемых в регистраторах носителей, а также видеомонитор высокой степени разрешения и лазерный принтер. Оценка результатов исследования начинается с анализа частоты сердечных сокращений (ЧСС). Известно, что одним из важнейших критериев резервов нашего организма, а также предиктором риска фатальных состояний является ЧСС покоя. При ишемической болезни сердца (ИБС) ЧСС покоя выше 90 уд./мин является независимым предиктором внезапной смерти, и ее частота по сравнению с таковой при ЧСС 60 уд./мин возрастает в 5 и более раз [1, 2, 3]. При проведении ХМ выделяют среднесуточные параметры ЧСС, средние значения дневной и ночной ЧСС или RR-интервалов, примеры максимальной и минимальной ЧСС в течение суток, а также в дневные и ночные часы. Ниже представлена возрастная динамика среднесуточных показателей ЧСС по данным ХМ у здоровых лиц старше 20 лет, по данным К. Umetani, М. Brodsky и Ph. Stein. [4] (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Среднесуточные значения, нижние и верхние лимиты ЧСС (уд./мин) по данным ХМ у здоровых лиц 20–90 лет [4].

Возраст, лет	ЧСС, уд./мин		
	средняя	5 %	95 %
20–29	79	56	104
30–39	78	55	103
40–49	78	54	102
50–59	76	53	100
60–69	77	52	99
70–79	72	51	98
80–89	73	49	97

Таблица 2 — Значения ЧСС в период бодрствования и сна у здоровых лиц 20–72 лет по данным ХМ

Авторы	Количество обследованных лиц	Возраст, лет	Пол	Средняя дневная ЧСС, уд./мин	Средняя ночная ЧСС, уд./мин
Brodsky М.	50	22 ± 0,7	М	80	56
Stein Ph.	30	33 ± 4	М	86	64
	30	33 ± 4	Ж	86	65
	30	67 ± 3	М	79	62
	30	67 ± 3	Ж	83	65

Примечание. М — мужчины; Ж — женщины.

Как видно из таблиц, данные разных авторов не всегда согласуются. Это объясняется как разными критериями оценки ритма, так и немногочисленными группами исследования. Возможны половые, конституционные и этнические разли-

чия. У женщин ЧСС несколько выше, чем у мужчин как в период бодрствования, так и во сне.

Кроме средних значений в практическом плане важно определить пограничные параметры ЧСС, выход за которые можно считать

признаком патологии. В первую очередь, это относится к минимальным значениям, так как максимальный подъем ЧСС связан с уровнем физической активности, который может существенно различаться в разные дни у одного и того же человека и достигать 180–200 уд./мин. Минимальные значения ЧСС более стабильны и всегда регистрируются у здоровых лиц в период сна. Нижние значения ЧСС во время ХМ, когда можно говорить о наличии брадикардии, составляют < 40 уд./мин у здоровых подростков от 12 до 16 лет и < 35 уд./мин у лиц старше 18 лет. Снижение ЧСС ниже указанных параметров свидетельствует о брадикардии, связанной с нарушением функции синусового узла или повышением чувствительности ритма сердца к парасимпатическим влияниям. Максимальные паузы ритма за счет синусовой аритмии, регистрируемые у 100 % здоровых лиц, не превышают 1500 мс у юношей до 16 лет и 2000 мс у взрослых [5, 6].

Для оценки циркадной изменчивости ЧСС при проведении ХМ используются следующие методы: определение разницы между ночным и дневным значением RR-интервалов — Night/day difference и (или) расчет циркадного индекса (ЦИ), как отношения средней дневной к средней ночной ЧСС. На основании расчета циркадного индекса оценивается циркадный профиль ритма сердца. У здоровых обследуемых значения ЦИ не имеют существенных поло-возрастных различий и составляют от 1,24 до 1,44 у.е.; в среднем  $1,32 \pm 0,08$ . В финальном протоколе по результатам ХМ изменения ЦИ отражаются тремя вариантами: 1) нормальный циркадный профиль ЧСС (ЦИ 1,24–1,44; среднее — 1,32); 2) ригидный циркадный профиль ЧСС, признаки «вегетативной денервации» (ЦИ < 1,2); 3) усиленный циркадный профиль или усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям (ЦИ > 1,45). Резкое снижение ЦИ характерно при выраженном нарушении центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца — при диабете с тотальной вегетопатией, длительном приеме  $\beta$ -блокаторов, выраженной сердечной недостаточности [6]. Противоположный ригидности циркадного ритма феномен — усиление циркадного профиля ритма сердца (увеличение ЦИ > 1,45) впервые отмечен у пациентов с катехоламинергической желудочковой тахикардией, экстрасистолией с резким учащением, при проведении велоэргометрии [1, 6].

Холтеровское мониторирование показало, что большинство аритмий встречается гораздо чаще, чем считалось ранее. Например, единичные эктопические комплексы из желудочков на разовых электрокардиограммах (ЭКГ) обычно оценивались как желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). Под этим термином довольно часто пропускается желудочковая парасистолия (ЖП) — аритмия, возникающая за счет сосуществова-

ния в миокарде двух и более независимых водителей ритма [7]. Клиническое значение изолированных суправентрикулярных и (или) желудочковых экстрасистол зависит от наличия сопутствующих заболеваний и органического поражения сердца. Иногда даже единичные экстрасистолы могут быть значимым фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапного летального исхода [2, 8]. Для описательной характеристики целесообразно использование градации желудочковых аритмий по Лауну и Вольфу (1971) [9]: I (L1) — редкие желудочковые экстрасистолы (< 30/час); II (L2) — частые желудочковые экстрасистолы (> 30/час); III-a (L3a) — политопные желудочковые экстрасистолы; II-b (L3b) — желудочковая бигеминия; IV-a (L4a) — парные желудочковые экстрасистолы; IV-b (L4b) — залпы тахикардии (>3 подряд комплексов QRS); V (L5) — ранние (R на T) желудочковые экстрасистолы.

Неинвазивным маркером наличия аритмогенного субстрата опасных аритмий является выявление низкоамплитудных (менее 20 мкВ), высокочастотных (свыше 20–50 Гц) сигналов в конце комплекса QRS — поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Анализируют следующие количественные показатели: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS (Tot QRSF, или QRSD, или late potential duration — LPD); 2) продолжительность низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40); 3) среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40). С 1989 года анализ поздних желудочковых потенциалов был предложен для использования по результатам ХМ [10]. Клиническое использование анализа ППЖ находится, по сути, в стадии разработки.

Диагностика ишемии миокарда по данным суточного мониторирования имеет ряд преимуществ. К ним относятся: 1) возможность естественного моделирования (можно смоделировать практически любую типичную для пациента ситуацию, которая может спровоцировать ишемический приступ); 2) возможность установления четкой причинно-следственной связи приступа и условий его возникновения (по дневнику сопоставляется активность пациента и время начала и окончания эпизода ишемии); 3) выявление немой ишемии миокарда особенно в ночные часы; 4) оценка эффективности антиангинальной терапии в зависимости от времени суток и возможность более четкой терапевтической коррекции с учетом других изменений (например, нарушений ритма и проводимости сердца).

При проведении автоматического анализа данных Холтеровского мониторирования формируется кривая временной дисперсии сегмента ST по отношению к изолинии. Эта кривая называется трендом ST. Идеальным для врача является

возможность расположения тренда ST рядом с таблицей абсолютных значений динамики, тренда ЧСС и соответствующего фрагмента ЭКГ. Выбирая фрагмент, подозрительный на ишемическую депрессию сегмента ST, врач «блуждает» курсором по тренду и сопоставляет различные фрагменты ЭКГ между собой. Необходимо обязательно просмотреть все эпизоды элевации и депрессии сегмента ST не менее 1 мм [11, 12].

Холтеровское мониторирование является методом выбора для тех пациентов, которым противопоказан нагрузочный тест (первые трое суток после обширного инфаркта миокарда для исключения ранней постинфарктной стенокардии). Зачастую именно использование этого метода позволяет выработать правильную стратегию дальнейшего ведения тяжелых пациентов.

Одним из менее известных, но наиболее информативных предикторов высокого риска внезапной сердечной смерти является определение альтернации зубца Т при проведении пробы с физической нагрузкой или по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ. Альтернация зубца Т (T-wave alternans, TWA) — это вариация морфологии (амплитуды и формы) зубца Т в последовательных сердечных сокращениях на кривой ЭКГ. Амплитуда и длительность TWA-эпизодов из программы анализа альтернации зубца Т коррелируют с риском внезапной остановки сердца [12, 13]. Анализирующая программа распознает и измеряет TWA при любых значениях ЧСС и делает возможной визуальную перепроверку субтильных, часто пропускаемых изменений кривой ЭКГ. В результате врачи могут быстро распознать ST/T-вариации, которые могут служить предвестником внезапной остановки сердца [14, 15].

За несколько последних десятилетий были выявлены существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической или пониженной вагусной активности стимулировали развитие в области исследований количественных показателей вегетативной активности. Вариабельность сердечного ритма (BCP) представляет собой один из наиболее многообещающих показателей такого рода. Метод основан на распознавании и измерении вре-

менных промежутков между RR-интервалами электрокардиограммы, построении динамических рядов кардиоинтервалов (кардиоинтервалограммы) с последующим анализом полученных числовых рядов различными математическими методами [17, 18]. Клиническая значимость вариабельности была выявлена в конце 1980-х годов, когда было подтверждено, что BCP представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [19].

В настоящее время, классические методы оценки BCP проводятся в режимах временного или статистического (time domain) и частотного или спектрального (frequency domain) анализа [20]. Временной анализ относится к группе методов оценки BCP, основанных на применении статистических программ к обсчету значений выборки RR-интервалов, с последующей физиологической и клинической оценкой полученных данных. К основным параметрам временного анализа BCP относятся: 1) Mean (мс) — среднее значение всех RR-интервалов (величина, обратная среднему ЧСС); 2) SDNN (мс) — стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; 3) SDNN-i (мс) — среднее значение стандартных отклонений за 5-минутные периоды; 4) SDANN-i (мс) — стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR; 5) rMSSD (мс) — квадратный корень суммы разностей последовательных RR-интервалов; 6) pNN50 (%) — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс; 7) SDDSD (мс) — стандартное отклонение разницы между соседними интервалами RR; 8) Counts (или NN50 counts) — общее количество зарегистрированных за 24 часа различий соседних интервалов, различающихся более чем на 50 мс.

Безусловная информативность оценки BCP, доказанная в различных клинических группах, требует постоянного поиска оптимальных нормативных критериев [20, 21]. С возрастом от 20 до 99 лет отмечается постепенное снижение временных показателей BCP. Учитывая то, что на этом фоне средняя ЧСС не увеличивается, а уменьшается, данная возрастная динамика отражает процесс постепенного снижения вегетативных влияний на ритм сердца, а не усиление симпатических влияний (таблица 3).

Таблица 3 — Параметры 24-часового time domain анализа у здоровых лиц 20–99 лет [22]

Возраст, лет	ЧСС, уд/мин	SDNN, мс	SDANNi, мс	SDNNi, мс	rMSSD, мс	PNN50, мс
20–29	79 ± 10	153 ± 44	137 ± 43	72 ± 22	43 ± 19	18 ± 13
30–39	78 ± 7	143 ± 32	130 ± 33	64 ± 15	35 ± 11	13 ± 9
40–49	78 ± 7	132 ± 30	116 ± 41	60 ± 13	31 ± 11	10 ± 9
50–59	76 ± 9	121 ± 27	106 ± 27	52 ± 15	25 ± 9	6 ± 6
60–69	77 ± 9	121 ± 32	111 ± 31	42 ± 13	22 ± 6	4 ± 5
70–79	72 ± 9	124 ± 22	114 ± 20	43 ± 11	24 ± 7	4 ± 5
80–99	73 ± 10	106 ± 23	95 ± 24	37 ± 12	21 ± 6	3 ± 3

Две основные функции variability сердечного ритма: разброс и концентрация [20]. Функцию разброса сердечного ритма оценивают параметры стандартного отклонения распределения RR-интервалов (SDNN, SDNN-i и SDANN-i). В коротких выборках в условиях стационарности процесса функция разброса тестирует парасимпатический отдел регуляции вегетативной нервной системы, однако у пациентов с основным несинусовым ритмом (полная АВ блокада, мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, хроническая тахикардия и т. д.) эти показатели не имеют явной вегетативной зависимости, а определяют адаптивный коридор колебаний ритма. Параметр rMSSD можно рассматривать, как способность синусового узла к концентрации ритма сердца, регулируемой переходом функции основного водителя ритма к различным отделам синоатриального узла или других водителям ритма, имеющим различный уровень синхронизации возбудимости и автоматизма. При повышении ЧСС на фоне усиления симпатических влияний отмечается уменьшение rMSSD, то есть усиление концентрации, и, наоборот, при нарастании брадикардии на фоне усиления тонуса вагуса концентрация ритма снижается. Но у пациентов с основным несинусовым ритмом параметр концентрации ритма имеет самостоятельное значение. Не отражая вегетативных влияний, он указывает на уровень функциональных резервов ритма сердца по поддержанию адекватной гемодинамики, что может быть полезным при наличии полной АВ-блокады и фибрилляции предсердий [19, 20].

Спектральный или частотный анализ variability (frequency domain) подразумевает разделение обрабатываемой выборки (количество анализируемых интервалов за определенное время) RR-интервалов с помощью быстрого преобразования Фурье и (или) авторегрессивного анализа на частотные спектры разной плотности. При спектральном анализе первично обрабатываются различные временные отрезки записи (от 2,5 до 15 мин), однако классическим являются короткие 5-минутные отрезки записи (short-term). Согласно классической физиологической интерпретации, для коротких участков стационарной записи (малые 5-минутные выборки) высокочастотный компонент спектра (high frequency — HF) отражает, прежде всего, уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм [20–22], низкочастотный компонент (low frequency — LF) — преимущественно симпатические влияния, но парасимпатический тонус также влияет на его формирование [20–22]. Рассчитывается также отношение низких к высокочастотным компонентам (LF/HF), что отражает уровень вагосимпатического баланса [20–22].

Выделяют 4 основных используемых диапазона частот [20]:

- 1) высокочастотный (high frequency — HF) — волны от 0,15 до 0,40 Гц;
- 2) низкочастотный (low frequency — LF) — волны 0,04–0,15 Гц;
- 3) очень низкие волны (very low frequency — VLF) — 0,0033–0,04 Гц;
- 4) сверхнизкие волны (ultra low frequency — ULF) — до 0,0033.

Практическое значение имеет выделение двух компонентов — HF и LF. Как и другие методы оценки ВСП, спектральный анализ является, прежде всего, математическим преобразованием, а не специфическим для медико-биологических исследований методом. Поэтому основной проблемой использования в клинике является оценка физиологического и клинического значения полученных параметров [17, 20]. Практически, преимуществом пользуется метод временного (time domain) анализа, как способ с наиболее отработанными клиническими интерпретациями и менее зависящий от технических аспектов проведения исследования.

В 2002 г. Georg Schmidt разработал и запатентовал еще одну новую методику оценки variability сердечного ритма — Deceleration и Acceleration Capacity (DC и AC), то есть «способность к урежению (DC) и ускорению (AC) ритма сердца». В дальнейшем G. Schmidt и A. Bauer развили данную технологию, с группой авторов было проведено крупное международное исследование по оценке риска смерти лиц, перенесших инфаркт миокарда, показавшее высокую информативность оценки именно DC в прогнозировании риска смерти. В нескольких крупных исследованиях при анализе данных параметров ритма сердца у пациентов после инфаркта миокарда значения DC в интервале от 2,5 до 4,5 мс характеризовали лиц со средним, а менее 2,5 мс — с высоким риском внезапной сердечной смерти [23]. Методологически первым шагом анализа является калькуляция RR-интервалов, длиннее (DC) и короче (AC), чем предшествующий интервал, которые обозначаются как «всплеск». Из суточной выборки (около 100 тыс. RR-интервалов) выделяется примерно 45 тыс. таких периодов. Затем эти сегменты усредняются и подвергаются математической обработке с подсчетом значений DC и AC. Несмотря на то, что техника получения кривой требует компьютерной обработки последовательных сердечных периодов, сама кривая может быть легко отображена графически. Степень отклонения кривой определяется средней способностью сердца к изменению сердечного ритма от удара к удару. Различие между вариациями сердечных ритмов при замедлении и ускорении является главным пре-

имуществом этого метода над стандартным, применяемым для оценки изменений сердечного ритма. Таким образом, DC/AC — метод оценки риска внезапной сердечной смерти на основе анализа разницы соседних RR-интервалов. Несмотря на то, что методика только начинает реализовываться в серийных системах ХМ и исследованиях, эксперты прогнозируют высокие перспективы ее развития [23, 24].

В 1999 г. G. Schmidt и соавторы разработали новый метод стратификации риска внезапной сердечной смерти, основанный на изменчивости RR-интервалов до и после желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) — турбулентность сердечного ритма (ТСР) [24, 25]. Было предложено 2 параметра турбулентности: TO (начало турбулентности — turbulence onset) и TS (наклон турбулентности — turbulence slope). TO — величина учащения синусового ритма вслед за ЖЭ, а TS — интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. Формирование турбулентности схематично можно представить следующей последовательностью: ЖЭ вызывает компенсаторную паузу, вследствие чего снижается артериальное давление (АД), что через барорефлекс вызывает рост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличение АД, которое (через барорефлекс) приводит к снижению ЧСС. Учащение синусового ритма, следующее за его кратковременным урежением, считается физиологичным ответом на ЖЭ. Турбулентность сердечного ритма рассчитывается с помощью автоматизированного программного метода, основанного на определении различий в продолжительности RR-интервала, следующего после желудочковой экстрасистолы.

В 2008 г. было опубликовано соглашение, разработанное экспертами International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE) [24] по стандартам измерения, физиологической интерпретации и клиническому использованию метода ТСР у постинфарктных больных. Было выделено 3 категории оценки турбулентности: 1) категория 0 (значения TO и TS в норме); 2) категория 1 (значения или TO, или TS за пределами нормы); 3) категория 2 (оба значения TO и TS за пределами нормы). Во всех случаях патологических значений турбулентности можно говорить о «редукции» того или иного параметра или тотальной редукции параметров, что может уточнить тип категории 2. Если желудочковых экстрасистол слишком мало для включения в анализ ТСР или по другим критериям не подходят для анализа, они включаются в категорию 0.

Оценка показателей турбулентности сердечного ритма (ТСР) в программе Холтеровского мониторинга в настоящее время

может быть способом прогнозирования внезапной сердечной смерти. Значения  $TO < 0\%$  и  $TS > 2,5$  мс/RR считаются нормальными, а  $TO > 0\%$  и  $TS < 2,5$  мс/RR — патологическими. Данные литературных источников показывают, что чувствительность, специфичность и предсказательная точность параметров ТСР незначительно выше, чем у других неинвазивных тестов (вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков и др.) [26, 27].

#### Заключение

Таким образом, метод Холтеровского мониторинга перспективен и наиболее информативен среди всех других методов, не использующих прямых вмешательств в сердечно-сосудистую систему, и позволяет выявить и провести анализ всех видов нарушений сердечного ритма, болевых и безболевых приступов ишемии миокарда. Оценка особенностей циркадного профиля сердечного ритма, показателей вариабельности и турбулентности в настоящее время может быть способом прогнозирования внезапной сердечной смерти. Суточное наблюдение позволяет уточнить диагноз и намного повысить эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. — 3-е изд. — М.: Медпрактика, 2008. — 117 с.
2. Шубик, Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик. — СПб.: ИНКАРТ, 2001. — 216 с.
3. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова // Клиническая аритмология; под ред. А. В. Ардашева. — М.: Медпрактика, 2009. — С. 119–156.
4. Differing effects of age on heart rate variability in men and women / Ph. Stein [et al.] // Amer J Cardiol. — 1997. — № 80(3). — P. 302–305.
5. Макаров, Л. М. Особенности вариабельности циркадного ритма сердца в условиях свободно активности / Л. М. Макаров // Физиология человека. — 1998. — Т. 24, № 2. — С. 56–62.
6. Макаров, Л. М. Структура циркадного ритма сердца при холтеровском мониторировании / Л. М. Макаров // Кардиология. — 1999. — № 11. — С. 34–37.
7. Холтеровское мониторирование в диагностике парасистолии / Л. М. Макаров [и др.] // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 65–66.
8. Limitations of ambulatory ECG real-time analysis for ventricular and supraventricular arrhythmia accuracy detected by clinical evaluation / H. L. Kennedy [et al.] // Am J. Noninvas. Cardiol. — 1992. — Vol. 6, Suppl. 137. — P. 46.
9. Lown, B. Approaches to sudden death from coronary heart disease / B. Lown, M. Wolf // Circulation. — 1971. — Vol. 44(1), Suppl. 130. — P. 42.
10. DiMarco, J. P. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring / J. P. DiMarco, J. T. Philbrick // Ann Intern Med. — 1990. — № 113. — P. 53–68.
11. Peter, H. ST-Segment Analysis in Ambulatory ECG (AECG or Holter) Monitoring in Patients with Coronary Artery Disease: Clinical Significance and Analytic Techniques / H. Peter, M. D. Stone // Ann Noninvasive Electrocardiol. — 2005. — Vol. 10(2), Suppl. 263. — P. 78.
12. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test / T. Nieminen [et al.] // Eur Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2332–2337.
13. Alternans of the ST-T segment and T-wave in acute myocardial infarction / M. Puletti [et al.] // J. Electrocardiol. — 1980. — Vol. 13. — P. 297–300.
14. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study / P. K. Stein [et al.] // J. Cardiovasc Electrocardiol. — 2008. — Vol. 19. — P. 1037–1042.

15. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic events / R. L. Verrier [et al.] // *J. Cardiovasc Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14, Suppl. 705. — P. 11.
16. The assessment and clinical significance of heart rate variability / B. Sredniava [et al.] // *Pol. Mercurius Lek.* — 1999. — Vol. 7. — P. 283–288.
17. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. — М.: Стар'Ко, 1998. — 200 с.
18. Соболев, А. В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени / А. В. Соболев. — М.: Медпрактика, 2009. — 172 с.
19. Макаров, Л. М. Особенности использования анализа вариабельности ритма сердца у больных с болезнями сердца / Л. М. Макаров // *Физиология человека.* — 2002. — Т. 28, № 3. — С. 65–68.
20. Malik, M. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure / M. Malik, A. J. Camm // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 821–822.
21. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects / R. E. Kleiger [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68, Suppl. 626. — P. 30.
22. Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and cender over nine decades / K. Umetani [et al.] // *JACC.* — 1997. — Vol. 31(3). — P. 593–601.
23. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study / A. Bauer [et al.] // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 1674–1681.
24. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus / A. Bauer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology.* — 2008. — № 52 (17). — P. 1353–1365.
25. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction / G. Schmidt [et al.] // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 130–136.
26. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls / W. Grimm [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2003. — № 8 (2). — P. 127–131.
27. Турбулентность ритма сердца у больных с некоронарогенными желудочковыми тахикардиями / Л. М. Макаров [и др.] // *Кардиология.* — 2005. — № 4. — С. 21–26.

Поступила 25.10.2013

УДК 616.8-091.81-07-092 (048.8)

## К ПАТОГЕНЕЗУ И ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА (лекция)

В. Я. Латышева, Ю. В. Табанькова

Гомельский государственный медицинский университет

Боковой амиотрофический склероз — одно из наиболее распространенных, летальных нейродегенеративных, мультифакториальных заболеваний с избирательным поражением мотонейронов на центральном и периферическом уровне, часто с генетической предрасположенностью и участием факторов внешней среды (пола, возраста, экзогенных токсинов, травмы и др.). Основными диагностическими маркерами заболевания являются клинические данные и изменения на электронейромиограмме (ЭНМГ). Однако часто встречаемый симптоматический синдром заинтересованности двигательного нейрона затрудняет диагностику истинного заболевания, а отсутствие патогенетической терапии требует дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, генетические маркеры, лечение, рилузол.

## THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF THE MOTOR NEURON DISEASE (lecture)

V. Y. Latysheva, J. V. Tabankova

Gomel State Medical University

Amyotrophic lateral sclerosis is one of the most prevalent lethal neurodegenerative multifactorial diseases with selective lesion of the central and peripheral motor neurons and often with genetic predisposition and participation of the environmental factors (sex, age, exogenous toxins, traumas, etc.). Clinical data and electroneuromyography (ENMG) changes are the main diagnostic markers of the illness. However, the prevalent symptomatic syndrome of the motor neuron involvement makes it difficult to diagnose the true illness, and the absence of pathogenetic therapy demands further scientific study.

Key words: motor neuron disease, genetic markers, treatment, riluzole.

### Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС), также известный как болезнь Шарко, болезнь Лу Геринга — болезнь двигательного нейрона. Это хроническое прогрессирующее, летальное нейродегенеративное заболевание, вызванное избирательной дегенерацией мотонейронов спинного мозга, мозгового ствола, а также корковых мотонейронов, нервных клеток центральной нервной системы (ЦНС) и периферического отдела, кото-

рые обеспечивают моторную координацию и поддерживают тонус мышц [1, 34]. Данная нозология выделена в 1939 г. Трудности диагноза БАС определяются временем начала дебюта и длительным интервалом между первыми симптомами заболевания и манифестацией достоверных клинических проявлений. Ранняя диагностика и лечение этой патологии позволят предупредить тяжелые последствия и, возможно, продлить жизнь пациентов.

### Эпидемиология

БАС относится к нервномышечным заболеваниям, которым страдают люди всех рас и этнических групп [5, 10]. В странах Европы ежегодно выявляется 2–6 новых случаев этой болезни на 100 тыс. населения. Заболеванием чаще страдают лица в возрасте от 40 до 60 лет, но возможен дебют в более молодом и старшем возрасте. При этом мужчины болеют чаще, чем женщины [9, 15, 39]. В Америке ежегодно этот диагноз устанавливается 5000 человек [35, 38]. Заболевание приводит к смерти половины из них в течение 3-х лет и 90 % пациентов умирают в последующие 5–6 лет [36, 38].

Несмотря на то, что БАС распространен географически более или менее равномерно, установлены три области, расположенные в Западной части Тихоокеанского региона, где раньше заболеваемость была выше среднего показателя, но за последние десятилетия несколько уменьшилась. Крупнейший регион — остров Гуам, который населяет народ племени чаморро с исторически высокой частотой возникновения (около 143 случаев на 100 тыс. человек в год) заболевания, которое называется *Lutisco-Bodig* и представляет собой сочетание БАС, болезни Паркинсона и деменции. Еще две области, где количество пациентов выше среднего — это республика Западная Папуа и полуостров Кии в Японии.

### Этиология и патогенез

Выделяют семейные и спорадические случаи заболевания.

Опубликованы сообщения о существовании *нескольких условных «кластеров» заболевания*, включающих трех американских футболистов из San Francisco 49-ers; более пятидесяти футболистов в Италии; трех любителей футбола на юге Англии и семейные (больны муж и жена) случаи на юге Франции. Эти события могут быть статистически значимыми, так как в последующем было доказано, что они вызваны взаимодействием генетических и экологических факторов [10, 20, 23].

Определенная роль в патогенезе БАС отводится избирательному воздействию на двигательный нейрон нейротоксинов и черепно-мозговой травмы. Вместе с тем сведения об их участии до настоящего времени весьма противоречивы [38, 40].

Очень высокая заболеваемость среди итальянских футболистов (более чем в пять раз выше стандартного значения) вызвала озабоченность многих специалистов из-за роста случаев болезни при проведении тренировок на футбольных полях, где использовались пестициды (некоторые из них были нейротоксичными). Исследования, проведенные в Италии, были направлены на установление связи между распространением БАС среди футболистов и употреблением игроками допинга. При сравнении груп-

пы футболистов с группой велосипедистов, которые тоже принимали допинговые средства, больных БАС среди последних не выявлено. В результате исследователи пришли к выводу, что футболисты относительно часто болеют потому, что у них чаще случаются травмы головы (при отражении головой мяча или во время падения и столкновений, которые происходят в течение игры) по сравнению с велосипедистами, которые носят защитные шлемы, и черепно-мозговая травма у них случается относительно редко.

Исследование, проведенное в 2010 г., показало, что травма головы также может привести к возникновению признаков, напоминающих БАС, но они в действительности являются хронической посттравматической энцефалопатией, а не болезнью двигательного нейрона (БДН). Постмертные исследования мозга двух американских футболистов показали присутствие энцефалопатии, а не БДН [28, 31].

Повышенный уровень заболеваемости среди спортсменов и ветеранов спорта, у которых установлено повторяющееся время от времени сотрясение головного мозга, также были обусловлены хронической посттравматической энцефалопатией, симптомы которой похожи на БАС. Именно поэтому заболеваемость среди этих групп населения была выше среднего показателя [35].

На семейный тип БАС [7, 17], когда болезнь передается по наследству, приходится 5–10 % всех случаев. Причиной заболевания часто являются генетические факторы. Выделено 13 генов и локусов, имеющих достоверную связь с БАС. Из них примерно 1 из 10 случаев связан с мутацией в гене супероксиддисмутазы 1 (SOD1 — ответственной за медь-цинк ионсвязывающую SOD). Этот фермент отвечает за обезвреживание свободных радикалов. Исследование, проведенное в последние годы, позволило определить ген, получивший название *FUS* («Fused in Sarcoma», ALS6), который влечет возникновение семейного типа БАС [22]. Выявлены также мутации гена NEFH, кодирующего тяжелую цепь нейрофиламентов; гена кодирующего эндосомальный фактор обмена гуанина, и гена, кодирующего субъединицу белка аксонального транспорта (динактина), програнулина [15].

*Свободные радикалы* — это высокоэнергетические молекулы, которые вырабатываются клетками при метаболизме, в основном в митохондриях. Они играют определенную роль в регуляции функций клетки, энергетическом метаболизме и обеспечении редокс-сигнализации. Однако в ряде случаев они могут образовываться в слишком большом количестве, что приводит к повреждению митохондриальной и ядерной ДНК и белков в клетках (в условиях окислительного стресса). К настоящему времени известно более 110 различных мутаций в SOD1, которые связывают с болезнью двигательного нейрона [15].

При некоторых из них (например *H46R*) болезнь развивается медленно, постепенно, в то время как при других (*A4V*) БАС протекает очень агрессивно. Факты свидетельствуют, что одним из последствий отсутствия защиты от окисления является процесс запрограммированной клеточной смерти (*апоптоз*). Объяснения того, каким образом мутации гена *SOD1* приводят к разрушению моторных нейронов, к настоящему времени не найдена. Вместе с тем ряд исследователей показали, что накопление свободных радикалов может возникнуть в результате неправильного функционирования этого гена. Можно полагать, что мутировавший ген *SOD1* индуцирует образование токсичных веществ другим, еще не установленным способом [2, 32, 33].

Наследственный *генетический дефект* локализован на 21 хромосоме, которая кодирует фермент *SOD1*. Считается, что эта мутация — аутосомно-доминантная. Она ассоциирована со стремительным прогрессированием заболевания, патофизиологический паттерн которого до конца не известен. Впервые выявлены пациенты, у которых поражен не один, а два гена 21 хромосомы.

Наиболее распространенным (особенно в Северной Америке) подвидом *SOD1* мутации является мутация *A4V*, вызывающая чрезвычайно быстрое развитие заболевания от времени диагностики БАС до смерти. Установлено, что у детей тех родителей, которые больны, более высокая вероятность возникновения болезни, чем у близких родственников. Поэтому роль наследственности отвергать не представляется возможным [7, 17].

Для лиц, у которых в семье не было случаев заболевания БАС (95 % пациентов), до настоящего времени причина возникновения заболевания не установлена.

Версия о том, что одной из причин развития заболевания может быть экологическое воздействие, была предложена при увеличении числа случаев поражения болезнью населения, проживающего в Западной части Тихоокеанского региона. Длительное участие *нейротоксина ВМАА*, который попадал в организм с пищей, мог быть одной из причин высокого уровня заболеваемости БАС среди жителей островов Гуам. Этот нейротоксин продуцируется цианобактериями, и как считается, является одним из нескольких нейротоксических соединений, содержащихся в семенах тропического растения из рода саговникоподобных, произрастающих на этих территориях. Эти растения использовались местным населением в пищу.

По информации Ассоциации БАС Соединенных Штатов Америки, среди ветеранов вооруженных сил страны, также определялся высокий уровень заболевания, который ученые объясняли нейротоксичным воздействием химических веществ [36, 40].

### Патофизиология

Определяющей чертой БАС является дегенерация верхних и нижних моторных нейронов в прецентральной извилине головного мозга, в стволе и спинном мозге. В последние годы установлено, что процесс захватывает и периферические нервы [6, 11, 16, 38].

В нормальном состоянии, моторные нейроны принимают участие в образовании белковых включений, которые находятся в теле нервных клеток и их аксонах. Часто эти включения содержат *убиквитин* (высококонсервативный малый регуляторный белок) и, как известно, всегда содержат в себе БАС-ассоциированные белки: *SOD1*, *TDP-43* (или *TARDBP*) или *FUS*. Установлено, что эти включения не вступают в реакцию с такими красителями, как конго-красный и тиофлавин Т, а поэтому их нельзя назвать амилоидными агрегатами, в отличие от других образований и бляшек, которые встречаются при многих нейродегенеративных заболеваниях, протекающих с агрегацией белков. Это относится, в частности, к болезням Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и прионным заболеваниям.

Исследования, которые проводились на трансгенных мышах, позволили выдвинуть несколько теорий о влиянии мутированного гена *SOD1* на вероятность заболевания мотонейронов. У мышей, у которых не было этого гена, наблюдалась лишь атрофия мышц (в молодом возрасте) — сакропения и сокращение продолжительности жизни. То есть токсические свойства мутировавшего *SOD1* являются результатом усиления его патологических функций, а не их потери [2]. Кроме того, как было установлено, агрегация белка *SOD1* является индивидуальной особенностью как семейного, так и приобретенного БАС [33].

В настоящее время БАС-*SOD1*-мыши остаются лучшими моделями для доклинических экспериментальных исследований, но ученые надеются, что скоро будут разработаны другие, более полезные варианты, которые позволят определить основной патогенетический агент этого заболевания [37].

Кроме исследования влияния мутации гена *SOD1* ученые работали также над определением роли глутаминовой кислоты при дегенерации моторных нейронов. Глутаминовая кислота — один из химических мессенджеров или нейромедиаторов, которые служат для передачи сигналов в мозг. По результатам проведенных исследований было установлено, что у пациентов с БАС по сравнению со здоровыми лицами уровень глутамата (глутаминовой кислоты) выше как в плазме крови, так и в спинномозговой жидкости [11, 22, 40].

На трансгенных мышах с мутациями в гене нейрофиламента, приводящему к повышенной экспрессии белка, и на мышах, трансгенных по мутантному гену *SOD1*, была выявлена патоло-

гия мотонейронов с аккумуляцией в них нейрофиламентов [38, 40].

Таким образом, к основным патогенетическим механизмам при БАС можно отнести [6, 13, 15, 27]:

- генетические факторы;
- эксайтотоксичность;
- оксидантный стресс;
- митохондриальную дисфункцию;
- нарушенный аксональный транспорт;
- агрегацию нейрофиламентов;
- воспалительные реакции и участие других (мотонейронов, глиальных, дендритных и антигенпредставляющих) клеток;
- дефицит нейротрофических факторов и механизмы апоптоза.

### **Клиника**

Заболевание вызывает дегенерацию моторных нейронов, что приводит к сочетанию элементов центрального и периферического пареза: мышечной слабости, атрофии мышц и повышению глубоких рефлексов. Пациенты теряют способность инициировать и осуществлять любые контролируемые движения. Сфинктер кишечника, мочевого пузыря и мышцы, отвечающие за движение глаз, как правило, выполняют свои функции [6, 8].

Клинические проявления зависят от уровня поражения моторных нейронов. При БАС выделяют 4 варианта дебюта: шейный, грудной, поясничный и диффузный. Первым симптомом БАС является мышечная слабость и (или) атрофия мышц, преимущественно в одной руке [6].

Вначале болезнь проявляется нарушением функции верхних конечностей. Пациенты могут испытывать трудности при выполнении заданий, требующих ловкости рук, таких как застегивание пуговиц, написание текста или при повороте ключа в замке. Если болезнь дебютирует с поясничного уровня, то пациенты чувствуют неловкость при ходьбе, постоянно запинаятся во время ходьбы, часто не могут поднять ногу (foot drop) и поэтому как бы «волокут ее по земле» [23, 26].

Независимо от локализации заболевания мышечная слабость и атрофия распространяются впоследствии и на другие части тела по мере того, как болезнь прогрессирует. Другие явные симптомы включают периодические фибрилляции (сокращения) мышц или слабость (парез) пораженных мышц и невнятную речь.

В 25 % случаев заболевание начинается с поражения продолговатого мозга. У пациента сначала возникают трудности с речью (она становится нечеткой, невнятной) или появляются проблемы во время глотания, трудности при приеме пищи, потеря подвижности языка. В редких случаях в первую очередь повреждаются межреберные мышцы, играющие важную роль во время дыхания [6].

*Симптомы, возникающие при поражении верхних моторных нейронов, включают напря-*

женность, спастичность мышц и повышенную активность рефлексов (гиперрефлексию), включая сверхактивный рвотный рефлекс, возникает положительный симптом Россолимо [10, 26].

У 15–45 % обследованных с БАС определяется псевдобульбарный аффект, известный как «эмоциональная неуравновешенность», который проявляется в неконтролируемом смехе или плаче [26, 30].

Затрудненное глотание и жевание нарушают способность нормально питаться, повышается риск аспирации. Поддержание веса на достаточном для здоровья уровне может стать проблемой.

На когнитивные способности (память, внимание, интеллект) данная болезнь не влияет, но у некоторых пациентов (до 5 %) при нейропсихологическом тестировании определяются нарушения с последующим развитием лобно-височной деменции [4]. У большинства пациентов сенсорные нервы и вегетативная нервная система, контролирующая функции внутренних органов, как правило, не повреждаются, однако единичные случаи нарушений все же встречаются.

Заболевание также не влияет на способность человека видеть, чувствовать запах, вкус, слышать или ощущать прикосновение. Возможность контролировать глазные мышцы почти всегда сохраняется, кроме исключительных случаев, что бывает очень редко.

Учитывая, что в некоторых случаях мышцы диафрагмы и межреберные мышцы вовлекаются в процесс в ранний период, страдает и дыхательная функция. Если в первую очередь в патологический процесс вовлекается продолговатый мозг, то проблема с дыханием может возникнуть еще до появления мышечной слабости. Большинство людей умирают от дыхательной недостаточности или пневмонии. Смерть обычно наступает в течение 2–5 лет после установки диагноза [17].

### **Диагностика**

Согласно международным диагностическим критериям, достоверный диагноз БДН устанавливается при сочетании клинических (поражение центральных и периферических мотонейронов) на трех из четырех возможных уровнях (ствол мозга, шейный, грудной и поясничный отдел спинного мозга) и параклинических (ЭНМГ) методов обследования на фоне прогрессирующего течения заболевания. В связи с этим необходимо через регулярные промежутки времени проводить неврологическое обследование пациента, чтобы оценить прогрессируют ли такие симптомы как мышечная слабость, атрофия мышц, фибрилляции.

Обязательными условиями для постановки диагноза БАС являются (El Escorial criteria 1998, 2005) клинические признаки поражения нижнего и верхнего мотонейронов, которые должны быть подтверждены результатами ЭНМГ, и прогрессирование болезни. Диагноз БАС ставится под сомнение, если заболевание

продолжается свыше 5 лет или у пациента имеется ряд нехарактерных симптомов: расстройство чувствительности, нарушения зрения и функции тазовых органов; признаки вегетативной дисфункции, синдром паркинсонизма или корковая деменция. Поддерживающими критериями являются фасцикуляции в одной и более областях, нейрогенные изменения при ЭНМГ, нормальная скорость проведения импульса по моторным и сенсорным нервам, отсутствие блокады проведения [15, 39].

На основании результатов анализа крови, мочи и других лабораторных анализов исключаются возможные фоновые или сопутствующие заболевания. При подозрении на миопатию и для дифференциальной диагностики с БАС проводится биопсия мышц [14].

Инфекционные заболевания, вызываемые такими агентами, как вирус иммунодефицита человека, болезнь Лайма, сифилис, клещевой энцефалит, могут проявляться в некоторых случаях БАС-подобными симптомами [14, 29].

Рассеянный склероз, мультифокальная моторная невропатия, острая демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена-Барре, спинальная мышечная атрофия, последствия перенесенного полиомиелита также могут протекать с определенными симптомами болезни двигательного нейрона, о чем необходимо помнить при проведении дифференциальной диагностики [14].

Одним из важных диагностических тестов является *электромиография (ЭМГ) и электро-нейромиография (ЭНМГ)*, с помощью которых определяется электрическая активность в мышцах и нервах и при БАС выявляется генерализованный денервационный процесс. При стимуляционной ЭНМГ на трех уровнях отмечается увеличение соотношения амплитуд Н-рефлекса и М-ответа. При интерференционной ЭМГ выявляются потенциалы фасцикуляций с очень большой частотой (12 Гц) [23].

С помощью другого распространенного метода электродиагностики (КЭД) измеряют скорость нервной проводимости. При отклонении в результатах исследования можно определить полиневропатию или миопатию, а не БАС [13, 19].

Для проведения дифференциальной диагностики назначается *магнитно-резонансная томография (МРТ)*. В результате проведения МРТ у пациентов с БАС, как правило, не обнаруживаются отклонения от нормы, но она может выявить другую патологию, которая вызывает аналогичные симптомы. В частности, это может быть опухоль спинного мозга, рассеянный склероз, грыжа межпозвоночного диска в шейном отделе, сирингомиелия и др. [28].

#### **Лечение**

Лечение БАС направлено в основном на замедление темпов его прогрессирования. Из-

вестен лишь один лекарственный препарат — *рилузол (рилутек)*, который является первым шагом лечения этого заболевания. Он назначается в дозе 50 мг 2 раза в день вне зависимости от приема пищи [39]. Препарат предназначен для того, чтобы уменьшить влияние глутаминовой кислоты на деятельность моторных нейронов путем активации глутаминовых транспортеров. Кроме того, это лекарственное средство выполняет и другое нейропротекторное действие путем блокирования натриевых и кальциевых каналов, ингибированием протеинкиназы С и активацией NMDA (N-метил D-аспартат)- рецепторов [5]. Рилузол увеличивает продолжительность жизни пациентов на 3–5 месяцев, а для тех лиц, у которых болезнь начиналась с продолговатого мозга, еще на большие сроки. Лечение препаратом необходимо начинать прежде, чем пациенту будет проводиться искусственная вентиляция легких [20, 23, 27].

Одним из потенциальных методов лечения БАС может стать клеточная терапия с применением стволовых клеток [17], однако достоверных данных об эффективности этого метода лечения в публикациях до настоящего времени не представлено.

#### **Симптоматическое лечение**

При БАС оно назначается для облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов. Такая поддерживающая терапия лучше всего обеспечивается путем постоянной работы междисциплинарных групп врачей поликлиники с назначением лечения на дому. При этом составляется индивидуальный план медицинской и физической терапии.

При проблеме с речью показана работа с логопедом. Если пациент не может нормально питаться, рекомендуется ввести зонд в желудок, чему необходимо обучить родственников. Лучше применять назогастральный зонд, который вводится через нос и имеет преимущество перед гастральным зондом, так как он не вызывает болезненных реакций.

Двухуровневая вентиляция с положительным давлением на выдохе (торговая марка изготовителя ВиРАР) часто применяется для поддержания дыхания. Для этого могут быть использованы и другие устройства: *аппарат искусственной вентиляции легких с положительным давлением, аппарат двухуровневого положительного давления в дыхательных путях или двухфазной вентиляции в режиме BSV*. Существуют специальные респираторы искусственной вентиляции легких, которые контролируют дыхание автоматическим устройством, надувая и сдувая легкие. Для долгосрочного использования может потребоваться проведение операции *трахеостомии*.

Большинство пациентов с БАС умирают от дыхательной недостаточности, как правило,

в течение 3–5 лет с момента появления симптомов, однако, около 10–20 % живут 10 или более лет [10, 19, 23, 38].

Новые экспериментальные и клинические исследования в области генетики позволяют надеяться на определение причины заболевания БАС, создание новых подходов к лечению, что продлит жизнь пациентов с этой патологией.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дифференциально-диагностические критерии болезни и синдромы бокового амиотрофического склероза / Г. Н. Авакян [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. — 2002. — № 1. — С. 22–25.
2. Андерсен, П. М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П. М. Андерсен // Журн. невропат. и психиатр. — 2001. — № 3. — С. 54–63.
3. Моделирование бокового амиотрофического склероза: негенетический метод / С. О. Бачурин [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2013. — № 9. — С. 86–88.
4. Грибова, Н. П. Современные теории патогенеза бокового амиотрофического склероза / Н. П. Грибова, И. В. Малкова // Вест. Смолен. гос. мед. академии. — 2007. — № 3. — С. 38–41.
5. Боковой амиотрофический склероз (современные представления исходов, эволюция медицинской стратегии) / С. А. Живолупов [и др.] // Вест. Рос. воен.-мед. академии. — 2011. — № 3 (35). — С. 244–251.
6. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин. — М., 2009. — 272 с.
7. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Журн. невропат. и психиатр. — 1999. — № 4. — С. 60–69.
8. Завалишин, И. А. Синдром верхнего мотонейрона / И. А. Завалишин, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. — Самара: Самарское отделение Литфонда, 2005. — 440 с.
9. Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Н. Захарова. — М., 2001. — 31 с.
10. Дамулин, И. В. Невропатические нарушения при боковом амиотрофическом склерозе: миф или реальность? / И. В. Дамулин, А. Б. Локшина, Е. А. Дубанова // Невролог. журн. — М.: Медицина, 2003. — Т. 8, № 4. — С. 7–14.
11. Левицкий, Г. Н. Молекулярно-генетические и биохимические маркеры антиоксидантной системы при болезни двигательного нейрона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 29 с.
12. Боковой амиотрофический склероз — современные перспективы лечения / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 132–135.
13. Боковой амиотрофический склероз: современные критерии диагностики / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. новости. — 2009. — № 5. — С. 72–75.
14. Протас, Р. Н. Клиника и дифференциальная диагностика бокового амиотрофического склероза / Р. Н. Протас // Мед. новости. — 2004. — № 1. — С. 49–51.
15. Пономарев, В. В. Нейродегенеративные заболевания: руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2013. — С. 176–186.
16. Робберехт, В. Эксайтотоксичность при боковом амиотрофическом склерозе / В. Робберехт // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 21–22.
17. Рушкевич, Ю. Н. Современный взгляд на проблему бокового амиотрофического склероза / Ю. Н. Рушкевич, С. А. Лихачев // Неврол. и нейрохир. Восточная Европа. — 2011. — № 4 (12). — С. 8–21.
18. Самошканина, О. И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 26 с.
19. Сердюк, А. В. Изучение денервационно-реиннервационного процесса при болезни двигательного нейрона и доброкачественных заболеваний мотонейронов / А. В. Сердюк, Г. Н. Левицкий, В. И. Скворцова // Журн. невролог. и психиатр. — 2006. — № 2. — С. 37–43.
20. Стволовые клетки и другие перспективные репаративно-регенераторные терапевтические стратегии при БАС / В. Силани [др.] // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 62–67.
21. Факторы риска бокового амиотрофического склероза: исследование «случай-контроль» / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — № 2. — С. 69–72.
22. Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2011. — № 2. — С. 4–9.
23. Скворцова, В. И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, Г. Н. Левицкий // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 1. — С. 4–12.
24. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 4. — С. 68–76.
25. Скворцова, В. И. Клинико-эпидемиологическое исследование болезни двигательного нейрона в Москве / В. И. Скворцова, А. П. Смирнов // Журн. невролог. и психиатр. — 2009. — № 3. — С. 53.
26. Мусаева, Л. С. Пирамидный синдром при боковом амиотрофическом склерозе (клинико-морфол. сопоставления): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 37 с.
27. Никитин, С. С. Боковой амиотрофический склероз / С. С. Никитин // Лечение нервных болезней. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
28. Шоу, П. Новые данные о молекулярных механизмах повреждения двигательного нейрона / П. Шоу // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 10–15.
29. Шток, В. Н. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / В. Н. Шток, О. С. Левин. — М.: Мед. информ. агентство. — 2006. — 520 с.
30. Синдром БАС — деменция лобного типа / Н. Н. Яхно [и др.] // Невролог. журн. — 2002. — № 4. — С. 12–18.
31. Amyotrophic lateral sclerosis / P. M. Andersen [et al]. — Eur. J. Neurol. — 2005. — Vol. 12. — P. 921–938.
32. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wildtype SOD1 / L. I. Bruijn [et al.] // Sciens, 1998. — № 281. — P. 1851–1854.
33. Clement, A. M. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice / A. M. Clement, M. D. Nguyen, E. A. Roberts. — Science, 2003. — № 302. — P. 111–117.
34. Fang, F. Maternal age, exposure to siblings, and risk of amyotrophic lateral sclerosis / F. Fang [et al.] // Am. J. epidemiol. — 2006. — № 167. — P. 1281–1286.
35. Modeling human neurodegenerative diseases in transgenic system / M. T. Gama Sosa [et al.] // Hum Genet. — 2012. — Т. 4, № 131. — P. 535–563.
36. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe / G. Logroscio [et al.] // J. neurosurg. psychiatry. — 2009. — № 81. — P. 385–390.
37. A missens mutation in Tbc causes progressive motor neuropathy in mice / N. Martin [et al.] // Nat Genet. — 2002. — № 32. — P. 443–447.
38. Mitchell, J. D. Amyotrophic lateral sclerosis / J. D. Mitchell, G. D. Borasio. — Lancet, 2007. — № 369. — P. 2031–2041.
39. Neuromuscular Disorders / Ed. by R. Tawil, S. Venance. — Willi-Blackwell, 2011. — P. 261–243.
40. Transgenic mice carrying a human mutant superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions / P. H. Tu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — № 93. — P. 3155–3160.

Поступила 24.01.2014

УДК 616.381-002-02-07-092:579

## СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Лекция содержит исторические сведения о развитии проблемы спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени с асцитом. Представлены механизмы, варианты инфицирования и измененный лабораторных показателей асцитической жидкости. Приводятся диагностические критерии видов спон-

танного бактериального перитонита, рекомендации по исследованию асцитической жидкости, основанные на результатах обзора и анализа недавно изданной мировой литературы.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, подсчет нейтрофилов, автоматический гематологический анализатор, *POCT*-анализы.

## SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS: ETIOLOGIC, PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC PARARELS

D. I. Gavrilenko

Gomel State Medical University

The lecture contains historical data on the problem of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. It presents mechanisms, ways of infection and changes of the laboratory data of ascitic fluid. The diagnostic criteria of kinds of spontaneous bacterial peritonitis and recommendations for the study of ascitic fluid, based on the results of the review, and analysis of up-to-date publications, were given.

Key words: cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, counting of neutrophils, hematologic autoanalyzer, *POCT*-tests.

### Введение

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — инфицирование асцитической жидкости (АЖ), в отсутствие очевидного интраабдоминального, требующего хирургического лечения источника инфекции [1].

Термин «спонтанный» впервые использовал Н. Сопп в 1964 г., вследствие отсутствия очевидного механизма и источника инфицирования асцита. О клинических состояниях, связанных с инфицированием АЖ сообщалось уже в 1956 г., а затем — в 1963 г. [2, 3].

В 1964 г., когда спонтанный бактериальный перитонит был впервые подробно описан, смертность среди пациентов с этим инфекционным осложнением цирроза печени (ЦП) составляла 100 % [4]. Спустя 35 лет, благодаря результатам исследований относительно патогенеза, диагностики и лечения СБП, стали приводиться данные о том, что смертность при госпитализации была уменьшена до 10 % [5]. Такое колоссальное сокращение смертности — достижение зарубежной медицины и результат внимания к проблеме тяжелых бактериальных осложнений при ЦП. Фактически на современном этапе западные исследователи выделяют новую, ранее не описанную стадию бактериальных осложнений ЦП.

### Патогенез

Основным механизмом в развитии спонтанного бактериального перитонита при ЦП признана бактериальная транслокация. Бактериальная транслокация (БТ) — миграция жизнеспособных микроорганизмов и (или) их продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и другие внекишечные участки [6]. Доказательством данного механизма является то, что большинство микроорганизмов, которые вызывают СБП — представители кишечной флоры. В случае прогрессирующего ЦП два основных фактора спо-

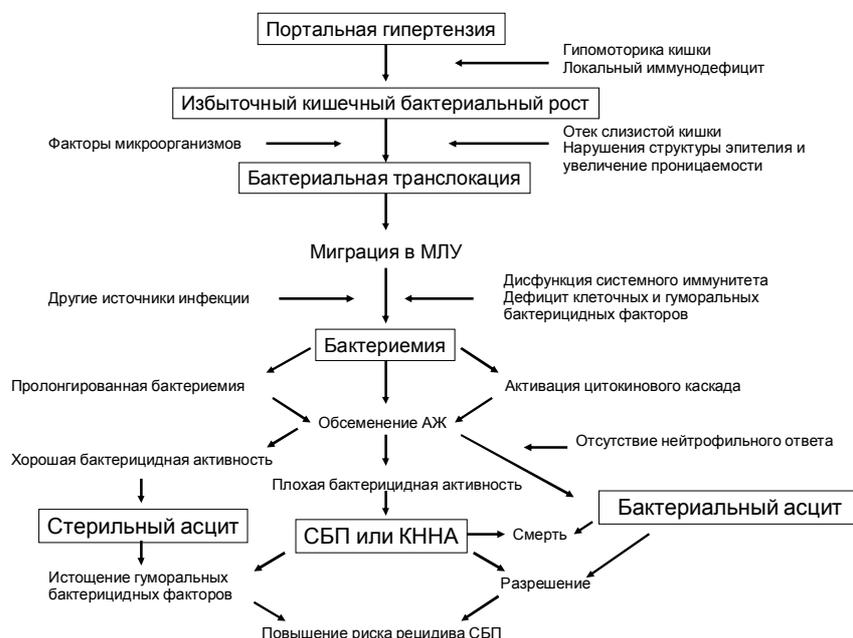
собствуют транслокации бактерий и (или) их продуктов — избыточный кишечный бактериальный рост и повышение проницаемости стенки тонкой кишки. Избыточному кишечному бактериальному росту способствует уменьшение кишечной моторики при ЦП, гипохлоргидрия при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), нарушение секреции желчных кислот [7, 8]. Миграция бактерий через кишечный барьер не является гарантией инфекционного процесса. Об этом свидетельствует обнаружение суррогатных маркеров транслокации (бактериальная ДНК, липополисахаридсвязывающий белок) в крови и АЖ пациентов с ЦП без признаков воспалительного ответа [9, 10]. В то же время указывается, что наличие бактериальной ДНК в сыворотке крови и в АЖ является фактором риска смерти пациентов с ЦП без инфекций [11]. Механизмом в данном случае является формирование провоспалительного статуса вследствие выброса TNF- $\alpha$ , NO, синтез которых индуцируется связыванием транслоцированных микробных компонентов с toll-подобными рецепторами (TLR) [12-14].

Преодолев барьер кишечной стенки, бактерии контактируют с резидентными макрофагами, которые представляют первую линию защиты брюшной полости. Если фагоциты не в состоянии уничтожить колонизирующие бактерии, активируется система комплемента, высвобождаются цитокины. Привлеченные нейтрофилы распознают и уничтожают внедрившиеся микроорганизмы. Однако в условиях дисфункции печени, как органа ретикулэндотелиальной системы, уровни комплемента недостаточны, наблюдается дисфункция нейтрофилов, что не сдерживает колонизацию АЖ и приводит к развитию инфекции [15].

Основными микроорганизмами, вызывающими СБП, являются *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (80 %), однако в последнее время все чаще со-

общается о возрастании роли полирезистентных бактерий с продукцией расширенного спектра β-лактамаз (ESBL), грамположительных микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium* и метицил-

лин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA). В сокращенном виде патогенез развития вариантов СБП представлен на рисунке 1 (адаптировано из J. G. McHutchison, B. A. Runyon).



**Рисунок 1 — Механизмы, задействованные в патогенезе спонтанного бактериального перитонита и его вариантов**

*Примечание.* МЛУ — мезентериальные лимфатические узлы; АЖ — асцитическая жидкость; СБП — спонтанный бактериальный перитонит; КННА — культуронегативный нейтрофильный асцит.

Источниками инфицирования АЖ могут быть другие, кроме кишки, участки, например мочевиная инфекция, инфекция дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей и другие. При этом и СБП, и другие инфекции при ЦП встречаются гораздо чаще у госпитализированных пациентов в сравнении с амбулаторными. Такая особенность связана с тем, что причиной госпитализации является декомпенсация ЦП, а с другой стороны, в стационаре, прежде всего в отделении интенсивной терапии, пациенты чаще подвергаются инвазивным манипуляциям — катетеризации, эндоскопическому исследованию, интубации [15, 16].

Основным фактором риска развития СБП является прогрессирующий ЦП ( $\geq 9$  пунктов по шкале Child-Pugh). Существуют исследования, демонстрирующие прогностическую ценность шкалы MELD (*model of end-stage liver disease*) в отношении риска развития СБП и летального исхода у пациентов с ЦП [17, 18]. Шкала MELD включает оценку степени почечной дисфункции (уровень мочевины), чего лишена шкала Child-Pugh. Среди других факторов указываются: низкий уровень белка АЖ ( $< 10$  г/л), уровень общего билирубина крови ( $\geq 42,7$  ммоль/л), наличие эпизода СБП в анам-

незе, варикозное кровотечение, мальнутриция и, как указывалось выше, использование ИПП. При комбинации нескольких факторов у одного пациента необходимо рассмотреть вопрос о профилактическом назначении антибиотиков [15].

Асцит у пациентов с неоплазией инфицируется крайне редко. Микроорганизмы, вызывающие СБП в таких случаях, вирулентные и экстраординарные (например, *Salmonella spp*) [15].

#### Диагностика

Отсутствие клинических признаков воспаления не исключает инфекцию АЖ. Диагноз СБП основывается на подсчете нейтрофилов в АЖ. «Золотым стандартом» является подсчет нейтрофилов АЖ при микроскопии в сетке Горяева. Культуральное исследование не является необходимым для подтверждения диагноза, но выполняется всем пациентам для рационального назначения антибиотиков [15, 19]. Эмпирическое назначение антибактериального препарата менее выгодно в ситуации, когда используется антибиотик узкого спектра после получения положительной культуры микроорганизма. Даже единственная доза эффективного препарата широкого спектра «стерилизует» культуры АЖ в 86 % случаев спустя 6 часов после использования первой до-

зы. В таких случаях возможно лишь обнаружение резистентной микрофлоры.

Диагноз СБП без исследования АЖ, установленный только на основании клинических данных, является неприемлемым у пациентов с ЦП и асцитом. Длительное время парацентез не имел должного распространения из-за необоснованных опасений в отношении этой простой манипуляции. Так, ряд клиницистов не выполняют парацентез из-за риска развития кровотечения у пациентов с коагулопатией. Кровотечение после парацентеза действительно возможно, например, в случае, когда установлен синдром ДВС. Риск кровотечения при выполнении парацентеза у пациентов с ЦП составляет 1 на каждую тысячу процедур [15]. Парацентез должен быть выполнен всем пациентам с впервые возникшим асцитом, а также всем госпитализируемым пациентам с прогрессированием асцита или любыми осложнениями ЦП (уровень доказательности и рекомендаций **A1** — состояния, для которых существуют фактические данные и (или) общее соглашение, что диагностическая оценка, проце-

дура или лечение выгодны, полезны и эффективны) [19]. В настоящее время лечебный парацентез, по образному выражению Ю. Х. Маратовского, переживает эпоху ренессанса. В этой связи есть надежда, что рекомендации по исследованию АЖ будут реализовываться.

Прокол брюшной стенки осуществляется на 2 см ниже пупка по срединной линии или в правой или левой подвздошной области, на 2–4 см выше и медиальнее от передней верхней подвздошной ости. При наличии возможности парацентез необходимо выполнять под ультразвукографическим контролем, чтобы найти оптимальное место для прокола, которое содержит достаточно асцитической жидкости, лишено кишечных петель или паренхиматозных органов. Это особенно актуально для пациентов с избытком массы тела или имеющих рубцы передней брюшной стенки после многократных хирургических вмешательств [20].

Все исследования АЖ условно можно разделить на основные (рутинные) и опционные тесты (таблица 1, адаптировано из B.Runyon [15]).

Таблица 1 — Лабораторные исследования асцитической жидкости

Основные	Опционные	
	при изменении рутинных тестов	необычные тесты
— Подсчет числа клеток с их дифференциацией — Альбумин — Общий белок	— Культуры во флаконы с кровяной средой — Глюкоза — Лактатдегидрогеназа — Амилаза — Мазок по Граму	— Мазок и культура на КУБ — Цитология — Триглицериды — Билирубин

При выполнении небольшого объема основных исследований АЖ крайне полезным является расчет сывороточно-асцитического градиента альбумина (САГА), который вычисляется по формуле: САГА = альбумин сыворотки — альбумин АЖ. Показатели, необходимые для расчета, определяются в один день. Если САГА более или равен 1,1 г/дл (11 г/л), подтверждается наличие портальной гипертензии (ЦП, алкогольный гепатит, застойная сердечная недостаточность, массивные метастазы в печени). Причиной САГА менее 1,1 г/дл чаще всего является опухолевый или туберкулезный асцит, реже панкреатит, серозит, нефротический синдром (диагностическая точность 97 %) [15]. При выявлении САГА менее 1,1 г/дл должны быть выполнены опционные исследования: цитологическое (мазок-отпечаток) и микробиологическое исследование АЖ (КУБ).

Точность подсчета общего числа лейкоцитов и количества нейтрофилов в АЖ полностью зависит от квалификации и заинтересованности специалиста, выполняющего исследование. Кроме того, для выполнения подсчета и дифференцировки клеток в АЖ лаборант должен быть сво-

боден от других обязанностей. Не допускается формальный контроль качества подсчета [15].

Одним из методов, позже предложенным как альтернатива подсчету нейтрофилов при микроскопии, является измерение лактоферрина в АЖ. Лактоферрин выделяется активированными нейтрофильными лейкоцитами, и его содержание в биологических жидкостях пропорционально уровню нейтрофилов. Следовательно, определение уровня лактоферрина также может быть полезным для диагностики СБП. Однако данные о диагностической ценности этого метода ограничены единственным исследованием [21]. Кроме того, количественное определение лактоферрина, использованное в этом исследовании, коммерчески недоступно.

Следует отметить, что метод «золотого стандарта» для диагностики СБП является трудоемким и отнимающим много времени, вследствие чего лаборатории часто предоставляют результаты слишком поздно в день исследования, а иногда и на следующий день. В это время возможно прогрессирование инфекции от ранней стадии до фатального исхода [16, 22, 23]. Кроме того, метод подсчета ней-

трофилов при микроскопии не всегда своевременно доступен во всех стационарах, принимающих пациентов с асцитом, особенно на региональном уровне, ночью или по выходным. Такие причины задерживают инициирование антибиотикотерапии и подвергают пациентов более высокому риску развития осложнений, вплоть до летального исхода. Так, в одном из ретроспективных исследований указывается, что каждый 1 час промедления в назначении антибактериального лечения пациентам с септическим состоянием снижает выживаемость на 7,6 % [22]. Поэтому не удивительно, что, несмотря на существование надежного, относительно дешевого метода подсчета нейтрофилов при микроскопии,

ввиду наличия у него указанных выше недостатков, продолжается поиск и стандартизация более простых и быстрых методов определения нейтрофильных лейкоцитов для диагностики СБП, о которых будет сказано ниже.

#### Варианты

Выделение вариантов СБП основано исключительно на исследовании АЖ (таблица 2). Исследования по объяснению различий между вариантами СБП способствуют пониманию последовательности событий при инфицировании АЖ (рисунок 1). Кроме того, формы СБП определяют тактику ведения пациентов с таким бактериальными осложнениями, а также прогноз для пациентов.

Таблица 2 — Клинические варианты спонтанного бактериального перитонита

Варианты	Число нейтрофилов в 1 мкл асцитической жидкости	Культуры асцитической жидкости
Классический спонтанный бактериальный перитонит	$\geq 250$	+
Культуронегативный нейтрофильный асцит	$\geq 250$	-
Мономикробный бактериальный асцит	$\geq 250$	+
Полимикробный бактериальный асцит	$\geq 250$	+

Увеличение числа нейтрофилов АЖ  $\geq 250$  в 1 мкл с одновременным положительным результатом культурального исследования рассматривается как классический вариант СБП.

Термин «**культуронегативный нейтрофильный асцит**» (КННА) был предложен в 1984 г [24]. Диагноз устанавливается при увеличении числа нейтрофилов в АЖ  $\geq 250$ /мкл и при отрицательных культурах АЖ, в отсутствие очевидного, требующего хирургического лечения источника инфекции в брюшной полости. Некоторое время диагноз КННА устанавливался при значении  $\geq 500$  нейтрофилов/мкл, однако впоследствии этот критерий был пересмотрен. Очевидно, что увеличение числа нейтрофилов в АЖ более 100/мкл также является патологическим, но учитывая возможные ошибки при подсчете и дифференцировке лейкоцитов во время микроскопии, более высокий диагностический порог является вполне оправданным.

Необходимо отметить, что кроме СБП существует ряд состояний, при которых в АЖ наблюдается нейтрофилез (карциноматоз брюшины, туберкулезный перитонит). Нейтрофильная реакция объясняется гибелью клеток с последующей активацией системы компонента, выработкой цитокинов, что привлекает в брюшную полость нейтрофилы [15].

Одной из причин ошибочного диагностирования КННА является геморрагический характер АЖ (травматичный парацентез). При числе эритроцитов  $\geq 10000$ /мкл необходим перерасчет числа нейтрофильных лейкоцитов — минус 1 нейтрофил на каждый 250 эритроци-

тов. Например, абсолютное число нейтрофилов АЖ — 270/мкл, число эритроцитов —  $30 \times 10^3$ /мкл (30000/мкл), в результате перерасчета абсолютное число нейтрофилов составило 150/мкл.

В одном из проспективных исследований оценивалось естественное течение КННА. Через 8 часов после первого парацентеза всем пациентам до начала антибиотикотерапии выполнялся повторный прокол. В 20 (66 %) случаях повторные культуры АЖ снова были отрицательными, при этом в 18 из них наблюдалось снижение числа нейтрофилов. В остальных 10 случаях при повторном культуральном исследовании АЖ были получены положительные результаты, то есть наблюдался исход в СБП [25]. Возможность спонтанного (без антибиотиков) разрешения КННА может объяснять низкую смертность у данной категории пациентов с ЦП. Однако это явление не должно снижать настороженности клиницистов в отношении эмпирического назначения антибиотиков в таких случаях.

После многочисленных оригинальных публикаций по проблеме КННА стало ясно, что часть отрицательных бактериальных культур была результатом использования нечувствительной методики. Старые подходы к бактериологическому исследованию АЖ были основаны на предположении, что в инфицированной АЖ, как и при хирургическом перитоните, должен быть высокий уровень микробных колоний. Однако в большинстве случаев в инфицированной АЖ обнаруживаются мономикробные колонии в низком титре. Исследование с посевом АЖ «у кровати» пациента во

флаконы со средой для гемокультуры продемонстрировало увеличение числа положительных результатов с 50 до 80 % у пациентов с числом нейтрофилов  $\geq 250$  клеток/мкл (в отсутствие антибиотикотерапии, без панкреатита, туберкулезного перитонита, опухоли) [26].

Собственно, ожидание результатов культурального исследования АЖ ни в коей мере не должно задерживать эмпирического назначения антибиотиков первой линии при обнаружении числа нейтрофилов  $\geq 250$  клеток/мкл [15, 19, 27, 28]. Получение положительных культур АЖ больше необходимо для возможной последующей коррекции антибиотикотерапии.

**Мономикробный (анейтрофильный) бактериальный асцит (МБА)** представляет собой фазу колонизации в инфицировании АЖ. Микроорганизмы, обнаруживаемые при этом, аналогичны таковым при классическом СБП. В большинстве случаев МБА спонтанно разрешается (62–86 %), но может и прогрессировать в СБП [29].

Увеличения числа выполняемых парацентезов стало причиной роста случаев диагностирования МБА. В то же время клиницист может и не знать обо всех эпизодах колонизации АЖ из-за высокого уровня спонтанного разрешения данного варианта. В одном из исследований всем амбулаторным пациентам ( $n = 427$ ) без признаков инфекции после терапевтического парацентеза, выполнялось культуральное исследование АЖ. Сообщается, что только в 2 % случаев была обнаружена микробная флора, включающая представителей микробиоценоза кожи [30]. В другом исследовании из 278 парацентезов положительные культуры были получены в 3 (1,1 %) случаях [31]. Следовательно, при отсутствии локальных и системных признаков инфекционного процесса культуральное исследование АЖ может лишь увеличить стоимость исследования.

В прогностическом смысле при МБА важно оценить наличие признаков инфекционного процесса. Прогрессирование в СБП наблюдается у пациентов с лихорадкой, периферическим лейкоцитозом, абдоминальной болью и другими признаками. Причем происходить это может крайне быстро, в течение 1 часа [15]. Естественно, что спонтанное разрешение обычно наступает у пациентов с бессимптомным МБА [29].

**Полимикробный бактериальный асцит** чаще всего является следствием травматичного парацентеза, когда игла повреждает стенку кишки, при этом содержимое просвета попадает в АЖ. Распознать такое осложнение можно уже во время парацентеза, если аспирируется воздух или каловые массы. Также подозрение должно вызывать обнаружение в мазке по Граму множества разнообразных бактерий или полимикробная культура при числе нейтрофилов в АЖ  $\leq 250$ /мкл [15].

Особое значение имеет дифференциальный диагноз между СБП и **вторичным бактериальным перитонитом**. Смертность при вторичном бактериальном перитоните при лечении антибиотиками и в отсутствие хирургического вмешательства составляет 100 % [15]. Смертность при выполнении пациентам со СБП ненужной лапаротомии приближается к 80 % [15]. Вторичный бактериальный перитонит имеет те же диагностические критерии, что и СБП, а кроме того, еще один — наличие абдоминального источника инфекции, требующего хирургического лечения. Клиническая картина СБП и хирургического перитонита может быть очень схожей. Мало того, даже при перфорации толстой кишки и попадании каловых масс в брюшинную полость классическая ригидность передней брюшной стенки не развивается вследствие разделения висцерального и париетального листков брюшины АЖ [15]. Поэтому диагноз вторичного бактериального перитонита устанавливается на основании анализа АЖ. Существуют критерии, предложенные В. Runyon (1990) для диагностики вторичного бактериального перитонита: белок АЖ  $> 10$  г/л, глюкоза  $< 2,8$  ммоль/л, ЛДГ  $>$  верхней границы нормы для сыворотки крови.

**Point-of-care testing для диагностики спонтанного бактериального перитонита**

Основная задача лабораторных методов исследования — выявление заболеваний. Зачастую физико-химическое исследование состава биологических жидкостей представляет собой достаточно длительный и, в целом, сложный процесс, требующий множества реактивов, лабораторной посуды и другого оборудования. В последнее время стратегия получения информации при лабораторных исследованиях стала меняться. Так, для оценки ряда клинических параметров (уровень глюкозы крови, электролиты, гемоглобин, МНО, холестерин, скрытая кровь в кале, показатели мочи и др.) используется все больше технологических приемов, основанных на «сухой химии». При этом биологический материал не требует транспортировки в лаборатории, а исследуется рядом с пациентом — «прикроватная диагностика». Комплекс мероприятий по тестированию биологического материала рядом с местом оказания пациенту медицинской помощи носит название в англоязычной литературе **point-of-care testing** (ПОСТ-анализ, анализ по месту лечения). Такие экспресс-исследования удобны для пациента и для персонала, осуществляющего лечение и уход. Кроме того, медицинский персонал достаточно быстро получает результаты, необходимые для немедленного клинического управления заболеванием, не покидая пациента, и это при более выгодном соотношении стоимость/эффективность.

Для «прикроватной диагностики» используются обычно переносные, портативные приборы (например, глюкометр) и тест-наборы (например, тест-полоски для исследования мочи).

Тест-полоски для определения нейтрофильных лейкоцитов в моче достаточно давно используются для быстрой диагностики инфицированности других, кроме мочи, биологических жидкостей — плевральная, цереброспинальная [32, 33]. Реакция основана на определении активности эстеразы нейтрофильных лейкоцитов. Эстераза расщепляет субстрат с высвобождением свободного пиррола, который вступает в реакцию диазотирования с образованием окрашенного соединения. Интенсивность окраски определяется числом лейкоцитов в моче. Время до получения результата — 2 минуты. Чувствительность метода подобрана таким образом, чтобы обеспечить отрицательную реакцию при нормальном числе лейкоцитов и положительную — при их увеличении. Конечно же, метод валидирован изготовителем для определения числа нейтрофильных лейкоцитов в моче, кроме того, реакгентная зона тест-полоски не имеет шкалу в 250 кл/мкл, как того требует диагностический критерий СБП. Но для отбора образцов АЖ, требующих последующего микроскопического исследования использовать тест-полоски вполне возможно. Мало того, эстераза нейтрофильных лейкоцитов определяется даже после разрушения лейкоцитов. Такое свойство делает применение тест-полосок более выгодным в сравнении с традиционным подсчетом при микроскопии, так как часть клеток неизбежно подвергается лизису на этапах транспортировки, подготовки к исследованию. Перечисленные преимущества, а также низкая стоимость одного исследования (0,16–0,52 \$ в зависимости от производителя) делает альтернативный метод перспективным, что подтверждается непрекращающимися попытками стандартизировать использование тест-полосок для диагностики СБП [34, 35].

Следует отметить, что и тест-полоски и определение лактоферрина — качественные методы и они могут использоваться для скрининга, помогая предположить СБП. К сожалению, у них нет потенциала, чтобы заменить метод подсчета при микроскопии для управления СБП. Согласно Руководству по менеджменту СБП, критерием эффективности назначенной антибиотикотерапии является уменьшение нейтрофилов более чем на 25 % от первоначального количества [19]. Естественно, что качественный метод не может быть использован в таких случаях. Единственным альтернативным количественным методом является подсчет нейтрофилов в автоматическом гематологическом анализаторе. Данный метод может использоваться не только для диагно-

стики СБП, но и для контроля над эффективностью антимикробного лечения. Подсчет нейтрофилов в аппарате доступен во всех стационарах в ночное время, в выходные дни и обеспечивается результатами через 2 минуты [36]. Необходимо отметить, что стоимость общего клинического анализа крови (по которой рассчитывается анализ АЖ) при использовании автоматического гематологического анализатора в два раза превышает такую стоимость при использовании ручного подсчета при микроскопии.

#### Заключение

В случае выявления у пациента асцита, госпитализации с прогрессированием асцита и (или) осложнениями ЦП необходимо руководствоваться Международными согласительными документами и Национальными рекомендациями в отношении процедуры парацентеза. Такой подход оправдан с позиции доказательной медицины.

Диагностика СБП основывается на подсчете числа нейтрофилов АЖ. При культивировании АЖ возможно выявление вариантов СБП, прогноз и тактика лечения при которых имеют различия.

Экспресс-методы диагностики СБП могут быть полезны в ситуации, когда парацентез не выполняется только лишь из-за невозможности подсчитать нейтрофилы АЖ в сетке Горяева. Данный подход может приблизить время до назначения антибактериального препарата широкого спектра действия и предотвратить прогрессирование латентной инфекции от ранней стадии до фатального исхода.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spontaneous bacterial peritonitis / J. C. Hoefs [et al.] // *Hepatology*. — 1982. — Vol. 2. — P. 399–407.
2. *Caroli, J.* Septicemie porto-cave. Cirrhoses du foie et septicemie a colibacille / J. J. Caroli, R. Platteborse / *Sem Hop Paris*. — 1956. — Vol. 34. — P. 112–127.
3. *Kerr, D. N. S.* Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis / D. N. S. Kerr, D. T. Pearson, A. E. Read / *Gut*. — 1963. — Vol. 4. — P. 394–398.
4. *Conn, H. O.* Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms / H. O. Conn / *Ann Intern Med*. — 1964. — Vol. 60. — P. 568–580.
5. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort [et al.] // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 341. — P. 403–409.
6. *Berg, R. D.* Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model / R. D. Berg, A. W. Garlington / *Infect Immun*. — 1979. — Vol. 23. — P. 403–411.
7. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites / J. S. Bajaj [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 104. — P. 1130–1134.
8. *Aditi, A.* Role of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis amongst cirrhotics: a retrospective cohort study / A. Aditi, J. S. Crippin, A. Abhishek // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 946.
9. Markers of bacterial translocation in patients with chronic liver disease / G. Kaltsa [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142 — P. 42.
10. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction / T. Bruns [et al.] // *Liver Int*. — 2009. — Vol. 29. — P. 1206–1214.
11. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis / P. Zapater [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1924–1931.

12. Aoyama, T. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis [Электронный документ] / T. Aoyama, Y.-H. Paik, E. Sek // Gastroenterol Res Pract. — 2010. doi: 10.1155/2010/192543.
13. Mencin, A. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases / A. Mencin, J. Kluwe, R. F. Schwabe // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 704–720.
14. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases / J.-B. Soares [et al.] // Hepatol Int. — 2010. — Vol. 4. — P. 659–672.
15. Runyon, B. A. Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B.A. Runyon // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 2087–2107.
16. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
17. Nobre, S. R. Gomes, In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model / S. R. Nobre, J. E. P. Cabral // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2008. — Vol. 20(12). — P. 1176–1181.
18. Kraja, B. Predictive value of the model of end-Stage liver disease in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis / B. Kraja, M. Sina, Ir. Mone // Gastroenterology Research and Practice. — 2012. doi:10.1155/2012/539059.
19. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Journal of Hepatology. — 2010. — Vol. 53. — P. 397–417.
20. Paracentesis / T. W. Thomsen [et al.] // N Engl J. Med. — 2009. — Vol. 355(19). — P. 21.
21. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / M. A. Parsi [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 803–807.
22. Severe sepsis in cirrhosis / T. Gustot [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50. — P. 2022–2033.
23. Koulaouzidis, A. Spontaneous bacterial peritonitis / A. Koulaouzidis, S. Bhat, A. A. Saeed // World J Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15. — P. 1042–1049.
24. Runyon, B. A. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis / B. A. Runyon, J. C. Hoefs // Hepatology. — 1984. — Vol. 4. — P. 1209–1211.
25. Spontaneous bacterial peritonitis / J. G. McHutchison [et al.] // Gastrointestinal and hepatic infections. — Philadelphia, 1994. — P. 455.
26. Sheer, T. A. Spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Sheer, B. A. Runyon // Dig. Dis. — 2005. — Vol. 23. — P. 39–46.
27. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. / A. Rimola [et al.] // J Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
28. Bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo [et al.] // World J Hepatol. — 2013. — Vol. 5. — P. 16–25.
29. Asymptomatic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis? / G. Pelletier [et al.] // Hepatology. — 1991. — Vol. 14. — P. 112–115.
30. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites / L. T. Evans [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 897–901.
31. Mohan, P. Prevalence and risk factors for unsuspected spontaneous ascitic fluid infection in cirrhotics undergoing therapeutic paracentesis in an outpatient clinic / P. Mohan, J. Venkataraman // Indian J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 30. — P. 221–224.
32. Moosa, A. A. Rapid diagnosis of bacterial meningitis with reagent strips / A. A. Moosa, H. A. Quortum, M. D. Ibrahim // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 1290–1291.
33. Rapid diagnosis of infectious pleural effusions by use of reagent strips / E. Azoulay [et al.] // Clin Infect Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 914–919.
34. Koulaouzidis, A. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: An update on leucocyte esterase reagent strips / A. Koulaouzidis // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — P. 1091–1094.
35. Diagnostic validity of leukocyte esterase dipstick test for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients / N. R. Khatwani [et al.] // J. Ayub Med Coll Abbottabad. — 2011. — Vol. 23. — P. 51–54.
36. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis / O. Riggio [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 5689–5694.

Поступила 20.02.2014

УДК 611.4:611.018:614.876

## ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ (обзор литературы)

А. А. Чешик

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

Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам, касающимся тканевых реакций органов кроветворения на воздействие ионизирующей радиации. Проанализированы связь катастрофы на ЧАЭС и радиационного канцерогенеза, роль государственной системы регистрации заболеваемости и смертности населения, пострадавшего в результате воздействия ионизирующей радиации.

Ключевые слова: эффективная доза, гемопоэз, Государственный регистр.

## TISSUE REACTIONS OF BLOOD FORMATION ORGANS TO IONIZING RADIATION EFFECT (literature review)

A. A. Cheszyk

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The review gives a detailed analysis of the national and foreign publications on the questions concerning tissue reactions of blood formation organs to ionizing radiation effect, such as the relation of the Chernobyl Accident to radiation carcinogenesis, a role of the national system of incidence registration and mortality of the population affected by ionizing radiation.

Key words: efficient dose, hemogenesis, National register.

26 апреля 1986 г. на 4-м энергоблоке Чернобыльской атомной электростанции (Украина) произошла крупная радиационная катастрофа, в результате которой значительные территории прилегающих регионов Беларуси, Украины и Российской Федерации подверглись радионуклидному загрязнению [1, 2, 3]. Выброс радиоактивных элементов с поврежденного энергоблока длился около 10 суток, хотя формирование загрязненных прилегающих территорий продолжалось еще примерно в течение месяца [1, 2, 4]. Основной вклад в радиоактивное загрязнение местности в Республике Беларусь в первые дни после аварии внесли  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$ ,  $^{132}\text{Te}$ , а также короткоживущие радионуклиды  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{140}\text{Ba}$  и другие.

В настоящее время территорией радиоактивного загрязнения в Республике Беларусь считается та ее часть, на которой в результате катастрофы на ЧАЭС возникло долговременное загрязнение окружающей среды радиоактивными веществами с плотностью загрязнения почв радионуклидами  $^{137}\text{Cs}$ , либо  $^{90}\text{Sr}$ , или  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{240}\text{Pu}$ , соответственно, 1,0; 0,15; 0,01 Ки/км<sup>2</sup> и более; иные территории, на которых средняя годовая эффективная доза облучения населения может превысить (над естественным и техногенным фоном) 1,0 мЗв. Сюда относят также территории, на которых невозможно получение продукции, содержание радионуклидов в которой не превышает республиканских допустимых уровней (статья Закона Республики Беларусь «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС») [5].

Что касается дозы для всего организма в целом, то средняя эффективная доза за период 1986–2005 гг. составила 1,3 мЗв для 98 млн. человек, обследованных в трех республиках, причем треть этого количества была получена в 1986 г. Прирост при этом составил менее 10 % по сравнению с дозой, получаемой за счет фоновой радиации за весь период (20 мЗв). Около 75 % полученной дозы было связано с внешним облучением, около 25 % — с внутренним, а 80 % эффективной дозы за время жизни получено к 2005 г. Дозы менее 1 мЗв получили около 70 % населения, а 20 % получили дозы между 1 и 2 мЗв. Однако около 150 тыс. человек (0,1 %) накопили дополнительно более 50 мЗв за 20 лет. Для примерно 500 млн. человек в остальных странах Европы средняя эффективная доза за период 1986–2005 гг. оценивалась в 0,3 мЗв. Коллективная эффективная доза оценивалась приблизительно в 125 тыс. чел.-Зв для объединенного населения Беларуси, Украины и соответствующих частей России и приблизительно в 130 тыс. чел.-Зв для населения в остальных частях Европы [6].

По данным Государственных дозиметрических регистров Беларуси, Российской Федерации и Украины, среднее значение дозы внешнего облучения в 1986 г. составляло порядка 130 мГр. При этом среднее значение для ликвидаторов Беларуси составило 60 мГр, Российской Федерации — 169 мГр, Украины — 185 мГр [7, 8].

Следует отметить, что в РБ максимальные накопленные эффективные дозы облучения достигали максимальных значений у отселенного и эвакуированного населения и превышали аналогичные показатели у ликвидаторов 1986 г. (таблица 1).

Таблица 1 — Накопленные эффективные дозы облучения населения, пострадавшего вследствие катастрофы на ЧАЭС

Категория лиц	Численность	Эффективная доза, мЗв
Ликвидаторы 1986 г.	67 000	60
Ликвидаторы 1987–1989 гг.	27 000	23
Эвакуированные	24 700	80
Планово заселенные	135 000	100
Гомельская область в целом	1 500 000	37
Республика в целом	10 000 000	8,5

Следует отметить, что оценки доз облучения ликвидаторов, содержащиеся в Государственных чернобыльских дозиметрических регистрах Беларуси, России и Украины, не всегда надежны. По этой причине их использование в аналитических эпидемиологических исследованиях, где требуются индивидуальные дозы, неизбежно связано с дополнительными погрешностями. Считается, что для примерно 10 % военных дозиметрические данные Государственных регистров фальсифицированы и не могут считаться надежными [9]. Соответственно для остальных 90 %

ликвидаторов оценки доз систематически завышены до двух раз [10].

Наиболее ожидаемый эффект от катастрофы на ЧАЭС является радиационный канцерогенез. Данные о заболеваемости и смертности различных категорий пострадавшего населения хранятся и накапливаются в Государственном регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, других радиационных аварий (далее — Госрегистр). Именно государственная система регистрации заболеваемости и смертности исполь-

зается для анализа показателей здоровья различных категорий пострадавшего населения, а также для планирования и управления медицинской помощью пострадавшему населению. Госрегистр зарекомендовал себя, как надежный инструмент обеспечения долговременного автоматизированного персонального учета лиц, подвергшихся облучению в результате катастрофы на ЧАЭС, оценки состояния их здоровья, выработки и проведения необходимых лечебно-оздоровительных мероприятий, изучения структуры и динамики заболеваемости и ее исходов [11, 12]. За более чем 25-летний период наблюдения за когортой пострадавшего населения можно констатировать следующее.

Пик заболеваемости детей (0–14 лет в 1986 г.) раком щитовидной железы отмечен в период 1995–1996 гг., когда уровень заболеваемости по отношению к 1986 г. увеличился в 39 раз. Избыточная заболеваемость данной патологией лиц, облученных радионуклидами йода в детском и подростковом возрасте, имела радиационно-индуцированный характер.

Заболеваемость взрослого населения раком щитовидной железы увеличилась более чем в 6 раз. При этом получены убедительные данные о радиационном генезе злокачественных новообразований этого органа не только у детей и подростков, но и у взрослого населения, а также неопухолевой патологии щитовидной железы у лиц, облученных в детском возрасте.

В настоящее время летальные исходы в связи со всеми случаями рака щитовидной железы удалось свести к минимуму, что явилось результатом раннего обнаружения и своевременного медицинского вмешательства.

Исследованиями, проведенными до настоящего времени, не удалось напрямую связать увеличение частоты других, помимо рака щитовидной железы, локализаций злокачественных новообразований с действием аварийного облучения. При этом нужно учитывать небольшое время, прошедшее с момента окончания теоретического минимального латентного периода.

Анализ данных по заболеваемости раком молочной железы у женщин, находившихся в зоне эвакуации в ранний послеаварийный период, и женщин в возрасте 0–18 лет на момент катастрофы показывает выраженное, но статистически незначимое увеличение ввиду крайне малого абсолютного числа заболевших.

Онкологическая заболеваемость у ликвидаторов с 1993 г. и по настоящее время была сопоставима со средним республиканским уровнем и не имела тенденции опережающего роста ни у мужчин, ни у женщин. Относительный риск по всем злокачественным новообразованиям за весь анализируемый период составил при этом у мужчин 1,05, у женщин — 1,07.

Скорее всего, незначительное превышение относительного риска и у мужчин, и у женщин связано с ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы. Риск возникновения рака щитовидной железы за этот же период составил у мужчин 5,95, у женщин — 2,95. Указанные значения относительного риска в значительной степени обусловлены заболеваемостью в группе лиц, облученных в детском возрасте: так, относительный риск у лиц до 15 лет на момент заболевания составил 22,4 у мальчиков и 17,2 у девочек [13].

Наиболее радиочувствительная ткань организма человека и животных — кроветворная, которая характеризуется быстрым обновлением. Существуют общие закономерности в изменениях качественного и количественного состава периферической крови под воздействием ионизирующих излучений.

Чем больше доза облучения, тем раньше и интенсивней наступает снижение количества форменных элементов в периферической крови. Это обусловлено, в первую очередь, высокой чувствительностью клеток костного мозга, связанной с их интенсивным делением и дифференциацией [14].

Изменения периферической крови в группах лиц, подвергшихся воздействию доз менее 2 Гр, находятся в пределах физиологических колебаний и нормализуются в течение 6 месяцев. Исследование периферической крови лиц, работавших в 30-километровой зоне ЧАЭС, выявило преходящую и стойкую лейкопению в 11 % случаев при поглощенной дозе порядка 36–72 сГр, что позволяет выделить их в группу риска развития гематологических заболеваний. Изучение особенностей течения острой лучевой болезни у пострадавших с относительно равномерным облучением при дозе около 1 Гр показало у лиц данной группы минимальную постлучевую динамику клеток крови. Острая лучевая болезнь I степени тяжести (доза облучения 1–2 Гр) характеризовалась только клинико-лабораторными находками и умеренно выраженным астеническим синдромом. При этом ретроспективный анализ гематологических показателей (по факту волнообразного снижения нейтрофилов и тромбоцитов) выявил группу пострадавших с зарегистрированной дозой 50–75 сГр. Также следует отметить, что убедительных доказательств увеличения заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов у профессионалов, участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, получено не было [15–17].

Однако в научной литературе имеются многочисленные данные, свидетельствующие о более значительных изменениях состава периферической крови у лиц, подвергшихся воздействию доз более 2 Гр. Так, дозы в 2–10 Гр вызывают гибель клеток костного мозга непосред-

ственно в момент облучения или в митозах, что приводит к потере способности к делению. При этом генетические перестройки в них в виде мутаций и хромосомных aberrаций часто мешают делению клетки. Высокий риск образования опухолей, особенно лейкозов, обусловлен, скорее всего, тем, что элиминация генетически измененных клеток происходит медленнее, чем образование новых клеток [14].

Данные, полученные в результате длительного наблюдения за персоналом ПО «Маяк», свидетельствуют о том, что здоровые молодые люди, подвергшиеся внешнему гамма-излучению с мощностью дозы 0,25 Гр/год при кумулятивных дозах от 1,0 до 1,5 Гр, не проявляли признаков недостаточности гемопоэза. К появлению случаев тромбоцитопении и нестабильной лейкопении приводили более высокие годовые дозы — от 0,25 до 0,5 Гр и суммарные дозы — от 1,5 до 2,0 Гр. При самых высоких суммарных дозах — от 2 до 9 Гр количество лейкоцитов и тромбоцитов было на уровне 50–65 % от базового уровня. При этом, у рабочих, подвергшихся воздействию аэрозолей  $^{239}\text{Pu}$ , поглощенные дозы на красный костный мозг (ККМ) достигли  $\leq 0,45$  Гр, а понижение числа лимфоцитов было отмечено при годовых дозах  $> 2,0$  Гр и кумулятивных дозах  $> 6,0$  Гр [18].

По данным Okladnikova and Guskova, 2001 [19], даже через 35–40 лет после облучения в суммарных дозах 2–9 Гр (годовые дозы  $\geq 1,0$  Гр) все еще можно было наблюдать умеренную гипоплазию костного мозга у 7 % рабочих «Маяка». Примером адаптивных реакций у людей с нормальной клеточностью костного мозга являлись повышение активности эритропоэза (в 13 % случаев) и увеличение доли пролиферирующих гранулоцитов (в 18 % случаев). При мощностях доз  $> 2$  Гр в год наблюдалось наиболее значительное снижение клеточности костного мозга, хотя никакой зависимости гипоплазии ККМ от дозы не было отмечено в более отдаленный период. Вероятно, остаточная гипоплазия костного мозга и гранулоцитопения были обусловлены истощением пулов стволовых клеток и (или) клеток-предшественников. У большинства рабочих с гипоплазией гранулопоэза отмечалось существенное содержание аэрозолей  $^{239}\text{Pu}$  в организме [20].

В исследованиях атомщиков, проведенных в трех странах (США, Канада и Великобритания), были получены и проанализированы следующие результаты [21, 22, 12]. Так, в канадских исследованиях было показано статистически значимое превышение рисков заболеваемости и смертности для солидных раков (средняя доза — 6,5 мЗв). Противоположные результаты демонстрируют анализ объединенных данных и исследование британской когор-

ты, где средние дозы составили 40 и 30 мЗв, соответственно, которые не показали значительного увеличения риска развития данного типа раков. При этом все три исследования показали повышенный риск развития лейкемии, для которой были получены статистически значимые оценки риска в объединенных исследованиях, пограничное значение в британской когорте и статистически незначимое — в канадской.

Увеличение риска лейкозов предполагается у детей в возрасте до 5 лет, подвергшихся воздействию выпадений при испытаниях ядерного оружия при еще более низких дозах (доза на красный костный мозг — 1,5 мЗв, ОР 1,11, 95 % ДИ 1,00–1,24) [23]. Однако индивидуальные дозы в этом исследовании не были оценены, поэтому трудно понять, как систематические погрешности, которые часто встречаются в экологических исследованиях, могут повлиять на корреляцию между дозой от выпадений и заболеваемостью лейкозами. Эти результаты согласуются с результатами ранее проведенного в штате Юта исследования «случай-контроль», в котором показано, что относительный риск развития лейкозов был выше у лиц, умерших до 20-летнего возраста (отношение шансов 5,8, 95 % ДИ 1,6–22) и получивших дозу облучения красного костного мозга от 6 до 30 мГр [24].

Следует отметить, что дети считаются наиболее критической группой среди населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС, поскольку их организм отличается высокой радиочувствительностью. Это обусловлено, в частности, высокой интенсивностью обменных процессов и пролиферативно-дифференцировочной активностью клеток [25, 26]. Так, по данным А. Е. Романенко и В. Г. Бебешко и соавт., у детей, эвакуированных из Припяти, а также проживающих на загрязненных радионуклидами территориях (суммарная доза облучения 10–80 мЗв), в раннем йодном периоде (через 36–40 часов после аварии) наблюдались лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево вплоть до миелоцитов, качественные нарушения в элементах грануло-, лимфо- и тромбопоэза в течение 35–40 дней. При этом имел место высокий уровень активности пероксидазы в гранулоцитах крови, нормализовавшийся через 6 месяцев, и существенные изменения в структуре мембран форменных элементов крови, свидетельствующие о нарушениях перекисного окисления липидов. В определенной мере с вышеназванными результатами совпадают данные ежегодного мониторинга с оценкой отдельных показателей периферической крови детей, постоянно проживающих в этой области на территории с постоянным радиационным контролем и на территории Полесья, а также детей, родившихся у женщин, облученных в результате чернобыльской аварии [27, 28].

И. П. Данилов и Л. Я. Крылова установили, что у детей, проживающих на загрязненной территории Беларуси (5–15 и 15–40 Ки/км<sup>2</sup> и выше), в 50 % случаев имеет место увеличение содержания фетального гемоглобина по мере накопления в организме Cs<sup>137</sup>, что является индикатором степени неблагополучия в системе эритропоэза [29].

Исследования, проводимые ежегодно в течение 12–14 лет у 83 ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а также костного мозга, исследованного однократно в конце указанного периода у 23 ликвидаторов, показали наличие изменений периферической крови, характеризующихся повышением количества ретикулоцитов и в большей степени — числа лимфоцитов и моноцитов, а также снижением числа тромбоцитов. Изменения клеточного состава костного мозга проявлялись снижением среднего количества миелоцитов, базофильных, полихроматофильных нормобластов при повышении числа оксифильных нормобластов и клеток лимфоидной и моноцитарной популяций. Выявленные отклонения в системе гемопоэза, скорее всего, могут служить отражением продолжающихся регенераторных процессов в костном мозге и возросшего количества общесоматической патологии [30].

По мнению ряда авторов, порог облучения для видимого подавления гемопоэза превышает 0,4 Гр в год [31, 32], а порог для учащения случаев гипоплазии костного мозга составляет 2 Гр суммарно [32]. У лиц, работавших в атомной промышленности в период ее становления, пороговой дозой на критические органы (для выявления эффекта хронического воздействия радиации) являлась доза не менее 0,5–1,0 Зв при мощности более 0,1 Зв в год. При этом отчетливые восстановительные процессы, нивелирующие выявленные ранее изменения, вследствие регенераторной способности костного мозга начинают наблюдаться при снижении интенсивности воздействия менее 0,05–0,10 Зв в год (при суммарной дозе менее 1,0 Зв). В 88,1 % наблюдений восстановление произошло в течение 30–35 лет с момента вывода работавших из условий контакта с радиационным фактором, в 11,9 % случаев отмечена умеренная общая или парциальная гипоплазия белого или мегакариоцитарного ростка кроветворения [33]. При этом, параллелизма изменений показателей крови и костного мозга, как правило, не наблюдается [32, 34].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ильин, Л. А. Реалии и мифы Чернобыля / Л. А. Ильин. — М.: ALARA Limited, 1994. — 446 с.
2. Разработка Всесоюзного регистра лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС / А. Ф. Цыб [и др.] // Медицинская радиология. — 1989. — № 7. — С. 3–6.
3. Чернобыльская катастрофа / под ред. акад. В. Г. Барьяхтара. — Киев: Наукова думка, 1995. — 560 с.

4. Study of long-term psychological disorders among the Atomic-Bomb survivors / K. Neriishi [et al.] // Mental health consequences of the Chernobyl disaster: current state and future prospects: Proceedings of International Conference. — Kiev, 1995. — P. 29.

5. Закон Республики Беларусь «О правовом режиме территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС» от 12 ноября 1991 г. № 1227-XII (Ведамасці Вярхоўнага Савета Рэспублікі Беларусь, 1991 г., № 35, ст. 622; Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. — 1999. — № 37. — С. 2–33.

6. Chernobyl-related cancer in Belarus: Dose and risk assessment / Y. Kenigsberg [et al.] // Health Effects of People Who Live in the Radio-contaminated Areas Following the Chernobyl Accident. Radiation Effects Association. — Tokyo, 2002. — P. 26–42.

7. Kenigsberg, J. Exposure of Belarusian Liquidators of the Chernobyl accident consequences and possibilities of stochastic effects prognosis / J. Kenigsberg, J. Kruk // Proceeding 2nd International Scientific Conference Mitigation of the Consequences of the Catastrophe at the Chernobyl NPP: Status and Perspectives. Gomel, Belarus. — P. 62–66.

8. Cardis, E. What is feasible and desirable in the epidemiological follow-up of Chernobyl? / E. Cardis, A. E. Okeanov // The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Proceedings of the First International Conference, Minsk, Belarus, March 1996 (A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly et al., eds.). — P. 835–850.

9. Chumak, V. Problem of verification of Chernobyl dosimetric registries / V. Chumak, V. Krjuchkov // Technologies for the New Century. Proceedings of the 1998 ANS Radiation Protection and Shielding Topical Conference. April 19–23, 1998. American Nuclear Society, La Grange Park, Illinois. 1998. — P. 545–552.

10. Уровни облучения участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии в 1986–1987 гг. и верификация дозиметрических данных / Л. А. Ильин [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — № 35 (№ 6). — С. 803–828.

11. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / под общ. ред. М. Ф. Киселева, Н. К. Шаланды; пер. с англ. — М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009. — 312 с.

12. Sources and Effects of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly UN // New York. — 2000. — P. 566.

13. Сборник информационно-аналитических материалов о создании элементов системы мер адресной специализированной медицинской помощи гражданам России и Беларуси, пострадавшим вследствие чернобыльской катастрофы, с учетом данных Единого чернобыльского регистра / под ред. А. В. Рожко. — Минск: БОРБИЦ РНИУП «Институт радиологии», 2010. — 45 с.

14. Радиация: дозы, эффекты, риск: пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 79 с.

15. Влияние радиоактивного излучения на показатели периферической крови ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Белорусская цифровая библиотека [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: <http://www.library.by/portals/modules/ecology/print.php>. — Дата доступа: 06.01.2010.

16. Савина, Н. П. Эффекты поражения системы кроветворения человека в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Н. П. Савина, С. К. Хоптынская // Радиация и риск. — 1995. — Вып. 6. — С. 246–256.

17. Щербакова, Е. Н. Поражение и восстановление системы крови при острой лучевой патологии / Е. Н. Щербакова // Механизмы лучевой патологии / под ред. Ю. Б. Кудряшова. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. — С. 62–70.

18. Пестерникова, В. С. Оценка показателей морфологического состава периферической крови у больных хронической лучевой болезнью за 40 лет наблюдения / В. С. Пестерникова, Н. Д. Окладникова // Вопросы радиационной безопасности. — 2003. — № 3. — С. 60–66.

19. Окладникова, Н. Д. Клиническая токсикология соединений плутония и америция / Н. Д. Окладникова, А. К. Гуськова // Радиационная медицина. — 2001. — № 2. — С. 328–369.

20. Пестерникова, В. С. Оценка костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения / В. С. Пестерникова, Н. Д. Окладникова // Вопросы радиационной безопасности. — 2004. — № 4. — С. 412–45.

21. Azzam, E. I. Radiation-induced adaptive response for protection against micronucleus formation and neoplastic transformation in C3H 10T1/2 mouse embryo cells / E. I. Azzam, G. P. Raaphorst, R. E. Mitchel // Radiat. Res. — 1994. — № 138. — P. 28–31.

22. Mukhopadhyaya, J. Improvement of epidemiological data analysis by unbiased estimates of log-normal dose distribution / J. Mukhopadhyaya, D. Datta, H. S. Kushwaha // International Journal of Low Radiation. — 2007. — Vol. 4. — № 4. — P. 296–304.

23. Kellerer, A. M. Risk estimates for radiation-induced cancer the epidemiological evidence / A. M. Kellerer // Radiat. Environ. Biophys. — 2000. — № 39. — P. 17–24.
24. Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance / Ed. by J. D. Boice, J. F. Fraumeni // New York. — 1984. — P. 139.
25. Влияние малых доз ионизирующего излучения на функцию воспроизводства: научный обзор / под ред. Ю. К. Кудрицкого [и др.]. — М.: ВНИИМИ, 1982.
26. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения / под ред. Л. А. Ильина. — М.: Энергоатомиздат, 1986.
27. Бебешко, В. Г., Коваленко, А. А., Чумак, А. А. // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 14–19.
28. Романенко, А. Е. // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 11. — С. 9–13.
29. Данилов И. П., Крылова Л. Я. // Здравоохран. Беларуси. — 1992. — № 5. — С. 8–11.
30. Тетенов, Ф. Ф. Особенности гемопоэза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Томской области / Ф. Ф. Тетенов, Я. В. Поровский, Р. С. Домникова // Биллэтен сибирской медицины. — 2006. — № 2. — С. 127–132.
31. Косенко, М. М. Медицинские последствия облучения населения вследствие радиационных инцидентов на Южном Урале: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
32. Окладникова, Н. Д. [и др.] // Вестник АМН. — 1992. — № 2. — С. 22–26.
33. Булдаков, Л. А., Гуськова, А. К. // Врач. — 1991. — № 5. — С. 35–39.
34. Окладникова, Н. Д. [и др.] // Мед. радиол. — 1993. — № 12. — С. 24–28.

Поступила 04.03.2014

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.37-002.4-089

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В РАЗНЫХ ФАЗАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. Н. Лызиков, В. М. Майоров, З. А. Дундаров, С. В. Свистунов

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница

**Цель:** выполнить сравнительный анализ эффективности малоинвазивных интервенционных технологий на различных стадиях развития острого деструктивного панкреатита.

**Материал и методы.** Обследованы 132 пациента с острым деструктивным панкреатитом. В зависимости от преобладания деструктивных изменений в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке были выполнены малоинвазивные вмешательства.

**Результаты.** Проведен анализ результатов лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита. При инфицированных формах панкреонекроза, когда имелось распространение патологического процесса на забрюшинную клетчатку, наиболее эффективным оказалось использование открытых дренирующих операций из лапаротомного доступа.

**Заключение.** Эффективность применения малоинвазивных вмешательств определяется морфологической формой острого панкреатита и масштабом деструкции как в поджелудочной железе, так и в забрюшинной клетчатке. Наиболее эффективны эти вмешательства при интраабдоминальной экссудации и наличии сформированных парапанкреатических скоплений жидкости при отсутствии распространенной септической секвестрации забрюшинной клетчатки.

**Ключевые слова:** острый деструктивный панкреатит, УЗИ, парапанкреатит тактика лечения, малоинвазивные технологии, дренирование жидкостных парапанкреатических образований.

### THE COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF LOW-INVASIVE INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS IN ITS DIFFERENT PHASES

A. N. Lyzikov, V. M. Mayorov, Z. A. Dundarov, S. V. Svistunov

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital

**The purpose:** to make the comparative analysis of effectiveness of low-invasive intervention technologies at various stages of acute destructive pancreatitis.

**Material and methods.** 132 patients with acute destructive pancreatitis were examined. Depending on the prevalence of destructive changes in the pancreas and parapancratic cellulose, low-invasive interventions were performed.

**Results.** The article presents analysis of the results of treatment of the patients with destructive forms of acute pancreatitis. Among the infected forms of acute pancreatitis when there was distribution of the pathological process on the retropancreatic cellulose, open operations from drainage access appeared to be the most effective.

**The conclusion.** The efficiency of low-invasive interventions is defined by the morphological form of acute pancreatitis and scale destruction, both in the pancreas and in the retroperitoneal cellulose. These interventions are most effective in intraabdominal exudation and generated parapancreatic congestions of liquid and when there is no septic sequestration retroperitoneal cellulose.

**Key words:** acute destructive pancreatitis, ultrasonic study, parapancreatitis treatment tactics, low-invasive technologies, drainage liquid parapancreatic formations.

Уровень летальности, достигающий 85 % при инфицированных формах острого деструктивного панкреатита (ОДП), ставит задачу улучшения результатов лечения в этой категории больных в ранг приоритетной. Стратегические направления в лечении ОДП определяются закономерностями фазовой эволюции патологического процесса и заключаются в проведении интенсивной «обрывающей» терапии панкреонекроза на этапе его формирования. При наличии сформированного очага панкреонекроза лечебные мероприятия направлены на обеспечение асептического течения процесса и профилактику его инфицирования [1, 2].

Анализ современных литературных данных показывает, что реализация этих тактических решений зачастую встречает значительные трудности. Так, проведение «терапии обрыва» дает наиболее эффективный результат при условии госпитализации пациента в профильное отделение не позднее 12 часов от начала заболевания, то есть в сроки формирования собственно панкреонекроза [3]. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов, госпитализированных позднее обозначенного срока, свидетельствует об отсутствии достоверного положительного влияния ранней «обрывающей терапии» на клинический исход заболевания [4, 5]. Многочисленные мультицентровые рандомизированные исследования также демонстрируют малоутешительные результаты, которые подтверждают тот факт, что, несмотря на проведение антибактериальной терапии и профилактики, инфицирование очагов деструкции в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке происходит у 40–70 % пациентов с ОДП [4, 5]. Развитие инфекционных осложнений панкреонекроза является показанием для проведения хирургической санации гнойного очага [6].

В последнее десятилетие значительная роль отводится интервенционным малоинвазивным технологиям, которые способны минимизировать объем операционной травмы и вероятность экзогенного инфицирования очагов панкреонекроза [7]. Обсуждение этой проблемы дает зачастую диаметрально расположенные точки зрения — от расширения показаний к ранним лапаротомиям до полного отрицания их эффективности и исключительного применения малоинвазивных вмешательств на всех стадиях развития заболевания [4, 7]. Таким образом, по мере накопления клинического материала назрела настоятельная необходи-

мость в собственном критическом осмыслении результатов оперативных вмешательств в изучаемой категории пациентов.

#### **Цель исследования**

Сравнительный анализ эффективности применения малоинвазивных технологий на различных стадиях течения ОДП.

#### **Материал и методы**

В работе представлен проспективный анализ результатов лечения 132 пациентов с ОДП, находившихся в клинике общей хирургии ГомГМУ на базе Гомельской областной клинической больницы. Диагноз ОДП верифицирован на основании комплексного обследования, включавшего данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. При поступлении все пациенты получали стандартный лечебный комплекс, включавший инфузионную терапию, блокаду панкреатической секреции, антибактериальную терапию. Показания для лечебно-диагностической лапароскопии выставлялись при наличии перитонеальной симптоматики.

Малоинвазивные вмешательства под сонографическим контролем выполнялись при наличии панкреатического скопления жидкости различных локализаций: в сальниковой сумке, параколоне, в корне брыжейки. Объем жидкостного образования рассчитывали по стереометрической формуле:

$$V = (\pi \times D1 \times D2 \times D3) / 6,$$

где  $V$  — объем жидкостного образования,  $\pi = 3,14$ ,  $D1, D2, D3$  — взаимно перпендикулярные размеры жидкостного образования.

При объеме панкреатического скопления до 100 мл выполнялась тонкоигльная диагностическая пункция под УЗ-контролем, при объеме более 100 мл — одновременно выполнялись пункция и дренирование с использованием стилет-катетера типа Пиг Тейл 9 ф. При наличии клинико-сонографической картины ОДП, подозрительного в отношении развития инфекционных осложнений в целях верификации характера поражения тканей выполняли мультифокальные пункционно-аспирационные биопсии под сонографическим наведением. Для ранней диагностики инфицирования очагов панкреонекроза и жидкостных скоплений в брюшинном пространстве проводили бактериологическое исследование жидкости или тканевого материала, полученных при тонкоигльной аспирации под УЗ-наведением. Для пункции использовали иглу Chiba. Материал, полученный

при тонкоигольной аспирации, направляли на бактериологическое исследование. На первом этапе выполнялась бактериоскопия, для чего нативные мазки окрашивались по Грамму, далее материал высевался на стандартные питательные среды, определялась чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам.

Верификация инфицированности процесса являлась абсолютным показанием для проведения хирургического вмешательства, независимо от тяжести состояния пациента. Операцией выбора считаем формирование ретроперитонеостомы с выполнением этапных некрэксцизий. Выполнялись микробиологическое и цитологическое исследование перитонеального экссудата, интраоперационное и морфологическое исследование операционного материала, видеоассистированные методики лечебно-диагностической лапароскопии, ультразвуковое сканирование поджелудочной железы и чрескожные диагностические вмешательства под сонографическим наведением.

При оценке распространенности поражения забрюшинной клетчатки использовали следующую схему. Забрюшинное пространство делили четырьмя плоскостями, проходящими через постоянные анатомические ориентиры. Срединная плоскость проходит через позвоночник, верхняя поперечная плоскость условно проводится через диафрагму, средняя поперечная плоскость проходит через линию, соединяющую нижние края 10 ребер по средней подмышечной линии, что в большинстве случаев соответствует проекции мезоколон, нижняя поперечная плоскость — через крестцово-подвздошные сочленения. Нижняя поперечная плоскость отделяет собственно забрюшинное пространство от клетчатки таза. Выше

верхней поперечной плоскости выделяется зона поражения клетчатки средостения [8].

С целью объективизации полученных данных из исследования были целенаправленно исключены пациенты, оперированные по поводу острого панкреатита в ранние сроки заболевания (первая неделя) и переведенные в клинику с уже развившимися гнойными осложнениями, пациенты с посттравматическим острым панкреатитом и молниеносной формой, погибшие в течение первых 3–5 суток от момента заболевания. В зависимости от применения тех или иных вмешательств пациенты были разделены на группы. В 1 группу вошли пациенты, которым была выполнена только лечебно-диагностическая видеоассистированная лапароскопия (ЛДЛ). 2 группу составили пациенты, которым наряду с ЛДЛ выполняли различные малоинвазивные вмешательства (МИВ). В 3 группу вошли пациенты, оперированные по поводу гнойных осложнений ОДП. Проведению оперативного вмешательства предшествовали различные МИВ. Средний возраст пациентов 1 группы составил  $38,8 \pm 9,5$  года, 2 группы —  $42,6 \pm 8,2$  года, 3 группы —  $44,6 \pm 7,6$  ( $p > 0,05$ ). При анализе пациентов по гендерному признаку также не было выявлено достоверных статистических отличий.

Для проведения корректной сравнительной оценки результатов лечения и для объективизации оценки тяжести состояния и рандомизации использовали унифицированные интегральные шкалы Glasgow-Imrie и SAPS 2 [9]. Указанные индексы определялись при поступлении и в динамике заболевания.

Характеристика интегральных показателей тяжести состояния пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика интегральных показателей тяжести состояния пациентов

Показатели	1 группа, n = 36	2 группа, n = 44	3 группа, n = 52
Индекс Glasgow-Imrie	$1,67 \pm 0,12$	$2,44 \pm 0,12$	$3,26 \pm 0,14$
SAPS 2	$3,24 \pm 1,71$	$4,28 \pm 1,42$	$8,62 \pm 2,24$

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки: сравнительный анализ между группами — с применением критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, а корреляционный анализ — по Спирмену. При анализе качественных критериев в группах сравнения использовали непараметрический двухсторонний критерий Фишера. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$  [10].

#### Результаты и обсуждение

Лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости выполнены у 36 пациентов как окончательный метод лечения. При

наличии показаний выполняли чреспеченочную холецистостомию. Количество дренажей определялось объемом интраперитонеального экссудата, его локализацией и варьировало от 2 до 5. Преимущественными зонами дренирования являлись правое подреберье и малый таз. При микробиологическом исследовании роста микрофлоры выявлено не было. Дренажи удаляли по мере исчезновения отделяемого из брюшной полости. У пациентов 1 группы при выполнении лечебно-диагностической лапароскопии (ЛДЛ) были выявлены общеизвестные эндоскопические маркеры ОДП в виде геморрагического выпота с высокой ферментатив-

ной активностью, пятна стеатонекроза на париетальной и висцеральной брюшине и незначительно выраженные признаки забрюшинной инфильтрации. При этом было выявлено, что отек забрюшинного пространства распространялся в пределах 2 анатомических зон. В ряде случаев наблюдалось сочетание указанных признаков. Анализ эндоскопической семиотики в зависимости от времени заболевания показал, что пятна стеатонекроза отсутствовали лишь у 9 (25 %) пациентов, поступивших в стационар в первые 16 часов заболевания. Наличие этого признака у остальных пациентов позволяет сделать вывод о том, что все они были госпитализированы в стадии сформированного панкреонекроза, что должно вносить определенные коррективы в лечебную программу. В частности, следует предположить, что проведение полноценной «обрывающей» терапии у этих пациентов в полном объеме нецелесообразно.

При сравнении показателей интоксикации получены следующие результаты. Индекс Glasgow-Imrie при поступлении составил  $1,67 \pm 0,12$ , в течение первых двух дней послеоперационного периода получена достоверная ( $p < 0,05$ ) депрессия этого показателя до  $0,94 \pm 0,09$ . Послеоперационный период характеризовался благоприятным течением, все пациенты по окончании курса лечения были выписаны из стационара. Применение лапароскопической санации брюшной полости позволило корректно установить этиологию перитонита и избежать выполнения напрасных лапаротомий в фазе формирования панкреонекроза на высоте ферментной токсемии.

Вторую группу составили 44 пациента с ОДП, у которых были применены различные малоинвазивные вмешательства (МИВ). При этом первично поступивших пациентов было 12 (27,3 %), остальные были переведены из районных больниц в связи с осложненным течением заболевания. Следует отметить, что у 12 пациентов этой группы при поступлении первично была выполнена ЛДЛ, во время которой наряду с ферментативным перитонитом были верифицированы признаки забрюшинной инфильтрации в виде выбухания по флангам живота и в проекции поджелудочной железы.

Сравнение тяжести эндотоксикоза по индексу Glasgow-Imrie показало, что тяжесть состояния пациентов при поступлении объективно отличалась от наблюдаемой у пациентов 1 группы, что свидетельствовало, вероятно, о большем масштабе поражения поджелудочной железы (таблица 1). Выбор вида дренирующей операции определялся по данным о топографо-анатомическом расположении патологического очага, фазе развития заболевания, объеме жидкостного образования и основывался на стремлении достичь адекватной санации и дренирования очага

деструкции при минимальной агрессии хирургического доступа.

При динамическом ультразвуковом исследовании характер полученного выпота определялся сроком заболевания и соответствующими морфологическими изменениями в парапанкреатической клетчатке. Так, у 73 % пациентов был получен экссудат «шоколадного» цвета. Одномоментный объем удаленного выпота колебался от 130 до 1600 мл с высоким уровнем амилазы (от 850 до 11800 единиц). Высокий уровень амилолитической активности полученного выпота объясняется тем, что отторжение очагов некроза неизменно сопровождается вскрытием протоковой системы поджелудочной железы, а количество отделяемого и склонность к самостоятельному закрытию транзитного панкреатического свища определяется диаметром поврежденного протока. После дренирования проводилась ежедневная санация полостей растворами антисептиков. Дренажи извлекались после исчезновения отделяемого и резорбции жидкостного компонента при динамическом сонографическом контроле.

При выявлении обширной забрюшинной инфильтрации, затрагивающей более 3 анатомических областей забрюшинной клетчатки, было отмечено, что при проведении пункционного дренирования объем жидкости был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем при дренировании ферментативного оментобурсита. Данный факт, по нашему мнению, объясняется следующим обстоятельством. Развитие ферментативного оментобурсита становится возможным при наличии перфорации задней стенки сальниковой сумки, непосредственно покрывающей переднюю поверхность поджелудочной железы и вскрытием ее протоковой системы. При этом количество жидкости, выделяющейся по дренажу в динамике, было достоверно больше, нежели первоначально рассчитанный объем по стереотаксической формуле. То есть происходила разгерметизация забрюшинного пространства в полость сальниковой сумки и в дальнейшем наружу дренировался жидкостный компонент распространенного ферментативного парапанкреатита. Подтверждением этого факта являлось значительное уменьшение забрюшинной инфильтрации по данным динамического УЗИ. Таким образом, следует считать, что развитие ферментативного оментобурсита является терапевтически более управляемым процессом в отличие от изолированного распространенного ферментативного парапанкреатита. Все пациенты 2 группы были выписаны в состоянии устойчивой клинко-лабораторной ремиссии. Длительность лечения составила  $26,6 \pm 3,1$  койко-дня.

В 3 группу вошли пациенты с гнойно-некротическими осложнениями ОДП. При по-

ступлении балл тяжести по Glasgow-Imrie достоверно превышал таковой показатель пациентов 1 и 2 группы. При динамической ультрасонографии очаги деструкции независимо от морфологически преобладающего компонента имели вид гиперэхогенных образований разных размеров и формы. Наряду с нарушением целостности контура поджелудочной железы постоянно регистрировались признаки забрюшинной инфильтрации в виде диффузного пропитывания ЗБК. МИВ были выполнены у 24 пациентов. Одномоментные аспирации выполнены у 7, повторные пункции и дренирование жидкостных парапанкреатических образований выполнены у 17 пациентов. При этом следует отметить, что при наличии распространенной забрюшинной инфильтрации в динамике заболевания в течение первой недели не было отмечено достоверного снижения показателей тяжести интоксикации в отличие от пациентов 1 и 2 группы. Анализ микробиологических исследований аспирированного материала показал наличие инфицированности у 20 пациентов, что составило 38,5 %. Таким образом, наличие распространенной деструкции забрюшинной клетчатки является прогностически неблагоприятным фактором в отношении инфицированности тканей уже в ранние сроки заболевания.

Всем пациентам, оперированным по поводу инфицированного панкреонекроза и гнойно-некротического парапанкреатита, выполняли срединную лапаротомию. Интраоперационная ревизия уточняла объем поражения и пути преимущественного распространения процесса в забрюшинном пространстве. Сальниковая сумка вскрывалась путем порционного пересечения желудочно-ободочной связки. После мобилизации поджелудочной железы выполняли ее абдоминализацию и некрсеквестрэктомию, операцию заканчивали широкой тампонадой сальниковой сумки большим количеством марлевых тампонов. При наличии забрюшинной флегмоны выполняли люмботомию на стороне преимущественного поражения.

В ходе оперативного вмешательства у пациентов, ранее перенесших малоинвазивные вмешательства, в обязательном порядке уточняли локализацию проведенных дренажных конструкций. Таким образом, появилась возможность изучить их эффективность, преимущества и недостатки. Было установлено, что проведение различных дренажных конструкций в забрюшинное пространство в условиях продолжающейся секвестрации парапанкреатической клетчатки было малоэффективным ввиду постоянной их обтурации тканевым детритом и мелкими секвестрами. Дренажная функция была эффективна в отношении лишь жидкостного компонента парапанкреатита. Не окончательным пункционно-дренирующее лечение оказалось у больных с многокамерными жидкостными образованиями,

имевшими множество внутренних перегородок, делавших невозможным их адекватную санацию и дренирование через чрескожно установленные тонкопросветные дренажи.

Таким образом, клинические наблюдения, данные динамического УЗИ, сопоставленные с интраоперационной верификацией позволяют констатировать, что при формировании крупномасштабной деструкции в забрюшинной клетчатке на первой неделе заболевания жидкостный компонент проявляется диффузным пропитыванием девитализированных тканей экссудатом. При наличии высокой ферментативной активности выпота в сочетании с незавершенным процессом секвестрации и демаркации формирование жидкостных парапанкреатических скоплений, доступных интервенции под контролем УЗИ, представляется маловероятным. В связи с этими выявленными изменениями нам представляется маловероятным применение малоинвазивных вмешательств в этой стадии заболевания как окончательного метода лечения ввиду их ограниченной эффективности применительно к тканевому компоненту распространенного парапанкреатита. Летальность в 3 группе составила 23,1 %.

#### **Выводы**

1. Определяющим фактором течения заболевания и его прогноза является масштаб первоначального повреждения поджелудочной железы, что подтверждается данными интегральной оценки тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар.

2. Лапароскопическая санация брюшной полости является эффективным малоинвазивным вмешательством, позволяющим адекватно удалить большое количество токсичного интраперитонеального выпота при отсутствии распространенной ретропанкреатической экссудации.

3. Применение навигационной хирургии под визуальным ультразвуковым контролем позволяет адекватно санировать ограниченные острые жидкостные скопления в парапанкреатическом пространстве, что следует рассматривать как профилактику его нагноения. Однако следует отметить тот факт, что эффективность этих мероприятий успешна лишь при ограниченном масштабе панкреонекроза и сопутствующем поражении парапанкреатической клетчатки (не более 2 областей ЗБК).

4. В фазе развившихся гнойно-некротических осложнений ОДП малоинвазивные вмешательства выполняют скорее функцию топической диагностики, поскольку обширная секвестрация парапанкреатической клетчатки представлена преимущественно тканевым компонентом.

5. Анализ эффективности МИВ позволяет сделать вывод о высокой резистентности забрюшинной инфильтрации при ОДП к лечебным воздействиям.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко, С. Ф. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С. Ф. Багненко, В. Р. Гольцов // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — № 3. — С. 104–112.
2. Шотт, А. В. Выбор метода лечения острого панкреатита / А. В. Шотт, С. И. Леонович, Г. Г. Кондратенко // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь «Проблемы хирургии в современных условиях». — М., 2005. — Т. 2. — С. 226–228.
3. Ярема, И. В. Аутоиммунный панкреатит / И. В. Ярема, С. В. Колобов, В. П. Шевченко. — М.: ГОУ ВИНЦ МЗ РФ, 2003. — 208 с.
4. Пугаев, А. В. Острый панкреатит / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. — М.: Профиль, 2007. — 336 с.
5. Tolstoy, A. D. First experience in treating severe acute pancreatitis with recombinant human inter-leukin-2 / A. D. Tolstoy, M. N. Smirnov, M. I. Andreev // Int J Immunorehabil. — 2000 — Vol. 2(3). — P. 126–130.
6. Роль антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе / В. С. Савельев [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 20–27.
7. Федорук, А. М. Ультрасонография в диагностике и лечении острого панкреатита / А. М. Федорук. — Минск, 2005. — 126 с.
8. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки / А. Г. Кригер [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 2. — С. 18–22.
9. Объективная оценка тяжести состояния и прогноза в хирургии / Ю. М. Гаин [и др.]. — Минск, 2005. — 299 с.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.

Поступила 29.11.2013

УДК 616.24-003.4

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Н. В. Мановицкая

Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск

Проведено обследование 33 пациентов с муковисцидозом (возраст 18–37 лет) для оценки тяжести состояния. Все пациенты были разделены на три группы по степени выраженности клинических проявлений поражения органов дыхания (легкие, средние и выраженные). С целью разработки алгоритма разделения пациентов с муковисцидозом на клинические группы было построено дерево классификации для обследованных лиц (обучающая выборка). С помощью методов кластерного анализа было доказано, что пациенты с муковисцидозом разделяются на три кластера в зависимости от тяжести поражения бронхолегочной системы. Распределение пациентов в кластерах соответствовало распределению в клинических группах, выделенных эмпирическим путем. Результаты исследования могут быть использованы для дифференциации больных при разработке программ медицинской реабилитации.

Ключевые слова: муковисцидоз, клинико-функциональные показатели, кластерный анализ, дерево классификации.

## THE ASSESMENT OF CLINICAL SEVERITY OF ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

N. V. Manovitskaya

Republican Research Center for Pulmonology and Phthisiatry, Minsk

To assess the clinical severity of health state, we included 33 patients with cystic fibrosis (aged 18-37) in our study. All the patients were divided into three groups according to the severity of the clinical presentations of respiratory lesions (latent, moderate and expressed). In order to develop an algorithm of the grouping of the patients with cystic fibrosis, a classification tree was built for the examined patients (training sorting). Using methods of cluster analysis it was proved that cystic fibrosis patients are divided into three clusters depending on the severity of bronchopulmonary lesions. The cluster distribution of the patients corresponded to that in clinical groups selected out in the empirical way. The research results can be used to differentiate the patients in the development of medical rehabilitation programs.

Key words: cystic fibrosis, clinical and functional parameters, cluster analysis, classification tree.

### Введение

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем [1]. Тяжесть течения заболевания и прогноз при МВ у взрослых преимущественно определяется степенью поражения органов дыхания. У пациентов также может наблюдаться нарушение

нутритивного статуса и снижение общей работоспособности. Поражение органов пищеварительной системы у взрослых при МВ встречается несколько реже, чем в детском возрасте [2, 3]. Для успешного проведения медицинской реабилитации при МВ необходимо учитывать клинический статус пациентов.

### Цель исследования

Определение критериев оценки клинического состояния взрослых пациентов с МВ.

**Материалы и методы**

Было обследовано 33 пациента со смешанной формой МВ, медиана возраста 24 года (18–37 лет). Критериями включения в исследование были установленный диагноз МВ, возраст 18 лет и старше. Из обследованных пациентов были сформированы 3 клинические группы (КГ) с учетом выраженности клинических проявлений со стороны органов дыхания при МВ: КГ 1 — легкие, КГ 2 — средние (умеренные), КГ 3 — выраженные.

У всех пациентов в выделенных группах были изучены следующие клиничко-функциональные параметры:

— показатели функции внешнего дыхания (ФВД) — ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>;

— нутритивный статус — индекс массы тела (ИМТ);

— толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного шагового теста (P. L. Enrigh, D. L. Sherill, 1998) [4];

— сатурация гемоглобина по данным пульсоксиметрии (SpO<sub>2</sub>) в состоянии покоя;

— количество и характер обострений бронхолегочного процесса за последний год;

— количество суток стационарного лечения за последний год;

— наличие тяжелых осложнений (цирроз печени, инсулинозависимый сахарный диабет).

Также у пациентов были изучены данные, полученные при рентгенологических методах исследования, и результаты микробиологического исследования мокроты на флору.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхней (p75) и нижней (p25) квартилей и медианы (Me) в виде Me (p25; p75). При сравнении количественных показателей трех несвязанных групп использовался непараметрический метод Краскела-Уоллиса, при попарном сравнении количественных показателей несвязанных групп — U-критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных показателей — точный критерий Фишера (двусторонний тест). В качестве порогового уровня статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

С целью разработки алгоритма отнесения пациентов с МВ к той или иной клинической группе было построено дерево классификации для обследованных пациентов (обучающая выборка) при следующих установках: метод ветвления — полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT, правило останова — прямая останова (Fact), условия останова — доля неклассифицируемых 0,05 [5, 6].

Кластерный анализ был применен у тех же 33 пациентов. Согласно данному методу на основании отобранных переменных объекты разбивались на некоторое количество кластеров так, чтобы каждый из них принадлежал только одной группе разбиения, при этом объекты, принадлежащие одному кластеру, должны быть однородными, а разным кластерам, — разнородными [5]. Были применены методы кластерного анализа — иерархический (древовидный) кластерный анализ и метод k-средних.

К КГ 1 были отнесены 12 пациентов (36 %), соотношение мужчин и женщин 7/5, к КГ 2 — 13 (40 %) пациентов, соотношение мужчин и женщин 6/7, к КГ 3 — 8 (24 %), 3 мужчин и 5 женщин. Между группами не было выявлено статистически значимых различий по полу ( $p > 0,05$ ). Медиана возраста у пациентов из КГ 1 составила 24 года (23 года; 26,5 года), из КГ 2 — 22 года (20 лет; 25 лет), из КГ 3 — 27 лет (23,5 года; 28,5 года) ( $p > 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

Клиничко-функциональная характеристика пациентов в выделенных КГ представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиничко-функциональная характеристика пациентов в клинических группах

Параметр	КГ 1, n = 12	КГ 2, n = 13	КГ 3, n = 8	P	Попарное сравнение		
					P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (25;75)	21,8 (19,0; 22,5)	20,0 (17,0; 21,8)	17,1 (16,0; 18,0)	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001
ЖЕЛ, % Me (25;75)	98 (95; 104)	68 (55; 75)	37 (34; 45)	< 0,001	= 0,04	= 0,03	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % Me (25;75)	93 (88,5; 102)	59,5 (48; 68)	24,5 (19; 30)	< 0,001	= 0,02	= 0,03	< 0,001
Длина дистанции (6-минутный тест), м Me (25;75)	720 (680; 780)	588 (560; 630)	445 (380; 500)	= 0,02	= 0,02	> 0,05	= 0,003
SpO <sub>2</sub> , % Me (25;75)	98 (98; 99)	96 (96; 97)	93 (89; 94)	< 0,001	> 0,05	= 0,01	< 0,001
Количество обострений бронхолегочного процесса, n Me (25;75)	1 (0; 1)	3 (2; 3)	5 (4; 6)	< 0,001	> 0,05	= 0,01	< 0,001
Осложнения: цирроз печени, сахарный диабет, n	—	4	3	—	—	> 0,05	—

По данным рентгенологических методов исследования ограниченные участки пневмофиброза и эмфиземы выявлялись у 12/12 пациентов из КГ 1 и у 6/13 пациентов из КГ 2 ( $p = 0,01$ ). Распространенный (диффузный) пневмофиброз и эмфизема — у 7/13 пациентов из КГ 2 и у 8/8 пациентов из КГ 3 ( $p = 0,05$ ), причем у пациентов из КГ 3 — в виде распространенной буллезно-ячеистой трансформации легочного рисунка. Таким образом, морфологические изменения в легких имелись у всех обследованных пациентов, однако у пациентов из КГ 1 не выявлялись признаки распространенного пневмофиброза и эмфиземы.

Хроническая колонизация синегнойной палочки (*Ps. aeruginosa*) в бронхиальном дереве имела место у 7/12 пациентов из КГ 1, у 9/13 пациентов из КГ 2 и у 9/9 — из КГ 3. Различия между группами не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при наличии хронической колонизации *Ps. aeruginosa* возможно длительное малосимптомное течение МВ (пациенты из КГ 1), чему, возможно, способствует ранняя антибиотикотерапия (сразу после колонизации *Ps. aeruginosa*) и постоянный прием пациентами макролидов в субтерапевтических дозировках.

Проведен анализ длительности пребывания в стационаре за последний год пациентов

из каждой группы. Большинство из отнесенных к КГ 1 (8/12) не лечились в стационаре в течение года, медиана длительности стационарного лечения больных в данной группе — 0 (0 суток; 21 сутки). Медиана длительности пребывания в стационаре за год у пациентов из КГ 2 — 26 суток (21 сутки; 42 суток), из КГ 3 — 70 суток (60 суток — 105 суток). При попарном сравнении выявлены статистически значимые различия по данным показателям между пациентами из КГ 1 и КГ 3 ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, несмотря на сложившееся мнение о неуклонном прогрессировании и тяжести течения МВ у взрослых, очевидно, что пациенты значительно различаются по степени клинико-функциональных нарушений. Среди взрослых имеются как пациенты с тяжелой клинической картиной МВ, так и с малосимптомным течением заболевания.

С целью разработки алгоритма отнесения пациентов с МВ к той или иной КГ было построено дерево классификации у 33 обследованных пациентов (обучающая выборка).

В построение дерева классификации программой были отобраны два признака —  $ОФВ_1$  и  $SpO_2$ . Решение получено на 2 ветвлениях и на 3 терминальных узлах (рисунок 1).

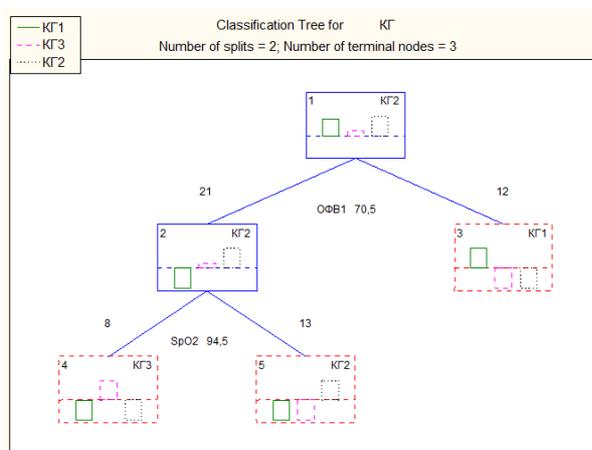


Рисунок 1 — Дерево классификации для предсказания принадлежности наблюдения к определенной клинической группе ( $n = 33$ )

Цена глобальной кросспроверки, которая определялась для анализа успешности классификации, составила 0,081. Цена кросспроверки (0,045) оказалась значительно меньше цены глобальной кросспроверки, следовательно, дерево было построено с ошибкой, близкой к минимальной.

При помощи построенного дерева классификации удалось установить наиболее важные параметры и границы их значений, которые позволяют определять принадлежность пациентов с МВ к той или иной КГ.

С целью проверки правильности эмпирического разделения обследованных пациентов

на группы был использован кластерный анализ. Для его проведения были отобраны следующие параметры: показатель  $ОФВ_1$ ,  $SpO_2$ , ИМТ, количество обострений бронхолегочного процесса за последний год, наличие тяжелых осложнений. Вначале был применен метод иерархического (древовидного) кластерного анализа (метод Варда), согласно этому методу количество кластеров не было задано заранее.

В результате проведенного анализа были выделены 3 кластера. Последовательность объединения в кластеры показана в виде вертикальной древовидной диаграммы на рисунке 2.

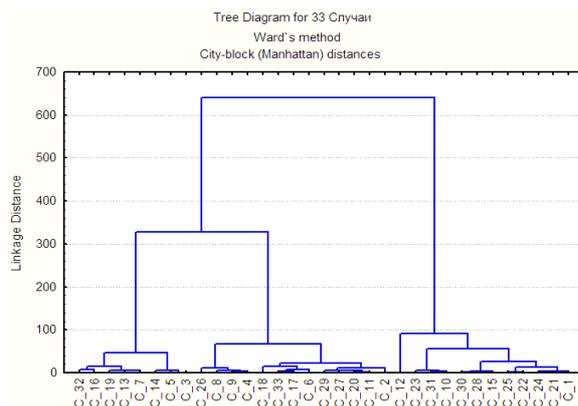


Рисунок 2 — Древоидная диаграмма объединения 33 пациентов в кластеры

Затем на основании имеющегося мнения о количестве кластеров, на которые надо разбить наблюдения, для разделения пациентов по клинико-функциональным параметрам был применен метод кластерного анализ — метод k-средних.

При проведении анализа на основании отобранных переменных было построено ровно три кластера (заданное количество), расположенных на возможно больших расстояниях друг от друга.

На рисунке 3 представлено графическое изображение полученных кластеров, по горизонтали отложены участвующие в классификации переменные, по вертикали — средние значения переменных в разрезе получаемых кластеров.

Результаты дисперсионного анализа (F-критерий) для всех 5 переменных представлены в таблице 2.

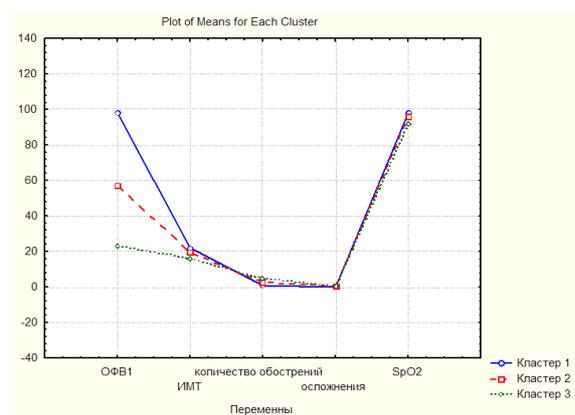


Рисунок 3 — Графическое изображение объединения 33 пациентов в кластеры

Таблица 2 — Результаты дисперсионного анализа для полученных кластеров

Переменные (шкалы теста)	F	P
ОФВ <sub>1</sub>	113,8	< 0,0001
SpO <sub>2</sub>	59,1	< 0,0001
Количество обострений	65,1	< 0,0001
Наличие тяжелых осложнений	2,2	= 0,12
ИМТ	18,0	< 0,0001

Уровень значимости для параметров ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub> и количества обострений бронхолегочного процесса за последний год оказался наиболее высокий. Таким образом, эти шкалы теста являются критериями классификации пациентов при применении метода кластерного анализа.

В результате проведенного анализа было доказано, что пациенты с МВ разделяются на три кластера по степени тяжести клинико-

функциональных нарушений, обусловленных поражением органов дыхания: кластер 1 — легкие нарушения, кластер 3 — значительно выраженные нарушения и кластер 2 — промежуточный между ними. При сравнении распределения 33 пациентов в кластерах с распределением этих же пациентов в КГ было получено соответствие (кластер 1 — КГ 1, кластер 2 — КГ 2, кластер 3 — КГ 3).

**Заключение**

В процессе исследования были сформированы 3 группы взрослых пациентов с МВ соответственно тяжести клинических проявлений заболевания. Было построено дерево классификации, которое позволило определить наиболее значимые параметры и границы их числовых значений, которые определяют принадлежность пациентов с МВ к соответствующей клинической группе. При помощи методов кластерного анализа было доказано, что пациенты разделяются на три кластера по тяжести поражения бронхолегочной системы при муковисцидозе, распределение пациентов в кластерах соответствовало распределению в клинических группах, выделенных эмпирическим путем.

Результаты исследования могут быть использованы для дифференциации пациентов при разработке программ медицинской реабилитации.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Капранов, Н. И. Успехи и проблемы в диагностике и лечении муковисцидоза в России / Н. И. Капранов // Пульмонология. — 2001. — № 3. — С. 9–16.
2. Чучалин, А. Г. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения / А. Г. Чучалин, Л. М. Воронина, Л. А. Кронина // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С. 17–23.
3. Lewis, P. A. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967 / P. A. Lewis, S. Morison, J. A. Dodge // Thorax. 1999. — Vol. 54. — P. 420–422.
4. Enright, P. L. Guide lines for the six - minute walk test / P. L. Enright, D. L. Sherrill // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 1384–1387.
5. Халафян, А. А. «Statistica» 6.0. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А. А. Халафян. — М.: Бинном, 2010. — 436 с.
6. Елисеева, Л. Н. Применение методов классификационного анализа для определения функционального класса сердечной недостаточности больных, страдающих ишемической болезнью сердца / Л. Н. Елисеева, А. А. Халафян, С. Г. Сафонова // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. — 2005. — № 3. — С. 78–93.

Поступила 11.11.2013

УДК 616.37-006.6-089.168

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. А. Кудряшов, Т. И. Пригожая, Н. Н. Подгорный,  
Г. М. Шимановский, В. И. Старинчик, С. В. Новак, А. В. Атаманенко, С. В. Довидович,  
О. В. Кравченко, Т. Н. Нестерович, С. Л. Ачинович**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

**Цель исследования:** проанализировать непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы (РПЖ).

**Материал и методы.** Изучены результаты лечения 97 больных РПЖ. Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) выполнена 64 (66,0 %) пациентам, дистальная резекция поджелудочной железы (ПЖ) со спленэктомией (ДРПЖ) — 31 (31,9 %). В 2 (2,1 %) случаях произведена тотальная панкреатодуоденэктомия со спленэктомией (ТПДЭ).

**Результаты.** После ГПДР осложнения развились у 26,7 % пациентов, умерло 4,7 %, причиной смерти явилась несостоятельность панкреатоюноанастомоза на фоне очагового панкреонекроза. После ДРПЖ послеоперационная морбидность и летальность составили 9,6 и 3,2 % соответственно. После ТПДЭ осложнений не было. Актуальная наблюдаемая пятилетняя выживаемость пациентов после ГПДР составила 19,6 ± 5,5 %, после ДРПЖ — 59,5 ± 9,6 % ( $P < 0,001$ ). Наиболее низкие показатели наблюдались при аденокарциноме кишечного типа (10,0 ± 8,8 %), протоковой (21,9 ± 7,7 %) и муцинопродуцирующей (30,0 ± 14,5 %) аденокарциномах, инвазивной муцинозной цистаденокарциноме (0 %), чаще локализовавшихся в головке ПЖ. При нейроэндокринной карциноме в 2 случаях наблюдалось мультифокальное поражение ПЖ, потребовавшее выполнения ТДПЭ. 1 из 2 пациентов, перенесших данное вмешательство, жив в течение 6 лет.

**Заключение.** Неудовлетворительные отдаленные результаты лечения рака головки ПЖ обусловлены преобладанием агрессивных форм опухолей и свидетельствуют о необходимости разработки методов комплексного лечения.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, хирургическое лечение, осложнения.

**THE RESULTS OF SURGERY OF PANCREATIC CANCER**

**I. V. Mikhailov, V. M. Bondarenko, V. A. Kudryashov, T. I. Prigozhaya, N. N. Podgorny,  
G. M. Shimanovsky, V. I. Starinchyk, S. V. Novak, A. V. Atamanenko, S. V. Dovidovich,  
O. V. Kravchenko, T. N. Nesterovich, S. L. Achinovich**

**Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary**

**Objective:** to analyze the immediate and long-term results of surgery of pancreatic cancer (PC).

**Material and methods.** The study included 97 patients with PC. 64 (66,0 %) patients underwent pancreaticoduodenectomy (PDE), 31 (31,9 %) — distal pancreaticosplenectomy (DPSE), 2 (2,1 %) patients underwent total pancreaticoduodenectomy (TPDE).

**Results.** After DPSE, the postoperative morbidity and mortality were 9,6 and 3,2 %, respectively. After TPDE, there were no complications. The five-year actuarial survival rate among the patients after PDE made up  $19,6 \pm 5,5$  %, after DPSE —  $59,5 \pm 9,6$  % ( $P < 0,001$ ). The lowest rates were observed in adenocarcinoma of the intestinal type ( $10,0 \pm 8,8$  %), ductal ( $21,9 \pm 7,7$  %) and mucin producing adenocarcinomas ( $30,0 \pm 14,5$  %), invasive mucinous cystadenocarcinoma (0 %), often localized in the head of the pancreas. 26,7 % of the patients after PDE revealed complications, 4,7 % died, the cause of death was failure of pancreatic anastomosis due to focal necrotizing pancreatitis. In 2 cases of neuroendocrine carcinoma there was multifocal lesion of the pancreatic gland, which demanded TDPE. One of the two patients having undergone TDPE was alive for 6 more years.

**Conclusion.** The inadequate long-term results of the treatment of pancreatic head cancer are related to the predominance of aggressive forms of tumors and are indicative of the need to develop the methods of combined treatment.

**Key words:** pancreatic cancer, surgery, complications.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) характеризуется крайне агрессивным клиническим течением. Занимая 13 место в мире в структуре онкологической заболеваемости, в структуре смертности РПЖ располагается на 8 позиции [1]. Около 80 % пациентов с РПЖ умирают в течение года с момента установления диагноза [2, 3]. Наиболее часто опухоль локализуется в головке ПЖ, нередко распространяется на магистральные сосуды. Резектабельность РПЖ составляет 10–20 %, лишь в некоторых клиниках достигает 30 % (при выполнении комбинированных вмешательств, с резекцией сосудов) [3, 4]. Непосредственные результаты хирургического лечения характеризуются значительной частотой послеоперационных осложнений, достигающей 76 % [3, 4, 5]. Пятилетняя выживаемость колеблется от 5 до 11 %, частота локорегионарного рецидива составляет 75–80 % [3, 4, 5]. Рядом американских и японских ученых в конце прошлого века были проведены тщательные гистологические исследования, при которых выявлены опухолевые комплексы в парапанкреатических тканях, далеко за пределами макроскопически локализованного рака ПЖ (T1-T2) — в лимфоузлах, периневрально, в стенках сосудов [6]. На основании этих данных был сделан вывод о недостаточном радикализме стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), предложено расширение объема лимфодиссекции, с выполнением при необходимости резекции магистральных сосудов. При выполнении расширенной ГПДР пятилетняя выживаемость достигла 20 %, однако скелетизация всей окружности верхней брыжеечной артерии сопровождалась развитием у всех больных длительной диареи вследствие денервации тонкой кишки, что в ряде случаев требовало инфузионной терапии и являлось препятствием для проведения адьювантного лечения [3]. По мнению ряда авторов, улучшение отдаленных результатов лечения РПЖ может быть достигнуто при проведении комплексного лечения [3]. Однако единое мнение об оптимальных режимах адьювантной терапии в настоящее время отсутствует. Необходимо оптимизация объема оперативного

вмешательства, которое должно, с одной стороны, удовлетворять требованиям онкологического радикализма с учетом современных представлений о течении РПЖ, с другой — сопровождаться низкой летальностью и морбидностью и создавать условия для проведения комплексного лечения с включением методов неадьювантной и адьювантной терапии.

#### **Цель работы**

Анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения РПЖ с учетом его гистологической формы и характера операции.

#### **Материал и методы**

Изучены результаты лечения 97 больных РПЖ, оперированных в абдоминальном хирургическом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера в период с 1994 по 2012 гг. Создана электронная база данных, статистический анализ проведен с использованием программы «Statistica», 6,0 (Statsoft). Оценка различий показателей проводилась с помощью критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. При анализе отдаленных результатов лечения оценивали наблюдаемую выживаемость методом Каплана-Мейера, различия оценивались с использованием критерия Гехана-Вилкоксона.

Гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) выполнена 64 (66,0 %) пациентам, дистальная резекция ПЖ со спленэктомией (ДРПЖ) — 31 (31,9 %). В 2 (2,1 %) случаях произведена тотальная панкреатодуоденэктомия со спленэктомией (ТПДЭ) по поводу мультифокального эндокринного рака головки, тела и хвоста ПЖ. Средний возраст больных составил  $55,8 \pm 11,3$  года. В целом преобладали женщины — 58 (59,8 %), однако гендерная структура зависела от локализации опухоли. Среди 64 пациентов с раком головки ПЖ женщин было 30 (46,9 %), тогда как среди 31 больных раком тела и хвоста ПЖ — подавляющее большинство — 28 (90,3 %) ( $P = 0,0009$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

Более распространенный опухолевый процесс наблюдался при проксимальной локализации (таблица 1). В большинстве случаев (68,8 %) при раке головки ПЖ наблюдались

различные осложнения опухолевого процесса, в том числе механическая желтуха у 35 (54,7 %) и дуоденальный стеноз — у 5 (7,8 %) пациентов. В связи с этим 33 (51,6 %) пациентам предварительно были проведены дренирующие операции: холецистоэнтеростомия — в 24 (37,5 %)

случаях, холецистостомия — в 5 (7,8 %), холедохостомия — в 3 (4,7 %) и холецистоэнтеростомия с гастроэнтеростомией — в 1 (1,6 %). Основным показанием к дренирующей операции на первом этапе был уровень общего билирубина свыше 150–200 мкмоль/л.

Таблица 1 — Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса в зависимости от локализации опухоли

Стадия	Локализация опухоли				P
	головка ПЖ		дистальные отделы ПЖ		
	n	%	n	%	
IA	1	1,6	8	25,8	0,0004
IB	9	14,1	6	19,4	0,35
IIA	27	42,2	10	32,2	0,24
IIB	26	40,5	6	19,4	0,03
III	—	—	—	—	—
IV	1	1,6	1	3,2	0,55
Всего	64	100	31	100	—

Прорастание опухоли в соседние органы и структуры при раке головки ПЖ наблюдалось в 45 (70,3 %) случаях. Наиболее часто опухоль врастала в двенадцатиперстную кишку (42,2 %) и общий желчный проток (17,2 %). Вростание опухоли в магистральные сосуды (верхнюю брыжеечную или воротную вену) наблюдалось в 9 (14,1 %) случаях. Рак дистальных отделов ПЖ чаще врастал в ободочную кишку и ее брыжейку (25,8 %), желудок, надпочечник, селезеночные сосуды и селезенку (по 12,9 %).

Гистологические формы РПЖ в зависимости от локализации представлены в таблице 2.

В головке ПЖ преобладала протоковая аденокарцинома, тогда как в дистальных отделах органа чаще наблюдалась инвазивная муцинозная цистаденокарцинома. Различные варианты эндокринной карциномы чаще наблюдались в дистальных отделах, по сравнению с головкой ПЖ — 32,2 % против 6,3 % (< 0,05).

Во всех случаях ГПДР выполнялась резекция от 1/3 до 2/3 желудка. Проводилась лимфодиссекция по ходу гепатодуоденальной связки, общей печеночной артерии, начального отдела верхней брыжеечной вены, передней и правой боковой стенок верхней брыжеечной артерии.

Таблица 2 — Распределение пациентов по гистологическому типу РПЖ в зависимости от локализации

Гистологический тип	Локализация						P
	головка (n = 64)		тело и хвост (n = 31)		мультифокальное поражение (n = 2)		
	n	%	n	%	n	%	
Аденокарцинома кишечного типа	11	17,2	4	12,9			> 0,05
Протоковая аденокарцинома	37	57,7	5	16,1			< 0,05
Муцинпродуцирующая аденокарцинома	9	14	2	6,5			> 0,05
Нейроэндокринная карцинома	3	4,7	5	16,1	2	100	> 0,05
Инвазивная муцинозная цистаденокарцинома	1	1,6	4	12,9			< 0,05
Смешанная протоково-эндокринная карцинома	1	1,6	3	9,6			> 0,05
Нефункционирующая панкреатическая эндокринная карцинома			2	6,5			> 0,05
Железисто-плоскоклеточная карцинома			1	3,2			> 0,05
Серозная цистаденокарцинома	1	1,6	2	6,5			> 0,05
Неинвазивная внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома			1	3,2			> 0,05
Инвазивная внутрипротоковая папиллярно-муцинозная карцинома	1	1,6	2	6,5			> 0,05

При выполнении ДРПЖ ее пересечение проводилось на уровне перешейка, селезеночных сосудов — у основания, с удалением единым блоком клетчатки с лимфоузлами по ходу селезеночных сосудов, чревного ствола и ворот селезенки.

Панкреатоюноанастомоз (ПЕА) конец-в-конец был сформирован в 31 (48,4 %) случае, конец-в-бок — в 33 (51,6 %). В большинстве случаев применяли методику В. И. Кочиашвили — двухрядным узловым швом, с предварительным наложением кисетного шва на культю ПЖ и с вшиванием протока железы в просвет кишки. «Потерянный» дренаж панкреатического протока использовали в 38 (59,4 %) случаях (в последние годы применяем лишь при малом диаметре протока, для профилактики стенозирования). Билиодигестивный анастомоз был наложен с общим печеночным протоком в 51 (79,7 %) и с желчным пузырем — в 13 (20,3 %) случаях.

Формирование панкреато-, билио- и гастроэнтероанастомозов с непрерывной петлей тощей кишки, без межкишечного соустья, по Child, выполнено в 11 (17,2 %) случаях в период освоения методики. Возникающая при этом гипертензия в отводящей петле может способствовать развитию как ранних, так и поздних осложнений, на что указывают и другие авторы [3, 4]. Наложение всех анастомозов на одну петлю с межкишечным соустьем использовалось в 33 (51,6 %) случаях, на 2 петли — в 8 (12,5 %) случаях. Формирование ПЕА (или ПЕА и гепатикоеюноанастомоза) с выключенной по Ру петлей проводилось в 12 (18,8 %) случаях (у большинства пациентов в модификации Cattel).

Комбинированные операции с резекцией смежных органов при ГПДР выполнены в 17 (26,7 %) случаях, в том числе 6 пациентам (9,4 %) — резекция верхней брыжеечной и воротной вен. В 3 (4,7 %) случаях операции носили паллиативный характер (оставлена опухольная ткань в месте врастания в сосуды, произведена разметка для проведения послеоперационной лучевой терапии). Выполнение ДРПЖ сопровождалось комбинированной резекцией смежных органов у 20 (64,4 %) пациентов.

С целью профилактики послеоперационного панкреатита всем пациентам проводили введение сандостатина, овомина и фторурацила в течение 5–8 дней. Структура послеоперационных осложнений в зависимости от вида вмешательства представлена в таблице 3. После ГПДР осложнения развились у 17 (26,7 %) пациентов, умерли 3 (4,7 %) больных. Причиной смерти явилась несостоятельность ПЕА на фоне очагового панкреонекроза культи, с развитием разлитого перитонита, в двух случаях наблюдалось также кровотечение из несостоятельного анастомоза. Во всех случаях летальных исходов панкреатоюноанастомоз был наложен на ту же петлю кишки, что и гепатикоеюноанастомоз. После ТПДЭ осложнений не было. После ДРПЖ осложнения развились у 3 (9,6 %) больных. Умерла 1 (3,2 %) пациентка, перенесшая комбинированное вмешательство с резекцией диафрагмы, нефрэктомией и эпинефрэктомией, причина летального исхода — некроз свода желудка, разлитой перитонит.

Таблица 3 — Структура послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Операции		
	ГПДР (n = 64)	ТПДЭ (n = 2)	ДРПЖ (n = 31)
Несостоятельность ПЕА (в т. ч. вместе с несостоятельностью гепатикоеюноанастомоза в 1 случае, на фоне очагового панкреонекроза в 3 случаях, с разлитым перитонитом в 3 случаях)	7		
Перфорация кишки «потерянным» дренажем, разлитой перитонит	1		
Желчный перитонит (истечение желчи из ложа желчного пузыря)	1		
Деструктивный панкреатит культи (в т. ч. с плевритом в 1 случае, с кровотечением в просвет кишки в 1 случае).	4		1
Абсцессы и инфильтраты брюшной полости	3		1
Анастомозит с нарушением эвакуации из желудка	1		
Некроз свода желудка, разлитой перитонит			1
Всего	17 (26,7 %)	0	3 (9,7 %)

Примечание. Частота осложнений статистически значимо не различалась ( $P > 0,05$ ).

При анализе отдаленных результатов лечения пациентов оценивалась наблюдаемая актуальная выживаемость (вне зависимости от причин смерти). Для всех пациентов, с учетом послеоперационной летальности, одногодичная выживаемость составила  $72,7 \pm 4,7$  %, трехлетняя —  $35,4 \pm 5,2$  %, пятилетняя —  $32,7 \pm 5,2$  %. Показатели выживаемости, без учета летально-

сти, составили  $74,0 \pm 4,7$ ,  $36,7 \pm 5,3$  и  $33,9 \pm 5,3$  % соответственно. Дальнейший анализ отдаленных результатов лечения, в зависимости от основных клиничко-морфологических факторов, проведен без учета послеоперационной летальности. Показатели выживаемости были значительно ниже среди пациентов, перенесших ГПДР, чем после ДРПЖ: одногодичная выживаемость составила

67,5 ± 6,2 и 86,6 ± 6,3 %, пятилетняя — 19,6 ± 5,5 и 59,5 ± 9,6 % соответственно (P = 0,0007). Показатели выживаемости больных в зависимости от стадии опухолевого процесса представлены в таблице 4. Статистически значимо различалась выживаемость при IA и IB стадиях (P < 0,05). Больных с III стадией РПЖ (врастанием в магист-

ральные артерии) не было. 2 пациента с IV стадией РПЖ, перенесшие комбинированные ГПДР и ДРПЖ соответственно, умерли в течение 6 месяцев от прогрессирования опухолевого процесса.

Результаты анализа показателей выживаемости пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли представлены в таблице 5.

Таблица 4 — Показатели выживаемости пациентов в зависимости от стадии РПЖ

Стадия	Выживаемость, %				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
IA	100	100	75,0 ± 15,3	75,0 ± 15,3	75,0 ± 15,3
IB	86,7 ± 8,8	53,3 ± 12,9	46,7 ± 12,9	40,0 ± 12,6	40,0 ± 12,6
IIA	71,7 ± 7,6	46,2 ± 8,8	36,0 ± 8,6	36,0 ± 8,6	36,0 ± 8,6
IIB	64,9 ± 9,0	25,8 ± 8,7	21,5 ± 8,2	16,1 ± 7,7	16,1 ± 7,7

Таблица 5 — Показатели выживаемости пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистология	Выживаемость, %				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Протоковая аденокарцинома (n = 42)	63,3 ± 8,2	32,9 ± 8,5	21,9 ± 7,7	21,9 ± 7,7	21,9 ± 7,7
Аденокарцинома кишечного типа (n = 15)	73,3 ± 11,4	26,7 ± 11,4	20,0 ± 10,3	10,0 ± 8,8	10,0 ± 8,8
Муцинпродуцирующая аденокарцинома (n = 11)	60,0 ± 15,5	30,0 ± 14,5	30,0 ± 14,5	30,0 ± 14,5	30,0 ± 14,5
Нейроэндокринная карцинома (n = 10)	100	77,8 ± 13,9	77,8 ± 13,9	77,8 ± 13,9	77,8 ± 13,9
Инвазивная муцинозная цистаденокарцинома (n = 5)	100	66,7 ± 27,2	33,3 ± 27,2	33,3 ± 27,2	—
Смешанная протоково-эндокринная карцинома (n = 4)	100	100	100	66,7 ± 27,2	66,7 ± 27,2

При редко встречающихся гистологических формах РПЖ выполнить расчет выживаемости не представлялось возможным. В двух случаях нефункционирующей панкреатической эндокринной карциномы одна пациентка прожила 66 месяцев и умерла от сопутствующей патологии, другая умерла через 33 месяца от прогрессирования опухолевого процесса (страдала синхронным раком околоушной слюнной железы). Трое пациентов с серозной цистаденокарциномой живы более 7 лет, одна больная с неинвазивной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной карциномой жива более 10 лет, три пациента с инвазивной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной карциномой живы со сроком наблюдения от 3,5 до 4,5 лет. Таким образом, наиболее низкие показатели выживаемости были при аденокарциноме кишечного типа, протоковой и муцинпродуцирующей аденокарциномах, а наиболее высокие — при нейроэндокринной и протоково-эндокринной карциномах. При нейроэндокринной карциноме в 2 (20,0 %) случаях наблюдалось мультифокальное поражение, потребовавшее выполнения ТДПЭ. Представляют интерес функциональные результаты данного вмешательства. Один пациент умер через год после операции от декомпенсированного сахарного диабета (больной не соблюдал режим и не получал полноценной заместительной терапии). Другой пациент жив в течение 6,5 лет, получает около 20 ЕД пролонгиро-

ванного инсулина и 100 000 ЕД креона в сутки, состояние удовлетворительное, работает.

### Выводы

1. Непосредственные результаты ГПДР характеризуются значительной частотой послеоперационных осложнений (26,7 %), при удовлетворительном показателе летальности (4,7 %). Наиболее частым осложнением и основной причиной летальности является несостоятельность ПЕА, что требует разработки мер профилактики данного осложнения. При выполнении ДРПЖ осложнения развились у 9,6 %, летальность составила 3,2 %. Выполнение ТДПЭ при адекватной заместительной терапии может приводить к удовлетворительным непосредственным и отдаленным функциональным результатам.

2. Отдаленные результаты лечения РПЖ в целом являются неудовлетворительными. Особенно низкие показатели выживаемости пациентов наблюдаются при аденокарциноме кишечного типа, протоковой и муцинпродуцирующей аденокарциномах, инвазивной муцинозной цистаденокарциноме — пятилетняя выживаемость колеблется от 0 до 30 %. Прогноз относительно благоприятен при различных вариантах эндокринной карциномы, которая чаще развивается в дистальных отделах ПЖ. Пятилетняя выживаемость после ГПДР составила 19,6 ± 5,5 %, после ДРПЖ — 59,5 ± 9,6 %.

3. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения РПЖ свидетельствуют о

необходимости разработки методов комплексного лечения.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal [et al.] // Cancer J. Clin. — 2009. — Vol. 59, № 4. — P. 225–249.  
 2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. — Atlanta: American Cancer Society, 2010. — P. 64.  
 3. Патютко, Ю. И. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны / Ю. И. Па-

тютко, А. Г. Котельников, М. Г. Абгарян // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5. — № 2. — С. 94–107.  
 4. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy / J. P. Duffas [et al.] // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 189, № 6. — P. 720–729.  
 5. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphase technique with curved planar reformations / R. Vargas [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2004. — Vol. 182, № 2. — P. 419–425.  
 6. Nagai, H. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer / H. Nagai, A. Kuroda, Y. Morioba // *Ann.Surg.* — 1986. — Vol. 204. — P. 65–67.

Поступила 03.01.2014

**УДК 616.155.392-021.3:611.018.46-07:57.086**  
**ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

**В. В. Смольникова, Н. Н. Климович, Т. В. Лебедева, В. Ю. Гриневич, А. В. Бакун**

**«9-я городская клиническая больница, г. Минск**  
**Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Анализ последних достижений в области иммунофенотипирования кроветворных предшественников и клеточной дифференцировки при диспластическом характере костного мозга позволил определить важную роль проточной цитометрии в диагностике миелодиспластических синдромов. В результате исследований установлен МДС-ассоциированный фенотип бластных клеток при первичных миелодиспластических синдромах. Стандартизация анализа проточной цитометрии при миелодиспластических синдромах может способствовать улучшению диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, диагностика, иммунофенотип бластных клеток.

**IMMUNOPHENOTYPIC DIFFERENTIATION OF BONE MARROW CELLS IN THE DIAGNOSIS OF DE NOVO MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES**

**V. V. Smolnikova, N. N. Klimkovich, T. V. Lebedeva, V. Y. Grinevich, A. V. Bakun**

**Municipal Clinical Hospital No. 9, Minsk**  
**Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The analysis of recent achievements in immunophenotyping of hematopoietic progenitor and maturing cells in dysplastic bone marrow points to a significant role of flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. The research revealed the MDS-associated phenotype of blast cells in de novo myelodysplastic syndromes. The standardization of flow cytometry analysis in myelodysplastic syndromes may thus improve the diagnosis of these diseases.

Key words: myelodysplastic syndromes, diagnosis, immunophenotype of blast cells.

**Введение**

Миелодиспластические синдромы (МДС) являются редкими и потенциально летальными заболеваниями крови, которые носят клональный характер и возникают в результате мутации

гемопоэтических предшественников. Процесс дифференцировки потомков такой трансформированной стволовой клетки носит неэффективный характер, то есть приводит к дисплазии и нарушению созревания клеток (таблица 1).

Таблица 1 — Фенотипические аномалии клеток костного мозга при миелодиспластических синдромах

Фенотипические нарушения	Проявления	Данные цитометрии
Дисплазия	Изменение экспрессии антигенов на созревающих или зрелых клетках по сравнению с нормальным или регенерирующим костным мозгом	1. Снижение уровня бокового светорассеяния 2. Изменение уровня экспрессии CD10, CD13, CD16, CD33, CD11b.
Нарушение созревания	1. Аберрантная экспрессия зрелых антигенов на миелобластах или незрелых клетках других типов 2. Сохранение экспрессии ранних антигенов на зрелых клетках. 3. Перекрестная экспрессия антигенов.	1. Неодновременное появление CD11b и CD16. 2. Сохранение экспрессии CD34 и HLADR на промиелоцитах и более зрелых гранулоцитах и гомогенная экспрессия CD33, CD38 и CD117 3. Аберрантная гомогенная экспрессия CD14 и CD56

Клиническая презентация МДС складывается из вариантов, различных по частоте встречаемости, длительности течения и трансформации в острый лейкоз. Отличительным признаком МДС является вариабельность темпа лейкозной эволюции, а также разнородность клинико-лабораторной манифестации и течения, что затрудняет диагностический поиск. До настоящего времени МДС не имеет безусловных диагностических критериев. Дифференциальная диагностика МДС также затруднена в силу множества состояний, имеющих общие с МДС клинико-лабораторные проявления, особенно при отсутствии доказательства клоновых аномалий. Манипулирование только морфологическими

и количественными показателями крови и костного мозга значительно снижает диагностический потенциал этого заболевания. Цитогенетические и молекулярные исследования являются обязательными при диагностике МДС, хотя использование генетических тестов ограничено тем фактом, что повреждения хромосом обнаруживаются не более чем у половины пациентов с МДС. Предложенные международные стандарты диагностики МДС, разработанные Международной группой экспертов ICWG (International Consensus Working Group), формируют 3 группы критериев МДС: необходимые (prerequisite-type), убедительные (decisive) и дополнительные (co-criteria) (таблица 2) [1, 2].

Таблица 2 — Стандарты диагностики миелодиспластических синдромов

<b>A</b>	<b>Необходимые критерии</b>
	Постоянная цитопения одного и более ростков: эритроидного (Hb < 100 г/л), гранулоцитарного (абсолютное число нейтрофилов < $1,5 \cdot 10^9$ /л), мегакариоцитарного (тромбоциты < $100 \cdot 10^9$ /л)
	Отсутствие других гематологических и негематологических заболеваний, которые могут являться причиной цитопении/дисплазии <sup>b</sup>
<b>B</b>	<b>Убедительные критерии (МДС — ассоциированные)</b>
	Дисплазия не менее 10 % клеток, принадлежащих к одному из ростков миелопоэза, выявляемая при исследовании мазков костного мозга: эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного или > 15 % кольцевых сидеробластов
	5–19 % бластных клеток в костном мозге
	Типичные хромосомные аномалии (при обычном цитогенетическом исследовании или при исследовании методом FISH) <sup>c</sup>
<b>C</b>	<b>Дополнительные критерии</b>
	Аномальный иммунный фенотип эритроидных/миелоидных клеток костного мозга, указывающий на их клональное происхождение, определяемый методом проточной цитометрии
	Молекулярно-генетические признаки наличия клональной клеточной популяции в костном мозге по результатам HUMARA исследования, биологического микрочипирования или обнаружение точечных мутаций генов (например, RAS)
	Значительное и стабильное снижение колониеобразующей способности клеток-предшественников костного мозга и (или) периферической крови

*Примечание.*

<sup>a</sup> диагноз МДС устанавливается при наличии 2 необходимых критериев и хотя бы одного из дополнительных критериев. При отсутствии убедительных критериев, но при подозрении на наличие клонального заболевания миелоидной природы следует использовать дополнительные критерии;

<sup>b</sup> поскольку существуют пациенты с одновременным опухолевым поражением костного мозга разными заболеваниями, следует учитывать, что диагноз МДС может быть установлен даже при наличии другого сопутствующего заболевания, способного вызвать цитопению;

<sup>c</sup> к типичным хромосомным аномалиям относят те изменения кариотипа, которые периодически встречаются при МДС (+8, -7, 5q-, 20q- и др. согласно классификации). В тех случаях, когда аномальный кариотип является единственным диагностическим критерием, это состояние следует расценивать как «подозрение на МДС»;

<sup>d</sup> к дополнительным критериям прибегают в случае наличия критериев A, но отсутствия критериев B или при типичных клинических ситуациях, например, макроцитарная анемия, требующая проведения гемотрансфузий. Дополнительные критерии не следует рассматривать в качестве стандартов в рутинной гематологической практике. При невозможности выполнения этих исследований в спорных случаях следует наблюдать за пациентом и мониторировать показатели, на основании которых устанавливается диагноз МДС;

HUMARA — исследование полиморфизма гена, кодирующего рецептор андрогена у человека.

Международные диагностические стандарты, основанные на критериях предыдущих исследований и современных требованиях к диагностике МДС, широко используются в со-

временной клинической деятельности. Однако они не являются абсолютными для постановки диагноза и на современном этапе обсуждаются и вызывают очередные вопросы у исследова-

телей. Продолжаются изучения природы и проявлений МДС для выделения наиболее значимых морфологических критериев дисгемопоза, а наиболее обсуждаемыми темами являются валидность данных трепанобиопсии, цитогенетики и иммунофенотипирования [3].

Изучение патогенетических основ МДС позволило определить базовым механизмом возникновения и прогрессивное укрепление аномальных клонов гемопоэтических клеток, которые подавляют нормальное кроветворение. Современные данные о генезе МДС позволяют предположить мозаичный характер кроветворения, когда гемопоэз представлен как генетически нестабильным клоном, так и нормальными кроветворными элементами. С этим связан клинимоρφологический полиморфизм и относительно стабильное течение МДС [4]. На сегодняшний день большой интерес вызывает изучение механизмов и проявлений прогрессирования нестабильного клона. Известно, что уникальной особенностью бластных клеток при МДС является сохранение ими дифференцировочного статуса предшественников гемопоэза. Однако в отличие от нормальной клеточной дифференцировки, при которой невелик процент клеток, коэкспрессирующих маркеры различных линий и стадий гемопоэза, при МДС клон клеток, имеющий однородные морфоцитохимические характеристики, является гетерогенным по антигенной структуре бластных элементов, что определяет перспективы их иммунофенотипического изучения.

Метод проточной цитометрии позволяет дать характеристику клетке по ее функциональным рецепторам, и большой интерес исследователей к применению этого метода в гематологии определяет возможность установления критериев распознавания морфологически недифференцируемых нормальных и патологических клеток. Достигнутые за последние годы успехи в разработке аппаратуры и программного обеспечения для проточной цитометрии привлекли внимание к использованию результатов иммунофенотипических исследований в диагностике и лечении гемобластозов. Многоцветная проточная цитометрия позволяет одновременно анализировать несколько параметров на основе одной клетки, изучать большое число клеток в пределах относительно короткого промежутка времени, что позволяет хранить информацию для последующих анализов, проводить количественный анализ экспрессии антигенов, объединять выявление поверхностных и внутриклеточных антигенов. В последние годы значительно возросло внимание к методу проточной цитометрии при МДС, поскольку этот анализ позволяет определить конкретные aberrации как на незрелых, так и зрелых клетках костного мозга и выде-

лить различные гемопоэтические клеточные клоны [5]. Также проточная цитометрия может быть полезна в диагностике МДС вследствие возможности точного количественного определения миелобластов по их антигенному профилю, выявления патологических миелобластов даже в случаях их малого количества (менее 3 %), выявления иммунофенотипических признаков дисплазии созревающих миелоидных предшественников, создания количественной оценки патологических характеристик для прогноза в клинических исследованиях. Однако на сегодняшний день применение иммунофенотипического анализа при МДС ограничено отсутствием стандартизации методов и интерпретации данных, полученных этим методом. Основными целями изучения роли иммунофенотипа бластных клеток в диагностике МДС могут служить выделение оптимального метода исследования клеточного материала и разработка минимального диагностического набора моноклональных антител, а также возможность оценки дисплазии клеток костного мозга по методу проточной цитометрии.

#### **Материал и методы**

В настоящем исследовании проведен анализ иммунофенотипа бластных клеток костного мозга у 71 пациента с первичными МДС и 74 пациентов с острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ) как группой сравнения. Вариант заболевания установлен в соответствии с критериями ВОЗ-классификации миелоидных неоплазий [6]. В качестве контроля использованы образцы костного мозга 9 здоровых доноров. Иммунофенотип клеток костного мозга определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре FACSCantoII (Becton Dickinson, США), оснащенном тремя лазерами (488 нм, 633 нм, 405 нм). Для выявления фенотипа использовалась панель моноклональных антител, выявляющая поверхностные маркеры бластных клеток: CD45, CD34, CD117, CD13, CD33, CD15, CD11c, CD14, CD64, CD4, CD8, CD3, CD5, CD7, CD2, CD19, CD20, CD22, CD10, HLA-DR, CD56, CD71, CD38, CD109, CD25.

#### **Результаты и обсуждение**

Известно, что иммунофенотипический профиль клеток миелоидного ряда во многом определяется линейным происхождением, уровнем созревания и дифференцировки. К основным типам aberrантности фенотипа при острых лейкозах можно отнести следующие:

— эктопический фенотип, когда изменяется нормальная клеточная локализация (например, тимус-ассоциированный при Т-ОЛЛ, то есть появление в костном мозге или периферической крови бластов с фенотипом тимических лимфоцитов);

— фенотип с полным отсутствием или низким уровнем экспрессии антигена, характерного для данной стадии дифференцировки (например, в некоторых случаях острого миелолейкоза с признаками созревания уровень экспрессии линейного маркера несопоставим с уровнем его экспрессии на неизмененных клетках миелоидного ряда);

— асинхронный фенотип, когда имеется одновременная экспрессия антигенов, относящихся к разным стадиям дифференцировки (в норме никогда не определяется одновременная экспрессия ранних и поздних антигенов);

— избыточная экспрессия антигена (например, очень высокий уровень экспрессии CD10 при В II варианте острого лимфобластного лейкоза);

— фенотипический профиль, практически не встречающийся в норме (клетки с яркой экспрессией CD7 определяются в костном мозге в норме с частотой  $< 1/10^4$ , но при Т-ОЛЛ гиперэкспрессия этого маркера достаточно частое явление);

— выявление маркеров другой линейной принадлежности, то есть лимфоидных маркеров при острых миелоидных лейкозах или миелоидных маркеров при острых лимфобластных лейкозах (в частности, CD7, как Т-линейный маркер, также экспрессируется на миелобластах в 20 % случаев острых миелолейкозов).

Такой же подход мы использовали при анализе иммунофенотипа бластных клеток костного мозга для диагностики первичных МДС.

Известно, что бластные клетки обладают сниженным по сравнению с лимфоцитами уровнем экспрессии панлейкоцитарного маркера CD45. Тем не менее, оценка только таких клеток (CD45<sup>low</sup>) не позволяет получать достоверную информацию по иммунофенотипу миелоидных предшественников. Аналогичным уровнем экспрессии CD45 обладают также базофилы (CD13+, CD33+, CD11b+, CD10-, CD117- и HLADR-), часть натуральных киллеров и Т-киллеров (CD2+, CD7+ и CD56+), предшественники В-клеток — гематопоны (CD19+, CD10+ и субпопуляция CD34+), часть незрелых моноцитов и плазматических клеток.

Отличительной особенностью бластных клеток при МДС является высокий уровень экспрессии и частота встречаемости 99 % маркера клеток-предшественников CD34, что позволяет оценивать их иммунофенотипическую характеристику в регионе CD45<sup>low</sup> CD34+, учитывая их особенности распределения по FSC/SSC (прямое и боковое светорассеяние), и CD45, используя поэтапное гейтирование. Многоцветная проточная цитофлюориметрия позволяет оценить фенотип клеток, с чувствительностью 1 лейкоцитарная клетка на 100 000–1 000 000 лейкоцитов и повышает достоверность учета за счет исключения неспецифического связывания (рисунок 1).

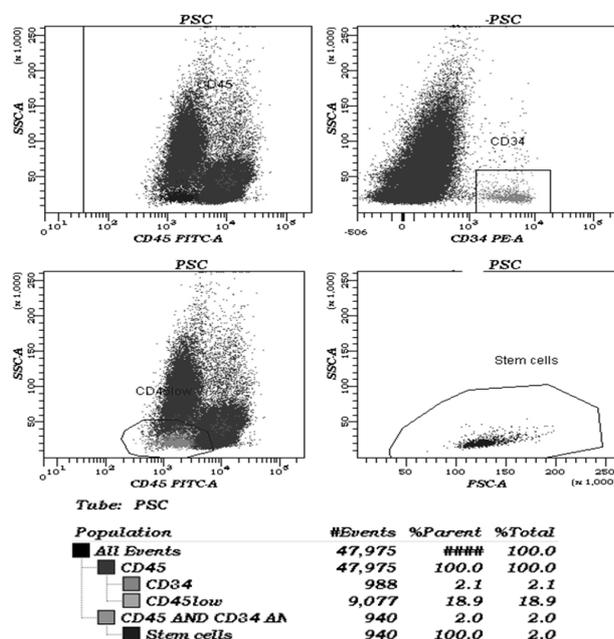


Рисунок 1 — Выделение региона CD34+клеток для исследования фенотипа бластных клеток при миелодиспластических синдромах

В результате проведенных исследований установлено, что, несмотря на гетерогенность иммуноцитологического состава клеток костного мозга при разных вариантах МДС, просле-

живается общая основная характеристика иммунофенотипа, которая соответствует таковой совершенных миелоидных предшественников (CD34+, HLA-DR+, CD13+, CD33+). В популя-

ции бластных клеток обнаруживается асинхронная экспрессия антигенов, связанных с созреванием клеток гранулоцитарного ряда, а также aberrantная экспрессия антигенов лимфоидных линий (CD5, CD7, CD2, CD19, CD10)

и нелинейно специфических маркеров (CD25, CD56, CD9, CD109, CD71). Наряду с этим определены значительные различия в частоте встречаемости и степени экспрессии некоторых антигенов при МДС и ОМЛ (таблицы 3, 4).

Таблица 3 — Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток костного мозга при первичных миелодиспластических синдромах и острых миелобластных лейкозах

Маркеры	Экспрессия маркеров на бластных клетках костного мозга в зависимости от заболевания (%)		
	МДС, n = 71	ОМЛ (M <sub>0</sub> -M <sub>2</sub> ), n = 74	Контроль, n = 9
Маркеры миелоидного ряда			
CD33	57,72 ± 30,95	67,77 ± 34,88* (p=0,03)	46,89 ± 10,28
CD13	82,27 ± 20,35	63,35 ± 33,87* (p=0,0001)	61,00 ± 7,21* (p=0,00003)
CD117	88,92 ± 12,85	82,08 ± 20,51* (p=0,02)	82,56 ± 4,47
CD15	11,75 ± 16,88	23,16 ± 24,13* (p=0,001)	10,78 ± 4,81
Маркеры лимфоидного ряда			
CD19	1,8 ± 7,07	2,99 ± 8,64	0,0
CD10	2,28 ± 7,61	0,08 ± 0,48* (p=0,01)	0,0
CD5	6,56 ± 16,69	0,69 ± 4,49* (p=0,006)	0,0
CD7	22,34 ± 30,86	13,38 ± 26,61	0,89 ± 0,54* (p=0,03)
CD2	1,55 ± 4,69	0,77 ± 5,29	0,0
Нелинейно-специфические маркеры			
HLA-DR	84,03 ± 20,46	63,64 ± 34,86* (p=0,0003)	92,56 ± 7,14
CD34	97,34 ± 13,45	56,77 ± 41,38* (p=0,00001)	99,89 ± 0,14
CD38	71,13 ± 29,38	81,19 ± 25,99* (p=0,03)	92,22 ± 4,04* (p=0,03)
CD109	25,3 ± 35,93	15,51 ± 25,46	0,78 ± 0,87* (p=0,04)
CD56	15,86 ± 27,6	14,95 ± 27,91	0,0
CD25	8,27 ± 15,63	8,24 ± 17,2	0,1 ± 0,1
CD9	30,9 ± 30,9	24,66 ± 28,47	5,89 ± 1,81* (p=0,02)
CD71	58,42 ± 26,74	54,23 ± 31,28	77,0 ± 9,71* (p=0,04)

Таблица 4 — Частота встречаемости маркеров на бластных клетках костного мозга при первичных миелодиспластических синдромах и острых миелобластных лейкозах

Маркеры	Частота встречаемости на бластных клетках костного мозга (%)	
	MDS (n = 71)	AML (M <sub>0</sub> -M <sub>2</sub> ) (n = 74)
Маркеры лимфоидного ряда		
CD19	2	8
CD10	11* (p = 0,004)	0
CD5	17* (p = 0,003)	0
CD7	37* (p = 0,04)	22
CD2	6	1
Нелинейно специфические маркеры		
CD34 (< 20 %)	1* (p = 0,00001)	32
CD38 (< 20 %)	25* (p = 0,001)	2
CD109	34	22
CD56	30	19
CD25	23* (p = 0,02)	9

\* Статистически значимые различия между группами

При МДС по сравнению с ОМЛ и донорским костным мозгом наблюдается гиперэкспрессия миелоидных маркеров (CD13, CD117) при нормальном уровне CD33 и CD15. Экспрессия В-клеточного лимфоидного маркера CD19 встречается в единичных случаях и более выражена при ОМЛ. Бластные клетки CD10+ определяются только при МДС. Наиболее частая

aberrantная экспрессия Т-клеточного маркера CD7, которая встречается как при МДС, так и ОМЛ, по частоте встречаемости достоверно выше на бластных клетках при МДС. Экспрессия CD5 характерна для МДС, но не определяется при ОМЛ. Нелинейно-специфические маркеры экспрессируются вариабельно. При ОМЛ наблюдается снижение (или полное отсут-

вие) CD34 и HLA-DR. Маркеры CD56, CD109 не определяются на миелоидных клетках - предшественниках донорского костного мозга, но наблюдается их экспрессия при МДС и ОМЛ. Частота встречаемости рецептора CD25 достоверно выше при МДС. Также при МДС часто наблюдается достоверное снижение или полная потеря CD38. Таким образом, фенотип бластных клеток при МДС можно представить следующими основными характеристиками:

— полное отсутствие или низкий уровень экспрессии антигена, характерного для данной стадии дифференцировки (CD33, CD38);

— асинхронный фенотип, то есть одновременная экспрессия антигенов, относящихся к разным стадиям дифференцировки (CD15, CD117, CD34);

— избыточная экспрессия антигена (очень высокий уровень экспрессии CD13, CD117);

— фенотипический профиль, практически не встречающийся в норме (клетки с яркой экспрессией CD109, CD25);

— выявление маркеров другой линейной принадлежности (CD7, CD5, CD19, CD10, CD56).

Помимо уже охарактеризованной панели моноклональных антител для изучения фенотипа бластных клеток при МДС нами были использованы CD95 и CD135. Эти рецепторы выбраны с целью исследования основных патогенетических составляющих МДС — процессов апоптоза и пролиферации. Установлено, что средние значения степени экспрессии рецепторов CD95 и CD135 при первичных МДС и ОМЛ имеют значительные различия: высокая степень экспрессии антигена CD95 при МДС ( $40,56 \pm 3,88$  %), в то время как при ОМЛ среднее значение этого параметра составляет  $10,23 \pm 1,60$  %. Маркер CD135 при ОМЛ обнаруживается в 100 % случаев в высокой степени экспрессии ( $70,53 \pm 6,40$  %) в отличие от МДС, когда выраженность этого показателя значительно ниже ( $31,22 \pm 4,13$  %). В дальнейшем планируется оценка вероятной взаимосвязи степени экспрессии CD95 и CD135 бла-

стными клетками костного мозга с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания, что, возможно, позволит сформировать дополнительные критерии диагностики и прогноза первичных МДС. Но уже по имеющимся данным можно предложить эти рецепторы в состав диагностической панели моноклональных антител для МДС.

#### Заключение

Опухолевый клон клеток при МДС, имеющих однородные морфоцитохимические характеристики, является гетерогенным по антигенной структуре бластных элементов, что определяет перспективы использования иммунофенотипического анализа. Иммунофенотипирование клеток костного мозга с использованием специфического набора моноклональных антител является опорным моментом в диагностике МДС. При анализе иммунофенотипа бластных клеток костного мозга при МДС удалось выделить МДС-ассоциированный фенотип, который представлен CD45<sup>low</sup> CD34+ CD117+(high) CD13+(high) CD33low/- CD7+ CD5+ CD10+ CD38low/- CD109+ CD56+CD25+ и встречается в 93 % случаев МДС в различных комбинациях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference / P. Valent [et al.] // *Leuk. Res.* — 2007. — Vol. 31. — P. 727–736.
2. NCCN Practice guidelines in Oncology Myelodysplastic syndromes v.2.2008. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/mds.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
3. Valent, P. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions / P. Valent, H.-P. Horny // *Eur J Clin Invest.* — 2009. — Vol. 39 (7). — P. 548–553.
4. Stetler-Stevenson, M. Myelodysplastic syndromes: the role of flow cytometry in diagnosis and prognosis / M. Stetler-Stevenson, C. M. Yuan // *International Journal of Laboratory Hematology.* — 2009. — Vol. 31, № 5. — P. 479–483.
5. Flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from a working conference / M. R. Loken [et al.] // *Leuk. Res.* — 2008. — Vol. 32. — P. 5–17.
6. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview / R. D. Bruning [et al.] / In: S.H. Swerdlow et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* // Lyon: IARC. — 2008. — Vol. 2. — P. 88–93.

Поступила 03.03.2014

УДК 616.149-008.341.1-089

### СОВРЕМЕННАЯ ХИРУРГИЯ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОТ КЛАССИКИ ДО ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** охарактеризовать и проанализировать современные подходы к хирургическому лечению портальной гипертензии, предложить перспективное направление в решении данной проблемы.

**Материал и методы.** Аналитический обзор периодических медицинских научных изданий, интернет-ресурсов «PubMed» и «Medline»; собственные научные разработки.

**Результаты.** В настоящее время разработаны рекомендации, суммирующие современные представления о патофизиологии и лечении портальной гипертензии и ее осложнений, основанные на данных контролируемых рандомизированных исследований и метаанализов. Однако, несмотря на существенный прогресс в подходах к диагностике и лечению портальной гипертензии, летальность при циррозе печени сохраняется

на высоком уровне. Возможности органной трансплантологии не покрывают потребности в ней. Поэтому разработка новых методов лечения, основанных на клеточных биотехнологиях с использованием мезенхимальных стволовых клеток, является перспективным направлением современной медицины.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, цирроз печени, хирургия, трансплантация печени, клеточные технологии, мезенхимальные стволовые клетки.

## MODERN SURGERY OF PORTAL HYPERTENSION: FROM CLASSICAL TO INNOVATIVE TECHNOLOGIES

A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University

**Goal:** to describe and analyze modern approaches to the surgery of portal hypertension, to suggest a perspective way in solving this problem.

**Material and Methods.** Analytical review of periodic medical scientific publications, Internet resources PubMed and Medline; the authors' developments.

**Results.** At present, there are recommendations summing modern notions about pathophysiology and treatment for portal hypertension and its complications, based on the data from controlled randomized trials and meta-analyses. However, despite the significant progress in approaches to diagnosis and treatment of portal hypertension, the liver cirrhosis mortality remains to be high. The potential of organ transplantation does not cover its needs. Therefore, the development of new methods of treatment based on cell biotechnology using mesenchymal stem cells is a promising area of modern medicine.

**Key words:** portal hypertension, liver cirrhosis, surgery, liver transplantation, cell technologies, mesenchymal stem cells.

### Введение

Проблема диагностики и лечения синдрома портальной гипертензии (ПГ) продолжает оставаться актуальной в настоящее время [2, 6, 10, 14]. В экономически развитых странах, несмотря на прогресс в подходах к диагностике и лечению, хронические заболевания печени и цирроз печени входят в число шести основных причин смерти пациентов в возрасте от 35 до 60 лет [1, 8]. В Республике Беларусь 1,5 тысячи человек ежегодно заболевают циррозом, смертность от цирроза печени и портальной гипертензии составляет около 35 случаев на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к увеличению. Средняя летальность в европейском регионе в 2011 г. составила 22 на 100 тыс. населения, а среди мужчин в возрасте 50–69 лет смертность достигла 69 на 100 тыс. населения в год [7].

### Цель работы

Охарактеризовать и проанализировать современные подходы к хирургическому лечению портальной гипертензии, предложить перспективное направление в решении данной проблемы.

### Стратегия лечебных мероприятий

Самым клинически значимым для хирургов осложнением портальной гипертензии является варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка с кровотечением или угрозой кровотечения из них, что требует активного (чаще всего хирургического) лечения, так как каждый рецидив кровотечения, вместе с непосредственной угрозой жизни пациенту, приводит к значительному ухудшению функции печени, нередко к развитию печеночной недостаточности, энцефалопатии и асциты [3, 4, 12, 17].

В современной практике существуют **3 принципиальных подхода** к лечению и профилактике кровотечений из ВРВ пищевода и желудка [5, 13, 15].

*Первый подход* предполагает декомпрессию портальной системы путем портокавального шунтирования (ПКШ). Для этого используют различные виды сосудистых портокавальных анастомозов, включая трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (*TIPS — transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

*Второй подход* заключается в разобщении портокавальных анастомозов в зоне пищевода и желудка с помощью различных хирургических операций: деваскуляризация пищевода и желудка, транссекция пищевода, прошивание и перевязка вен в кардиоэзофагальной области, резекция пищевода и желудка, а также современные «малоинвазивные» вмешательства (эндоскопическое склерозирование или лигирование ВРВ, эндоваскулярная эмболизация левой желудочной вены и коротких вен желудка).

*Третий* состоит в консервативном снижении портального давления с помощью лекарственных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты). При этом сохраняется высокий градиент давления между портальной и кавальной системой [16].

Указанные выше методы лечения носят паллиативный симптоматический характер: направлены не на лечение основного заболевания, а на ликвидацию одного из основных осложнений портальной гипертензии — кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. Единственный радикальный метод хирургического

лечения ПГ у пациентов с терминальной стадией цирроза печени — трансплантация. [2]

#### **Показания к хирургическому лечению**

Основным показанием к хирургическому вмешательству при ПГ является *кровотечение из ВРВ пищевода и желудка* как главная причина летального исхода. Профилактическое хирургическое лечение показано только при явной угрозе кровотечения, то есть при ВРВ пищевода и желудка II–III степени с наличием «красных знаков» и эзофагита. При I и II степени без нарушений трофики слизистой оболочки оперативное лечение не выполняют, проводят медикаментозную терапию с ежегодным эндоскопическим контролем.

При *внепеченочной ПГ* показания к профилактическому хирургическому лечению могут быть более широкими, так как успешное портокавальное шунтирование приводит этих пациентов к выздоровлению.

*Диуретико-резистентный асцит* при портальной гипертензии также является показанием к хирургическому лечению, так как качество жизни этих пациентов крайне низкое, а дальнейшее консервативное лечение бесперспективно. Поскольку стойкий асцит, как правило, является признаком декомпенсации цирроза печени, риск выполнения серьезных операций велик. Поэтому преимущество отдают паллиативным хирургическим вмешательствам. Решается вопрос о возможности трансплантации печени.

Отбор пациентов с ПГ для выполнения различных хирургических вмешательств — очень ответственный момент. Выбор операции и прогнозирование результатов хирургического лечения для таких пациентов тесно связаны с точной объективизацией тяжести поражения печени, оценкой резервных возможностей печени и организма в целом. Наиболее практичной и удобной считается прогностическая система тестов Чайлда-Пью. Большинство исследователей считают возможным и целесообразным применение хирургического метода лечения ПГ у пациентов функциональных классов А и В. При декомпенсированном циррозе печени (класс С) риск операции крайне высок, и при возникновении кровотечений из ВРВ преимущество отдают малоинвазивным или консервативным методам лечения [11].

#### **МЕТОДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

##### ***Портокавальное шунтирование (ПКШ) при внутripеченочной ПГ***

За более чем столетнюю историю лечения этой патологии предложено множество различных видов портокавальных анастомозов (ПКА), которые разделяются на три основных типа: *тотальные, селективные и парциальные*.

***Тотальное шунтирование*** выполняется с помощью сосудистых анастомозов крупного диаметра между нижней полостью и воротной веной или ее ветвями (селезеночной или верхней

брыжеечной веной). При этом достигается максимальная декомпрессия всей портальной системы и ликвидацией портальной гипертензии и угрозы кровотечения из ВРВ. Однако существенные недостатки прямых тотальных ПКА препятствуют их широкому клиническому применению. При этих анастомозах прекращается антеградный кровоток по воротной вене, а в некоторых случаях, помимо шунтирования портальной крови, возможен ретроградный кровоток из печени через воротную вену в анастомоз и тем самым шунтирование не только венозной, но и артериальной составляющей общего печеночного кровотока. В раннем послеоперационном периоде высока вероятность развития острой печеночной недостаточности и энцефалопатии, которые приводят к летальному исходу в 25 % случаев. В отдаленном периоде 30 % пациентов умирают в течение первых 2 лет от прогрессирующей печеночной недостаточности, а у половины пациентов развивается тяжелая степень хронической энцефалопатии, приводящая к инвалидности.

В связи с указанными обстоятельствами в последние годы наибольшее распространение получило селективное и парциальное ПКШ.

***Селективное ПКШ*** подразумевает избирательную декомпрессию селезеночного и гастроэзофагального бассейнов путем наложения дистального спленоренального и гастрокавального анастомозов. Несмотря на техническую сложность *дистальный спленоренальный анастомоз* (операция Уоррена) широко распространен в мире благодаря высокой эффективности в отношении профилактики кровотечений из ВРВ, а также в связи с сохранением редуцированного воротного кровотока по брыжеечным венам, что позволяет в раннем послеоперационном периоде снизить вероятность развития острой печеночной недостаточности и энцефалопатии [20]. Одной из основных причин послеоперационной летальности является травматический панкреатит при мобилизации селезеночной вены, приводящий к тромбозу анастомоза и рецидиву кровотечения из варикозных вен. У большинства пациентов в отдаленном периоде сообщение между портальным и гастролиенальным бассейном восстанавливается, что приводит сначала к замедлению, а затем к прекращению воротного кровотока печени. По-видимому, при медленной редукции воротного кровотока происходит постепенная относительная адаптация печени к новым условиям кровообращения.

***Гастрокавальный анастомоз*** является селективным и парциальным. Воротный кровоток сохраняется как в ближайшем, так и в отдаленном периоде. Однако операция не получила широкого распространения в связи с частым отсутствием желудочных вен достаточного диаметра для создания адекватного анастомоза.

**Парциальное ПКШ** осуществляется путем наложения анастомозов «бок в бок» и «Н»-типа малого диаметра (8–10 мм) с любым сосудом портальной системы, кроме воротной вены. При этом решается важная дилемма: с одной стороны, обеспечивается достаточная декомпрессия портальной системы с регрессией ВРВ, а с другой — сохраняются редуцированный воротный кровоток для поддержания функционирования печени.

#### **ПКШ при внепеченочной ПГ**

Целесообразность ПКШ у пациентов с внепеченочной ПГ при технической возможности выполнения в настоящее время общепризнанна. При этом развитие гепатопортальной энцефалопатии у этой категории пациентов не наблюдается. Такая операция практически всегда приводит к полному выздоровлению, как правило, молодых и трудоспособных людей. Предложено более 30 видов ПКА, преимущество отдают анастомозам «бок в бок» и «Н»-типа с размерами сосудистых соустьев и трансплантатов, превышающих размеры портального сосуда. Таким образом, достигается адекватная декомпрессия центрального и периферического концов анастомозируемого сосуда. Достаточно эффективным и наиболее часто выполняемым видом анастомоза является *мезентерикокавальный анастомоз* «Н»-типа с использованием ауто- или аллотрансплантата.

**Послеоперационная летальность** при внепеченочной ПГ составляет 0,5–2,0 %, у больных циррозом печени класса А — 3–8 %, класса В — 12–15 %. Пятилетняя выживаемость у больных с внепеченочной ПГ составляет 90–95 %, у больных циррозом печени класса А — 60–70 %, класса В — 30–40 %.

**Портокавальное шунтирование при болезни Киари** возможно только при отсутствии сужения нижней полой вены и нормальном давлении в ней. Шунтирующая операция способствует уменьшению отека печени, улучшению микроциркуляции и уменьшению асцита. Однако в острой стадии болезни в связи с тяжестью состояния больных шунтирование малоперспективно, а до хронической стадии они доживают редко.

#### **Операции на пищеводе и желудке при ПГ**

В связи с сложностью выполнения ПКШ и развитием осложнений актуальными остаются альтернативные способы профилактики и лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка. К ним можно отнести *нешунтирующие вмешательства*, из которых наибольшее распространение получили:

- *прошивание вен пищевода и желудка* путем гастро- или эзофагогастротомии из абдоминальной трансторакального и торако-абдоминального доступов;
- *деваскуляризация пищевода и желудка*, направленная на уменьшение притока портальной крови к желудку и пищеводу;

- *операции по разобщению систем воротной и верхней полой вен*: транссекция пищевода и желудка, иногда в сочетании с деваскуляризацией проксимального отдела желудка и нижнего отдела пищевода, со спленэктомией и пилоропластикой (операция Сугиура);

- *пищеводно-желудочные резекции*.

**Прошивание ВРВ пищевода** отдельными узловыми или непрерывными кетгутовыми швами было предложено в 1949–1950 гг. в качестве неотложного вмешательства при кровотечении — «операция Берема-Крайля». При этом, на варикозных венах желудка никаких вмешательств не производили. Однако кровотечения повторялись как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде из-за разрыва венозных узлов в кардиальном отделе желудка. Кроме того, часто развивались несостоятельность швов пищевода с последующим развитием медиастинита и эмпиемы плевры, а также декомпенсация функции печени, приводившие к летальному исходу в 30–70 % случаев. М. Д. Пациора в 1967 г. предложила производить гастротомию из абдоминального доступа в проксимальном отделе желудка в косоперечном направлении с прошиванием отдельными лигатурами всех расширенных складок слизистой оболочки в кардиальном отделе желудка, затем, потягивая за лигатуры, максимально высоко прошивать вены пищевода [9]. И в настоящее время до сих пор гастротомию с прошиванием ВРВ пищевода и желудка по методу М. Д. Пациоры применяют хирурги в России и ряде стран СНГ, особенно в экстренной ситуации. При этом отмечена низкая послеоперационная летальность, малая травматичность операции и продолжительная ремиссия в отношении рецидивов кровотечений.

**Уменьшение притока портальной крови к желудку и пищеводу (деваскуляризация).** В 1967 г. египетский хирург М. А. Хассаб для лечения и профилактики гастроэзофагальных кровотечений при ПГ предложил выполнять обширную деваскуляризацию желудка и нижнего отдела пищевода, включая наддиафрагмальные вены, в сочетании со спленэктомией. В настоящее время деваскуляризацию пищевода и желудка выполняют изолированно, то есть без спленэктомии, или в сочетании с транссекцией пищевода.

**Операции по разобщению систем воротной и верхней полой вен.** В 1949 г. Таннер предложил производить транссекцию желудка, то есть пересечение желудка на 5 см ниже кардии с последующим сшиванием. Однако анализ отдаленных результатов показал неэффективность операции в связи с рецидивами кровотечений вследствие реваскуляризации в зоне транссекции.

В настоящее время ограниченно выполняется *аппаратная транссекция* (с помощью

ЕЕА-stapler) с деваскуляризацией верхнего отдела желудка лапароскопическим доступом. Аппаратная изолированная транссекция пищевода «оставляет без внимания» вены желудка, а, следовательно, риск возникновения кровотечений из них сохраняется.

В 1973 г. Сугиура и Футагава разработали комбинированную операцию через торако-абдоминальный доступ, включающую транссекцию пищевода, спленэктомию, деваскуляризацию абдоминального отдела пищевода и кардии желудка, селективную проксимальную ваготомию и пилоропластику. Выполнение такого обширного вмешательства в экстренном порядке при кровотечении и в плановом порядке сопряжено с высоким риском развития осложнений и летального исхода.

**Пищеводно-желудочные резекции.** В качестве «последней, резервной» операции у пациентов, ранее многократно оперированных по поводу рецидивов кровотечений из пищевода и желудка, применялась частичная эзофагогастрэктомия в различных модификациях, в том числе с интерпозицией сегмента толстой или тонкой кишки. Однако отдаленные результаты этих операций оказались малоутешительными. У большинства больных в отдаленном периоде развивалась тяжелая агастральная астенция, отмечены рецидивы кровотечений из эрозий культи желудка. В настоящее время данные операции производят в исключительных случаях.

**Спленэктомия** как самостоятельная операция выполняется крайне редко по строгим показаниям: геморрагический синдром, гемолиз, инфантилизм, невозможность выполнить ПКШ без удаления селезенки или прошить ВРВ желудка и пищевода, при перисплените с болевым синдромом, а также по гематологическим показаниям у больных с заболеванием системы крови. Эту операцию считают операцией выбора только у больных с сегментарной портальной гипертензией при окклюзии селезеночной вены; после операции ВРВ желудка полностью исчезают.

#### **Хирургическое лечение резистентного асцита**

Резистентный асцит у пациентов с циррозом печени и ПГ в настоящее время рассматривается как одно из показаний к трансплантации печени. Все другие операции являются паллиативными, могут лишь на короткий период времени улучшить качество жизни у некоторых пациентов [18].

**Лимфовенозный анастомоз** между шейным отделом грудного лимфатического протока и внутренней яремной веной, получивший широкое распространение в 70–80-е гг. XX в., в настоящее время применяется редко. Он эффективен лишь у некоторых больных с активной стадией цирроза печени и при синдроме Бадда-Киари.

**Эндоваскулярные вмешательства**, которые направлены на редукцию артериального кровотока печени и селезенки, также не получили широкого распространения в связи с низкой эффективностью и высокой вероятностью развития инфаркта этих паренхиматозных органов.

Наибольшее распространение среди паллиативных хирургических вмешательств получило **перитонеовенозное шунтирование** с помощью клапана Левина (Денвера). Операция положительно влияет на увеличение диуреза и уменьшение асцита, значительно улучшается самочувствие. Однако шунт функционирует менее 1 года, затем наступает тромбоз клапана, в связи с чем необходима его замена или удаление.

#### **Эндоваскулярные вмешательства при ПГ**

Возникающие осложнения после наложения травматичных прямых портокавальных анастомозов привели к разработке эндоваскулярных технологий при ПГ. Одной из первых была предложенная в 1974 г А. Лундерквистом и Дж. Вангом *чрескожная чреспеченочная облитерация внеорганных вен желудка*. Происходит разобщение портокавального перетока крови путем эмболизации левой желудочной и коротких вен желудка с помощью металлических спиралей или других эмболизирующих материалов. Данное вмешательство выполнимо только у больных с циррозом печени при проходимой воротной вене и эффективно при рецидивах кровотечений из вен желудка. Его можно повторять через 6 мес. в случае реканализации тромбированных вен. Опасным осложнением может явиться распространяющийся тромбоз воротной вены и рецидивирующие кровотечения из ВРВ пищевода и желудка.

В 1969 г. Дж. Рошем был разработан метод **трансюгулярного (чрезъяремного) интрапеченочного портосистемного шунтирования (TIPS — Transjugular intrahepatic portosystemic shunt)**. Путем пункции яремной вены проводят проводник в печеночные вены и с помощью специальных сосудистых эндопротезов формируют внутрипеченочный шунт между крупными печеночными венами и ветвями воротной вены. В результате этой операции существенно снижается портальное давление с сохранением гепатопетального кровотока. TIPS показана при безуспешности консервативного и эндоскопического лечения кровотечений из ВРВ пищевода и желудка, а также в качестве «моста» перед трансплантацией печени. Однако возможны стенозирование и тромбоз шунта с рецидивом кровотечения, что требует повторной установки стента [19, 21].

#### **Эндоскопические вмешательства при ПГ**

К настоящему времени разработаны методы эндоскопического гемостаза при кровотечении из ВРВ у пациентов с циррозом печени

и с внепеченочным ПГ, а также для профилактики кровотечения при наличии высокого риска геморрагии. Самые распространенные методы эндоскопического лечения ВРВ пищевода и желудка: *эндоскопическая склеротерапия, эндоскопическое лигирование и облитерация варикозных вен клеевыми композициями.*

**Эндоскопическое склерозирование вен пищевода** производится путем введения в просвет вены или паравазально склерозанта через эндоскоп.

Для **интравазальной склеротерапии** чаще всего используют тетрадецил-сульфат натрия. Последующая временная компрессия вен обеспечивает образование тромба в результате отека эндотелия сосуда. Однако возможно развитие осложнений: гнойного тромбоза, перфорации пищевода, эрозивно-некротических изменений слизистой оболочки пищевода при подслизистом попадании склерозанта.

При **паравазальной склеротерапии** варикозных вен пищевода применяется 0,5–1,0 % этоксисклерол. Процедуры можно повторять через 5, 30 дней и 3 мес. Лечение продолжают до достижения положительного результата (4–5 сеансов в год).

Однако зачастую склерозирование ВРВ пищевода оказывается малоэффективным. В последние годы в качестве альтернативы склерозантам применяют цианокрилатные тканевые клеевые композиции. В крови цианокрилат в течение 20 секунд полимеризуется, вызывая облитерацию сосуда и гемостаз. Через несколько недель клеевая пробка отторгается в просвет желудка. Однако быстрая полимеризация клея может произойти еще в инжекторе, что ограничивает применение данного метода. Кроме того, стоимость клеевых субстанций еще достаточно высока.

Самым перспективным и эффективным методом устранения ВРВ пищевода и желудка является **эндоскопическое лигирование** с помощью специальных латексных колец или нейлоновых петель. За один сеанс может быть наложено 6–10 лигатур. Через 3–7 суток лигированные узлы некротизируются, уменьшаются в размерах, покрываются фибрином; в последующем начинается отторжение некротических тканей с лигатурами и образование часто обширных (до 1,5 см) поверхностных язв, которые заживают в течение 2 недель, оставляя звездчатые рубцы без стенозирования просвета пищевода. Через 2 месяца подслизистый слой замещается, а мышечный остается интактным.

После эндоскопического лигирования также могут наблюдаться рецидивы кровотечений в результате соскальзывания лигатуры либо из язвенных дефектов после отторжения некротизированных венозных узлов.

**Трансплантация печени** является единственным радикальным методом лечения пациен-

тов с терминальными стадиями заболеваний печени. Ее проведение является показателем уровня оказания специализированной медицинской помощи в стране. Потребность в трансплантации печени в Беларуси — не менее 100 операций в год.

**Показания к трансплантации печени:**

- острая (фульминантная) печеночная недостаточность;
- циррозы печени, синдром Бадда-Киари;
- врожденные метаболические заболевания печени (б-нь Вильсона и т. п.);
- врожденные атрезии желчных протоков;
- доброкачественные и злокачественные опухоли;
- прочие заболевания (кистозный фиброз, неонатальный гепатит, врожденный фиброз печени, семейный холестаза, травма печени, поликистоз печени и др.).

**Абсолютными противопоказаниями** к трансплантации печени являются *общие* факторы (тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы, тяжелые заболевания легких, легочная гипертензия, другие декомпенсированные сопутствующие заболевания) и *специфические* состояния (активный алкоголизм, внепеченочное злокачественное заболевание, ВИЧ-инфекция, внепеченочный сепсис, активная репликация вируса гепатита В при отсутствии репликации вируса гепатита В в трансплантате, непонимание больным характера операции, и необходимости пожизненного приема иммуносупрессоров и наблюдения).

**Относительные противопоказания к трансплантации печени:** *общие* (возраст > 70 лет, сопутствующие заболевания, поддающиеся медикаментозной или оперативной коррекции) и *специфические* (отсутствие психологической поддержки больного со стороны его близких родственников, тромбоз воротной вены, билиарная инфекция).

Однако сохраняются проблемы по вопросам подготовки маргинальных печеночных трансплантатов, трансплантация печени при вирус-ассоциированных циррозах печени и при злокачественных новообразованиях. Сохраняется актуальность проблема летальности пациентов, находившихся в листе ожидания.

**Путем решения** последней проблемы может стать создание «моста» перед трансплантацией путем разработки инновационных методов **с использованием клеточных биотехнологий** для поддержания функционирования печени, а может быть, и частичной реконструкции паренхимы печени.

В последние годы учеными во всем мире ведутся исследования в области применения стволовых клеток для регенерации органов и тканей, утративших свою функцию. В том числе внимание исследователей приковано к проблеме цирроза печени и возможности клеточных трансплантаций для его лечения.

Для решения данной проблемы, являющейся приоритетной в Республике Беларусь, в рамках Государственной программы научных исследований нами проводится разработка новых технологий для оптимизации репаративных процессов в поврежденной печени. В условиях эксперимента на моделях цирроза печени у лабораторных животных обосновывается эффективность и безопасность разработанных методик применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для лечения данной патологии.

Результаты проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о возможности выделения, культивирования и дифференцировки в гепатоцитарном направлении МСК взрослого организма. Предварительные данные также указывают на безопасность введения МСК и положительный эффект трансплантации, направленный на регрессию фиброза печени у экспериментальных животных.

Дальнейшие наши исследования направлены на отслеживание введенных МСК в организме реципиента, оптимизацию способа трансплантации МСК, исследование регенераторных процессов в печени и оценку ее функциональной полноценности, а также на изменения гемодинамики в портальной системе.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Гарбузенко, Д. В.* Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 23–29.
2. *Готье, С. В.* Трансплантация печени: современное состояние проблемы / С. В. Готье // Альманах ин-та хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 9–17.
3. *Ерамышанцев, А. К.* Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка / А. К. Ерамышанцев // Ан. хир. гепатол. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 8–16.
4. *Ивашкин, В. Т.* Лечение осложнений цирроза печени: метод. рекомендации для врачей / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Е. А. Федосина. — М.: Литтерра, 2011. — 59 с.
5. *Кулеша, В. Ф.* Портальная гипертензия: учеб. пособие / В. Ф. Кулеша. — Благовещенск: Амурск. гос. мед. академия. — 2011. — 60 с.
6. *Мансуров, Х. Х.* Портальная гипертензия и заболевания сосудов печени / Х. Х. Мансуров. — Душанбе, 2005. — 135 с.
7. *Мировая статистика здравоохранения 2012 г.* / интернет-ресурс: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/ru/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/ru/index.html); <http://apps.who.int/gho/data/view.main.RCODREG6EURV?lang=en>.
8. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени / Г. К. Мирджов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 5. — С. 27–32.
9. *Пацiora, М. Д.* Хирургия портальной гипертензии / М. Д. Пацiora. — Ташкент: Медицина, 1984. — 319 с.
10. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией / А. Г. Шерцингер [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2013. — № 2. — С. 30–34.
11. *Юргель, Л. А.* Выживаемость больных циррозом печени неутонченной этиологии при различных показателях стандартной шкалы тяжести Чайлд-Пью / Л. А. Юргель, В. И. Козловский, М. Л. Доценко // Медицинская панорама. — 2008. — № 9. — С. 57–59.
12. *Bosch J.* Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension / J. Bosch, J. C. Garcia-Pagan // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32 (suppl. 1). — P. 141–156.
13. *Franchis, R.* Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. Franchis // J. Hepatol. — 2010. — Vol. 53. — P. 762–768.
14. *Garcia-Tsao, G.* Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis / G. Garcia-Tsao, J. Bosch // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 823–832.
15. Management of cirrhosis and ascites / P. Gines [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1646–1654.
16. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis / R. J. Groszmann [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353, № 21. — P. 2254–2261.
17. *Laleman, W.* Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice / W. Laleman [et al.] // Liver Int. — 2005. — Vol. 25, № 6. — P. 1079–1090.
18. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club / K. P. Moore [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 238–266.
19. *Rösch, J.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives / J. Rösch, F. S. Keller // World J. Surg. — 2001. — Vol. 25. — P. 337–345.
20. *Warren, W. D.* Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt / W. D. Warren, J. J. Fomom, R. Zeppa // Ann. Surg. — 1969. — Vol. 169. — P. 652.
21. Transjugularintrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update / M. Zheng [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 42. — P. 507–516.

Поступила 24.02.2014

## УДК 616.831-002+616.831.9-002+616-002.5]:616.98:678.82hiv+615.281.8 ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е. В. Корж, Т. В. Тлустова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

**Цель:** оценить влияние АРТ на эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц.

**Материал и методы.** Обследовано 70 ВИЧ-инфицированных больных ТМ, из которых у 16 человек туберкулез, в том числе менингоэнцефалит, развился в течение первых 3 месяцев АРТ (СВИС-ассоциированный ТМ), у 28 пациентов ТМ был диагностирован до начала АРТ, противотуберкулезное лечение было назначено на фоне приема противотуберкулезных препаратов (основная группа), и 26 больных принимали только противотуберкулезные препараты (группа сравнения).

**Результаты.** Отличительными чертами СВИС-ассоциированного ТМ было острое начало и высокий удельный вес генерализованных форм туберкулеза. У больных этой группы регистрировались высокие показатели летальности (81,3 %; 282,6 случаев на 100 пациенто-лет), на которые не влияли ни противотуберкулезная терапия, ни АРТ. В основной группе присоединение АРТ к специфической химиотерапии способствовало снижению показателей госпитальной летальности до 17,9 % или 30,1 на 100 пациенто-лет. При этом развитие туберкулез-ассоциированного СВИС в виде ухудшения течения ТМ, усиления интоксикации, появления све-

жих изменений в легких или развитие туберкулеза других локализаций было зафиксировано в 14 случаях ( $50,0 \pm 9,4\%$ ), однако только в 2 случаях ( $14,3 \pm 9,4\%$ ) это приводило к смерти. В группе сравнения течение ТМ завершилось летальным исходом у  $61,5\%$  пациентов, летальность составила 192,8 на 100 пациенто-лет. Различия по показателям летальности между основной группой и группой сравнения имели статистическую значимость с высокой степенью достоверности,  $p < 0,001$ .

**Заключение.** Присоединение АРТ к антимикобактериальной терапии менингоэнцефалита, который не являлся СВИС-ассоциированным, сопровождалось снижением госпитальной летальности на  $43,6\%$  и в  $6,4$  раза по показателям на 100 пациенто-лет. Симптомы СВИС возникали у ( $50,0 \pm 9,4\%$ ) больных, однако только в ( $14,3 \pm 9,4\%$ ) случаев это приводило к летальному исходу.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингоэнцефалит, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия.

## ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOUS MENINGOENCEPHALITIS IN HIV-POSITIVE PATIENTS

E. V. Korzh, T. V. Tlustova

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Ukraine

**Goal of research:** to assess the effect of ART on the efficacy of treatment for tuberculous meningoencephalitis in HIV-positive patients.

**Material and methods.** We examined 70 HIV-positive patients with tuberculous meningoencephalitis, of them 16 developed tuberculosis, including meningoencephalitis, within the first three months of ART (tuberculosis-associated IRIS) and 28 patients were diagnosed with TM before ART. Antiviral treatment was prescribed after taking antituberculosis drugs (main group) and 26 patients took antituberculous medications only (comparison group).

**Results.** The characteristic features of IRIS-associated TM forms were acute onset and high incidence of generalized tuberculosis. The patients of this group observed high indices of death rate —  $81,3\%$ , 282,6 cases/100 patient-years, which could be affected by neither antituberculosis therapy nor ART. ART included into specific chemotherapy led to decreased in-patient death rate ( $17,9\%$ , 30,1/100 patient-years) in the main group. At the same time, the development of tuberculosis-associated IRIS in the form of worsened TM course, increased intoxication, development of new pulmonary or extrapulmonary tuberculosis were detected in 14 cases ( $50,0 \pm 9,4\%$ ). However, only in 2 ( $14,3 \pm 9,4\%$ ) cases they led to death. In the comparison group,  $61,5\%$  patients died of TM, the death rate made up 192,8/100 patients-years. The differences of the death rates between the main group and the group of comparison had statistical significance with a high level of reliability,  $p < 0,001$ .

**Conclusion.** The inclusion of ART into the antimicrobial therapy of non-IRIS-associated TM was accompanied by decreased indices of the in-patient death rate ( $43,6\%$  and  $6,4$  times decrease/100 patients-years).  $50,0 \pm 9,4$  patients revealed symptoms of tuberculosis-associated IRIS, but only ( $14,3 \pm 9,4\%$ ) cases resulted in death.

**Key words:** tuberculous meningoencephalitis, HIV-infection, antiretroviral therapy.

В настоящее время на основании проведения широких научных исследований, а также в соответствии с действующими в Украине протоколами, больным ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ рекомендуется начинать антиретровирусную терапию (АРТ) вне зависимости от количества CD4, и особенно при их низком содержании ( $< 100$  кл/мкл) после достижения хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1, 2, 3]. Подчеркивается, что приведенные рекомендации касаются, в основном, больных туберкулезом легких, а при туберкулезном менингоэнцефалите (ТМ) выживаемость пациентов улучшается при достижении контроля над оппортунистическими инфекциями перед началом АРТ.

В современной научной литературе приводятся различные мнения об эффективности АРТ влечения ВИЧ-ассоциированного ТМ. В работах [4, 5] сообщается, что присоединение АРТ к схеме противотуберкулезного лечения ТМ повышает летальность из-за частых побочных эффектов и обострения болезни в ре-

зультате развития синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Имеются сообщения, что ТМ у ВИЧ-инфицированных имеет такой плохой прогноз, что практически все усилия, в том числе и АРТ не имеют успеха [6]. В других работах сообщается, что наблюдение за больными ВИЧ-ассоциированным ТМ в течение 12 месяцев показало, что раннее, до 2 месяцев начало АРТ не влияло на эффективность лечения, однако и не способствовало повышению летальности [7]. В группе лиц, которым АРТ была начата до окончания интенсивной фазы, наблюдались более тяжелые побочные эффекты на препараты, из чего был сделан вывод о целесообразности отсрочки АРТ до окончания противотуберкулезной химиотерапии.

В отличие от указанных выводов в исследованиях [8] сообщается, что кроме специфической полихимиотерапии, проводимой больным ВИЧ-ассоциированным ТМ, АРТ выдвигается на первое место и значительно повышает выживаемость пациентов. Такого же мнения придерживаются и авторы [9, 10], которые

считают, что раннее назначение АРТ, потенцирование антимикобактериального эффекта противотуберкулезными препаратами второго ряда и назначение кортикостероидов существенно повышает эффективность лечения.

В качестве одного из аргументов против раннего назначения АРТ больным ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ приводится угроза развития СВИС, в том числе СВИС-ассоциированного ТМ [11]. Течение такого менингита сопровождается высоким содержанием нейтрофилов в ликворе, положительной культурой МБТ и крайне неблагоприятным прогнозом с наступлением летального исхода у 75 % пациентов. В других исследованиях среди всех случаев СВИС, зарегистрированных у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в первые 3 месяца АРТ, СВИС-ассоциированный ТМ составлял 12 %, при этом 6-месячное наблюдение показало, что из этих больных умерли только 13 %. [7]. Таким образом, результаты изучения эффективности АРТ в комплексном лечении ТМ у ВИЧ-инфицированных пациентов имеют противоречивый характер и требуют дальнейшего уточнения.

#### **Цель исследования**

Оценить влияние АРТ на эффективность лечения туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных лиц.

#### **Материалы и методы**

Был проведен анализ результатов обследования 70 ВИЧ-инфицированных больных ТМ, которых распределяли на группы: 16 человек ( $36,4 \pm 7,3$  %), у которых ТМ развился вследствие СВИС после начала АРТ (СВИС-ассоциированный ТМ), 28 пациентов, у которых симптомы поражения нервной системы были первыми проявлениями туберкулеза или возникли на фоне лечения туберкулеза других локализаций (основная группа), и 26 ВИЧ-инфицированных больных ТМ, которые получали только противотуберкулезные препараты (группа сравнения). Как СВИС-ассоциированный расценивали впервые возникший ТМ, если его симптомы появлялись в течение первых 3 месяцев после начала АРТ [7]. Такие больные не прерывали лечение и продолжали принимать противовирусные препараты. Пациенты группы сравнения находились в отделении не менее 30 к/дней, в исследование не включали больных в крайне тяжелом состоянии, которые умирали в первые недели пребывания в стационаре.

Всем пациентам определяли содержание CD4-лимфоцитов, выполняли спинномозговые пункции, проводили микробиологическое и клинико-лабораторное обследование, назначали противотуберкулезное лечение в интенсивную фазу (изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол, стрептомицин). При установлении химиорезистентного туберкулеза в схему лечения включали противотуберкулезные препараты второго ряда.

АРТ назначали при условии положительной клинической динамики, уменьшения симптомов интоксикации, отсутствия тяжелой анемии (гемоглобин ниже 100 г/л), клинико-лабораторных признаков печеночной и почечной недостаточности, удовлетворительной переносимости ПТП. Вопрос об АРТ не поднимался при нарушении сознания, расстройствах глотания, наличии тяжелых функциональных расстройств, низкой приверженности к лечению. Использовали стандартную схему АРТ для наивных пациентов, которая включала 2 нуклеотидных/нуклеозидных и 1 ненуклеотидный ингибиторы обратной транскриптазы. Регистрировали частоту развития СВИС в виде ухудшения течения ТМ, усиления интоксикации, появления свежих изменений в легких или развития туберкулеза других локализаций. СВИС констатировали при исключении других причин, которые могли привести к прогрессированию туберкулезного процесса: непереносимость ПТП, уклонение от их приема, мультирезистентность или наличие риска мультирезистентного туберкулеза [1].

Статистический анализ проводили с использованием пакета «MedStat» (лицензионная копия № MS 000029) [12]. В случае нормального закона распределения наличие различий средних значений между группами оценивали по критерию Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы, достоверность различий оценивали с применением непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении качественных признаков использовали точный метод Фишера. Проводили расчет госпитальной летальности с вычислением процентов и случаев на 100 пациенто-лет [13].

#### **Результаты и обсуждение**

Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и полу, по большинству приведенных показателей статистически достоверных различий не определялось (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика туберкулезного процесса в обследованных группах ВИЧ-инфицированных больных ТМ

Показатели	СВИС-ассоциированный ТМ	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	$32,2 \pm 2,0$	$35,9 \pm 3,1$	$36,9 \pm 3,3$
Мужчин, случаи — (M ± m), %	11 — (68,8 ± 11,6)	20 — (71,4 ± 8,5)	17 — (65,4 ± 9,3)
Туберкулез легких, случаи — (M ± m), %	15,0 — (93,8 ± 6,1)	27 — (96,4 ± 3,5)	26,0–100,0

Окончание таблицы 1

Показатели	СВИС-ассоциированный ТМ	Основная группа	Группа сравнения
Диссеминация в легких, случаи — (M ± m), %	9 — (56,3 ± 12,4)	20 — (71,4 ± 8,5)	19 — (73,1 ± 8,7)
Деструкции в легких, случаи — (M ± m), %	7 — (43,8 ± 12,4)	4 — (14,3 ± 6,6)	7 — (26,9 ± 8,7)
Бактериовыделители по мазку и (или) культуре, случаи — (M ± m), %	7 — (43,7 ± 12,4)	9 — (32,1 ± 8,8)	11 — (42,3 ± 9,7)
МРТБ, случаи — (M ± m), %	0	4 — (14,3 ± 6,6)	2 — (7,7 ± 5,2)
Генерализованный туберкулез, случаи — (M ± m), %	13 — (81,3 ± 9,8)	10 — (35,7 ± 9,1)	12 — (46,2 ± 9,8)
Медиана длительности симптомов до госпитализации, дней	5,0	14,0	10,5
Медиана содержания CD4-лимфоцитов, кл/мкл	36,0	40,0	46,5

Во всех группах практически всегда имел место сопутствующий туберкулез легких, деструкции легочной ткани и бактериовыделение определялись менее, чем у половины больных. Отличительными чертами СВИС-ассоциированного ТМ было острое начало с коротким периодом предвестников и высокий удельный вес больных с клинико-рентгенологическими признаками генерализации туберкулезного процесса. Не было зафиксировано статистически значимых различий по основным клинико-лабораторным и микробиологическим показателям между группой пациентов с ТМ, не связанным со СВИС, и соответствующей группой сравнения. В основной группе несколько реже определялись деструкции в легких и чаще регистрировался МРТБ.

СВИС-ассоциированный ТМ имел злокачественное, быстро прогрессирующее течение, в результате чего во время стационарного периода лечения умерло 13 человек из 16, что составило (81,3 ± 9,8 %) или 282,6 случаев на 100 пациенто-лет. Эта особенность была замечена ранее в работах [14], где сообщалось, что СВИС-ассоциированный туберкулез нервной системы отличается неблагоприятным течением и сопровождается высокой смертностью больных.

В наших исследованиях у 8 из 16 больных со СВИС-ассоциированным ТМ туберкулез (в том числе менингоэнцефалит), развился после назначения АРТ по месту жительства. Медиана содержания в крови CD4-лимфоцитов до начала противовирусного лечения составляла 49,0 кл/мкл, их количество у всех пациентов не превышало 107 кл/мкл. Срок от начала АРТ до развития клинических проявлений туберкулеза колебался в пределах от 18 до 78 дней, медиана — 48,0 дней. Туберкулез у этих больных в 7 случаях (87,5 ± 11,7 %) имел генерализованный характер, и только в 1 случае развился изолированный ТМ. При госпитализации в специализированное отделение всем больным было начато противотуберкулезное лечение по 1-й категории, АРТ не прерывалась ни в одном слу-

чае. Несмотря на интенсивную терапию, у 7 человек наступила смерть, летальность с учетом периода наблюдения составила 500/100 пациенто-лет. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном обследовании ВИЧ-инфицированных лиц на наличие активного туберкулеза перед началом АРТ, особенно на фоне глубокой иммуносупрессии, когда вероятность скрыто протекающего туберкулезного процесса очень высока.

У остальных 8 человек из группы СВИС-ассоциированного ТМ поражение нервной системы развилось на фоне адекватной полихимиотерапии туберкулеза других локализаций (в основном, легких). После определенного периода антимикобактериального лечения пациентам была начата АРТ, что и стало причиной возникновения СВИС-ассоциированного ТМ. Перед началом АРТ больные получили от 14 до 120 доз ПТП, медиана — 36,5 доз, симптомы менингоэнцефалита появлялись через 5–55 дней АРТ, медиана — 14,5 дней. Смерть наступила у 6 человек (75,0 ± 15,3 %), летальность с учетом срока наблюдения после развития ТМ равнялась 223,1 на 100 пациенто-лет.

При анализе показателей в группах больных, у которых ТМ не являлся результатом СВИС, было установлено, что АРТ существенно снижала летальность в основной группе, в которой умерли 5 человек из 28 (17,9 ± 7,2 %). Среди причин смерти был МРТБ (2 случая), обострение ТМ вследствие СВИС (2 случая) и в 1 случае произошло прогрессирование туберкулеза, возможно, из-за наличия химиорезистентности, однако культуральное исследование имело негативные результаты. Летальность с учетом периода наблюдения равнялась 30,1 на 100 пациенто-лет. Развитие воспалительного СВИС в виде ухудшения течения ТМ, усиления интоксикации, появления свежих изменений в легких или развития туберкулеза других локализаций было зафиксировано у 14 человек (50,0 ± 9,4 %), однако только в 2 случаях (14,3 ± 9,4 %) это привело к смерти. У всех больных со СВИС

количество CD4-лимфоцитов до начала АРТ не превышало 160 кл/мкл, у 26 человек ( $70,3 \pm 7,5\%$ ) их уровень был ниже 50 кл/мкл.

В группе сравнения умерли 16 человек ( $61,5 \pm 9,5\%$ ), в том числе 2 пациента с МРТБ. Госпитальная летальность с учетом продолжительности наблюдения равнялась 192,8 на 100 пациенто-лет. Различия по показателям летальности между группами имели статистическую значимость с высокой степенью достоверности,  $p < 0,001$ .

Таким образом, при условии, что ТМ не являлся СВИС-ассоциированным, присоединение АРТ к комплексному лечению туберкулеза приводило к достоверному снижению показателей госпитальной летальности. При этом даже развитие СВИС не сопровождалось существенным ухудшением прогноза, а его проявления были успешно купированы активацией лечебных мероприятий. Очевидно, что существующие различия в оценке эффективности АРТ в лечении ТМ у ВИЧ-инфицированных лиц обусловлены включением в исследования больных со СВИС-ассоциированным туберкулезом нервной системы, который отличается неблагоприятным прогнозом, несмотря на все проводимые лечебные мероприятия.

#### Выводы

1. Течение СВИС-ассоциированного ТМ характеризуется развитием острых генерализованных форм туберкулеза, прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, при этом на летальность не влияли ни противотуберкулезное лечение, ни АРТ.

2. Назначение АРТ больным ТМ, который не был результатом СВИС, приводило к снижению госпитальной летальности на 43,6 % и в 6,4 раза по показателям на 100 пациенто-лет.

3. После начала АРТ развитие СВИС в виде обострения ТМ, усиления интоксикации, появления свежих изменений в легких, развития туберкулеза других локализаций возникало у ( $50,0 \pm 9,4\%$ ) больных, однако только в ( $14,3 \pm 9,4\%$ ) случаев это приводило к летальному исходу.

4. Угроза развития туберкулез-ассоциированного СВИС в наибольшей степени определялась количеством CD4-лимфоцитов до начала АРТ, которое в 100 % таких случаев было ниже 160 кл/мкл, а у 70,3 % пациентов не превышало 50 кл/мкл.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз : затв. М-вом охорони здоров'я України від 21.12.2012, № 1091. — Київ, 2012. — 166 с.
2. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis / F. X. Blanc [et al.] / *Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, Is. 16. — P. 1471–1481.
3. NIH-Funded Study Finds Early HAART during TB Treatment Boosts Survival Rate in People Co-Infected with HIV and TB [internet resource] // <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2010/Pages/camelia.aspx>, July 22, 2010.
4. Marx, G. E. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview [internet-recourse] / G. E. Marx, E. D. Chan // *Tuberc Res Treat.*: doi: 10.1155/2011/798764. — 2011.
5. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis / E. L. George [et al.] / *Neurology India.* — 2012. — Vol 60, Is. 1. — P. 18–22.
6. Lawn, S. D. Poor Prognosis of HIV-Associated Tuberculous Meningitis Regardless of the Timing of Antiretroviral Therapy / S. D. Lawn, R. Wood // *Clinical Infectious Diseases.* — 2011. — Vol. 52, Is. 11. — P. 1384–1387.
7. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation / U. Agarwal [et al.] // *AIDS Res. Ther.* — 2012. — Vol. 9 (1). — P. 17.
8. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis / M. E. Török [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52 (11). — P. 1376–1385.
9. Vinnard, C. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals / C. Vinnard, R. R. Macgregor // *Current Opinion in HIV and AIDS.* — 2009. — Vol. 6, Is. 3. — P. 139–145.
10. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial / R. Ruslami [et al.] // *Lancet Inf. Dis.* — 2013. — Vol. 13, Is. 1. — P. 27–35.
11. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series / D. J. Pepper [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2009. — Vol. 48(11). — P. 96–107.
12. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях [и др.]. — Донецк: Е. К. Папакица, 2006. — 214 с.
13. Расчет летальности в пересчете на число пациенто-лет наблюдения [интернет-ресурс] // <http://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/53805>. — 2013 г.
14. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome / S. Marais [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2013. — Vol. 56, Is. 3. — P. 450–460.

Поступила 07.02.2014

УДК 616.127-005.8.-036.82

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Д. П. Саливончик, О. А. Иванцов, Е. А. Якушина, Е. Л. Краснопева, Ю. И. Тимофеев

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны

Проведено открытое исследование эффективности физической реабилитации у 342 пациентов, находящихся в подострой стадии инфаркта миокарда (ИМ). В зависимости от проведения реваскуляризации миокарда пациенты были разделены на 2 группы: с реваскуляризацией и без нее. У нереваскуляризированных пациентов прирост в сильную группу оказался сопоставимым с показателями реабилитации в группе с проведенным ранее стентированием и шунтированием в остром периоде ИМ (23,6 % против 24,1 % ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о выраженном потенциале физической реабилитации в подострой стадии заболевания.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, подострая стадия, физическая реабилитация, реваскуляризация.

## EFFICIENCY OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

D. P. Salivonchyk, O. A. Ivantsov, E. A. Yakushina, E. L. Krasnopeyeva, Y. I. Timofeyev

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Great Patriotic War Veterans Hospital

An open study was carried out to assess the efficiency of physical rehabilitation in 342 patients in the subacute stage of myocardial infarction (MI). Depending on myocardial revascularization, the patients were divided into two groups: those with and without revascularization. The non-vascularized patients had an increase in the strong group comparable with the rehabilitation values in the group which had undergone stenting and bypass surgery in acute myocardial infarction before (23,6 % vs. 24,1 % ( $p > 0,05$ ), which is indicative of the expressed potential of physical rehabilitation during the subacute stage.

**Key words:** myocardial infarction, subacute stage, physical rehabilitation, revascularization.

### *Введение*

На сегодняшний день во всем мире ведущее место среди причин смертности и инвалидизации населения занимают болезни системы кровообращения, из которых наибольший вклад вносит инфаркт миокарда (ИМ). Возникновение некроза кардиомиоцитов вследствие длительной ишемии (не менее 2–4 часов) зависит от наличия коллатералей в ишемизированной зоне, стойкой или интермиттирующей окклюзии коронарной артерии (КА), чувствительности клеток миокарда к ишемии, феномена ишемического прекодиционирования, индивидуальной потребности в кислороде [1]. Реперфузия может оказать значительное влияние на картину и прогноз заболевания. В остром периоде она достигается посредством тромболитической терапии и современных высокотехнологических методов лечения (стентирование, ангиопластика, аорто-коронарное и маммо-коронарное шунтирование) [1, 3, 6, 8, 9]. В подостром периоде ИМ наряду с существующей терапией большое значение приобретают дополнительные немедикаментозные методы, такие, как физическая реабилитация (ФР) [2, 4, 5, 7, 10].

К сожалению, на сегодняшний день среди практикующих врачей основной упор делается только на медикаментозную терапию. Но не стоит забывать о простых, доступных, экономически выгодных, эффективных методах лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, одним из которых является ФР, которые привносят существенный дополнительный вклад в выживаемость пациентов с ИМ [1, 6, 10].

### *Цель исследования*

Оценка вклада методов ФР в эффективность реабилитации пациентов в подострой стадии ИМ.

### *Материалы и методы*

Исследование проводилось на базе учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» (в отделении ранней постинфарктной реабилитации). В открытом проспективном исследова-

нии приняли участие 342 пациента с ИМ в подострой стадии заболевания, находившихся на лечении с января по декабрь 2012 года.

Критериями включения в исследование являлись: подострая стадия ИМ, возраст пациентов от 30 до 75 лет. Критерии исключения: острый период ИМ, инфаркт правого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, нестабильная гемодинамика, невозможность проведения ФР, отказ пациента от проведения занятий по ФР. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от наличия ревазуляризации миокарда: 1-я группа (P+) — с проведенной ревазуляризацией ( $n = 58$ ; 17,0 %), 2-я группа (P-) — без ревазуляризации ( $n = 284$ ; 83,0 %). Среди пациентов 1-й группы доля пациентов со стентированием составила 32,8 %, с тромболитической терапией (ТЛТ) — 63,8 % и 2 пациента со стентированием и ТЛТ (3,4 %). В группе 1 доля мужчин ( $n = 49$ , 84,5 %, женщины,  $n = 9$ , 15,5 %) оказалась сопоставимой со 2-й группой (мужчины,  $n = 226$ , 79,6 %, женщины,  $n = 58$ , 20,4 %),  $p > 0,05$ . Средний возраст у пациентов в группе 1 составил  $60,0 \pm 9,9$  года, в группе 2 —  $61,6 \pm 10,0$  года,  $p > 0,05$ . Таким образом, группы по поло-возрастному признаку между собой достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). При обработке результатов исследования использовались методы непараметрической статистики с использованием критерия  $\chi^2$ , таблицы сопряженности. Полученные данные обработаны при помощи компьютерной программы «SPSS», 20.0.

### *Результаты и обсуждение*

Кардиореабилитация (КР) — это всеобъемлющие (комплексные) долгосрочные программы, включающие медицинскую оценку функционального состояния и возможности реабилитации пациентов, исходя из результатов индивидуальной толерантности к физической нагрузке на велоэргометре или тредмиле, модификацию сердечных факторов риска, обучение и консультирование пациентов [2, 4, 6, 10]. КР включает изменение образа жизни, меди-

каментозную терапию, психосоциальную и ФР. Полученные нами результаты основаны на проведенной, в первую очередь, физической реабилитации пациентов с ИМ [6, 10].

Целесообразность физического аспекта реабилитации основана на доказательной базе проведенных международных исследований, которые выявили следующие преимущества проведения последней: улучшение эндотелиальной функции сосудов системного артериального кровотока и локального сосудистого русла в зоне стеноза, включение периферических и централь-

ных механизмов адаптации, снижение ЧСС, увеличение тонуса парасимпатической НС, улучшение коллатерального кровотока, повышение физической работоспособности, увеличение выживаемости, снижение числа постинфарктных осложнений [3, 4, 6]. Результатом проведения ФР является восстановление способности пациентов удовлетворительно справляться с физическими нагрузками, встречающимися в повседневной жизни и на производстве [6, 10].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

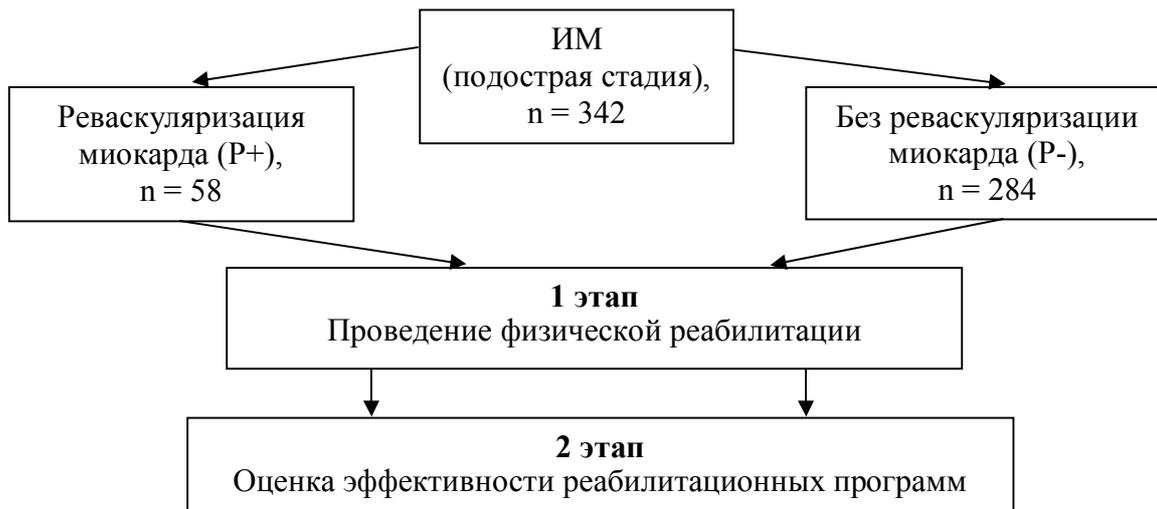


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Все пациенты, поступающие в отделение ранней постинфарктной реабилитации, перед проведением ФР в обязательном порядке проходят эхокардиографию (ЭхоКГ). По результа-

там ЭхоКГ определяются возможность проведения велоэргометрической пробы (ВЭМП) [2, 4, 6]. Алгоритм индивидуализации программ ФР представлен на рисунке 2.

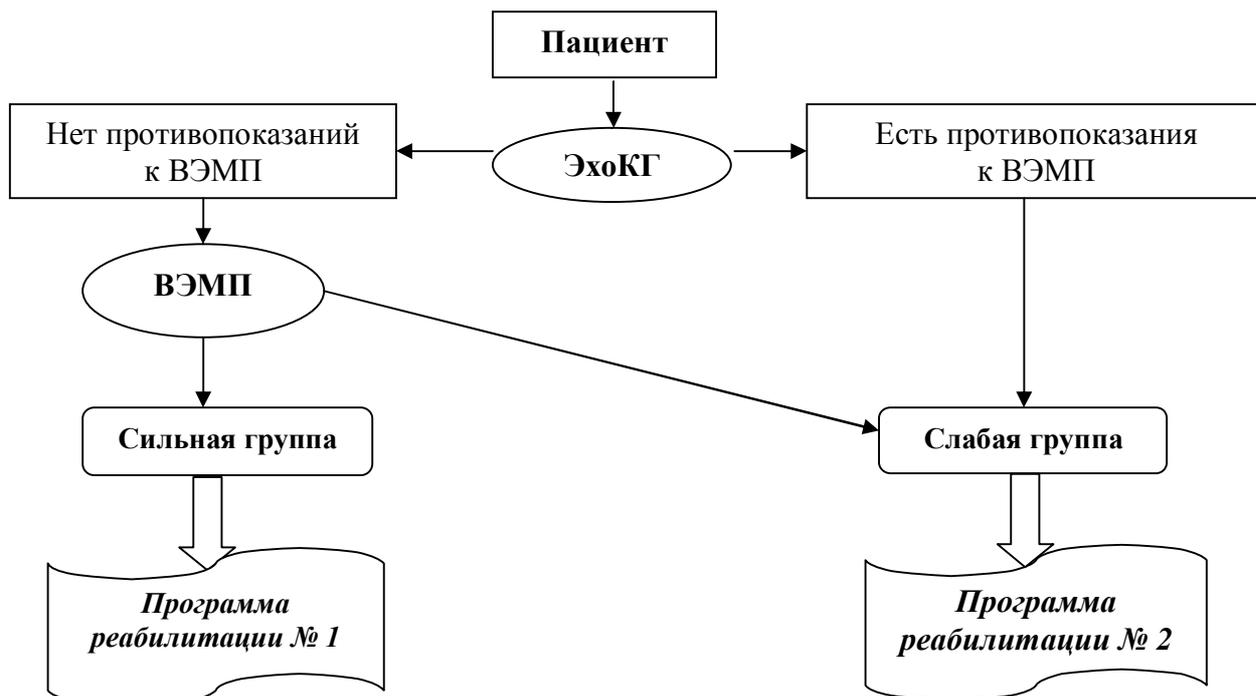


Рисунок 2 — Выбор программы реабилитации исходя из групп исследования

Исходя из вышеуказанного алгоритма, все пациенты ранжируются на 2 группы — сильную и слабую, у которых разнятся подходы к ФР. К сильной группе относятся пациенты, которые по результатам ВЭМП выполнили нагрузку 50 Вт (1 минуту и более) и 75 Вт. К сла-

бой группе автоматически относятся пациенты, имеющие противопоказания к ВЭМП, или те, у которых проба была прекращена [2, 6, 10]. Также в данную группу включаются пациенты, выполнившие нагрузку 50 Вт (менее 1 минуты) и 25 Вт, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов с ИМ в группы реабилитации в зависимости от проведения реваскуляризации миокарда

Группы исследования	Реваскуляризация проведена (n, %)	Реваскуляризация не проведена (n, %)	Всего
Сильная группа	45 (77,6 %*)	194 (68,3 %)	239
Слабая группа	13 (22,4 %)	90 (31,7 %*)	103
Всего	58	284	342

\* Достоверность различий между группами,  $p < 0,05$

Программа реабилитации № 1 (для сильной группы) включает лечебную физкультуру (ЛФК), тренировку малых мышечных групп (ТММГ), дозированную ходьбу (ДХ), механотерапию и велотренировки. Программа реабилитации № 2 (для слабой группы) — ЛФК, ТММГ, ДХ. ЛФК строго дозированные физические упражнения на фоне постановки правильного дыхания. Тренировочные занятия проводились в группах по 10–15 человек с частотой 3–5 раз в неделю и продолжительностью одного занятия 30–60 минут. ТММГ — выполнение упражнений для верхних конечностей с использованием резиновых эспандеров. Тренировки (продолжительность одного занятия 10–15 минут) проводились в положении сидя, выполнялись попеременные сжатия кистей рук под счет метронома. ДХ — аэробная циклическая нагрузка, вовлекающая в работу большую группу мышц. Темп рассчитывается по формуле с учетом индивидуализированной пороговой мощности:  $P = 0,029x + 0,12y + 72,212$ , где: P — темп, x — пороговая мощность нагрузки, y — ЧСС на высоте нагрузки [1, 2, 5, 6]. Рекомендуемая длительность расстояния при дозированной ходьбе определяется уровнем пороговой мощности. При пороговой мощности 50 Вт пациентам предлагается проходить, постепенно увеличивая расстояние от 1 до 3 км в день за 2–6 приемов; при пороговой мощности выше 50 Вт — 3–5 км за 6–10 приемов.

Механотерапия — использование физических упражнений в лечебных целях с помощью специальных аппаратов и приборов. Велотренировки — занятия с помощью велотренажеров. Они включают следующие этапы:

1. Разминка (включает лечебную гимнастику).
2. 3 мин — адаптация сердечно-сосудистой системы к нагрузке. Мощность нагрузки — 50 % от тренирующей (то есть 25 % пороговой).
3. Основная часть — 30 минут. Начальная интенсивность — 50 % пороговой, при хорошей переносимости увеличивается через одно занятие на 10 Вт до порогового уровня, ЧСС — 80–90 % от пороговой.
4. Реадаптация сердечно-сосудистой системы к постнагрузке и снятие физического воздействия. Мощность — 50 % от тренирующей (или 25 % от пороговой), продолжительность — 3 минуты.

Важность адекватного проведения методик ФР заключается в развитии тренирующей адаптивной компоненты, позволяющей увеличить у пациентов с ИМ толерантность к физической нагрузке. Последовательность выполнения предложенных нагрузок с анализом ответа по клиническому самочувствию, анализу АД и ЧСС позволяет еще более индивидуализировать и оптимизировать курс ФР в целом [2, 4, 6].

Программы индивидуальной ФР рассчитаны на 2,5 недели. По окончании этого срока мы оценивали эффективность реабилитации пациентов по критериям, приведенным в таблице 2.

Таблица 2 — Критерии эффективности ФР пациентов кардиологического профиля [5]

Критерии	Значительное улучшение	Улучшение	Без перемен	Ухудшение
Стенокардия	Исчезла	Урежение приступов, их возникновение на большей нагрузке	Динамики нет	Учащение или утяжеление приступов
Результаты теста с 6-минутной ходьбой	Переход в более легкий класс (более 500 метров)	Переход в более легкий класс или сохранение 1-го класса	Динамики нет	Переход в более тяжелый класс
Достигнутая ступень двигательной активности к моменту выписки	Достижение 7-й ступени двигательной активности	Достижение 5–6-й ступени двигательной активности	Достижение 4-й ступени двигательной активности	Перевод на 1–3 ступень двигательной активности

Окончание таблицы 2

Критерии	Значительное улучшение	Улучшение	Без перемен	Ухудшение
Толерантность к физической нагрузке	Увеличение не менее, чем на 1 ступень (нагрузочные тесты)	Увеличение менее, чем на 1 ступень	Динамики нет	Уменьшение
Динамика ЭКГ	ЭКГ стабильная или положительная динамика	ЭКГ стабильная или положительная динамика	Динамики нет	Динамика отрицательная

ФР сопровождалась адекватной медикаментозной терапией. На фоне приема бета-блокаторов у всех пациентов пульс в покое составлял 55–65 уд./мин. Приступы стенокардии, требующие медикаментозной коррекции, зарегистрированы у 6 пациентов (2,1 %) из группы без реваскуляризации миокарда (P-),  $p > 0,05$ . Состояние последних стабилизировалось за время нахождения в стационаре. При анализе динамики ЭКГ мы получили следующие резуль-

таты: в группе (P+) у 94,8 % ( $n = 55$ ) пациентов отмечена стабильная ЭКГ или положительная динамика; у 5,2 % ( $n = 3$ ) — без ишемических ухудшений; в группе (P-) у 93 % ( $n = 264$ ) была стабильная ЭКГ или положительная динамика; у 6 % ( $n = 17$ ) без ишемической динамики; у 1 % ( $n = 3$ ) динамика отрицательная, направлен на хирургическое лечение в УГОККД, достоверных различий по этому показателю между группами отмечено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3 — Оценка эффективности ФР по 6-минутному тесту

	До реабилитации	После реабилитации	P
P+ ( $n = 58$ )	ФК 1 : $n = 10$ (17,2 %) ФК 2 : $n = 48$ (82,8 %)	ФК 1 : $n = 56$ (96,6 %) ФК 2 : $n = 2$ (3,4 %)	$< 0,05^{*,**}$
P- ( $n = 284$ )	ФК 2 : $n = 72$ (25,4 %) ФК 3 : $n = 212$ (74,6 %)	ФК 1 : $n = 38$ (13,4 %) ФК 2 : $n = 230$ (81,0 %) ФК 3 : $n = 16$ (5,6 %)	$< 0,05^*$

\* Достоверность различий внутри группы; \*\* между группами  $p < 0,05$

Данные таблицы 3 свидетельствуют о достоверно значимом положительном эффекте реабилитации, заключающемся в увеличении доли пациентов (P+) с ИМ, переведенных к концу реабилитации в функциональный класс 1 с 17,2 до 96,6 % ( $p <$

0,05). В группе (P-) из 74,6 % с ФК3 81 % перешли в ФК2, 13,4 % — в класс 1, что достоверно ниже, чем у прооперированных пациентов. Но потенциально большая польза ФР именно для нереваскуляризованных пациентов, по данным 6-минутного теста.

Таблица 4 — Достигнутая степень двигательной активности пациентами с ИМ

	До реабилитации	После реабилитации	Уровень достоверности, p
P+ ( $n = 58$ )	5 ступень : $n = 51$ (87,9 %) 6 ступень : $n = 7$ (12 %)	5 ступень : $n = 11$ (19 %) 6 ступень : $n = 47$ (81 %)	$< 0,05^*$
P- ( $n = 284$ )	4 ступень : $n = 154$ (54,2 %) 5 ступень : $n = 126$ (44,4 %) 6 ступень : $n = 4$ (1,4 %)	4 ступень : $n = 2$ (0,7 %) 5 ступень : $n = 39$ (13,7 %) 6 ступень : $n = 243$ (85,6 %)	$< 0,05^{*,**}$

\* Достоверность различий внутри группы; \*\* между группами  $p < 0,05$

Максимальная достигнутая степень двигательной активности (6 ступень двигательной активности, таблица 4) в конце реабилитационных мероприятий у пациентов с (P+) увеличилась с 12 до 81 %, в группе (P-) — с 1,4 до 85,6 %, что достоверно выше по сравнению с реваскуляризованными пациентами и свидетельствует о более высоком потенциале реабилитационных мероприятий именно у пациентов без проведенной реваскуляризации миокарда ( $p < 0,05$ ).

Толерантность к физической нагрузке оценивалась по данным нагрузочных тестов (ВЭМП). Низкая толерантность отмечалась при пороговой мощности (ПМ) меньше 50 Вт, средняя — от 51 до 124 Вт, высокая — более 125 Вт. Надо отметить, что у пациентов сильной группы толерантность к физической нагрузке изначально была выше, чем у пациентов слабой группы.

На рисунке 3 представлен протокол выполнения физической нагрузки пациента с ИМ

(слабая группа, низкая амплитуда кривой на графике) в подострой стадии заболевания — 25 Вт с длительным периодом восстановления.

На рисунке 4 — выполнена полная нагрузка в 75 Вт в конце реабилитации с удовлетворительными показателями АД и пульса.

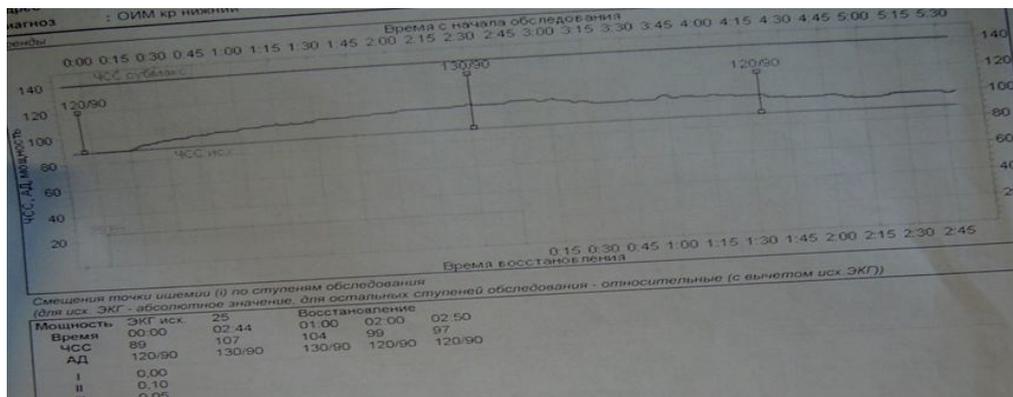


Рисунок 3 — Протокол ВЭМП у пациента слабой группы перед началом ФР

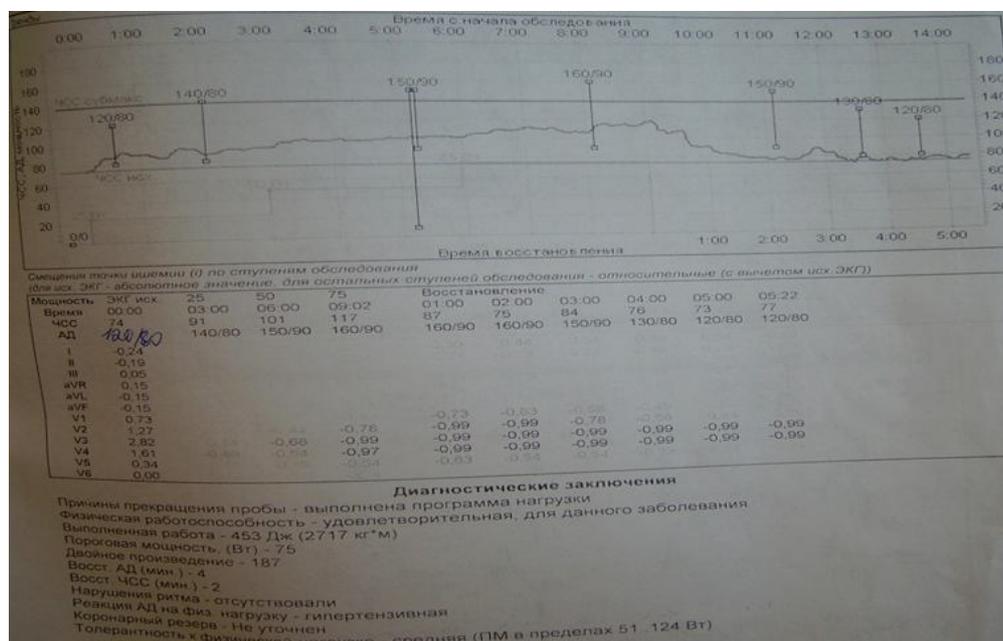


Рисунок 4 — Протокол ВЭМП у пациента с ИМ в конце реабилитации (переход в сильную группу)

Пациенты сильной группы (P+) имели более высокую пороговую мощность (75 Вт) по результатам проведения нагрузочного тестирования (высокая амплитуда кривой свидетельствует о достаточной толерантности к нагрузке) при поступлении в отделение реабилитации по сравнению с пациентами группы (P-), что предсказуемо, исходя из целей проведения стентирования или шунтирования. Понятно, что результаты кардиореабилитации во многом исходно должны достоверно различаться в зависимости от проведения реваскуляризации миокарда и мы вправе ожидать именно большего результата в этой группе пациентов.

Исходно в сильной группе (P+) оказался 41 (70,7 %) ациент, в слабой — 17 (29,3 %). На завершающем этапе кардиореабилитации переход в сильную группу составил 22,4 % (13 че-

люшек). В сильной группе (P-) в начале реабилитационных мероприятий оказалось 180 пациентов (63,4 %), в слабой — 36,6 %. При выполнении всего комплекса реабилитационных мероприятий данный показатель оказался сопоставим с результатами в группе оперированных пациентов (P+) и составил 87 % (прирост 23,6 %),  $p > 0,05$ .

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности ФР в обеих группах. Однако, если учесть фактор реваскуляризации, то главным результатом всего исследования является подтверждение высокой эффективности реабилитационных мероприятий именно в группе без проведенного стентирования и шунтирования сопоставимой с полученными данными по прооперированным пациентам. Данные представлены на рисунках 5 и 6.



Рисунок 5 — Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов из группы P+ до и после реабилитации, по результатам повторной ВЭМП



Рисунок 6 — Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов из группы P- до и после реабилитации, по результатам повторной ВЭМП

### Заключение

Индивидуальная ФР у пациентов в подострой стадии ИМ позволяет увеличить толерантность к ФН, следовательно, улучшить прогноз заболевания. У реваскуляризованных пациентов переход в 6-ю группу двигательной активности (максимальную на данном этапе реабилитации) составил 81 %, у нереваскуляризованных — 85,6 %, что доказывает эффективность ФР в обеих групп. Несмотря на то, что пациенты без реваскуляризации были изначально «слабее» пациентов с реваскуляризацией, по данным нашего исследования у них наблюдался высокий реабилитационный потенциал. Следовательно, у данной группы пациентов максимально должны быть использованы все доступные и безопасные методики ФР.

### Выводы

1. Проведение по специальным методикам физической реабилитации у пациентов в подострой стадии инфаркта миокарда безопасно ввиду отсутствия случаев осложнений у всех 342 пролеченных за год обследования и лечения.

2. Эффективность методов физической реабилитации у пациентов с проведенной реваскуляризацией миокарда заключается в приросте на 22,4 % доли пациентов из слабой группы, перешедших в сильную, среди нереваскуляризованных пациентов — на 23,6 %,  $p > 0,05$ . Этот факт свидетельствует о наиболее значи-

мом эффекте физической реабилитации именно в группе без проведенного стентирования и шунтирования, сопоставимом с полученными данными по прооперированным пациентам.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов, Д. М. Реабилитация и вторичная профилактика у больных ишемической болезнью сердца: рецепт для России / Д. М. Аронов // Лечащий врач. — 2007. — № 3. — С. 2–7.
2. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. — М.: Медпресс, 2002. — 273 с.
3. Боголюбов, В. М. Медицинская реабилитация: руководство для врачей / В. М. Боголюбов. — М.: Медпресс, 2007. — 146 с.
4. Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное ремоделирование и функцию левого желудочка / В. Г. Лычев [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 2. — С. 71–72.
5. Выбор оптимальной интенсивности тренировок у больных с инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Е. В. Киселева [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2002. — № 5. — С. 215–217.
6. Национальные рекомендации: реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля / С. Г. Суджаева [и др.]. — Минск, 2010. — 236 с.
7. Современный взгляд на проведение нагрузочных тестов и физическую реабилитацию пациентов с инфарктом миокарда / О. А. Суджаева [и др.] // Лечебное дело. — 2012. — № 3 (25). — С. 49–56.
8. Стентирование венечных артерий при остром инфаркте миокарда — современное состояние вопроса / Л. А. Бокерия [и др.]. — М.: Медицина, 2007. — С. 41–49.
9. Щегольников, А. М. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику / А. М. Щегольников, С. Ю. Мандрыкин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2006. — № 6. — С. 6–10.
10. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // European Heart Journal (2012), 33, 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.

Поступила 19.02.2014

УДК 614.86:616-001-036.88-091.5

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СМЕРТЕЛЬНОЙ ТРАНСПОРТНОЙ ТРАВМЫ ПО АУТОПСИЙНЫМ ДАННЫМ

С. Н. Нимер, Г. В. Титова

Гомельский государственный медицинский университет

Во всем мире число людей, погибших в результате дорожно-транспортных происшествий, составляет 1,3 млн. человек, 50 млн. человек каждый год получают травмы и увечья. Более 85 % этих жертв приходится на слаборазвитые страны.

По данным ВОЗ, смертность в результате ДТП, по прогнозам, увеличится в течение следующих 20 лет на 83 % в странах с низким и средним уровнем дохода и снизится на 27 % в странах с высоким уровнем дохода.

Ключевые слова: транспортная травма, наезд, травматизм у пешеходов.

## THE ANALYSIS OF FATAL ROAD ACCIDENT INJURY BY AUTOPSY DATA

S. N. Nimer, G. V. Titova

Gomel State Medical University

Worldwide, the number of people killed in road traffic accidents is estimated to be 1.3 million, with other 50 million injured each year. More than 85 % of these casualties and 96 % of the total child death rate occur in underdeveloped countries. According to the WHO, road traffic deaths are predicted to increase by 83 % in underdeveloped countries, and to decrease by 27 % in developed countries over the next 20 years.

Key words: transport injury, running-down accident, injury rate in pedestrians.

### **Введение**

Транспортная травма — комплекс повреждений, возникающий у участников транспортных происшествий от различных видов травматических воздействий, связанных с движением транспорта. К транспортным травмам относят: дорожно-транспортную, авиационную и травму на водном транспорте. В связи с эксплуатацией транспортной техники представители определённых групп населения при сходных обстоятельствах получают сходные по характеру травмы. По своим масштабам особенно велика дорожно-транспортная травма, на долю которой приходится до 92 % от всей транспортной травмы [1].

Дорожно-транспортная травма — это смертельная или не смертельная травма, причиненная в результате аварии на публичной дороге с участием, по меньшей мере, одного движущегося транспортного средства. Самыми уязвимыми пользователями дорог являются дети, пешеходы, велосипедисты и пожилые люди [4].

Термин «дорожно-транспортный травматизм» представляет собой совокупность травм, полученных при определенных обстоятельствах у одинаковых групп населения за определенный отрезок времени (месяц, квартал, год и т. п.). Дорожно-транспортный травматизм занимает третье место по смертности людей в возрасте от 5 до 44 лет, уступая лишь ИБС и депрессивным состояниям [4].

Актуальность проблемы диагностики транспортной травмы и дорожно-транспортного травматизма определена размерами причиняемого ею социального, медицинского и экономического ущерба. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире в результате дорожно-транспортных происшествий погибает около 1,3 млн. человек, каждый пятый из них — ребенок. От 20 до 50 млн. человек получают травмы и увечья. В Беларуси по вине водителей ежегодно совершается примерно 75 % ДТП, более 25 % из них

приходятся на происшествия с участием людей до 23 лет, при этом погибают свыше 200 и получают ранения около 1,7 тыс. молодых участников дорожного движения [2].

Возраст 30 % смертельных жертв автомобильных аварий составляет 15–29 лет. К такому огромному числу потерянных жизней ежегодно прибавляется еще 2,4 млн. человек, получающих травмы в автомобильных авариях. В результате, экономические потери для европейского региона огромны, в некоторых странах они составляют около 2 % ВВП. 85 % летальных исходов по причине ДТП приходится на страны с низким и средним доходом. Прогнозы экспертов ВОЗ показывают, что эти цифры могут увеличиться на 65 % в течение ближайших 20 лет, а в странах с низким и средним доходом — на 80 %, если не будут приняты решительные профилактические мероприятия [6].

Экономические издержки, обусловленные дорожно-транспортными происшествиями, оцениваются в 1 % валового национального продукта в странах с низким доходом, 1,5 % валового внутреннего продукта — в странах со средним и в 2 % — в странах с высоким доходом. Непосредственные издержки от ДТП в мире оцениваются более чем в 500 млрд. долларов США. Достаточно сказать, что при дорожно-транспортных происшествиях в Европейском регионе ежегодно погибают порядка 127 тыс. человек, что эквивалентно таким городам, как Гренобль (Франция), Норильск (Россия). [6].

Самые высокие показатели дорожно-транспортного травматизма наблюдаются в Латвии, Литве, Греции, России (19–23 на 100 тыс. населения), и они в 4–5 раз выше, чем в Великобритании, Швеции, Швейцарии (5,5–6,5 на 100 тыс. населения). Средний коэффициент смертности в странах СНГ в 3 раза выше, чем в северных странах Европы. [6].

Для Беларуси проблема транспортной травмы также актуальна. Ежегодно в нашей стране

регистрируется свыше 5 тысяч дорожно-транспортных происшествий, в которых погибают более 2 тыс. человек (70 % из которых — пешеходы) и свыше 5 тысяч человек получают травмы различной степени тяжести. Средний коэффициент смертности от транспортной травмы в Республике Беларусь составляет 14,75 на 100 тыс. населения. [6].

В Беларуси за 10 лет в ДТП погибли более 17 тыс. человек, свыше 70 тыс. ранены. Каждые сутки на дорогах в среднем совершается 21 ДТП, в результате которых гибнут до 5 и получают ранения около 20 человек. При этом количество людей, пострадавших на автомобильных дорогах, значительно превышает число погибших и раненых при авариях с участием других видов транспорта. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. травматизм в результате дорожных аварий может стать третьей основной причиной гибели или увечий, и стать более серьезной проблемой для здоровья людей, чем такие заболевания, как малярия, туберкулез и ВИЧ/СПИД. [2].

Одна из ведущих особенностей данной проблемы — возраст пострадавших. Более половины погибших — это люди в возрасте 15–44 лет (в основном, лица мужского пола) [6].

Несмотря на значительные усилия, проводимые различными органами по предупреждению дорожно-транспортного травматизма, число жертв из года в год продолжает расти, и сегодня эта проблема из-за своей актуальности и важности превратилась в общегосударственную.

#### **Цель работы**

1. Проанализировать структуру и динамику смертельной транспортной травмы в г. Гомеле.
2. Провести статистический анализ полученных данных в результате транспортной травмы.
3. Определить роль дорожно-транспортного травматизма в смертности населения.
4. Объективизировать научно-практические рекомендации по профилактике дорожно-транспортного травматизма.

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

Изучено и проанализировано 677 случаев смертельной транспортной травмы в городе Гомеле и гомельском районе за 10 лет (в период за 2004–2013 гг.).

#### **Результаты**

Данные результатов исследования были занесены в электронную базу данных. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы «Microsoft Office Excel», 2003.

Таблица 1 — Распределение погибших от транспортной травмы по полу

Год	Количество погибших	Пол	
		мужчины	женщины
2004	73 (100 %)	58 (79,45 %)	15 (20,55 %)
2005	76 (100 %)	63 (82,89 %)	13 (17,11 %)
2006	93 (100 %)	61 (65,59 %)	32 (34,41 %)
2007	84 (100 %)	66 (78,57 %)	18 (21,43 %)
2008	68 (100 %)	49 (72,06 %)	19 (27,94 %)
2009	56 (100 %)	44 (78,57 %)	12 (21,43 %)
2010	68 (100 %)	49 (72,06 %)	19 (27,94 %)
2011	60 (100 %)	45 (75,0 %)	15 (25,0 %)
2012	49 (100 %)	37 (75,51 %)	12 (24,49 %)
2013	50 (100 %)	37 (74,00 %)	13 (26,00 %)

Как видно из данных таблицы, смертность от транспортной травмы среди мужчин в три раза выше, чем у лиц женского пола.

По информации ГАИ УВД Гомельского облисполкома, с начала 2013 г. в Гомеле произошло 21 ДТП (за аналогичный период прошлого года — 16 ДТП), в которых 22 ребенка получили ранения различной степени тяжести. ДТП, в которых по-

гибли несовершеннолетние, в областном центре не зафиксировано. Из общего числа происшествий — 5 произошло по вине детей. В то же время в 2013 г. сотрудники ГАИ задержали 268 несовершеннолетних участников движения, в 92 случаях — за управление транспортным средством, не имея прав, 8 из них управляли транспортом в состоянии алкогольного опьянения [7].

Таблица 2 — Распределение погибших от транспортной травмы в зависимости от места жительства

Год	Количество погибших	Городские жители	Сельские жители
2004	73 (100 %)	41 (56,16 %)	32 (43,84 %)
2005	76 (100 %)	49 (64,47 %)	27 (35,53 %)
2006	93 (100 %)	67 (72,04 %)	26 (27,95 %)
2007	84 (100 %)	56 (66,67 %)	28 (33,33 %)
2008	68 (100 %)	51 (75,0 %)	17 (25,0 %)
2009	56 (100 %)	35 (62,5 %)	21 (37,5 %)
2010	68 (100 %)	38 (55,88 %)	30 (44,12 %)
2011	60 (100 %)	41 (68,33 %)	19 (31,67 %)
2012	49 (100 %)	29 (59,18 %)	20 (40,82 %)
2013	50 (100 %)	37 (74,00 %)	13 (26,00 %)

Распределение погибших по месту жительства показывает, что смертность среди го-

родского населения в 3 раза преобладает над смертностью среди сельского населения.

Таблица 3 — Распределение транспортной травмы в зависимости от вида транспортного средства

Год	Количество погибших	Виды транспортной травмы				
		автомобильная	железнодорожная	мотоциклетная	велосипедная	тракторная
2004	73 (100 %)	63 (86,30 %)	2 (2,74 %)	6 (8,22 %)	1 (1,37 %)	1 (1,37 %)
2005	76 (100 %)	59 (77,62 %)	12 (15,78 %)	1 (1,32 %)	3 (3,96 %)	0 (0 %)
2006	93 (100 %)	76 (81,71 %)	11 (11,82 %)	2 (2,16 %)	3 (3,23 %)	1 (1,08 %)
2007	84 (100 %)	73 (86,91 %)	5 (5,95 %)	4 (4,76 %)	2 (2,38 %)	0 (0 %)
2008	68 (100 %)	58 (85,30 %)	7 (10,29 %)	1 (1,47 %)	2 (2,94 %)	0 (0 %)
2009	56 (100 %)	42 (75,00 %)	6 (10,72 %)	5 (8,92 %)	3 (5,36 %)	0 (0 %)
2010	68 (100 %)	57 (83,83 %)	5 (7,35 %)	2 (2,94 %)	4 (5,88 %)	0 (0 %)
2011	60 (100 %)	56 (93,32 %)	2 (3,34 %)	2 (3,34 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
2012	49 (100 %)	40 (81,64 %)	6 (12,24 %)	0 (0 %)	2 (4,08 %)	1 (2,04 %)
2013	50 (100 %)	42 (84,00 %)	3 (6,00 %)	4 (8,00 %)	1 (2,00 %)	0 (0 %)

Примечание. В 2005 г. отмечалась единственная троллейбусная травма

Среди перечисленных видов транспортной травмы особенно велика доля автомобильной травмы, составляющая около 75 % всего дорожно-транспортного травматизма.

Рост автомобильного травматизма можно объяснить:

- 1) увеличением количества транспорта (в среднем, в Республике Беларусь на 1 тыс. жителей приходится 275 единиц транспортных средств);
- 2) снижением профессионализма водителей (молодые);
- 3) плохим состоянием дорог города;
- 4) низким уровнем культуры пешеходов и водителей как участников дорожного движения;
- 5) употреблением алкоголя.

Наиболее распространенные виды автомобильных происшествий — наезд на пешехода (42 %) и столкновение транспортных средств (33 %), а самые частые причины аварий на дорогах — превышение установленной скорости движения (16 %), несоблюдение правил маневрирования (12 %), нарушение правил проезда пешеходных переходов (9 %), выезд на полосу встречного движения (7 %). От 60 до 70 % аварий происходит по вине водителей, 30–40 % — по вине пешеходов.

Значительное количество дорожно-транспортных травм взрослые и дети получают в дорожных авариях и ДТП. При их совершении можно выделить 4 фактора: водитель, автомобиль, пешеход, дорога. В каждом происшествии действуют не менее 2-х из них. Самый главный фактор — человек: роль водителя и пешехода первостепенна.

Почти 11 % от общего количества дорожно-транспортных происшествий составляют ДТП, совершаемые водителями, находящимися в состоянии алкогольного опьянения. При алкогольном опьянении у водителя снижается наблюдательность, распределение и подвижность внимания, скорость реакции, ослабляет-

ся критическое отношение к окружающему. Это приводит к переоценке своих возможностей и появлению чувства беспечности. Вероятность ДТП увеличивается в зависимости от дозы алкоголя в 3–50 раз. [4].

Причин ДТП по вине водителей несколько: превышение скорости, нарушение правил проезда пешеходных переходов, нарушение правил маневрирования (обгон). Сопутствующими факторами в ряде случаев являлось неудовлетворительное состояние дорог.

Немаловажной причиной дорожного травматизма является и то, что водитель, находящийся в транспортном средстве, не пристегнут ремнем безопасности или малолетний ребенок перевозится без детского удерживающего устройства, а также сам пешеход — из-за его невнимательности, рассеянности и недисциплинированности. Внезапное появление пешехода перед движущимся транспортом в таких случаях приводит к трагическим последствиям. Водитель при всем своем желании не успевает остановить машину.

Скорость движения автомобиля — это один из наиболее важных факторов, определяющих исход ДТП. Она определяет, насколько велик риск того, что авария произойдет: чем выше скорость, тем меньше времени для предупреждения ДТП. Кроме того, если авария произошла, то чем выше была скорость, тем тяжелее последствия.

По данным ВОЗ, среднее повышение скорости на 1 км/час повышает риск ДТП, которые сопровождаются травматизмом, на 3 %. При тяжелых авариях риск смертельных травм увеличивается на 5 %. Пешеходы имеют шанс остаться в живых в 90 % случаях, если столкновение произошло при скорости 30 км/час. Этот шанс уменьшается до 50 %, если скорость возрастает до 45 км/час. Вероятность погибнуть возрастает в 8 раз, если скорость автомобиля при столкновении возрастает с 30 до 50 км/час. [6].

Знание водителями правил дорожного движения и неукоснительное соблюдение их, хороший навык вождения транспортного средства надёжно гарантируют от аварий на дорогах. Вместе с тем существуют и другие причины, приводящие к авариям: это и техническая неисправность транспортных средств (неисправность тормозной системы автомобиля, системы

управления, освещения, отсутствие ремней и подушек безопасности, медицинской аптечки); и состояние автомобильных дорог (ямы, выбоины, некачественное дорожное покрытие, плохая разметка дорог, плохой обзор дороги, отсутствие специальных разделительных ограждений и т. д.), и физическое и психическое состояние здоровья водителей и пешеходов.

Таблица 4 — Уровень алкоголя в крови погибших от транспортной травмы за 10 лет

Год, кол-во погибших	Количество человек, у которых обнаружен алкоголь в крови	Содержание алкоголя в крови (‰)					
		отсутствие влияния алкоголя (менее 0,3 ‰)	незначительное влияние алкоголя (от 0,3 до 0,5 ‰)	легкое опьянение (от 0,5 до 1,5 ‰)	опьянение средней степени (от 1,5 до 2,5 ‰)	сильное опьянение (от 2,5 до 3,0 ‰)	тяжелое отравление алкоголем (от 3,0 до 5,0 ‰)
2004 73 (100 %)	34 (46,57 %)	0 (0 %)	1 (1,38 %)	5 (6,85 %)	8 (10,96 %)	7 (9,59 %)	10 (13,69 %)
2005 76 (100 %)	43 (56,58 %)	1 (2,32 %)	2 (4,64 %)	6 (13,98 %)	16 (37,20 %)	3 (6,99 %)	14 (32,55 %)
2006 93 (100 %)	52 (55,91 %)	1 (1,92 %)	11 (21,15 %)	12 (23,08 %)	13 (25,00 %)	5 (9,62 %)	10 (19,23 %)
2007 84 (100 %)	42 (50,00 %)	2 (4,76 %)	3 (7,14 %)	9 (21,43 %)	11 (26,19 %)	7 (16,67 %)	10 (23,80 %)
2008 68 (100 %)	28 (41,18 %)	0 (0 %)	4 (14,28 %)	5 (17,86 %)	10 (35,72 %)	2 (7,14 %)	6 (21,43 %)
2009 56 (100 %)	34 (60,71 %)	3 (8,82 %)	1 (2,94 %)	3 (8,82 %)	11 (32,36 %)	6 (17,64 %)	10 (29,42 %)
2010 68 (100 %)	37 (54,41 %)	5 (13,50 %)	2 (5,40 %)	3 (8,11 %)	13 (35,13 %)	6 (16,20 %)	8 (21,64 %)
2011 60 (100 %)	30 (50,00 %)	2 (6,67 %)	2 (6,67 %)	7 (23,30 %)	9 (30,00 %)	3 (10,00 %)	7 (23,30 %)
2012 49 (100 %)	29 (59,18 %)	8 (27,59 %)	2 (6,89 %)	6 (20,69 %)	5 (17,24 %)	5 (17,24 %)	3 (10,35 %)
2013 50 (100 %)	23 (46,00 %)	1 (4,35 %)	0 (0 %)	5 (21,74 %)	8 (34,78 %)	6 (26,09 %)	3 (13,04 %)

По данным таблицы 4 можно сделать вывод: большинство погибших от транспортной травмы находились в состоянии алкогольного опьянения средней и тяжелой степени.

Одна из основных причин дорожных столкновений — управление транспортным средством в состоянии алкогольного опьянения. Ежегодно в Беларуси примерно 800 ДТП происходят по вине нетрезвых водителей. 18 % происшествий от общего числа — результат вождения в нетрезвом состоянии владельцами индивидуальных транспортных средств, 10 % — водителями организаций. Такая разница объясняется, в первую очередь, тем, что с работающими по найму водителями регулярно проводятся профилактические мероприятия по предупреждению ДТП: медицинские обследования, занятия по повышению профессионального мастерства, инструктажи и др. [2].

По данным ВОЗ, Беларусь — лидер по употреблению крепких напитков. На душу населения (включая младенцев и стариков) приходится 15,1

литра этилового спирта, 12,4 из которых относятся к крепким напиткам! Для сравнения: в Украине — 12,33 литра, в России — 12,0 литра, в Нигерии — 11,73 литра. Необходимо отметить, что алкоголь является способствующим фактором наступления смерти при всех видах насильственной смерти [3].

Для общей популяции водителей, у которых уровень алкоголя в крови выше нуля, риск попасть в аварию значительно возрастает при уровне алкоголя 0,04 промилле. Максимально допустимые нормы содержания алкоголя в крови у водителей в различных странах Европы:

- 0 промилле — Азербайджан, Армения, Венгрия, Грузия, Молдова, Россия, Румыния, Словакия, Украина, Чехия;
- 0,1 промилле — Албания.
- 0,2 промилле — Норвегия, Польша, Швеция, Эстония.
- 0,3 промилле — Беларусь, Босния и Герцеговина, Сербия, Черногория.
- 0,4 промилле — Литва.

• 0,5 промилле — Австрия, Андорра, Бельгия, Болгария, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Кипр, Латвия, Люксембург, Македония, Нидерланды,

Португалия, Словения, Турция, Финляндия, Франция, Хорватия, Швейцария.

• 0,8 промилле — Великобритания, Лихтенштейн, Мальта. [6].

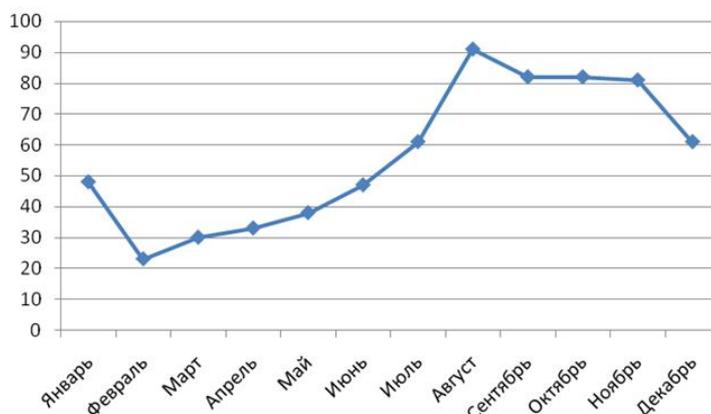


Рисунок 1 — Распределение погибших от транспортной травмы в г. Гомеле по месяцам

Анализ помесечного распределения пострадавших от транспортной травмы показал, что максимум погибших приходится на август, минимум — на февраль. Такой сезонный рост дорожно-транспортного травматизма в летние месяцы обусловлен в основном увеличением интенсивности движения на дорогах в период летних отпусков и миграции населения. Однако такое объяснение не следует принимать безоговорочно. Во-первых, потому что с учетом распространенности и доступности в нашей стране для широкого населения таких средств передвижения, как

самолеты, поезда, междугородные автобусы и т. д. индивидуальные легковые автомобили не являются основным транспортным средством даже в период летних отпусков. Во-вторых, в летний период и в начале осени резко возрастают автомобильные перевозки сельскохозяйственных и народнохозяйственных грузов. В зимний же период многие неопытные водители предпочитают не пользоваться своим автомобилем.

По результатам, приведенным в таблице, можно сделать вывод, что пик транспортной травмы приходится на осенне-летний период.

Таблица 5 — Сезонное распределение погибших от транспортной травмы

Год	Количество погибших	Время года			
		весна	лето	осень	зима
2004	73 (100 %)	7 (9,59 %)	31 (42,47 %)	20 (27,39 %)	15 (20,55 %)
2005	76 (100 %)	16 (21,05 %)	16 (21,05 %)	26 (34,21 %)	18 (23,69 %)
2006	93 (100 %)	16 (17,20 %)	21 (22,58 %)	36 (38,71 %)	20 (21,51 %)
2007	84 (100 %)	14 (16,67 %)	23 (27,38 %)	32 (38,09 %)	15 (17,86 %)
2008	68 (100 %)	6 (8,82 %)	15 (22,06 %)	34 (50,0 %)	13 (19,12 %)
2009	56 (100 %)	12 (21,43 %)	12 (21,43 %)	21 (37,50 %)	11 (19,64 %)
2010	68 (100 %)	8 (11,77 %)	26 (38,23 %)	23 (33,82 %)	11 (16,18 %)
2011	60 (100 %)	7 (11,67 %)	20 (33,33 %)	22 (36,67 %)	11 (18,33 %)
2012	49 (100 %)	5 (10,20 %)	20 (40,80 %)	11 (22,46 %)	13 (26,54 %)
2013	50 (100 %)	10 (20,00 %)	15 (30,00 %)	20 (40,00 %)	5 (10,00 %)

Таблица 6 — Распределение погибших в зависимости от дней недели

Год	День недели						
	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
2004 (73 погибших), 100 %	8 (10,96 %)	13 (17,81 %)	5 (6,85 %)	12 (16,44 %)	19 (26,02 %)	8 (10,96 %)	8 (10,96 %)
2005 (76 погибших), 100 %	12 (15,79 %)	7 (9,21 %)	6 (7,89 %)	12 (15,79 %)	15 (19,74 %)	11 (14,47 %)	13 (17,11 %)

Окончание таблицы 6

Год	День недели						
	понедельник	вторник	среда	четверг	пятница	суббота	воскресенье
2006 (93 погибших), 100 %	12 (12,90 %)	3 (3,23 %)	13 (13,98 %)	17 (18,28 %)	12 (12,90 %)	20 (21,51 %)	16 (17,20 %)
2007 (84 погибших), 100 %	11 (13,09 %)	8 (9,52 %)	10 (11,91 %)	14 (16,67 %)	12 (14,29 %)	17 (20,23 %)	12 (14,29 %)
2008 (68 погибших), 100 %	12 (17,65 %)	7 (10,29 %)	14 (20,58 %)	3 (4,41 %)	10 (14,71 %)	13 (19,12 %)	9 (13,24 %)
2009 (56 погибших), 100 %	10 (17,86 %)	13 (23,21 %)	8 (14,27 %)	6 (10,72 %)	3 (5,36 %)	10 (17,86 %)	6 (10,72 %)
2010 (68 погибших), 100 %	7 (10,29 %)	10 (14,71 %)	9 (13,24 %)	9 (13,24 %)	8 (11,76 %)	20 (29,42 %)	5 (7,35 %)
2011 (60 погибших), 100 %	8 (13,34 %)	4 (6,67 %)	11 (18,32 %)	9 (15,00 %)	12 (20,00 %)	12 (20,00 %)	4 (6,67 %)
2012 (49 погибших), 100 %	9 (18,37 %)	7 (14,29 %)	7 (14,29 %)	4 (8,16 %)	5 (10,20 %)	8 (16,32 %)	9 (18,37 %)
2013 (50 погибших), 100 %	11 (22,00 %)	8 (16,00 %)	3 (6,00 %)	3 (6,00 %)	5 (10,00 %)	13 (26,00 %)	7 (14,00 %)

При рассмотрении дорожно-транспортного травматизма по дням недели выявлены некоторые его особенности: наибольшее количество

во случаев транспортной травмы приходится на пятницу-субботу (33,98 %), наименьшее — на вторник-среду (25,22 %).

Таблица 7 — Распределение погибших от транспортной травмы в зависимости от времени суток

Год	Количество погибших	Время суток			
		ночь (00:00–06:00 ч.)	утро (06:00–12:00 ч.)	день (12:00–18:00 ч.)	вечер (18:00–00:00 ч.)
2004	73 (100 %)	15 (20,55 %)	18 (24,66 %)	21 (28,77 %)	19 (26,02 %)
2005	76 (100 %)	10 (13,16 %)	21 (27,63 %)	19 (25,0 %)	26 (34,21 %)
2006	93 (100 %)	17 (18,28 %)	21 (22,58 %)	32 (34,41 %)	23 (24,73 %)
2007	84 (100 %)	8 (9,52 %)	19 (22,62 %)	26 (30,95 %)	31 (36,91 %)
2008	68 (100 %)	18 (26,47 %)	17 (25,0 %)	19 (27,94 %)	14 (20,59 %)
2009	56 (100 %)	9 (16,07 %)	16 (28,57 %)	15 (26,79 %)	16 (28,57 %)
2010	68 (100 %)	12 (17,64 %)	18 (26,47 %)	25 (36,77 %)	13 (19,12 %)
2011	60 (100 %)	13 (21,67 %)	15 (25,00 %)	23 (38,33 %)	9 (15,00 %)
2012	49 (100 %)	6 (12,25 %)	12 (24,50 %)	22 (44,89 %)	9 (18,36 %)
2013	50 (100 %)	8 (16,00 %)	5 (10,00 %)	22 (44,00 %)	15 (30,00 %)

По данным таблицы 7 можно сделать вывод, что основная доля транспортной травмы приходится на дневное время суток (33,78 %).

#### Основные повреждения при транспортных происшествиях

При транспортных происшествиях чаще всего повреждаются конечности (89,67 %). Второе место по частоте занимает черепно-мозговая травма (открытая и закрытая) — 46,18 %, у мотоциклистов она составляет 94,54 %. У пе-

шиходов — 45,27 %, у водителей — 34,19 %. Третье место занимают травмы груди, которые чаще всего наблюдаются у водителей (36,47 %) и мотоциклистов (31,28 %), реже — у пешеходов (12,3 %). У пострадавших с такой травмой отмечаются повреждения (ушибы, разрывы) сердца (21,79 %) и легких (57,48 %), причем у водителей частота этих повреждений составляет 37 и 78,36 % соответственно. Четвертое место занимают множественные переломы таза

(у 27,41 % всех пострадавших), чаще — у пешеходов (32,21 %), реже — у водителей (12,11 %). Наиболее тяжелые, нестабильные переломы таза возникают от действия большой сдвигающей силы при попадании пешехода под колеса или между автомобилем и каким-либо препятствием. Пятое место занимают травмы живота (10,36 % от всех повреждений) и в основном, это закрытые травмы. Наиболее часто наблюдаются у мотоциклистов (18,2 %). Повреждения паренхиматозных органов (56,7 %) преобладают над травмами полых (44,0 %).

В составе транспортных травм самыми редкими являются повреждения позвоночника (2,8 %), в основном они наблюдаются у водителей с локализацией в шейном и грудном отделе.

Данные позволяют сделать вывод, что причиной смерти при транспортной травме являются несовместимые с жизнью повреждения туловища, сопровождающиеся массивной кровопотерей, тяжелыми ушибами головного мозга с внутренними кровоизлияниями и переломами костей черепа, а также восходящий отек спинного мозга при травме шейного отдела позвоночника. Кроме того, причиной смерти являются и различные осложнения травм (пневмонии, гнойный септический процесс и т. д.).

#### **МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОГО ТРАВМАТИЗМА**

В последнее десятилетие отмечается рост дорожно-транспортного травматизма, в том числе и детского. [5].

В 2010 г. резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций провозгласила «Десятилетие действий по обеспечению безопасности дорожного движения на 2011–2020 гг.». К нему присоединились 110 стран, в том числе и Беларусь, которые взяли на себя обязательства на этот период по спасению миллионов человеческих жизней путем:

- 1) улучшения безопасности дорог и транспортных средств;
- 2) обеспечения надлежащего поведения пользователей дорог;
- 3) улучшения работы служб неотложной помощи;
- 4) проведения информационно-разъяснительной работы на самых высоких политических уровнях для обеспечения безопасности дорожного движения и уменьшения дорожно-транспортного травматизма [4].

В Республике Беларусь в целом и в Минске, в частности, принимаются меры по уменьшению ДТП и сокращению на этой основе дорожно-транспортного травматизма. Принят ряд важнейших документов по этому вопросу. Среди них: «Программа «Дороги Беларуси» на 2006–2015 годы», «Концепция обеспечения безопасности дорожного движения в Респуб-

лике Беларусь на 2006–2015 годы», «Концепция обеспечения безопасности дорожного движения в городе Минске «Добрая дорога» на 2012–2015 годы» и др. Главные цели этой Концепции:

— Достижение в перспективе идеального состояния дорожного движения, при котором в городе Минске отсутствуют погибшие и раненые в дорожном движении.

— Снижение числа погибших в дорожном движении в 1,5 раза к 2015 году.

— Предотвращение гибели в дорожном движении детей.

— Снижение количества дорожно-транспортных происшествий.

— Создание системного эффективного городского управленческого механизма обеспечения безопасности дорожного движения и единого городского аппарата безопасности дорожного движения и др. [4].

Ежегодно по распоряжению Министерства внутренних дел Республики Беларусь проводятся месячники безопасности дорожного движения. В начале учебного года в обязательном порядке проводится комплекс мероприятий «Внимание: дети». К другим мерам по снижению дорожно-транспортного травматизма следует отнести следующие:

— Предупреждение пьянства среди всех участников дорожного движения, как одной из причин, способствующей дорожно-транспортному травматизму, в том числе ужесточение мер административной и уголовной ответственности.

— Обучение лиц «первого контакта» с пострадавшими в ДТП (спасатели, сотрудники внутренних дел, стюардессы, бортпроводники, лица профессий повышенного риска) оказанию первой помощи и транспортировке пострадавших.

— Оптимизация системы взаимодействия органов управления, сил и средств различных ведомств, участвующих в оказании помощи пострадавшим и ликвидации последствий дорожно-транспортных происшествий.

— Активное привлечение внимания общественности, СМИ к ДТП, их последствиям, а также к мерам, которые можно принимать для их предупреждения.

— Ведение широкой разъяснительной работы среди различных категорий населения по формированию здорового и безопасного образа жизни с учетом того, что большинство взрослых и детей являются «уязвимыми пользователями дорог». [4].

Но какие бы меры не принимались государственными органами, многое зависит от самих граждан, их личной заботы о сохранении собственной жизни и здоровья. [4].

Взрослые и дети должны всегда знать и помнить: прогнозирование и предвидение возможных последствий в той или иной ситуации, повышенное внимание и бдительность не только в экстре-

мальных условиях, но и в повседневной жизни, соблюдение Правил дорожного движения помогут избежать травм и увечий, сохранить жизнь и здоровье на долгие годы [4].

**Выводы:**

1. Ведущий контингент транспортной травмы — это лица молодого возраста мужского пола (75,37 %).
2. Основные повреждения в результате транспортной травмы: переломы костей — 35 %, травмы головного мозга — 32 %, множественные и сочетанные повреждения туловища — 26 %, другие повреждения — 7 %.
3. Транспортные травмы в основном — это травмы тупыми предметами (тупыми частями автомобиля — 94 %) и лишь небольшой процент приходится на долю острых предметов (порезы, раны стеклом и т. д. — 6 %).
4. Основная часть аварий совершается в состоянии алкогольного опьянения — 52,05 %.
5. Для транспортной травмы характерна выраженная сезонность: наибольшее количество

случаев регистрируется в летние и осенние месяцы, наименьшее — в зимние месяцы.

6. Пик аварий приходится на дневное время суток (12.00–18.00) — 33,78 %.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Попов, В. Л. Транспортная травма / В. Л. Попов, Р. В. Бабаханян, Г. И. Заславский // Курс лекций по судебной медицине. — СПб.: Издательский центр ДЕАН, 2005. — С. 179.
2. Овсяников, В. А. Убрать опасность с дорог / В. А. Овсяников // Журнал «Медицинский вестник». — Минск, 2007. — № 16. — С. 798.
3. Анализ автомобильной травмы / С. Г. Мельников, И. А. Ляпин, С. В. Степанкевич // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы // Хабаровск. — 2001. — № 4. — С. 54–61.
4. Куржанская, М. А. Дорожно-транспортный травматизм / М. А. Куржанская. — Минск, 2013.
5. Профилактика и предупреждение детского дорожно-транспортного травматизма: Методические материалы / Ю. В. Басников; под ред. А. А. Романова. — Вологда: Издательский центр ВИРО, 2006. — С. 43.
6. Цаприлов, А. Г. Травматизм / А. Г. Цаприлов. — Минск, 2013. — Интернет-адрес: [www.minzdrav.gov.by](http://www.minzdrav.gov.by).
7. Стрельченко, Д. А. Неоправданный риск / Д. А. Стрельченко // Газета «Гомельские ведомости». — 2013. — № 148 (2489). — С. 5.

Поступила 14.02.2014

УДК 616.36-002.2:616-003.829.1:575.24|577.121-034.12  
**ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ МУТАЦИЙ ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ КРИПТОГЕННЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

**И. В. Пальцев**

**Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** анализ метаболизма железа у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами с мутациями гена HFE, а также оценка наиболее значимых показателей метаболизма железа в диагностике мутаций.

**Материал и методы.** Был обследован 81 пациент с диагнозом: «Хронический криптогенный гепатит». Проводилась оценка показателей метаболизма железа у пациентов с различными мутациями гена HFE.

**Результаты.** У 47 (58 %) пациентов установлен нормальный генотип (N/N). Простые гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из них 19 (23,5 %) — H63D/N, 4 (4,9 %) — C282Y/N. Сложные гетерозиготы C282Y/H63D обнаружены у 4 (4,9 %) пациентов. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, 3 (3,7 %) — C282Y C282Y/C282Y, 4 (4,9 %) — H63D/H63D. Наиболее высокую прогностическую ценность в диагностике значимых мутаций гена HFE показал индекс насыщения трансферрина. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$ , при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность составила 85,7 %, специфичность — 90,5 %.

**Заключение.** Обнаружена высокая распространенность значимых мутаций гена HFE (8,6 %) у пациентов с хроническими криптогенными гепатитами. Выявлено, что наибольшую диагностическую значимость в диагностике наиболее важных мутаций гена гемохроматоза (C282Y/C282Y и H63D/C282Y) имеет индекс насыщения трансферрина железом.

**Ключевые слова:** хронический криптогенный гепатит, гемохроматоз, обмен железа.

**INDICATORS OF IRON METABOLISM IN DIAGNOSIS OF HEMOCHROMATOSIS GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CRYPTOGENIC HEPATITIS**

**I. V. Paltsev**

**Gomel State Medical University**

**Goal:** to analyze iron metabolism in patients with chronic cryptogenic hepatitis with HFE gene mutations and assess the most significant indicators of iron metabolism in diagnosis of mutations.

**Material and methods.** We examined 81 patients diagnosed with chronic cryptogenic hepatitis. The indicators of iron metabolism in patients with various HFE gene mutations were assessed.

**Results.** 47 (58 %) patients detected normal genotype (N/N). Simple heterozygous mutations were revealed in 23 patients, of them 19 (23,5 %) — H63D/N, 4 (4,9 %) — C282Y/N. The complex heterozygotes C282Y/H63D were found in 4 (4,9 %) patients. 7 homozygous mutations were detected, 3 (3,7 %) — C282Y C282Y/C282Y, 4 (4,9 %) — H63D/H63D.

The transferrin saturation index showed the highest prognostic value in the diagnosis of significant HFE gene mutations. AUC for this indicator was  $0,916 \pm 0,073$ , at the separation point at a level of 45,8 % the sensitivity was 85,7 %, specificity — 90,5 %.

**Conclusion.** The patients with chronic cryptogenic hepatitis revealed high prevalence of significant HFE gene mutations (8,6 %). It was revealed that the transferrin saturation index had the greatest diagnostic value the most important mutations of hemochromatosis gene (C282Y/C282Y and H63D/C282Y).

**Key words:** chronic cryptogenic hepatitis, hemochromatosis, iron metabolism.

**Введение**

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) имеют достаточно широкую распространенность среди населения, что обуславливает внимание к данной проблеме. Однако в ряде случаев практические врачи сталкиваются с трудностями в выяснении причины заболевания, и тогда пациенту выставляется диагноз неутраченного, или хронического криптогенного гепатита (ХКГ). Одной из возможных причин развития ХДЗП являются метаболические нарушения, и в частности – нарушения обмена железа, избыточное всасывание и накопление которого приводит к развитию синдрома перегрузки железом (СПЖ). Важной причиной, детерминирующей формированию СПЖ, является мутация в гене гемохроматоза (ген HFE). Наиболее часто к формированию наследственного гемохроматоза (НГ) у взрослых приводят мутации C282Y и H63D [1, 2]. Данные мутации являются одним из наиболее распространенных генетических дефектов, однако в большинстве случаев они не приводят к фенотипическим проявлениям [3]. Наиболее значимыми в формировании клинически оформленного гемохроматоза являются сложные гетерозиготные (генотип C282Y/H63D) и гомозиготные (генотип C282Y/C282Y) мутации [4, 5]. Основным методом диагностики НГ является генотипирование для диагностики мутаций в гене HFE. Однако данный метод не является скрининговым и требует показаний для назначения и специального оборудования, и поэтому актуальным является определение критериев из показателей биохимического анализа крови, с высокой вероятностью указывающего на возможность наличия мутации в гене HFE.

**Цель исследования**

Провести оценку метаболизма железа у пациентов с ХКГ с различным генотипом и выявить наиболее значимые показатели в диагностике мутаций гена HFE.

**Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 81 пациента, наблюдавшегося в ГУ «Республиканский научно-

практический центр радиационной медицины и экологии человека» с диагнозом: «Хронический криптогенный гепатит».

Диагноз у обследованных был установлен на основании данных традиционных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, части пациентов была выполнена пункционная биопсия печени. Генотипирование пациентов для определения мутаций в гене HFE проводилось на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета с помощью ПЦР-анализатора Rotor-Gene 3000. В качестве материала для исследования использовалась ДНК лейкоцитов, полученных из проб цельной венозной крови обследуемых.

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась в операционной среде «Windows XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0 и «Medcalc Software». Описательная статистика включала оценку медианы (Me), минимального (Min) и максимального (Max) значений, 25-го (Q1) и 75-го (Q3) процентилей, 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось методом теста U Манна-Уитни. Для определения информативности метода исследования использовался ROC-анализ.

**Результаты и их обсуждение**

В результате проведенного генотипирования были получены следующие результаты. У 47 пациентов (58 %, 95 %ДИ 46,5–68,9 %) больных ХКГ установлен нормальный генотип (N/N). Гетерозиготные мутации были выявлены у 23 пациентов, из которых 19 (23,5 %, 95 ДИ 14,8–34,2 %) были носителями мутации по аллелю H63D (H63D/N), 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) — C282Y (C282Y/N). Сложные гетерозиготы C282Y/H63D обнаружены у 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) больных. Гомозиготных мутаций было выявлено 7, из них 3 (3,7 %, 95 % ДИ 0,8–10,4 %) — по аллелю C282Y (C282Y/C282Y), 4 (4,9 %, 95 % ДИ 1,4–12,2 %) — H63D (H63D/H63D).

Далее произведена оценка показателей метаболизма железа (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели метаболизма железа пациентов с различным генотипом

	Генотип группы	Me	Min	Max	25–75 Q	95% ДИ	*p
Fe, мкмоль/л	N/N	19,5	9,7	45,2	14,2–23,9	16,4–22,3	
	H63D/N и C282Y/N	21,3	10,2	40,5	18,3–25,3	18,4–24,9	0,279
	C282Y/H63D	29,9	21,0	37,5	22,6–36,5	16,5–42,5	0,040
	H63D/H63D	27,8	16,3	38,3	18,5–36,6	10,4–44,6	0,183
	C282Y/C282Y	41,2	33,0	44,5	33,0–44,5	24,8–54,2	0,006

Окончание таблицы 1

	Генотип группы	Me	Min	Max	25–75 Q	95% ДИ	*p
Ферритин, мкг/л	N/N	144	5,1	538	84–237	117–194	
	H63D/N и C282Y/N	138	4,0	538	81–247	88–243	0,995
	C282Y/H63D	118	29	171	60–159	9–210	0,381
	H63D/H63D	500	237	538	368–519	222–664	0,010
	C282Y/C282Y	538	124	1200	124–1200	-727–1968	0,106
НТЖ, %	N/N	30,8	9,0	77,7	23,1–39,1	25,3–33,2	
	H63D/N и C282Y/N	32,5	12,4	85,7	26,3–40,1	26,6–38,1	0,384
	C282Y/H63D	52,3	34,5	75,3	33,1–51,8	26,1–81,1	0,010
	H63D/H63D	40,7	25,8	62,7	33,1–51,8	18,2–66,7	0,150
	C282Y/C282Y	69,8	67	87,6	67,0–87,7	47,0–102,5	0,006

\*p указано в сравнении с группой пациентов с нормальным генотипом

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наиболее высокие показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, индекс насыщения трансферрина железом) отмечены у пациентов с гомозиготными мутациями по 282 аллелю (C282Y/C282Y). Наличие данной мутации приводит к формированию первичного СПЖ, наиболее распространенному варианту наследственного гемохроматоза. Кроме того, статистически значимо более высокие показатели сывороточного железа и НТЖ отмечены у носителей компаундных гетерозигот (генотип H63D/C282Y), из чего можно сделать вывод, что данные мутации также имеют определенное значение в формировании СПЖ. Однако уровень сывороточного ферритина у пациентов со сложными гетерозиготами и гомозиготами C282Y не имел статистически значимых отличий от уровня ферритина у па-

циентов с генотипом N/N. Это связано с тем, что данный показатель имеет определенные ограничения в диагностике СПЖ, так как может повышаться при наличии активного воспалительного процесса в организме.

Таким образом, основным критерием, позволяющим отобрать когорту пациентов, нуждающихся в генотипировании для выявления мутаций гена HFE, является лабораторный — определение параметров метаболизма железа. Так как генотипирование пациентов не является скрининговым методом, актуально определение критериев, с высокой вероятностью указывающих на возможность наличия наиболее значимых мутаций гена HFE, которые способствуют формированию СПЖ — C282Y/C282Y и H63D/C282Y. С целью выявления таких критериев проведен сравнительный ROC-анализ основных показателей метаболизма железа (рисунок 1).

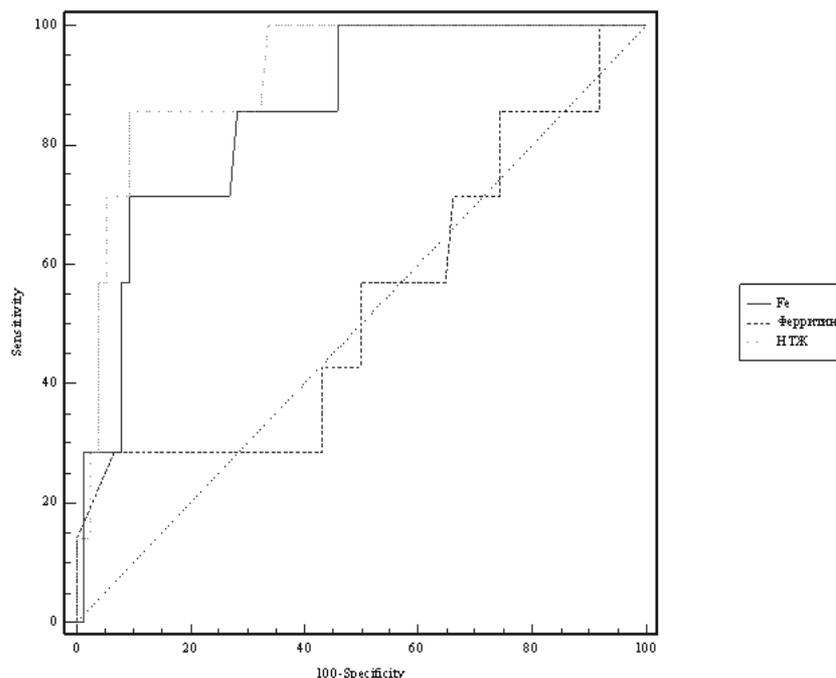


Рисунок 1 — Сравнительный ROC-анализ чувствительности показателей метаболизма железа в диагностике наиболее значимых мутаций гена HFE (C282Y/H63D и C282Y/C282Y)

При проведении сравнительного анализа диагностической значимости изученных маркеров в выявлении наиболее значимых мутаций гена HFE (C282Y/H63D и C282Y/C282Y) путем сравнения ППК было установлено, что наиболее важным показателем является индекс насыщения трансферрина железом. По диагно-

стической значимости он превосходил ферритин ( $p = 0,001$ ), но не имел статистически значимых отличий от сывороточного железа ( $p = 0,191$ ) (таблица 2).

На рисунках 2, 3 и 4 представлены показатели подробного ROC-анализа для каждого из показателей.

Таблица 2 — Величина ППК для основных показателей метаболизма железа

Показатели	ППК	CO	95 % ДИ
Fe	0,854	0,0922	0,758–0,923
Ферритин	0,531	0,117	0,417–0,643
НТЖ	0,916	0,0735	0,833–0,966

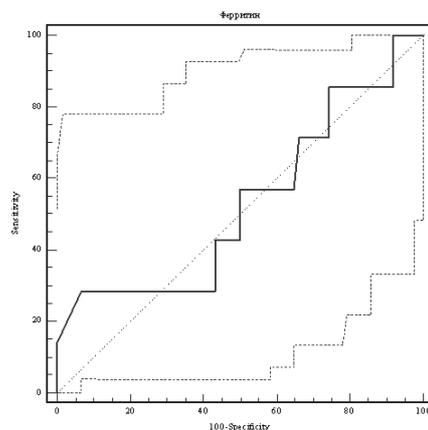


Рисунок 2 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного ферритина в диагностике компаундных гетерозигот и C282Y гомозигот ( $p = 0,791$ )

ППК для данного показателя составила  $0,531 \pm 0,117$  (95 % ДИ: 0,417–0,643). При точке разделения на уровне 144 мкг/л чувствительность маркера соответствовала 57,14 % (95 % ДИ: 18,8–89,6), специфичность — 50,0 % (95 % ДИ: 38,1–61,9), ОППР — 1,14, ОПОР — 0,86, ППЦ — 9,8 %, ОПЦ — 92,5 %.

Таким образом, можно отметить, что сывороточный ферритин имеет низкую диагностическую ценность для выявления наиболее значимых мутаций гена HFE у пациентов с ХДЗП. Это связано с тем, что данный показа-

тель имеет существенные ограничения, так как может повышаться при наличии активного воспалительного процесса в организме независимо от метаболизма железа. Это подтверждается также и тем, что при проведении корреляционного анализа в данной когорте пациентов была обнаружена достоверная прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного ферритина и активностью АЛТ ( $R = 0,757$ ,  $p = 0,01$ ), то есть при повышении активности воспалительного процесса в печени в сыворотке крови растет уровень ферритина.

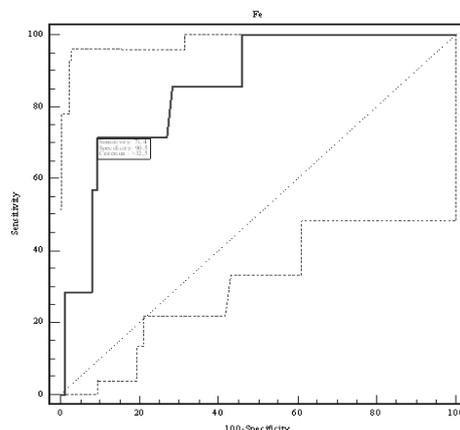


Рисунок 3 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного железа в диагностике компаундных гетерозигот и C282Y гомозигот ( $p = 0,0001$ )

ППК для данного показателя составила  $0,854 \pm 0,092$  (95 % ДИ: 0,758–0,923), при точке разделения на уровне 32,5 мкмоль/л чувствительность маркера соответствовала 71,4 % (95 % ДИ: 29,3–95,5), специфичность — 90,5 % (95 % ДИ: 81,5–96,1), ОППР — 7,55, ОПОР — 0,32, ППЦ — 41,7 %, ОПЦ — 91,7 %.

Полученные данные говорят о том, что уровень сывороточного железа обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике значимых мутаций гена гемохроматоза.

Наиболее высокую прогностическую ценность в диагностике значимых мутаций гена

HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$  (95 % ДИ: 0,833–0,966), при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность маркера соответствовала 85,7 % (95 % ДИ: 42,2–97,6), специфичность — 90,5 % (95 % ДИ: 81,5–96,1), ОППР — 9,06, ОПОР — 0,16, ППЦ — 46,2 %, ОПЦ — 98,5%. Следует отметить, что НТЖ показал специфичность, аналогичную показателю сывороточного железа, но более высокую чувствительность, что делает этот показатель наиболее ценным в диагностике значимых мутаций гена HFE.

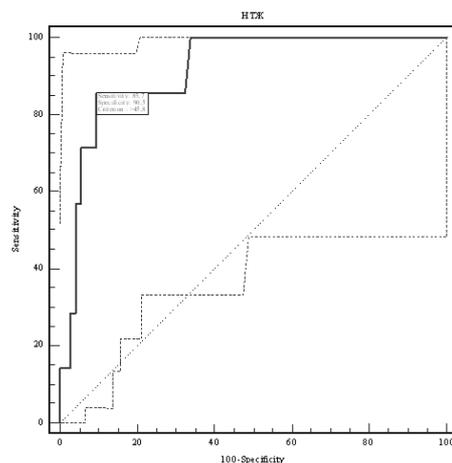


Рисунок 4 — ROC-анализ диагностической значимости НТЖ в диагностике компаундных гетерозигот и С282У гомозигот ( $p = 0,0001$ )

### Заключение

В целом различные мутации С282У и Н63D обнаружены у 48 % (95 % ДИ 31,1–53,5 %) пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХКГ. Суммарная частота наиболее значимых мутаций гена HFE — С282У/Н63D и С282У/С282У — была достаточно высока — 8,6 %. Наиболее высокую диагностическую значимость в диагностике наиболее значимых С282У/Н63D и С282У/С282У мутаций гена HFE показал НТЖ. ППК для данного показателя составила  $0,916 \pm 0,073$ , при точке разделения на уровне 45,8 % чувствительность и специфичность маркера составили 85,7 и 90,5 % соответственно. Уровень сывороточного железа показал специфич-

ность, аналогичную НТЖ, но более низкую чувствительность — 71,4 %.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pietrangelo, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A. Pietrangelo // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 393–408.
2. Полунина, Т. Е. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Фарматека*. — 2008. — № 13. — С. 54–61.
3. Сивицкая, Л. Н. Основные мутации гена наследственного гемохроматоза (HFE) у белорусов / Л. Н. Сивицкая, Н. Г. Даниленко, О. Г. Давыденко // *Медицина*. — 2009. — Т. 67, № 4. — С. 63–66.
4. Differences in hepatic phenotype between hemochromatosis patients with HFE C282Y homozygosity and other HFE genotypes / R. Cheng [et al.] // *J Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — № 6. — P. 569–573.
5. Клинико-генетическое исследование синдрома перегрузки железом при хронических диффузных заболеваниях печени / Е. А. Кулагина [и др.] // *Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук*. — 2009. — № 3. — С. 36–41.

Поступила 25.02.2014

УДК [616.89:616,523]-036

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РЕАГИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ С УЧЕТОМ ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Н. П. Шилова

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

**Цель:** изучить психосоматические отношения при рецидивирующем простом герпесе (РПГ) с учетом психогенных реакций и личностных особенностей пациентов.

**Материал и методы.** Обследовано 107 пациентов с рецидивирующим простым герпесом. Обследование состояло из анкетирования и психометрического исследования. Психометрическое исследование включало определение особенностей личности (СМОЛ), выраженность психопатологической симптоматики (SCL-90-R) и уровень качества жизни (SF-36, и ДИКЖ). Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica».

**Результаты.** Выявлены характеристики психосоматических взаимоотношений у пациентов с рецидивирующим простым герпесом: невротический профиль личности, формированию которого способствует выраженность болевого синдрома и высокий уровень проявления тревоги и депрессии; преобладание соматических переживаний в выраженности психопатологической симптоматики.

**Заключение.** Полученные данные — основа для разработки психотерапевтического воздействия с целью улучшения качества жизни пациентов с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** рецидивирующий простой герпес, профиль личности, тревога, депрессия, психопатологическая симптоматика.

## PSYCHOSOMATIC RESPONSE OF PATIENTS WITH RECURRENT HERPES SIMPLEX TAKING INTO ACCOUNT THEIR PERSONALITY TRAITS

N. P. Shilova

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Goal:** to study the psychosomatic relations in patients with recurrent herpes simplex taking into account their psychogenic reactions and personality traits.

**Material and Methods.** 107 patients with severe form of recurrent herpetic infection (RHI) were examined. The complex examination consisted of questionnaires and psychometric study. The psychometric study included identifying personality traits (SMOL), evidence of psychopathologic symptoms by Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) and level of life quality by the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) and Dermatology Life Quality Index (DLQI). The program «Statistica» was used for statistical analysis of the data.

**Results.** The analysis revealed the characteristics of psychosomatic relations in the patients with recurrent herpes simplex: neurotic trait profile, whose development is promoted by the intensity of pain syndrome and high level of anxiety and depression, predominance of somatic anxiety in the evidence of the psychopathological symptomatology.

**Conclusion.** The obtained data are basis for the development of psychotherapeutic effect to improve quality of life in patients with recurrent herpes simplex.

**Key words:** recurrent herpes simplex, trait profile, psychopathological symptomatology, anxiety, depression.

### Введение

Рецидивирующий простой герпес (РПГ) относится к группе кожных заболеваний, психогенные реакции при которых обусловлены психотравмирующим воздействием самого соматического расстройства. Психогенными факторами являются хроническое, рецидивирующее течение, зуд, острый характер проявлений, локализация на открытых частях (лицо, руки) и интимно значимых участках тела (половые органы), тенденция к диссеминации. При этом степень выраженности психогенных реакций, в противоположность многим психосоматическим заболеваниям, зачастую не соответствует тяжести кожного процесса. Кроме того, значительная роль в формировании психогенных реакций принадлежит структуре личности и обусловлена субъективным отношением пациента к болезни.

Также РПГ относится к группе хронических кожных заболеваний, в манифестации которых клинически очевидна роль психогенных факторов. Так, в интерпретации патогенеза рецидивирующей герпетической инфекции доминируют психосоматические психоаналитические концепции десоматизации М. Шура и вегетативного невроза Ф. Александера. В по-

следние десятилетия в связи с увеличением эмоционально-стрессовых факторов, которыми полна современная жизнь, особенно актуальна концепция психосоциального стресса. Любая хроническая болезнь ставит человека в специфические условия. Рецидивирующая герпетическая инфекция имеет длительное течение с периодическими обострениями, резистентность к терапии. Субъективные переживания зуда, чувство стыда и дискомфорта, испытываемые пациентами при общении с окружающими, вынужденное ограничение контактов с людьми — таковы неблагоприятные условия, оказывающие влияние на развитие личности.

Зарубежными дерматологами установлены факторы, ассоциирующиеся с высоким риском развития психопатологических расстройств, обусловленных кожной патологией. К ним (в порядке убывания) отнесены женский пол, молодой возраст, локализация и выраженность кожного процесса. Дополнительным фактором, определяющим вероятность формирования психических нарушений при хронических дерматозах, было отсутствие стабильных семейных и брачных отношений (вдовство, развод, одиночество) [1].

### Цель

Изучение психосоматических отношений при РПГ с учетом психогенных реакций и личностных особенностей пациентов.

### Материалы и методы исследования

Было проведено исследование 107 пациентам с РПГ, из них 12 мужчин (11,2 %) и 95 женщин (88,8 %), средний возраст которых составил  $34,88 \pm 3,45$  года. В контрольную группу вошли 33 практически здоровых человека в возрасте  $29,73 \pm 5,72$  года.

При анализе использовались сведения, полученные из:

- разработанной авторами анкеты-опросника, включающей вопросы об анамнезе, длительности заболевания и обострений, характера высыпаний и др.;
- данных методики СМОЛ (сокращенный MMPI), которые отражают личностные особенности и психосоматические симптомы и рекомендованы к использованию в психосоматической практике [2];
- данных опросника выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R) для выявления психопатологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц. В опроснике — 90 вопросов, по которым подсчитываются и интерпретируются 9 шкал симптоматических расстройств. По трем обобщенным шкалам второго порядка осуществляется оценка общего индекса тяжести симптомов (GSI), индекса наличного

симптоматического дистресса (PSDI), общего числа утвердительных ответов (PST) [3];

- данных общего опросника КЖ SF-36, который позволяет оценить качество жизни по интегральным показателям физического (SF-36фз) и психического здоровья (SF-36пз) и их составляющих шкал [4];

- данных специфического опросника дерматологических пациентов — ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), отражающего непосредственное влияние заболевания и (или) его симптомов на качество жизни [5].

Для статистического анализа данных использовалось прикладное программное обеспечение Statistica», 6.0. Ввиду распределения данных выборок отличающегося от нормального, сравнительный анализ между двумя независимыми группами проводился с использованием критерия Манна-Уитни (U). Для выявления корреляционных связей использовали метод Спирмена (R). Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде Me (медиана) и 25-й и 75-й перцентилей.

### Результаты и обсуждение

С помощью методики СМОЛ обследованы пациенты основной группы с РПГ и практически здоровые лица контрольной группы. Данные усредненного профиля личности пациентов с рецидивирующим простым герпесом представлены на рисунке 1.

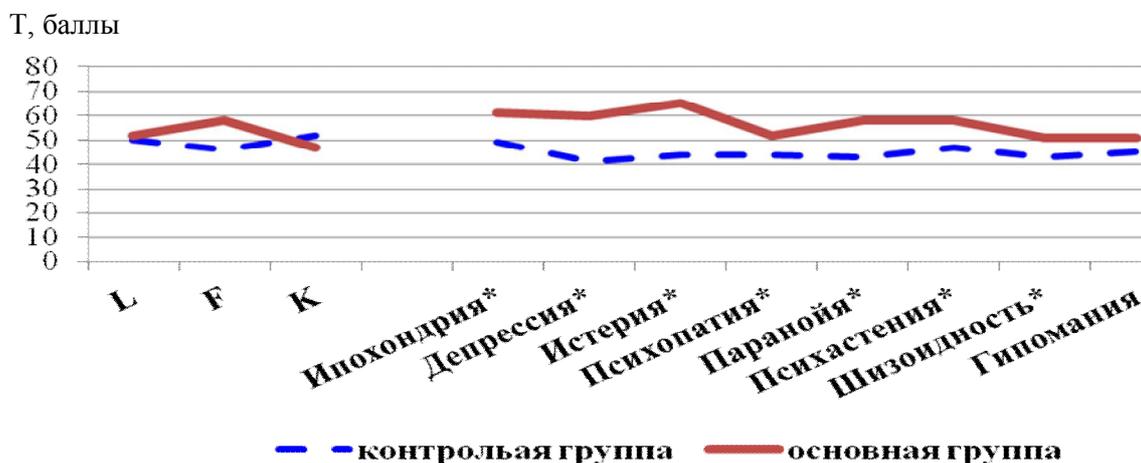


Рисунок 1 — Усредненный профиль личности обследованных пациентов по данным СМОЛ

Примечание. \*  $p < 0,05$

Усредненный профиль личности пациентов с РПГ характеризовался значимым повышением по сравнению с контрольной группой по шкалам «ипохондрия» ( $U = 720$ ,  $p < 0,0001$ ), «депрессия» ( $U = 654$ ,  $p < 0,0001$ ), «истерия» ( $U = 501$ ,  $p < 0,0001$ ), «психопатия» ( $U = 968$ ,  $p = 0,0001$ ), «паранойя» ( $U = 760$ ,  $p < 0,0001$ ), «психастения» ( $U = 942$ ,  $p < 0,0001$ ), «шизоидность» ( $U = 1190$ ,  $p = 0,006$ ). Показатели по

оценочным шкалам: «L» (лжи), «F» (валидности), «K» (коррекции) находились в пределах уровня от 30 до 70 Т-баллов, что свидетельствует о достоверности выбора.

Нами проведен количественный и содержательный анализ шкал СМОЛ пациентов основной группы с РПГ, проанализированы взаимоотношения между отдельными шкалами профиля (таблица 1).

Таблица 1 — Выраженность шкал СМОЛ пациентов основной группы с РПГ

	< 30 Т-баллов	%	30~70 Т-баллов	%	> 70 Т-баллов	%
Ипохондрия	0	—	90	84,1	16	15
Депрессия	0	—	89	83	17	15,9
Истерия	0	—	80	74,8	26	24,3
Психопатия	3	2,8	93	87,7	10	9,3
Паранойя	5	4,9	87	86,9	14	13,1
Психастения	5	4,9	79	73,8	22	20,6
Шизоидность	7	6,5	98	91,6	1	0,9
Гипомания	2	1,9	97	90,7	7	6,5

У большинства пациентов основной группы с РПГ показатели по шкалам находятся в коридоре нормы (30~70 Т-баллов). Выявлены преобладание пиков невротической триады по шкалам «ипохондрия», «депрессия», «истерия», где третий пик преобладает над первым, и сопутствующий пик по шкале «психастения» (> 70 Т-баллов). Полученные данные могут свидетельствовать о наличии таких свойств личности у пациентов с РПГ, как эмоциональная лабильность и демонстративность. Пациенты используют механизм защиты — бегство в болезнь. Значимых различий в профиле личности пациентов с РПГ в зави-

симости от локализации герпетического поражения не выявлено. Выраженный болевой синдром существенно изменял профиль личности по шкалам «депрессия» ( $U = 929$ ,  $p = 0,012$ ), «истерия» ( $U = 914$ ,  $p = 0,01$ ), «психопатия» ( $U = 894$ ,  $p = 0,007$ ) по сравнению с практически здоровыми пациентами контрольной группы.

Проведен корреляционный анализ между личностными особенностями (СМОЛ), уровнем проявления симптомов тревоги и депрессии (HADS) и параметрами качества жизни (SF-36, ДИКЖ) у пациентов основной группы с РПГ (таблица 2).

Таблица 2 — Корреляционная зависимость оценочных шкал СМОЛ, уровня тревоги, депрессии и показателей качества жизни у пациентов основной группы с РПГ

Шкалы СМОЛ	HADS A	HADS D	SF-36фз	SF-36пз
Ипохондрия	0,392*	0,401*-	<b>-0,543*</b>	-0,418
Депрессия	<b>0,519*</b>	<b>0,546*</b>	<b>-0,563*</b>	<b>-0,615*</b>
Истерия	0,458*	0,388*	<b>-0,583*</b>	-0,438
Психопатия	0,193*	0,290*	-0,201	-0,260
Паранойя	0,451*	0,423*	-0,328*	<b>-0,510*</b>
Психастения	0,476*	0,250*	-0,398*	-0,248*
Шизоидность	0,304*	0,381*	-0,234	-0,224
Гипомания	0,441*	0,388*	-0,296	-0,315*

\* $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным, выявлена положительная корреляционная связь средней силы между проявлением симптомов тревоги и депрессии и депрессивными свойствами личности. То есть повышение уровня тревоги и депрессии приводит к формированию патологического профиля личности. В свою очередь личностные особенности и показатели качества жизни имеют отрицательную корреляционную связь. Так, установлены отрицательные корреляционные связи средней силы между интегральным показателем физического здоровья (SF-36фз) и такими свойствами личности, как ипохондрия, депрессия, истерия, а также между интегральным показателем психического здоровья SF-36пз и шкалами «депрессия» и «паранойя». Следовательно, патологический профиль личности способствовал снижению уровня качества жизни.

При проведении исследования с применением опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R были выявлены значимые различия по всем шкалам между показателями пациентов основной группы с РПГ и контрольной группы практически здоровых лиц: соматизация (SOM,  $U = 615$ ,  $p = 0,001$ ), обсессивность-компульсивность (O-C,  $U = 923$ ,  $p = 0,001$ ), межличностная сензитивность (INT,  $U = 1028$ ,  $p = 0,001$ ), депрессия (DEP,  $U = 793$ ,  $p = 0,001$ ), тревожность (ANX,  $U = 893$ ,  $p = 0,001$ ), враждебность (HOS,  $U = 1131$ ,  $p = 0,002$ ), фобическая тревожность (PHOB,  $U = 994$ ,  $p = 0,001$ ), паранойяльные симптомы (PAR,  $U = 935$ ,  $p = 0,001$ ), психотизм (PSY,  $U = 903$ ,  $p = 0,001$ ). Также выявлено существенное повышение трех основных индексов дистресса: общий индекс тяжести (GSI,  $U = 643$ ,  $p = 0,001$ ), индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI,  $U = 470$ ,  $p = 0,001$ ), общее число симптомов (PST,  $U = 825$ ,  $p = 0,001$ ).

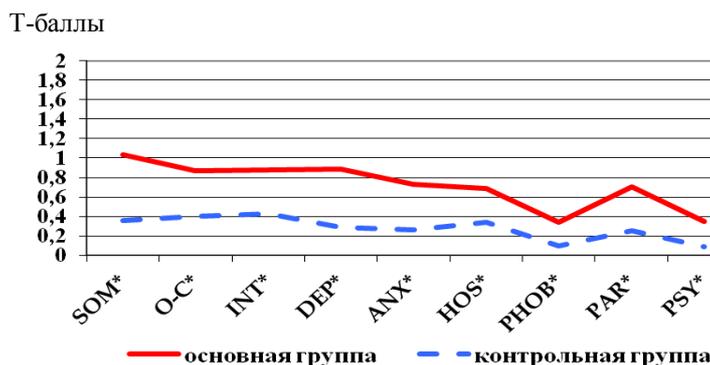


Рисунок 2 — Психопатологический профиль пациентов основной группы с рецидивирующим простым герпесом (SCL-90-R)

Примечание. \*  $p < 0,05$

Как видно из приведенных на рисунке 2 данных, наибольшие значения получены по шкалам соматизации —  $0,9(0,5^{25\%} \div 1,6^{75\%})$ , обсессивности-компульсивности —  $0,7(0,5^{25\%} \div 1,3^{75\%})$ , межличностной сензитивности —  $0,8(0,3^{25\%} \div 1,2^{75\%})$ , депрессии —  $0,7(0,3^{25\%} \div 1,2^{75\%})$ .

Длительное течение обострений (7 дней и больше) значительно повышает индексы дистресса: GSI ( $U = 646$ ,  $p = 0,043$ ), PSDI ( $U = 605$ ,  $p = 0,02$ ), что усиливает интенсивность переживаний и реагирование пациента на симптомы болезни. Множественный характер высыпаний существен-

но повышает проявления психопатологической симптоматики по шкалам соматизации (SOM,  $U = 1049$ ,  $p = 0,03$ ), паранойяльности (PAR,  $U = 1084$ ,  $p = 0,049$ ) и индексам дистресса GSI ( $U = 1030$ ,  $p = 0,02$ ) и PST ( $U = 1067$ ,  $p = 0,04$ ), что может свидетельствовать о развитии дистресса, в основе которого лежит телесная дисфункция.

При корреляционном анализе установлена зависимость между показателями шкал психопатологической симптоматики SCL-90-R, уровнем тревоги и депрессии (HADS) и качеством жизни (SF-36, ДИКЖ) (таблица 3).

Таблица 3 — Корреляционная зависимость компонентов опросника SCL-90-R, уровня тревоги и депрессии и показателей качества жизни у пациентов с РПГ

Шкалы SCL-90-R	HADS A	HADS D	SF-36фз	SF-36пз	ДИКЖ
GSI	0,474*	0,293*	-0,280*	-0,334*	-0,298*
PSDI	0,399*	0,313*	-0,268*	-0,249*	-0,322*
PST	0,438*	0,248*	-0,260*	-0,326*	-0,401*
SOM	0,482*	0,374*	<b>-0,543*</b>	-0,304*	-0,320*
O-C	<b>0,554*</b>	0,375*	-0,309*	-0,403*	-0,253*
INT	<b>0,583*</b>	0,352*	-0,432*	<b>-0,522*</b>	-0,257*
DEP	<b>0,654*</b>	0,432*	-0,382*	-0,472*	-0,213*
ANX	<b>0,716*</b>	0,355*	-0,336*	-0,470*	-0,209*
HOS	<b>0,500*</b>	0,283*	-0,472*	-0,424*	-0,301*
PHOB	<b>0,564*</b>	0,452*	-0,295*	-0,409*	-0,399*
PAR	0,450*	0,282*	-0,243*	-0,438*	-0,208*
PSY	<b>0,550*</b>	0,379*	-0,336*	-0,410*	-0,269*

\*  $p < 0,05$

У пациентов с РПГ выявлены положительные корреляционные связи средней силы между проявлением симптомов тревоги и такими психопатологическими шкалами, как обсессивность-компульсивность (O-C), межличностная сензитивность (INT), депрессивность (DEP), тревожность (ANX), враждебность (HOS), фобическая тревожность (PHOB), психотизм (PSY). Между проявлением симптомов депрессии и выраженностью психопатологиче-

ской симптоматики корреляционных связей средней силы не было установлено.

У пациентов основной группы с РПГ выявлены отрицательные корреляционные связи между физическим компонентом качества жизни (SF-36фз) и уровнем проявления соматизации (SOM), а также между психологическим компонентом качества жизни (SF-36пз) и проявлением межличностной сензитивности (INT). Между проявлением психопатологиче-

ской симптоматики и уровнем качества жизни дерматологического больного (ДИКЖ) корреляционных связей средней силы установлено не было.

#### Выводы

У пациентов с РПГ выявлен *невротический профиль личности*. Для таких людей характерна трансформация невротической тревоги в функциональные соматические расстройства, стремление переложить ответственность за существующие проблемы на окружающих, что способствует развитию психосоматических расстройств. Формируется рентное отношение к своему заболеванию. Развитию *патологического профиля личности* способствуют повышение уровня болевого синдрома и высокий уровень проявления тревоги и депрессии.

Выраженность психопатологической симптоматики может свидетельствовать о фиксации на симптомах болезни, присутствии навязчивых мыслей, импульсов и действий, которые переживаются как непрерывные, непреодолимые и чуждые. Такие пациенты чувствуют личностную неадекватность и неполноценность (особенно когда человек сравнивает себя с другими), занимаются самоосуждением, испытывают чувство беспокойства и заметный дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия. Для них характерно снижение интереса к жизни, недоста-

ток мотивации и потеря жизненной энергии. Усугублению психопатологической симптоматики и усилению интенсивности переживаемого дистресса способствуют множественный характер высыпаний, длительное течение обострений и повышение уровня тревоги.

Следовательно, РПГ как психосоматическое заболевание требует интегрированного подхода в лечении, который предполагает дополнение традиционного дерматологического лечения психотерапией и направлен на уменьшение или полный регресс дерматологической и психопатологической симптоматики и, как следствие, повышение качества жизни.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нозогенные психические расстройства, обусловленные дерматологической патологией / Т. Белоусова [и др.] // Врач. — 2007. — № 2. — С. 15–18.
2. Собчик, Л. Н. СМЛ. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности: практикум по психодиагностике / Л. Н. Собчик. — СПб.: Речь., 2003. — 219 с.
3. Тарабрина, Н. В. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised — SCL-90-R): практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина. — СПб.: Питер, 2001. — 146 с.
4. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. — 320 с.
5. Finlay, A. Y. Quality of life assessments in dermatology / A. Y. Finlay // Semin. Cutan. Med. Surg. — 1998. — Vol. 17, № 4. — P. 291–296

Поступила 27.02.2014

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 612.335:613.29:613.392.7

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ В РАЦИОН СОЕВОГО МОЛОКА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ

Е. В. Марцинкевич, С. Б. Кондрашова, Т. М. Лукашенко

Институт физиологии НАН Беларуси

**Цель:** изучить структурно-функциональное состояние толстого кишечника крыс при введении в рацион соевого молока на фоне потребления глутамата натрия (MSG).

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на самцах белых беспородных крыс начальной массой тела  $144,3 \pm 1,72$  г ( $n = 49$ ). Доза пищевой добавки рассчитывалась, исходя из ее содержания — 0,5 % на кг готового продукта по нормам СанПин от 28 ноября 2002 г. № 94, объем потребления соевого молока — 2 мл. Гистологическое и биохимическое исследования проводились по общепринятым методикам.

**Результаты.** Установлено, что употребление MSG в течение 1 месяца приводит к структурной реорганизации слизистой оболочки толстого кишечника крыс, нарушению продукции слизи бокаловидными клетками за счет их гипертрофии и гиперплазии, увеличению в ней содержания сиало- и фукогликопротеинов, снижению активности лизоцима. Введение в рацион соевого молока на фоне применения пищевой добавки сопровождается восстановлением структуры стенки толстого кишечника, нормализацией «работы» бокаловидных экзокриноцитов, уменьшением в их секрете сиаловых кислот и фукозы, повышением активности лизоцима.

**Заключение.** Введение в рацион соевого молока устраняет негативный эффект от применения MSG: восстанавливает структуру слизистой оболочки толстого кишечника крыс, повышает ее защитную функцию и способствует усилению естественной резистентности макроорганизма.

**Ключевые слова:** глутамат натрия, соевое молоко, толстый кишечник.

## THE EFFECT OF SOY MILK DIET ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF RATS COLON DURING MONOSODIUM GLUTAMATE TREATMENT

E. V. Martsynkevich, S. B. Kondrashiova, T. M. Lukashenko

Institute of Physiology of NAS of Belarus

**Objective:** to study the effect of soy milk diet on the structural and functional status of rats colon during the monosodium glutamate (MSG) treatment.

**Materials and methods.** The experiments were performed on male white outbred rats with the initial body mass of  $144,3 \pm 1,72$  g ( $n = 49$ ). The dose of monosodium glutamate was calculated by the following scheme — 0,5 % per kg of the product the guests according to Sanitary Regulations and Norms of November 28 2002 No.94, the dose of soy milk — at a volume of 2 ml. Histological and biochemical studies were performed by standard methods.

**Results.** One-month MSG therapy was determined to cause structural reorganization of the mucous membrane of the rats colon, violation of mucus production with goblet cells related to hyperplasia and hypertrophy, and lead to an increase in the content of sialic- and fukoglycoproteins, reduced lysozyme activity. The introduction of soy milk into the diet during treatment with sodium glutamate is accompanied by restoration of the wall structure of the colon, normalization of goblet cells «work», decreased levels of sialic acid and fucose in their secretion, increased activity of lysozyme.

**Conclusion.** The introduction of soy milk into the diet eliminates the negative effect of the MSG therapy: restores the structure of the mucous membrane of the rats colon, promotes its protective function and contributes to the natural resistance of the organism.

**Key words:** monosodium glutamate, soy milk, colon.

### Введение

В эволюционном масштабе глубокие изменения, произошедшие в среде обитания человека и животных сравнительно недавно, были связаны с развитием сельского хозяйства [1]. Выведение новых сортов растений и пород животных, создание технологий производства разнообразных продуктов питания, лекарственных препаратов, гербицидов и пестицидов привело к тому, что древние, генетически детерминированные физиологические процессы, протекающие в живом организме, пришли в несоответствие с действующими факторами окружающей среды [2]. Это стало причиной появления так называемых «болезней цивилизации», связанных, в первую очередь, с питанием [3].

С ростом объема производства пищевой продукции стало увеличиваться и количество пищевых добавок, способных улучшать вкусовые качества и сроки хранения продуктов. В частности, большой интерес производители проявляют к глутамату натрия (мононатриевой соли L-глутаминовой кислоты, MSG). Несмотря на разрешение использовать MSG и некоторый его положительный эффект: облегчает симптоматику у больных хроническим атрофическим гастритом [4], повышает аппетит и стабилизирует пищевой статус у пожилых пациентов [5] — однако существуют научные доказательства негативного влияния MSG на организм человека и животных. Исследованиями последних лет установлено, что употребление изучаемой добавки приводит к повышению свободных радикалов в крови [6], некрозу ткани поджелудочной железы [7], следствием чего является гипергликемия и гиперинсулинемия [8]. Ранее в экспериментах на животных нами было показано, что систематическое употребление данной

пищевой добавки изменяет деятельность сердца [9], приводит к структурной реорганизации стенки двенадцатиперстной кишки [10].

Поэтому сегодня остается актуальным поиск естественных биокорректоров на основе растительного сырья, способных нивелировать негативное действие пищевых добавок на метаболические процессы в организме. Одним из таких веществ может быть соевое молоко, содержащее в своем составе антиоксиданты, витамины и минералы [11].

### Цель исследования

Изучение структурно-функционального состояния толстого кишечника крыс при введении в рацион соевого молока на фоне потребления глутамата натрия.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах белых беспородных крыс начальной массой тела  $144,3 \pm 1,72$  г в соответствии с принципами гуманного отношения к лабораторным животным. Проведены 3 серии хронических экспериментов: 1-я серия (контроль,  $n = 9$ ) — стандартный рацион кормления; 2-я серия ( $n = 20$ ) — в рацион питания экспериментальных животных вводился MSG из расчета его содержания 0,5 % на кг готового продукта по нормам СанПин от 28 ноября 2002 г. № 94; 3-я серия ( $n = 10$ ) — крысы получала изучаемую добавку и соевое молоко в объеме 2 мл. Кормление осуществлялось на протяжении 1 месяца ежедневно.

Через 30 дней после завершения хронического эксперимента у животных всех групп под наркозом (100 мг/кг тиопентала натрия, внутривенно) вырезали часть толстого кишечника — нисходящую ободочную кишку. Для гистологического исследования готовили срезы нисходящей ободочной кишки

толщиной 10 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике [12]. Изучение микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа MPV-2 (производитель «Leitz», Германия) с цифровой фотокамерой «Leica», подключенной к компьютеру. Проведена калибровка системы анализа изображений, при которой найдено соответствие микрометров пикселям на экране монитора для определения размеров структурных компонентов кишки в абсолютных единицах — микрометрах (мкм) без соответствующего пересчета по формулам.

Биохимические исследования включали определение хинолитической активности лизоцима, концентрации фукозы по методу Дише и Шеттаса в модификации В. С. Асатиани (1996) и сиаловых кислот по реакции с резорцином методом Свеннерхольма (1993) в гомогенатах толстого кишечника [13].

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программы «Statistica», 6.0. Нормальность распределения данных проверялась тестом Шапиро-Уилка. Для межгруппового сравнения использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок или непараметрический тест Манна-Уитни. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Результаты счи-

тались достоверными при уровне значимости менее 0,05 ( $P < 0,05$ ).

#### Результаты и их обсуждение

При изучении микроскопического изображения стенки нисходящей ободочной кишки интактных крыс (стандартный рацион питания) отмеченная нами картина структурных образований исследуемого отдела полностью соответствует классическим представлениям морфологии [14]. Она образована слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочками. Для рельефа внутренней поверхности ободочной кишки характерно наличие большого количества циркулярных складок и кишечных крипт, открытых в полость кишки. Циркулярные складки образуются на внутренней поверхности кишки из слизистой оболочки и подслизистой основы.

Слизистая оболочка состоит из эпителия, собственной и мышечной пластинок (рисунок 1, А). В эпителии слизистой оболочки различимы три основных вида клеток: столбчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты и желудочно-кишечные эндокриноциты. Столбчатые эпителиоциты располагались на поверхности слизистой оболочки и в ее криптах. Бокаловидные кишечные клетки, являющиеся одними из высокодифференцированных клеток кишечного эпителия, наблюдались в большом количестве в кишечных железах (рисунок 1, Б).

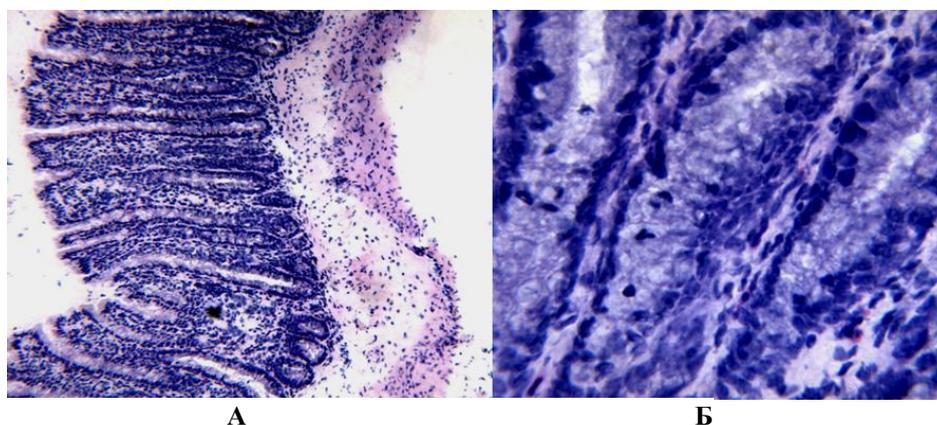


Рисунок 1 — Стенка нисходящей ободочной кишки интактных крыс. Ув. об. 6,3 (А), ув. об. 40 (Б). Окраска гематоксилин-эозином

Мышечная пластинка слизистой оболочки состояла из двух слоев: более плотного, образованного преимущественно циркулярно расположенными пучками гладких миоцитов — внутреннего и наружного, представленного продольно расположенными волокнами.

При изучении микропрепаратов толстого кишечника крыс, употреблявших MSG, установлено, что стенка ободочной кишки имеет характерное строение, в ней выявляются все те же структурные элементы, что и у контрольных особей.

При сравнении данной группы с интактными животными отмечается уменьшение слизистой оболочки на 25,3 % (с  $467,48 \pm 17,17$  мкм в контроле до  $349,06 \pm 10,15$  мкм в опытной группе,  $P < 0,05$ ) (рисунок 2, А).

Наблюдается гиперплазия бокаловидных клеток крипт с увеличением их объема. Так, число бокаловидных экзокриноцитов изменилось с  $77,95 \pm 5,07$  ед/см<sup>2</sup> в контроле до  $106,45 \pm 7,84$  ед/см<sup>2</sup> в опытной группе (рисунок 2, Б,  $P < 0,05$ ).

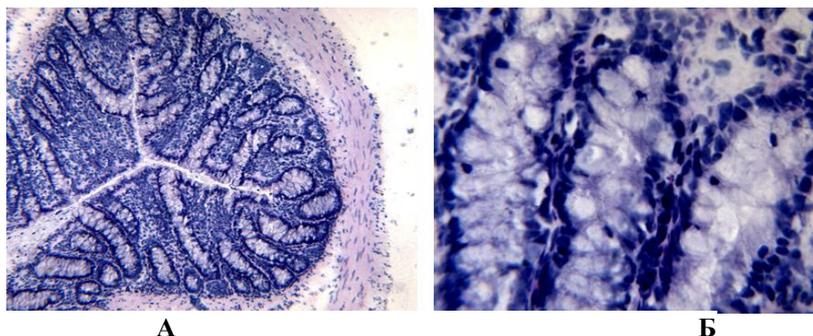


Рисунок 2 — Стенка нисходящей ободочной кишки крыс, получавших глютамат натрия. Ув. об. 6,3 (А), ув. об. 40 (Б). Окраска гематоксилин-эозином

Введение в рацион соевого молока на фоне потребления глютамата натрия сопровождалось восстановлением слизистой оболочки, толщина которой изменилась с  $349,06 \pm 10,15$  мкм в группе, употреблявших глютамат до  $412,9 \pm 12,18$  мкм после введения в рацион соевого молока (рисунок 3, А,  $P < 0,05$ ), однако показатель не достигал значений контрольной группы и оставался меньше на 11,7 % ( $P < 0,05$ ).

На микропрепаратах отсутствовали признаки гипертрофии железистых клеток, уменьшалось их количество на 43,4 % ( $P < 0,05$ ) по отношению к животным, употреблявшим MSG (с  $106 \pm 7,84$  ед/см<sup>2</sup> — глютамат до  $60,25 \pm$

$9,39$  ед/см<sup>2</sup> — глютамат + соевое молоко) (рисунок 3, Б).

Во всех экспериментальных группах не установлены изменения остальных слоев стенки кишки (подслизистой, мышечной, серозной). Также отсутствуют структурные повреждения покровных эпителиоцитов.

Анализ результатов биохимического исследования выявил, что потребление в пищу MSG сопровождалось увеличением содержания сиаловых кислот на 44 %, фукозы — на 200 %, а активность лизоцима снижалась на 54 % ( $P < 0,05$ ) в биоптатах толстого кишечника по отношению к контрольной группе (таблица 1).

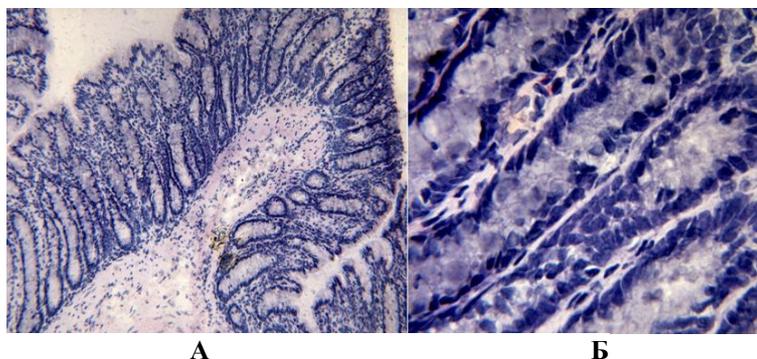


Рисунок 3 — Стенка нисходящей ободочной кишки крыс после введения в рацион соевого молока на фоне применения глютамата натрия. Ув. об. 6,3 (А), ув. об. 40 (Б). Окраска гематоксилин-эозином

Таблица 1 — Показатели функционального состояния слизистой оболочки толстого кишечника у крыс при различных рационах кормления

Анализируемый показатель	1 серия — контроль (стандартный рацион)	2 серия — животные, употреблявшие MSG	3 серия — животные, употреблявшие соевое молоко на фоне MSG
Сиаловые кислоты, мг%	$84,08 \pm 4,89$	$122,10 \pm 12,11^*$	$90,53 \pm 5,87^\#$
Фукоза, мг%	$1,39 \pm 0,023$	$4,17 \pm 0,1^*$	$0,84 \pm 0,006^\#$
Лизоцим, усл. ед. активности	$0,048 \pm 0,001$	$0,026 \pm 0,004^*$	$0,052 \pm 0,0007^\#$

\*Различия достоверны относительно интактной группы; # различия достоверны относительно животных, употреблявших MSG ( $P < 0,05$ )

В группе животных, потреблявших соевое молоко на фоне применения пищевой добавки, отмечается нормализация изучаемых показателей (таблица 1). Выявлено снижение concentra-

ции сиаловых кислот и фукозы на 25,86 и 80 % соответственно ( $P < 0,05$ ) и увеличение активности лизоцима на 100 % ( $P < 0,05$ ) по отношению к животным, употреблявшим MSG. При этом

значения сиаловых кислот и лизоцима соответствуют показателям интактных животных.

Приведенные результаты биохимического и микроскопического исследований свидетельствуют, что употребление глутамата натрия приводит к структурным изменениям слизистой оболочки толстого кишечника: уменьшению ее толщины, гиперплазии и гипертрофии бокаловидных экзокриноцитов, что сопровождается усиленной секрецией слизи, содержащей повышенные концентрации сиаловых кислот и фукомуцинов. Известно, что повышение концентраций сиаловых кислот и фукозы в крови свидетельствует об интенсивном катаболизме фуко- и сиалосодержащих гликопротеинов, отвечающих за проведение трансмембранного сигнала в клетку [15] и выявляющихся при распаде сложных белковых комплексов в зоне воспаления [16]. Наряду с этим наблюдаемое падение активности лизоцима у крыс, употреблявших MSG, свидетельствует о снижении естественной резистентности организма по отношению к грамотрицательной флоре, фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, синтеза антител [16].

Введение в рацион соевого молока на фоне применения MSG сопровождается восстановлением структуры слизистой оболочки ободочной кишки крыс, стабилизацией работы бокаловидных клеток, что приводит к нормализации секреции слизи и уменьшению в ней концентрации сиало- и мукосодержащих гликопротеинов, повышению активности лизоцима.

#### **Заключение**

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что введение в рацион соевого молока устраняет негативный эффект от применения MSG: повышает защитную функцию слизистой оболочки толстого кишечника крыс и способствует усилению естественной резистентности макроорганизма.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Eaton, S. B. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective / S. B. Eaton, M. Konner, M. Shostak // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 84. — P. 739–749.
2. Diet, evolution and aging—the pathophysiological effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet / L. Frassetto [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2001. — Vol. 40. — P. 200–213.
3. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81, № 2. — P. 341–354.
4. Utilization of monosodium glutamate in combined therapy of atrophic gastritis / A. M. Kochetkov [et al.] // *Vopr. Pitan.* — 1992. — Vol. 5–6. — P. 19–22.
5. Can dietary supplementation of monosodium glutamate improve the health of the elderly? / S. Yamamoto [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 90, № 3. — P. 844S–849S.
6. Onema, O. O. Effect of vitamin E on monosodium glutamate induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats / O. O. Onema, E. O. Farombi, G. O. Emerole // *Indian. J. Biochem. Biophys.* — 2006. — Vol. 43, № 1. — P. 20–24.
7. The influence of long-term monosodium glutamate feeding on the structure of rats pancreas / I. V. Leshchenko [et al.] // *Fiziol. Zh.* — 2012. — Vol. 58, № 2. — P. 59–65.
8. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats / L. Macho [et al.] // *Physiol. Res.* — 2000. — Vol. 49, № 1. — P. 79–85.
9. Марцинкевич, Е. В. Влияние длительного потребления глутамата натрия на сердечную деятельность крыс / Е. В. Марцинкевич // XIX Межгородская научная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии», 10–11 апреля, Санкт-Петербург, 2013. — СПб., 2013. — С. 29.
10. Марцинкевич, Е. В. Влияние длительного потребления глутамата натрия на структурно-функциональные особенности двенадцатиперстной кишки / Е. В. Марцинкевич, Е. О. Полещук // Сборник тез. докл. 8 Международной научной конференции «Донозология-2012», 13–14 декабря, Санкт-Петербург, 2012. — СПб., 2012. — С. 226–227.
11. Питебская, В. С. Соя: химический состав и использование / под ред. акад. РАСХН, д-р с.-х. наук В. М. Лукомца. — Майкоп: Полиграф-ЮГ, 2012. — 432 с.
12. Основы гистологии и гистологической техники / В. Г. Елисеев [и др.]. — М.: Медицина, 1967. — 268 с.
13. Камышников, В. С. Справочник по клинико-лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2002. — Т. 1. — 495 с., Т. 2. — 463 с.
14. Кузнецов, С. Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, В. Л. Мушамбаров, В. Л. Горячкина. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 600 с.
15. Высокорский, В. Е. Уровень гликопротеинов в сыворотке крови и ткани печени крыс, перенесших внутриутробную алкогольную интоксикацию / В. Е. Высокорский, О. А. Арзамасова, Д. М. Тютикова // *Сибирский медицинский журнал.* — 2011. — № 2. — С. 41–44.
16. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990. — Т. 1. — 528 с.

Поступила 19.11.2013

УДК 615.468.6:616–002.3–06

## **ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШОВНОГО МАТЕРИАЛА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Д. Н. Бонцевич, М. Л. Каплан**

**Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** оценить капиллярность и фитильность традиционного шовного материала и аналогов, покрытых биоинертным поли-пара-ксиллиленом.

**Материалы и методы.** Нить закрепляли в штативе, к свободному концу нити прикрепляли груз. Затем груз погружали в раствор красителя. Через один час измеряли высоту подъема жидкости по нити от поверхности раствора. При изучении фитильного эффекта в качестве индикаторных культур использовали музейные штаммы микроорганизмов, окрашенный участок нити делили на отрезки длиной по 2 см каждый. Отрезки помещали на элективные среды рева и через 24 часа инкубации подсчитывали количество выросших колоний.

**Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой капиллярности и фитильности нитей традиционного шовного материала. Во всех случаях была выявлена сильная обратная зависимость между значе-

ниями капиллярности и концентрацией ППК, используемой для модификации традиционных хирургических нитей. Модификация традиционного шовного материала ППК позволяет резко снизить эффект фитильности.

**Заключение.** Модификация хирургических нитей путем нанесения биоинертного покрытия является эффективным способом профилактики гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** шовный материал, лавсан, капрон, шелк, поли-пара-ксилилен.

## THE PHYSICAL PROPERTIES OF SUTURE MATERIAL AFFECTING THE DEVELOPMENT OF SEPTIC COMPLICATIONS

D. N. Bontsevitch, M. L. Kaplan

Gomel State Medical University

**Goal:** to evaluate capillarity and wicking of traditional suture material and its analogues covered with bioinert poly-para-xylylene.

**Material and methods.** A thread was fastened in a tripod; the free end of the thread was attached with a load. Then the load was dipped into a dye solution. An hour later the height of the liquid rise was measured from the surface of the solution along the thread. While studying the wick effect, some museum strains of microorganisms were used as an indicator culture. The dyed part of the thread was divided into segments, each of 2 cm. The segments were put onto elective medium and after 24 hours of incubation the number of new colonies was counted.

**Results.** These results indicate high capillarity and wicking of threads made of traditional suture material. In all the cases a strong reverse relation was identified between the value of the capillarity and the PPX concentration, used for modification of traditional surgical threads. The PPX modification of traditional suture material makes it possible to reduce the wick effect.

**Conclusion.** The modification of surgical threads by applying bioinert covering is an effective way to prevent purulent and septic complications in the early postoperative period.

**Key words:** suture material, lavsan, silk, kapron, poly-para-xylylene.

### Введение

В настоящее время из множества факторов, влияющих на возникновение и развитие гнойно-воспалительных осложнений, особое значение придается шовному материалу, так как в большинстве случаев он является единственным инородным телом, остающимся на длительный период в организме человека. Соединение тканей посредством хирургического шва с использованием разных шовных материалов — наиболее часто применяемый метод [1, 2, 3].

Большое влияние на реактогенность нити оказывает ее строение. Например, плетеные нити вызывают меньшую тканевую реакцию, чем крученые; полифиламентные нити имеют более шероховатую поверхность, чем монофиламентные, и поэтому при прохождении через ткань вызывают более выраженный прямой травматический эффект [2, 4, 5]. Однако гладкие нити имеют худшие манипуляционные качества, что обуславливает низкую надежность узла [2, 6]. Потеря надежности узла заставляет хирургов вязать дополнительные узлы, вследствие чего увеличивается количество инородного материала в тканях и наблюдается повышенная воспалительная реакция [3, 7, 8, 9].

Капиллярность — это свойство шовного материала впитывать и удерживать жидкость в тонких порах и трещинах под воздействием сил поверхностного натяжения, возникающих на границе сред «вода» — «шовный материал» — «газ». Под воздействием этих сил жидкость способна подниматься на значительную высоту.

Капиллярность характерна для полифиламентных шовных материалов. Она способствует проникновению и распространению вдоль волокна вместе с жидкостью и микроорганизмов, что может стать причиной инфекции, то есть обеспечивает эффект «фитильности» [5, 10, 11].

Для улучшения манипуляционных характеристик нитей, снижения реактогенности нитей естественного происхождения (шелк, кетгут), уменьшения травматического эффекта при прохождении через ткань, а также для снижения капиллярности и фитильности хирургических нитей необходимо их покрытие [11, 12, 13].

### Цель работы

Произвести оценку капиллярности и фитильности традиционного шовного материала (шелк, капрон, лавсан), а также аналогов, покрытых биоинертным поли-пара-ксилиленом (ППК), как факторов, влияющих на развитие гнойно-септических осложнений.

### Материал и методы

При исследовании были использованы крученые шелковые, полиамидные (капрон) и полиэфирные (лавсан) нити, а также вышеупомянутые нити с нанесением на них 1, 2 и 4 % от массы чистой нити поли-пара-ксилиленового покрытия. Данная модификация нитей осуществлялась путем вакуумного нанесения на нить поли-пара-ксилилена. В результате была получена комплексная нить, состоящая из стерильной крученой традиционной нити с ППК-покрытием вокруг каждого волокна и вокруг нити в целом.

Были изучены капиллярные и фитильные свойства нитей. Исследовали капиллярность нитей в соответствии с ГОСТом 3816-81 «Полотна текстильные. Методы определения гигроскопических и водоотталкивающих свойств». При определении капиллярности отрезки нитей длиной по 10 см с покрытием и без него помещали в зажим штатива. К свободному концу нити прикрепляли груз — 2 стеклянные палочки. Затем груз опускали в раствор красителя (0,5 % бихромата калия в дистиллированной воде). По прошествии одного часа измеряли высоту подъема жидкости по нити от поверхности раствора. Определяли также капиллярность нитей за сутки. При этом в целях устранения погрешностей, вызванных суточными колебаниями температуры, штатив с образцами помещали в эксикатор, а тот, в свою очередь, в термостат при температуре 37 °С. Выполнялось 20 измерений, которые подвергались в дальнейшем статистической обработке.

При изучении фитильного эффекта шовных материалов применялась разработанная нами оригинальная методика. В стерильную пробирку добавляли мясоептонный бульон с одной из индикаторных культур. В качестве индикаторных культур использовали музейные штаммы *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Staphylococcus aureus* в титре  $10^6$  КОЕ/мл. Для визуализации высоты подъема жидкости по нитям бульон окрашивали раствором эозина в разведении один к пяти. Нить подвешивали, колбу закрывали. В течение 24 часов выполняли инкубацию нитей

в термостате при температуре 37 °С, после чего измеряли высоту подъема жидкости.

Для определения фитильного эффекта окрашенный участок нити делили на отрезки длиной по 2 см каждый. Отрезки помещали на элективные среды Левина и Плоскирева и через 24 часа инкубации подсчитывали количество выросших колоний.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением пакета прикладных программ «Statistica», 6,0. На первом этапе выполнялась проверка на нормальность распределения выборки с использованием критерия Shapiro-Wilk's. Для анализа количественных признаков использовались методы описательной статистики. Для выявления различий между группами по количественным признакам (показатели характеристик трения) использовался непараметрический критерий Kruscal-Wallis ANOVA для множественных сравнений. Для сравнения отдельных видов шовных материалов между собой применялся непараметрический критерий Mann-Whitney с поправкой Бонферрони, для анализа связи между явлениями — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

#### Результаты

Полученные результаты свидетельствуют о высокой капиллярности и фитильности нитей традиционного шовного материала. Результаты исследования капиллярности хирургических нитей отражены в таблице 1, приведены медианы и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3)).

Таблица 1 — Капиллярность (мм/сутки) традиционного и модифицированного шовного материала

Стерилизация	Материал	0 % ППК	1 % ППК	2 % ППК	4 % ППК
Без стерилизации	Шелк	75 (72; 76,3)	21 (20,1; 23,9)	14,2 (12,1; 16,1)	5,1 (4,1; 6,6)
	Капрон	99,4 (95,1; 102,2)	35,1 (32,2; 39,7)	25,4 (23,2; 27,8)	10,0 (7,9; 11,4)
	Лавсан	97,6 (92,9; 103,1)	37,9 (33,5; 41,5)	30,2 (28,6; 34,9)	7,4 (4,8; 9,7)

Шелк обладает наименьшей капиллярностью среди образцов традиционного шовного материала без покрытия Kruscal-Wallis ANOVA ( $p = 0,0001$ ), сохраняя данное качество при модификации ППК в концентрации 1, 2, 4 % ( $p = 0,0005$ ;  $p = 0,0002$ ;  $p = 0,0014$ ). Статически значимых различий между капиллярностью капрона и лавсана не было выявлено в группах без покрытия, а также в модификации ППК в концентрации 1, 4 % (критерий Mann-Whitney с поправкой Бонферрони  $p = 1,32$ ;  $p = 1,20$ ;  $p = 0,06$ ). Капрон обладает статистически значимо меньшей капиллярностью в модификации 2 % ППК, в сравнении с лавсаном, критерий Mann-Whitney с поправкой Бонферрони ( $p = 0,02$ ).

Во всех случаях была выявлена сильная обратная зависимость между значениями капиллярности и концентрацией ППК, используемой для модификации традиционных хирургических нитей (коэффициент ранговой корреляции Спирме-

на  $x > 0,75$ ), то есть, чем больше концентрация наносимого покрытия, тем меньше показатели капиллярности полученных хирургических нитей.

Зависимость капиллярности хирургических нитей от концентрации модифицирующего ППК-покрытия схематично представлена на рисунке 1.

При сравнении показателей капиллярности модифицированных хирургических нитей и контрольных нитей (без покрытия) установлены статистически значимые различия нитей всех групп (Kruscal-Wallis ANOVA во всех случаях  $p < 0,0001$ ).

Результаты исследования фитильности хирургических нитей отражены в таблице 2, приведены медианы и интерквартильный размах (Me (Q1; Q3)) для традиционного шовного материала, для модифицированных хирургических нитей в скобках приведены максимальное значение фитильности в мм/сутки образцов хирургических нитей, непосредственно контактирующих со средой.

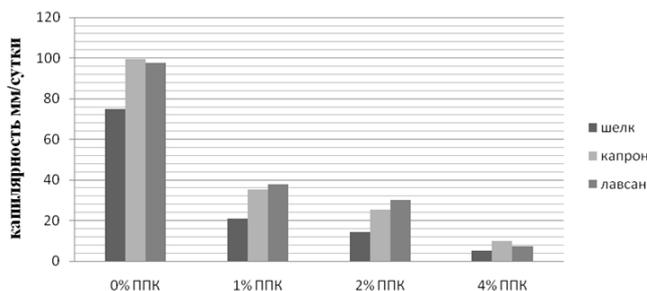


Рисунок 1 — Капиллярность традиционного шовного материала и модифицированного шовного материала с разным количеством ППК-покрытия без стерилизации

Таблица 2 — Фитильность (мм/сутки) традиционного и модифицированного шовного материала

Материал	Фитильность			
	0 % ППК	1 % ППК	2 % ППК	4 % ППК
Капрон	354,7 (332,1; 377,1)	0 (20)	0 (20)	0 (20)
Шелк	282,2 (266,2; 301,0)	0 (20)	0 (20)	0 (20)
Лавсан	273,4 (245,4; 281,9)	0 (20)	0 (20)	0 (20)

*Примечание.* Модификация традиционного шовного материала ППК позволяет резко снизить эффект фитильности; рост микрофлоры при изучении участков, не соприкасающихся с мясоептонным бульоном, не получен; участки нитей, непосредственно контактирующие со средой, содержащей микроорганизмы, давали непостоянный рост микрофлоры с максимальным значением фитильности 20 мм/сутки (результат, приведенный в скобках).

В результате статистической обработки установлены сильные статистически значимые различия между свойствами фитильности традиционных и модифицированных шовных материалов (Kruskal-Wallis ANOVA во всех случаях  $p < 0,0001$ ).

Хирургические нити на основе капрона обладают статистически более высокой фитильностью по сравнению с шелком и лавсаном, критерий Mann-Whitney с поправкой Бонферрони ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,0003$ ).

#### Обсуждение

Шовный материал является инородным телом для организма человека и вызывает тканевую реакцию. Существует общее правило: чем больше шовного материала имплантировано, тем более выражена реакция ткани. Первичная тканевая реакция, связанная с прохождением шовного материала через нее, суммируется с реакцией организма на сам шовный материал, как на инородное тело. Использование хирургических нитей, обладающих высокой капиллярностью, способствует проникновению микроорганизмов в послеоперационную рану и развитию гнойно-септических осложнений.

По результатам исследования можно констатировать, что шовный материал с поли-пара-ксилиленовым покрытием изменяет характер смачивания нити. Материал не намокает (или намокает в незначительной степени), сохраняя при этом свои основные свойства. Нанесение даже 1 % ППК-покрытия на хирургические нити способствует резкому снижению их капиллярности (для шелка капиллярность снижается до 21 мм (в 3,5 раза по сравнению с контрольной нитью), для капрона — до 35,1 мм (в 2,7 раза), для лав-

сана — до 37,9 мм (в 2,6 раза)). При увеличении массы ППК на нити капиллярность последней прогрессивно снижается: при нанесении 4 % ППК для шелка капиллярность снижается до 5,1 мм (в 14,7 раза по сравнению с контрольной нитью), для капрона — до 10 мм (в 9,9 раза), для лавсана — до 7,4 мм (в 13,1 раза).

Фитильность нитей тоже резко снижается при использовании поли-пара-ксилиленового покрытия. Это обусловлено несколькими факторами: во-первых, биоинертными свойствами ППК-покрытия, во-вторых, приданием гидрофобности нитям. Этим обеспечивается ограничение распространения микроорганизмов вдоль по лигатуре. Нанесение на хирургическую нить ППК даже в количестве 1 % от массы нити позволяет практически полностью устранить фитильность шовного материала. Нами получен непостоянный рост микрофлоры лишь с фрагмента нити, который непосредственно контактировал с мясоептонным бульоном. Наиболее часто рост давали фрагменты нити из опытов, в которых в качестве индикатора использовалась *Pseudomonas aeruginosa*.

В развитии гнойно-септических осложнений большое значение имеет материал, из которого изготавливаются хирургические нити. Наилучшие результаты по показателю капиллярности у шелковых лигатур, однако данные нити относятся к материалам биологического происхождения, они легко разволокняются, вызывают асептическое воспаление вокруг лигатуры, вплоть до развития асептического некроза. Кроме того, при использовании нити в эксперименте оказалось достаточно десяти микробных

тел стафилококка, чтобы вызывать нагноение раны. Капроновые лигатуры обладают высокой гидрофильностью, что обуславливает высокую капиллярность и фитильность, а также снижение прочности нитей в водной среде; нити данной групп могут служить резервуаром и проводником для микроорганизмов. Хирургические нити на основе лавсана обладают выраженным пилиющим эффектом, что вызывает травматизацию тканей при протягивании и местную воспалительную реакцию [1, 4, 5].

Приоритетным направлением в разработке хирургических нитей на сегодняшний день является создание шовных материалов, обладающих биоинертностью, то есть не вызывающих реакции тканей на присутствующую инородную нить.

С этой позиции перспективным, по нашему мнению, является использование биоинертного пара-поли-ксилеленового покрытия традиционных шовных материалов для придания им свойств современных нитей. ППК-покрытие на нити с массовой долей 1–4 % позволяет избавиться от нежелательных свойств — высокой гидрофильности и капиллярности, значительной реактогенности, плохого скольжения в водной среде по поверхности биотканей и инструментов и сохранить при этом их положительные качества — высокую прочность и эластичность, близкую к оптимальной жесткости.

#### Выводы

1. Модификация традиционного шовного материала путем нанесения ППК-покрытия позволяет уменьшить его капиллярность: для шелка — в 3,5 раза по сравнению с контрольной нитью, для капрона — в 2,7 раза, для лавсана — в 2,6 раза.

2. Нанесение на хирургическую нить ППК-покрытия даже в объеме 1 % от массы нити позволяет практически полностью устранить фитильность шовного материала.

3. Оптимальный объем ППК-покрытия, необходимый для получения стойкого эффекта, колеблется в пределах 1–2 % от массы хирургической нити.

4. Модификация хирургических нитей путем нанесения биоинертного покрытия является эффективным способом профилактики гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Байчоров, Э. Х. Современный шовный материал, применяемый в хирургии. / Э. Х. Байчоров, Л. М. Дубовой, А. Д. Пасечников // Здоровье — системное качество человека: сб. ст. — Ставрополь, 1999. — С. 328–334.
2. Cavaliere, R. Suture materials. Properties and uses / R. Cavaliere // J Am Podiatry Assoc. — 1983. — Vol. 4. — P. 57–64.
3. Chu, C. C. Mechanical Properties of Suture Materials / C. C. Chu // Ann. Surg. — 1981. — Vol. 193, № 3. — P. 365–371.
4. Бирюкова, Н. Н. Изучение воздействия сред организма на шовные материалы из капрона в эксперименте / Н. Н. Бирюкова, Ю. И. Филиппов, Г. И. Осипов // Приборы, инструменты и аппараты для хирургии: Сб. ст. / Всесоюз. науч. мед.-техн. о-во. 1988. — С. 61–64.
5. Gupta, B. S. Effect of suture material and construction on frictional properties of sutures/ B. S. Gupta, K. W. Wolf, R. W. Postlethwait // Surgery, Gynecology & Obstetrics. — 1985. — Vol. 161. — P. 12–16.
6. Chu, C. C. Quantitative evolution of stiffness of commercial suture materials / C. C. Chu, Z. Kizil // Surgery, Gynecology and Obstetrics. — 1989. — Vol. 168. — P. 233–238.
7. Fraunhofer, J. A. Tensile properties of suture materials / J. A. Fraunhofer, R. S. Storey, I. K. Stone // Biomaterials. — 1988. — Vol. 9. — P. 324–328.
8. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part I / R. D. Meyer, C. J. Antonini // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10, № 5. — P. 260–264.
9. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part II / R. D. Meyer, C. J. Antonini // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10, № 6. — P. 360–367.
10. Брискин, Б. С. Внутрибольничная инфекция и послеоперационные осложнения с позиций хирурга / Б. С. Брискин // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 48–58.
11. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. — М.: Академкнига, 2006. — 400 с.
12. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егив, О. А. Удотов. — М.: График Групп, 2000. — 93 с.
13. Sabiston, C. D. Textbook of surgery / C. D. Sabiston. — Toronto: Saunders Company, 1986. — 850 p.

Поступила 27.01.2014

УДК 616.137.8-053.31

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ БЕДРА И ГОЛЕНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Ф. Г. Гаджиева

Гродненский государственный медицинский университет

**Цель:** установить особенности морфометрических показателей магистральных артерий бедра и голени новорожденных, а также разработать достоверные неинвазивные способы определения морфометрических параметров магистральных артерий нижних конечностей новорожденных.

**Материал и методы:** макромикротрепарирование, морфометрия, статистический.

**Результаты.** Высокое начало глубокой артерии бедра чаще наблюдалось у новорожденных мужского пола (68 %). Место отхождения глубокой артерии бедра в 75 % случаев обнаруживалось на задне-латеральной окружности бедренной артерии. A. circumflexa femoris medialis в 57,2 % наблюдений начиналась от глубокой артерии бедра, а в 42,8 % случаев отходила от бедренной артерии. В ходе препарирования подколенной артерии в 2 случаях выявлена ее трифуркация.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования регрессионные модели позволяют с высокой достоверностью рассчитать длину бедренной артерии и уровень отхождения глубокой артерии бедра, что позволяет упростить процедуру разработки оптимального оперативного доступа к магистральным артериям в условиях ограниченного применения ангиографии.

**Ключевые слова:** морфометрические показатели, вариантная анатомия, артерия, новорожденный.

## THE FEATURES OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE MAIN THIGH AND CRUS ARTERIES IN NEWBORNS

F. G. Gadzhiyeva

Grodno State Medical University

**Objective:** to identify the features of morphometric parameters of the main thigh and crus arteries in newborns and develop reliable noninvasive methods for determination of morphometric parameters of the main thigh and leg arteries.

**Material and methods:** macromicropreparation, morphometry, statistical method.

**Results.** The high origin of the deep femoral artery was frequently observed in male newborns (68 %). The origins of the deep femoral artery in 75 % cases were caused by posteral lateral circumference of the femoral artery. In 57,2 % of the cases *A.circumflexa femoris medialis* was originated from the deep femoral artery and in 42,8 % cases from the femoral artery. During dissection of the popliteal artery, two cases revealed its trifurcation.

**Conclusions.** The regression models received over the research help to calculate the length of the femoral artery and level of the deep femoral artery origin, which makes it possible to simplify the procedure of finding the optimum surgery assess to main arteries in the limited application of angiography.

**Key words:** morphometric parameter, artery, newborn.

### Введение

Важность изучения особенностей строения артериального русла человека объясняется не только с позиции детализации уже имеющихся фундаментальных знаний, но в основном, для внедрения их в практическое здравоохранение. В настоящее время значительно выросло число манипуляций, выполняемых на сосудистом русле, в том числе и у пациентов в раннем детском возрасте. Такие оперативные вмешательства как стентирование, постановка артериальных шунтов, протезирование магистральных артерий и клапанов сердца перешли из разряда единичных в привычные. Совершенствуются и обновляются инвазивные методы диагностики, в том числе с использованием артерий в качестве места введения веществ, улучшающих визуализацию структуры органа.

Артериальное кровообращение в нижних конечностях осуществляется по развитой сети магистральных артериальных сосудов и их коллатеральных ветвей [1, 2, 3]. Морфологическая организация артериального комплекса нижних конечностей новорожденных имеет свои особенности. Так, отдельные артерии иногда отсутствуют или бывают резко гипоплазированы, отмечаются особенности их отхождения, ветвления и анастомозирования, присутствие дополнительных и персистирующих эмбриональных сосудов (Ю. Ф. Исаков, 1990). У новорожденного ребенка суммарный просвет артерий нижних конечностей меньше, чем таковой верхних конечностей (И. И. Бобрин, В. И. Минаков, 1990). Современные методы лучевой визуализации артериального русла: рентгеноконтрастная ангиография, ультразвуковая доплерография, спиральная компьютерно-томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография позволяют получить данные об особенностях магистральных артерий, однако ангиографическое исследование является источником ионизирующего

излучения. Компьютерно-томографическая ангиография аорты и периферических артерий по стандартному протоколу выполняется со значительной лучевой нагрузкой, так как область сканирования имеет значительную протяженность. Лучевая нагрузка при таких исследованиях может достигать 30 мЗв [4]. Исследование сосудистого русла новорожденных сопряжено с рядом трудностей, так как использование контрастных веществ в детском возрасте ограничено, что затрудняет ангиовизуализацию и требует альтернативных надежных приемов получения данных об основных артериальных стволах. Кроме этого нередко возникают разночтения в технологии исследования, а также интерпретации полученных данных [5, 6].

### Цель исследования

Установить особенности морфометрических показателей магистральных артерий бедра и голени новорожденных, а также разработать достоверные неинвазивные способы определения морфометрических параметров магистральных артерий нижних конечностей новорожденных.

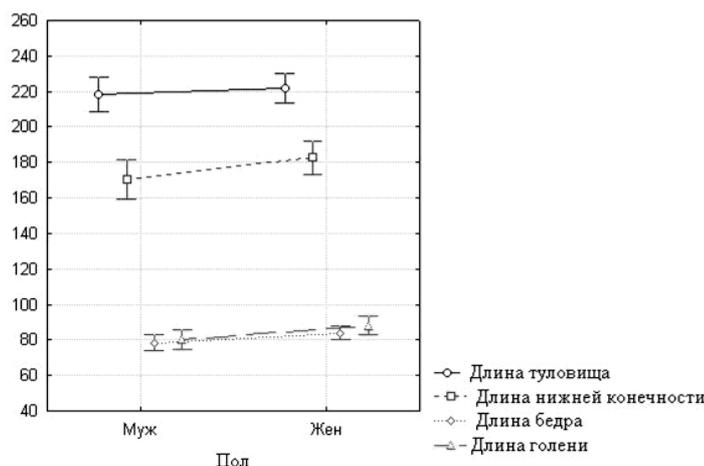
### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 60 фиксированных трупов новорожденных мужского (34) и женского (26) пола из архива кафедры нормальной анатомии Гродненского государственного медицинского университета. Изучались морфометрические показатели туловища, верхней и нижней конечности (плеча, предплечья, кисти, бедра, голени) и магистральных артерий нижней конечности новорожденных с использованием стандартных антропометрических приборов (сантиметровая лента, штангенциркуль) и автоматическим способом с помощью компьютерных программ «ImageJ» и «PhotoM», 1.31. С целью унификации использования морфометрических показателей туловища и конечностей нами были разработаны и вычислены следующие индексы: индекс отно-

шения длины нижней конечности к длине туловища (ИНКДТ), индекс отношения длины бедра к длине туловища (ИДБДТ), индекс отношения длины плеча к длине бедра (ИДПДБ), индекс отношения длины бедра к длине нижней конечности (ИДБНК), индекс отношения длины голени к длине нижней конечности (ИДГНК). Для демонстрации их взаимосвязи с параметрами магистральных артерий был проведен корреляционный и регрессионный анализ. Топографо-анатомические особенности сосудисто-нервных пучков нижних конечностей исследовались методом макромикропрепарирования под бинокулярной лупой ЛБ-2М. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов компьютерных программ «Microsoft Excel», 2007 и «Statistica», 6.0.

### Результаты и обсуждение

При сравнении средних значений морфометрических измерений правой и левой конечности в общей группе достоверных отличий не выявлено. Это позволило использовать в дальнейшем в нашей работе значения морфометрических показателей и индексов в целом для всей группы, не разделяя по сторонам исследования. Так, средняя длина туловища в исследуемой группе была равна  $220,3 \pm 24,9$  мм (минимальная — 185 мм, максимальная — 285 мм), длина нижней конечности —  $177,4 \pm 28,6$  мм (минимальная — 120 мм, максимальная — 218 мм), длина бедра —  $81,6 \pm 10,9$  мм (минимальная — 56 мм, максимальная — 95 мм), длина голени —  $84,7 \pm 15,1$  мм (минимальная — 52 мм, максимальная — 105 мм). Распределение показателей длины в зависимости от пола показаны на рисунке 1.



**Рисунок 1** — Распределение показателей длины туловища, нижней конечности, бедра и голени у новорожденных мужского и женского пола (Wilks lambda = ,84136; F(4,55) = 2,5926; p = ,04639)

Известно, что основным магистральным сосудом бедра является бедренная артерия, которая является продолжением наружной подвздошной артерии и начинается под паховой связкой в сосудистой лакуне [7, 8]. При изучении соотношения элементов сосудисто-нервного пучка ниже паховой связки выявлено, что во всех случаях бедренная артерия располагалась латеральнее бедренной вены и, выйдя на переднюю поверхность бедра, направлялась вниз и медиально, залегая между передней и медиальной группами мышц бедра. Пройдя бедренный треугольник, бедренная артерия проникала в приводящий канал и покидала его на задней поверхности бедра в подколенной ямке. Начальный диаметр бедренной артерии в исследуемой группе составил  $2,49 \pm 0,44$  мм, средняя длина —  $56,6 \pm 10,6$  мм.

В пределах бедренного треугольника от бедренной артерии отходит ряд сравнительно мелких ветвей (a. epigastrica superficialis, a. circumflexa ilium superficialis, aa. pudendae externae (2–3)) и глубокая артерия бедра. Начало глубокой артерии бедра находилось на  $7,59 \pm 3,87$  мм ниже

паховой связки, при колебании этого уровня от 3 до 19 мм (по данным Ю. Ф. Исакова, Ю. М. Лопухина от 15 до 18 мм (1989)). Высокое начало глубокой артерии бедра чаще наблюдалось у новорожденных мужского пола (68 %). В одном случае у новорожденного женского пола выявлен нетипичный вариант начала глубокой артерии бедра — от наружной подвздошной артерии на расстоянии 3 мм выше паховой связки (рисунок 2). Далее глубокая артерия бедра направлялась вниз медиально и имела обычный ход.

Место отхождения глубокой артерии бедра чаще обнаруживалось на задне-латеральной окружности бедренной артерии (75 %). Реже артерия начиналась от латеральной (16,7 %), медиальной (8,3 %) или от задне-медиальной (8,3 %) поверхности бедренной артерии. По данным P. Siddharth, N. L. Smith, R. A. Mason, F. Giron (1985), у взрослых людей варианты начала глубокой артерии бедра следующие: 1 — задне-латеральное (40 %); 2 — заднее (37 %); 3 — латеральное (12 %); 4 — задне-медиальное (9 %); 5 — медиальное (2 %).

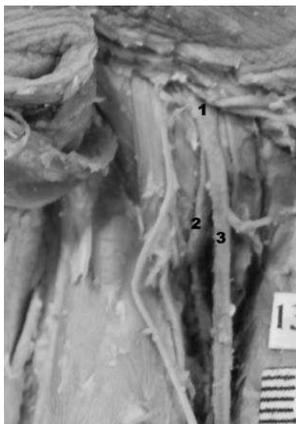


Рисунок 2 — Фотография, иллюстрирующая совместное отхождение бедренной артерии (3) и глубокой артерии бедра (2) от наружной подвздошной артерии (1).

В проксимальном отделе от глубокой артерии бедра отходит медиальная артерия, огибающая бедренную кость, *a. circumflexa femoris medialis*, а дистальнее, в окружении мышечных ветвей бедренного нерва располагается начало латеральной артерии, огибающей бедренную кость, *a. circumflexa femoris lateralis* [9, 10]. Иногда медиальная и латеральная артерии, огибающие бедренную кость, отходят от глубокой артерии общим стволом или являются ветвями бедренной артерии (Б. З. Перлин, 1994). В исследуемой группе *a. circumflexa femoris medialis* лишь в 57,2 % наблюдений начиналась от глубокой артерии бедра, а в 42,8 % случаев отходила от бедренной артерии (в 14 % только с левой стороны). Ее начальный диаметр составил  $1,23 \pm 0,3$  мм. Сравнительный анализ начального диаметра огибающих артерий показал, что диаметр *a. circumflexa femoris lateralis* на  $0,15 \pm 0,11$  мм ( $p < 0,05$ ) больше диаметра *a. circumflexa femoris medialis*. При этом латеральная артерия, огибающая бедренную кость чаще (86 %) отходила от глубокой артерии бедра, самостоятельно от бедренной артерии лишь в 14 % случаев (во всех случаях билатерально). В ходе исследования на одном препарате нами выявлено наличие дополнительной латеральной артерии, огибающей бедренную кость. Образование дополнительной артерии, вероятно, может объясняться изменением скорости развития почки конечности в эмбриогенезе и наличием дополнительных центров повышенной активности, так как глубокая артерия бедра и её ветви образуются относительно поздно в виде новых ответвлений от первичной осевой артерии [11]. В результате исследования установлено, что морфометрические показатели магистральных артерий голени следующие: длина подколенной артерии  $24,81 \pm 7,37$  мм; начальный диаметр подколенной артерии  $2,1 \pm 0,41$  мм; длина передней большеберцовой артерии  $57,9 \pm 7,37$  мм; начальный диаметр передней большебер-

цовой артерии  $1,46 \pm 0,24$  мм; длина задней большеберцовой артерии  $58,55 \pm 7,96$  мм; начальный диаметр задней большеберцовой артерии  $1,4 \pm 0,26$  мм. В подколенной ямке подколенные артерия и вена окружены общим фасциальным влагалищем, лежат глубже и немного медиальнее большеберцового нерва. Частота встречаемости вариаций в строении и отхождении ветвей подколенной артерии составляет 7,2 % в структуре общей популяции (J. L. Bardsley, T. W. Staple, 1970). Из них чаще встречается высокое деление подколенной артерии (4,2 %), отхождение малоберцовой артерии от передней большеберцовой артерии (1,7 %), отсутствие задней большеберцовой артерии (0,9 %), трифуркация подколенной артерии (0,4 %). Варианты ветвления подколенной артерии чаще монологичны, а билатеральная вариация не одинакова на правой и левой конечностях [12]. В ходе препарирования подколенной артерии в двух случаях нами выявлена ее трифуркация на переднюю большеберцовую, заднюю большеберцовую и малоберцовую артерии (рисунок 3).

В остальных наблюдениях подколенная артерия и ее ветви имели обычный ход и ветвление.

Практический интерес представляет уровень бифуркации подколенной артерии. Он измерялся относительно фронтальной плоскости, проведенной через надмышечки бедренной кости. Наименьшее расстояние до бифуркации составило 5 мм, наибольшее — 25 мм (среднее значение  $12,79 \pm 4,87$  мм).

В результате исследования нами были выявлены корреляционные связи между морфометрическими показателями и индексами нижней конечности и параметрами магистральных артерий. Были определены наиболее значимые индексы и показатели для расчета длины бедренной артерии, длины подколенной артерии, длины передней и задней большеберцовых артерий, а также уровня отхождения глубокой артерии бедра (таблица 1).

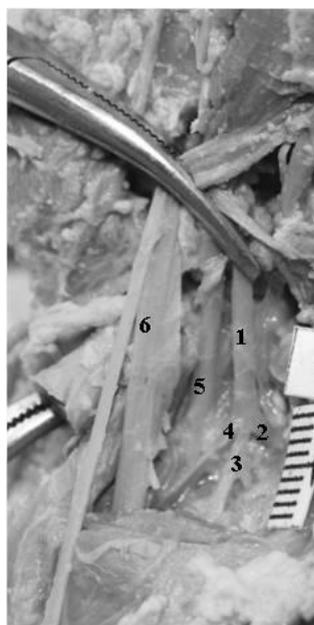


Рисунок 3 — Фотография, иллюстрирующая совместное отхождение передней большеберцовой (2), задней большеберцовой (3) и малоберцовой артерий (4) от подколенной артерии (1). 5 — большеберцовый нерв, 6 — подколенная вена.

Таблица 1 — Матрица значимых корреляций морфометрических показателей магистральных артерий бедра и голени

	ИНКДТ	ИДБДТ	ИДПДБ	ИДБНК	ИДГНК
ДлБА	0,21	0,35*	-0,00	0,24	0,60*
ДлПА	0,53*	0,34*	0,36*	-0,50*	0,46*
ДлПБА	0,10	-0,21	0,10	-0,63*	0,31
ДлЗБА	0,11	-0,14	0,09	-0,49*	0,07
РеГАБ	0,03	-0,07	0,04	-0,17	0,64*
ДиБА	0,29*	0,20	0,18	-0,19	-0,11
ДиГАБ	0,27*	0,09	0,29*	-0,35*	-0,21
ДиПА	0,18	-0,01	0,47*	-0,32	0,03
ДиПБА	0,40*	0,27*	0,05	-0,29*	-0,14
ДиЗБА	0,26	0,21	0,02	-0,06	0,01

Примечание. ДлБА — длина бедренной артерии, ДлПА — длина подколенной артерии, ДлПБА — длина передней большеберцовой артерии, ДлЗБА — длина задней большеберцовой артерии, РеГАБ — уровень начала глубокой артерии бедра, ДиБА — диаметр бедренной артерии, ДиПА — диаметр подколенной артерии, ДиГАБ — диаметр глубокой артерии, ДиПА — диаметр подколенной артерии, ДиПБА — диаметр передней большеберцовой артерии, ДиЗБА — диаметр задней большеберцовой артерии, ИНКДТ — индекс отношения длины нижней конечности к длине туловища, ИДБДТ — индекс отношения длины бедра к длине туловища, ИДПДБ — индекс отношения длины плеча к длине бедра, ИДБНК — индекс отношения длины бедра к длине нижней конечности, ИДГНК — индекс отношения длины голени к длине нижней конечности; \*  $p < 0,05$ .

Проведенный множественный регрессионный анализ выявил зависимость индексов с морфометрическими характеристиками артерий нижней конечности. Полученные константы и регрессионные коэффициенты позволяют рассчитывать некоторые показатели магистральных артерий нижних конечностей новорожденных по формулам с достаточной степенью аппроксимации, не подвергая организм дополнительной лучевой нагрузке. В качестве примера приводим следующие регрессионные модели:

Длина бедренной артерии =  $29,47857 + 72,828 \times \text{ИДБДТ}$ , где ИДБДТ — индекс отно-

шения длины бедра к длине туловища, модель достоверно значима  $F(1,58) = 6,6878$ ,  $p < ,01224$ ;

Уровень отхождения глубокой артерии бедра =  $-11,17 + 0,085 \times \text{ДТ}$ , где ДТ — длина туловища, модель достоверно значима  $F(1,58) = 24,858$ ,  $p < ,00001$ .

#### Заключение

Проведенный анализ морфометрических показателей магистральных артерий нижних конечностей новорожденных, а также установленные их индивидуальные анатомо-топографические особенности позволили расширить знания о вариантной анатомии данной области. Так, вы-

сокое начало глубокой артерии бедра чаще наблюдалось у новорожденных мужского пола (68 %). Место отхождения глубокой артерии бедра в 75 % случаев обнаруживалось на задне-латеральной окружности бедренной артерии. Реже артерия начиналась от латеральной (16,7 %), медиальной (8,3 %) или от задне-медиальной (8,3 %) поверхности бедренной артерии. В исследуемой группе *a. circumflexa femoris medialis* лишь в 57,2 % наблюдений начиналась от глубокой артерии бедра, а в 42,8 % случаев отходила от бедренной артерии (в 14 % только с левой стороны). При этом латеральная артерия, огибающая бедренную кость, чаще (86 %) отходила от глубокой артерии бедра, самостоятельно от бедренной артерии — лишь в 14 % случаев (во всех случаях билатерально). В ходе препарирования подколенной артерии в двух случаях нами выявлена ее трифуркация на переднюю большеберцовую, заднюю большеберцовую и малоберцовую артерии.

Полученные в ходе исследования регрессионные модели позволяют с высокой достоверностью рассчитать длину бедренной артерии и уровень отхождения глубокой артерии бедра, используя данные соматометрии конечностей новорожденного, что позволяет упростить процедуру разработки оптимального оперативного доступа к магистральным артериям в условиях ограниченного применения ангиографии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хирургия аорты и ее ветвей. Атлас и руководство / В. А. Янушко [и др.]. — М.: Мед. лит, 2013. — 224 с.
2. Manjappa, T. The anatomical study of the superficial branches of femoral artery in femoral triangle / T. Manjappa, V. P. Raghavendra // Int. J. Bio. Sci. — 2012. — № 3(3). — P. 632–637.
3. Baptist, M. Anatomical variations: the origin of profunda femoris artery, its branches and diameter of the femoral artery / M. Baptist, F. Sultana, T. Hussnain // Professional Med. J. Sep. — 2007. — № 14(3). — P. 523–527.
4. Кондратьев, Е. В. Оптимизация лучевой нагрузки на пациента при проведении КТ-ангиографии аорты и периферических артерий / Е. В. Кондратьев // Медицинская визуализация. — 2012. — № 3. — С. 41–47.
5. Мультиспиральная КТ-ангиография в диагностике сосудистых аномалий головы и шеи у детей: применение метода 3D-реконструкции для дифференциальной диагностики / М. И. Пыков [и др.] // Медицинская визуализация. — 2011. — № 2. — С. 51–56.
6. Сравнительная оценка диагностической точности методов ангиовизуализации при стеноокклюзирующем поражении позвоночных артерий / А. О. Чечёткин [и др.] // Медицинская визуализация. — 2011. — № 6. — С. 109–112.
7. Cadaveric study: morphological study of branches of femoral artery in front thigh / K. Suthar [et al.] // CIBTech. J. of Surgery. — 2013. — Vol. 2(2). — P. 16–22.
8. A study of variations in the origin of profunda femoris artery and its circumflex branches / D. Daksha [et al.] // Int. J. of Biological & Med. Research. — 2011. — № 2(4). — P. 1084–1089.
9. A rare variational anatomy of the profunda femoris artery / R. Chirita [et al.] // Folia Morphol. (Warsz). — 2008. — № 67. — P. 157–158.
10. Variations in the origins of the profunda femoris, medial and lateral femoral circumflex arteries: a cadaver study in the Indian population / M. Prakash [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2010. — № 51. — P. 167–170.
11. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека / Б. М. Пэттен. — М.: Медгиз, 1959. — 767 с.
12. Popliteal artery branching patterns detected by subtraction angiography / E. Mavili [et al.] // Diagnostic and intervention radiology (Ankara, Turkey). — 2011. — Vol. 17(1), № 3. — P. 80–83.

Поступила 23.01.2014

УДК 616-018:616.711

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТИЧЕСКОГО ДИФФЕРЕНА ПРИ ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНЫХ СВЯЗОК

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель:** определение диагностического значения морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при дистрофических изменениях подвздошно-поясничной связки.

**Материал исследования.** Подвздошно-поясничные связки (n = 86) от 43 трупов (возраст умерших от 25 до 90 лет): 28 мужчин (средний возраст  $62,9 \pm 13,1$  года) и 15 женщин (средний возраст  $63,9 \pm 17,1$  года).

**Результаты.** Выявлена корреляция ( $R = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) между шкалой Bonar, характеризующей выраженность дистрофических изменений, и морфометрическими параметрами ядра клеток фибробластического дифферона.

**Заключение.** Сделан вывод о возможности использования параметра, представляющего собой отношение наибольшей величины поперечного к продольному размеру ядра клетки фибробластического дифферона для ориентировочной оценки выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки.

**Ключевые слова:** подвздошно-поясничная связка, гистопатологические изменения.

### THE DIAGNOSTIC VALUE OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF FIBROBLAST PROGRAMMED DIFFERENTIATION CELLS IN THE ASSESSMENT OF DYSTROPHIC CHANGES OF THE ILIOLUMBAR LIGAMENT

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Oncologic Dispensary

**Purpose:** to define the diagnostic value of morphometric parameters of fibroblast programmed differentiation cells in dystrophic changes of the iliolumbar ligament.

**Material and methods.** Iliolumbar ligaments (n = 86) from 43 corpses (aged from 25 till 90): 28 men (average age  $62,9 \pm 13,1$ ) and 15 women (average age  $63,9 \pm 17,1$ ).

**Results.** The correlation ( $R = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ) was revealed between the Bonar scale, characterizing the intensity of the dystrophic changes and the morphometric parameters of the nuclei of fibroblast programmed differentiation cells.

**Conclusion.** It was concluded that it was possible to use the parameter representing the relation of the highest value of the cross dimension to the longitudinal one of the cell nucleus of the fibroblastic programmed differentiation for approximate evaluation of the intensity of the dystrophic changes in the iliolumbar ligaments.

**Key words:** iliolumbar ligament, histopathological changes.

### Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (СБНС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1–3]. Структурами, потенциально способными (в случае их повреждения) инициировать боль, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника [1–3]. Считается, что патология этих структур является причиной СБНС в 8,9–10,6 % случаев [2, 3].

Описанные ранее сонографические, термографические и радионуклидные признаки поражения пояснично-подвздошных связок (ППС) [2] оказались недостаточно надежными [4, 5], а гистопатологическая экспертиза связок с использованием хорошо зарекомендовавшей себя шкалы *Bonar* [6] — не всегда осуществимой (например, в тех случаях, когда оценке подлежало незначительное количество материала, полученного при диагностической пункции). Попытка решить эту проблему путем вычисления показателя ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) в клетках фибробластического дифферона (КФД) оказалась, с одной стороны, небезуспешной (была отмечена умеренная корреляция предложенного критерия с итоговой оценкой по шкале *Bonar* ( $R = 0,66$ ;  $p = 0,003$ ) [7]), с другой же — не настолько эффективной, чтобы считать данный вопрос решенным.

При детальном анализе процедуры морфометрических расчетов с использованием анализатора изображений *WCIF ImageJ* возникло предположение, что одной из причин недостаточно высокой эффективности предложенного критерия, помимо морфофункциональной гетерогенности КФД [7], могли стать так называемые «выбросы» морфометрических параметров, обычно появляющиеся при морфометрии клеток с нечетко контурирующейся цитоплазмой. В связи с этим и возникла необходимость в разработке дополнительного морфометрического критерия, степень ассоциации которого со шкалой *Bonar* была бы достаточной для того, чтобы «подстраховаться» от ошибок при вычислении показателя ЯЦО клеток в указанных ситуациях.

Критерием, потенциально способным решить эту задачу, был выбран показатель, представляющий собой соотношение наибольшей величины поперечного и продольного разме-

ров ядра КФД. При этом исходили из предположения, что КФД свойственна линейная зависимость между размером ядра и размером клеток: по крайней мере в эксперименте такая зависимость ( $R = 0,97$ ;  $p < 0,05$ ) у ряда клеток была отмечена (соотношение между объемом ядра и объемом клетки, по данным F. R. Neumann с соавт., варьировало в пределах от  $0,076 \pm 0,013$  до  $0,089 \pm 0,017$ ) [8]. А так как КФД в сухожилиях и связках способны к восприятию изменений механической нагрузки и скоординированному ответу через изменение состава внеклеточного матрикса, то можно посредством морфометрии ядра попытаться оценить эту реакцию на разных этапах патологического континуума [9].

### Цель работы

Определить диагностическое значение отношения наибольшей величины поперечного и продольного размеров ядер КФД при оценке выраженности дистрофических изменений ППС.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление критериев шкалы *Bonar* с показателями ЯЦО и морфометрическими параметрами ядра (соотношение наибольшей величины поперечного и продольного размеров) КФД. Для этого на первом этапе была выполнена аутопсия 96 ППС от 48 трупов (возрастной диапазон умерших — 25–90 лет): 33 мужчин (средний возраст  $62,8 \pm 9,1$  года) и 15 женщин (средний возраст  $62,1 \pm 11,8$  года). На втором этапе проводилось приготовление гистологических препаратов: осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки; срезы толщиной 4 мкм, которые затем окрашивались гематоксилин-эозином, проводилась ШИК-реакция, окраска толуидиновым синим и по Ван Гизону. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете на большом увеличении ( $\times 400$ ).

Оценка патогистологических изменений материала, полученного из средней трети связки, производилась (в баллах) двумя специалистами независимо друг от друга по следующим критериям: КФД (0 баллов — удлинённая форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — форма ядра приобретает яйцевидную конфигурацию, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядро округляется, немного увеличивается, визуализи-

руется малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, обильная цитоплазма с формирующимися углублениями; межуточное вещество (0 баллов — отсутствие окрашивания межуточного вещества; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, с малозаметным прокрашиванием волокон коллагена); коллагеновые волокна (0 баллов — отсутствие разделения волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межуточного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полной потерей архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — кровеносные сосуды, расположенные между волокнами, не визуализируются; 1 балл — капилляры в коли-

честве до одного в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более 2 капилляров в 10 полях зрения) [5]. Для вычисления морфометрических показателей КФД изображения микропрепаратов фиксировались с помощью микроскопа Olympus CX 41 с фотокамерой SC-20 в 6 полях зрения (площадь исследуемых полей зрения составляла 159490 мкм<sup>2</sup> при увеличении  $\times 400$ ). Морфометрические расчеты проводились при помощи анализатора изображений WCIF ImageJ.

Статистический анализ осуществлялся при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS «Statistics», Version 20.

### Результаты и обсуждение

Дистрофические изменения разной степени выраженности были выявлены во всех образцах ППС (таблица 1). При этом их выраженность коррелировала с возрастом ( $R = 0,83$ ;  $p = 0,0001$ ).

Таблица 1 — Выраженность дистрофических изменений ППС при сопоставлении с возрастом (без учета гендерной принадлежности материала)

Оценка по шкале <i>Bonar</i>	5 баллов	6 баллов	7 баллов	8 баллов	9 баллов	10 баллов
Количество случаев	N = 14	N = 8	N = 20	N = 12	N = 24	N = 18
Средний возраст (лет)	41,4 ± 7,6	57,5 ± 5,0	57,6 ± 6,6	65,0 ± 2,0	70,1 ± 2,6	81,4 ± 5,8

Учитывая то, что развитие дистрофических изменений происходит под влиянием множества факторов [10], а также то, что, помимо возраста [6, 7, 10], существенное влияние

на выраженность и динамику этих изменений может оказывать пол [7], была изучена сила связи этого фактора с характером патогистологических изменений (таблица 2).

Таблица 2 — Анализ связи (Spearman's rho) дистрофических изменений с возрастом, полом, а также патогистологическими изменениями

Методика	Возраст		Гистопатологические изменения							
			изменение КФД		изменение межуточного вещества		изменение коллагеновых волокон		выраженность васкуляризации	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
maxПопРЯ/ maxПроРЯ*	R = 0,62 p = 0,004	R = 0,82 p = 0,001	R = 0,61 p = 0,001	R = 0,76 p = 0,001	R = 0,48 p = 0,02	R = 0,60 p = 0,01	R = 0,51 p = 0,006	R = 0,80 p = 0,001	R = 0,63 p = 0,003	R = 0,65 p = 0,05
ЯЦО	R = 0,5 p = 0,04	R = 0,62 p = 0,04	R = 0,53 p = 0,001	R = 0,73 p = 0,001	R = 0,41 p = 0,02	R = 0,64 p = 0,007	R = 0,57 p = 0,003	R = 0,52 p = 0,04	R = 0,61 p = 0,001	R = 0,45 p = 0,08
Шкала <i>Bonar</i>	R = 0,75 p = 0,001	R = 0,97 p = 0,001	R = 0,76 p = 0,001	R = 0,89 p = 0,001	R = 0,84 p = 0,001	R = 0,84 p = 0,001	R = 0,77 p = 0,001	R = 0,83 p = 0,001	R = 0,77 p = 0,001	R = 0,87 p = 0,001

\* maxПопРЯ / maxПроРЯ — отношение наибольшей величины поперечного размера ядра к продольному.

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что показатель, характеризующий отношение наибольшей величины поперечного размера ядра к его продольному размеру, по некоторым позициям (например, по изменениям КФД) демонстрирует более высокий уровень корреляции с выраженностью дистрофических изменений по сравнению с показателем ЯЦО. Вполне возможно, что на результат корреляционного анализа как раз и

повлияли вышеупомянутые «выпадающие» значения показателя ЯЦО, полученные при морфометрии клеток с нечетко контурирующейся цитоплазмой (обычно такие значения не согласовывались ни с оценкой по шкале *Bonar*, ни с другими морфометрическими параметрами клеток, усредненные значения которых приведены в таблице 3). В данной выборке «выпадающие» значения были выявлены в 12,5 % случаев.

Таблица 3 — Морфометрические параметры КФД соотносительно с оценкой по шкале *Bonar* (без учета гендерной принадлежности материала)

Оценка по шкале <i>Bonar</i>	5 баллов	6 баллов	7 баллов	8 баллов	9 баллов	10 баллов
Количество случаев	N = 14	N=8	N = 20	N = 12	N = 24	N = 18
maxПопРЯ / maxПроРЯ*	0,23 ± 0,007	0,27 ± 0,03	0,34 ± 0,06	0,35 ± 0,04	0,41 ± 0,11	0,56 ± 0,07
ЯЦО	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,45 ± 0,04	0,49 ± 0,06	0,53 ± 0,06

\*maxПопРЯ/maxПроРЯ — отношение наибольшей величины поперечного размера ядра к продольному.

Для того, чтобы понять, насколько морфометрические параметры ядра могут быть эффективны в качестве «страховки» от возможных оши-

бок при вычислении показателя ЯЦО, была оценена сила связи данных показателей с итоговой оценкой по шкале *Bonar* (таблица 2 и рисунок 1).

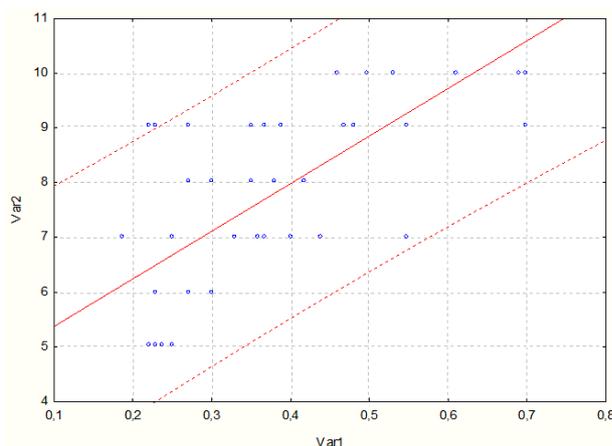


Рисунок 1 — График рассеяния морфометрических показателей соотносительно итоговой оценки по шкале *Bonar* (без учета гендерной принадлежности материала): Var. 1 — отношение наибольшего поперечного размера ядра КФД к продольному размеру; Var. 2 — итоговая оценка по шкале *Bonar*; пунктирная линия — 95 % доверительная область

В результате выяснилось, что уровень корреляции (рисунок 1) показателя, представляющего собой отношение поперечного размера к продольному размеру ядра с итоговой оценкой по шкале *Bonar* в исследованной группе (без учета гендерной принадлежности исследованного материала), оказался более высоким (Spearman's rho — 0,74; p = 0,0001; Kendall's tau<sub>b</sub> — 0,59; p < 0,01), нежели уровень корреляции между

показателем ЯЦО и шкалой *Bonar* (Spearman's rho — 0,60; p = 0,003). Аналогичная ситуация отмечена и при оценке уровня корреляции указанного показателя с возрастом (без учета гендерной принадлежности R = 0,65; p = 0,0001, с учетом пола — в таблице 2). График рассеяния значений, полученных при определении отношения поперечного размера ядра к продольному размеру представлен на рисунке 2.

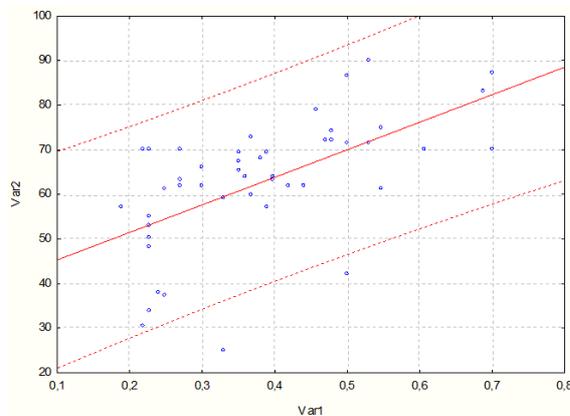
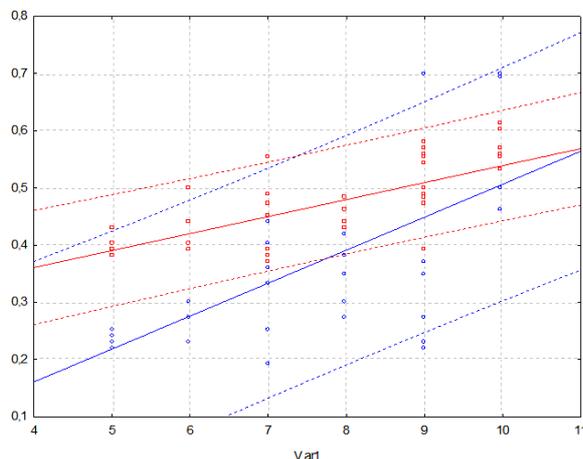


Рисунок 2 — График рассеяния значений морфометрических параметров ядра КФД соотносительно возрасту (без учета гендерной принадлежности материала): Var. 1 — отношение наибольшего поперечного размера ядра КФД к продольному размеру; Var. 2 — возраст; пунктирная линия — 95 % доверительная область

Таким образом, показатель, представляющий собой отношение наибольшего поперечного размера ядра КФД к продольному размеру ядра, продемонстрировал сильную корреляцию с итоговой оценкой по шкале *Bonar*:  $R = 0,74$ ;  $p = 0,0001$ ). Это позволяет рассматривать данный показатель, наряду с показателем ЯЦО, в качестве критерия, пригодного для ориентировочной оценки выраженности дистрофических изменений ППС в тех случаях, когда полученные значения показателя ЯЦО не будут согласовываться со шкалой *Bonar* и (или) с морфометрическими параметрами ядра (усредненные значения последних приведены в таблице 3). В данном исследовании такой подход позволил в 5 случаях (из 12, отмеченных выше) избежать ошибки: материал был подвергнут пересмотру, а параметры выпадающих значений были уточнены. Этого оказалось достаточно для того, чтобы заметно

увеличить коэффициент корреляции показателя ЯЦО со шкалой *Bonar* (Spearman's rho — 0,75;  $p = 0,0001$ ; Kendall's tau<sub>b</sub> — 0,59;  $p < 0,01$ ). Правда, есть одно обстоятельство, которое нельзя игнорировать при интерпретации морфометрических данных: более высокий коэффициент корреляции показателя, представляющего собой соотношение наибольшего поперечного и продольного размеров ядра со шкалой *Bonar*, не обязательно свидетельствует в пользу его более высокого предикторного значения (по сравнению с показателем ЯЦО). График рассеяния морфометрических параметров КФД относительно регрессионной линии это как раз и подтверждает: ширина доверительной области значений показателя ЯЦО выглядит менее широкой по сравнению с шириной доверительной области значений, характеризующих отношение максимального поперечного размера ядра к продольному (рисунок 3).



**Рисунок 3** — График рассеяния значений морфометрических показателей относительно итоговой оценки по шкале *Bonar*: Var.1 — шкала *Bonar*; круглые точки — величина отношения поперечного размера ядра к продольному размеру; квадратные точки — ЯЦО; пунктирные линии — 95 % доверительная область

Оценка воспроизводимости методики морфометрии ядер КФД при помощи анализатора изображений продемонстрировала хорошее согласие «методика/наблюдатель» (каппа Кохена — 0,74), что также является плюсом данного способа определения выраженности дистрофических изменений.

#### **Заключение**

Оценка выраженности дистрофических изменений ППС посредством определения такого параметра, как отношение наибольшей величины поперечного к наибольшему продольному размеру ядра, может быть рекомендована (в сочетании с определением параметра ЯЦО) для ориентировочного определения выраженности дистрофических изменений в связке при наличии незначительного количества морфологического материала. Однако у данного способа оценки выраженности дистрофических изменений есть

ограничение — он не учитывает морфофункциональную гетерогенность КФД на различных участках связки (речь идет о различиях между зонами энтезов и средней третью ППС). В связи с чем требуется разработка соответствующих подходов, учитывающих эту особенность.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Жарков, П. Л.* Остеохондроз и другие дистрофические изменения опорно-двигательной системы у взрослых и детей / П. Л. Жарков. — М.: Видар-М, 2009. — 375 с.
2. *Миронов, С. П.* Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // Вестник травматол. ортопед. — 2001. — № 4. — С. 14–21.
3. *Миронов, С. П.* Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета (диагностический алгоритм) / С. П. Миронов, Г. М. Бурмакова // Вестник РАМН. — 2008. — № 8. — С. 8–12.
4. *Юрковский, А. М.* Экспертиза подвздошно-поясничной связки при синдроме боли в нижней части спины / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2011. — № 3. — С. 106–110.

5. Юрковский, А. М. Диагностическое значение морфометрических параметров подвздошно-поясничных связок и изменений костной ткани в зонах энтезов, по данным КТ у пациентов с синдромом боли в нижней части спины / А. М. Юрковский, А. В. Коропо // Журнал ГрГМУ. — 2012. — № 4. — С. 54–57.

6. Юрковский, А. М. Сопоставления сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях подвздошно-поясничной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // Журнал ГрГМУ. — 2011. — № 4. — С. 74–77.

7. Юрковский, А. М. Гистопатологические изменения подвздошно-поясничной связки: диагностическая значимость показателя ядерно-цитоплазматического отношения / А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. — 2013. — № 3. — С. 39–43.

8. Neumann, F. R. Nuclear size control in fission yeast / F. R. Neumann, P. Nurse // J. Cell Biol. — 2007. — Vol. 179, № 4. — P. 593–600.

9. Юрковский, А. М. Есть ли патологический континуум при повреждениях подвздошно-поясничной связки? / А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 4. — С. 27–32.

Поступила 23.12.2013

УДК 615.457:579

## БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИХ ФТОРИРОВАННЫЕ ХИНОЛОНЫ

Д. В. Тапальский, Н. Ю. Бойцова, Л. В. Дравица

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** определить микробиологическую эффективность лекарственных препаратов фторхинолонов II–III поколений для офтальмологического использования.

**Материалы и методы.** Для четырех готовых лекарственных форм фторхинолонов определены минимальные ингибирующие концентрации в отношении музейных изолятов золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Исследована кинетика роста и отмирания тест-культуры *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 в бульонной питательной среде в присутствии различных концентраций фторхинолонов.

**Результаты.** Минимальные ингибирующие концентрации для различных препаратов находились в диапазоне 0,125–1,0 мкг/мл. В отношении тест-культур стафилококков большую активность проявляли препараты III поколения (МИК левофлоксацина 0,25–0,5 мкг/мл), в отношении синегнойной палочки наиболее активен ципрофлоксацин (МИК 0,125 мкг/мл). Показано, что для всех препаратов фторхинолонов выраженность бактерицидного эффекта находится в прямой зависимости от концентрации антибиотика в среде.

**Заключение.** Выявлена сходная микробиологическая эффективность препаратов фторхинолонов II–III поколений различных производителей. Имеющиеся в составе исследованных лекарственных форм концентрации фторхинолонов позволяют достичь бактерицидного эффекта в отношении чувствительных к ним грамотрицательных микроорганизмов даже при кратковременном местном использовании. Для лечения инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, предпочтительнее использование препаратов фторхинолонов III поколения.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, минимальная ингибирующая концентрация, конъюнктивит, синегнойная палочка, стафилококк.

## BACTERICIDAL PROPERTIES OF FLUOROQUINOLONE-CONTAINING EYE DROPS

D. V. Tapalskiy, N. Yu. Boitsova, L. V. Dravitsa

Gomel State Medical University

**Goal:** to find out antimicrobial efficacy of ophthalmologic drugs containing fluoroquinolones of II–III generations.

**Material and methods.** Minimal inhibitory concentrations for isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined for four drugs containing fluoroquinolones of II–III generations. The kinetics of growth and dying off of the test-culture of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 under different fluoroquinolone concentration were performed in nutrient broth medium.

**Results.** The minimal inhibitory concentrations for various drugs ranged from 0,125 to 1,0 mcg/ml. In relation to the test-cultures of *Staphylococcus aureus*, III generation fluoroquinolones (levofloxacin MIC 0,25–0,5 mcg/ml) were the most active. Ciprofloxacin was the most active against *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 0,125 mcg/ml). It was shown that the bacterial effect of all the fluoroquinolones depends directly on the concentration of antibiotic in the medium.

**Conclusion.** The antimicrobial activity of II–III generation fluoroquinolones from different producers was similar. The concentration of fluoroquinolones in the studied drugs makes it possible to achieve the bactericidal effect for sensitive gram-negative strains, even after short-term exposure. It is preferable to use III generation fluoroquinolones to treat for infections caused by gram-positive microorganisms.

**Key words:** fluoroquinolones, minimal inhibitory concentration, conjunctivitis, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*.

### Введение

Основными клиническими формами глазных инфекций являются конъюнктивит (66,7 % от общего числа пациентов с воспалительными заболеваниями глаз) и блефарит (23,3 %), реже

встречается кератит (4,2 %). Дакриоцистит, дакриоаденит и эндофтальмит регистрируются еще более редко. Частая встречаемость конъюнктивитов инфекционного происхождения объясняется обилием бактериальной микро-

флоры в конъюнктивальной полости. Наиболее часто выявляются сапрофитные микроорганизмы — дифтероиды и эпидермальные стафилококки, также могут содержаться и патогенные виды. Одной из самых распространенных форм глазных инфекционных заболеваний во всем мире считаются бактериальные конъюнктивиты. Наиболее частыми возбудителями бактериальных конъюнктивитов являются грамположительные бактерии: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а также грамотрицательные *H. influenzae* и *P. aeruginosa* [1].

Для этиотропной терапии инфекционных заболеваний конъюнктивы, век и слезных органов в настоящее время широко используются фторхинолоны. Мишенью фторхинолонов в бактериальной клетке являются ферменты ДНК-гираза и топоизомераза IV, отвечающие за репликацию ДНК. Фторхинолоны блокируют данные ферменты и вызывают гибель микробной клетки [2, 3]. У грамотрицательных бактерий, таких как *P. aeruginosa*, *E. coli* и *N. gonorrhoeae* основной мишенью для фторхинолонов является ДНК-гираза, дополнительной — топоизомераза IV. У грамположительных бактерий, таких как *S. aureus* и *S. pneumoniae*, основной мишенью для фторхинолонов является топоизомераза IV [4]. Фторхинолоны, предшествующие левофлоксацину, имеют низкое сродство к топоизомеразе IV, этим объясняется недостаточная активность цiproфлоксацина и офлоксацина в отношении грамположительных микроорганизмов и относительно быстрый рост резистентности к ним [5, 6]. Антибактериальная активность фторхинолонов второго поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин) сравнима с таковой у левофлоксацина. Однако левофлоксацин оказался более эффективен против атипичных возбудителей бактериальных инфекций глаз и некоторых грамположительных бактерий [6–8].

#### **Цель исследования**

Определить микробиологическую эффективность лекарственных препаратов фторхинолонов II–III поколений для офтальмологического использования.

#### **Материалы и методы**

В исследование были включены препараты фторхинолонов II–III поколения для офтальмологического использования различных производителей: цiproфлоксацин 0,3 % («Белмедпрепарат»), левофлоксацин 0,5 % («Белмедпрепараты»), левофлоксацин 0,5 % (Офтавикс, «Santen»), офлоксацин 0,3 % (Флоксал, «Др. Герхард Манн»).

*Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) фторхинолонов*

В качестве тест-культур использовали суточные культуры *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (антибиотикочувствительный, из Американской коллекции типовых культур микроорганизмов), *S. aureus* 775 (антибиотикочувствительный, клинический изолят), *S. aureus* ATCC

35559 (антибиотикорезистентный, метициллинрезистентный — MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (антибиотикочувствительный), выращенные на плотной питательной среде.

Из указанных препаратов готовили двукратные серийные разведения в бульоне Mueller Hinton (BBL, США) в диапазоне концентраций от 0,06 до 32 мкг/мл. Тестирование проводили в объеме 2 мл в лунках 24-луночных полистироловых планшетов (SARSTEDT, Германия). В качестве контроля использовали бульон Mueller Hinton без антибиотика. Готовили суспензии тест-культур в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия с оптической плотностью 0,5 МакФарланд ( $1,5 \times 10^8$  клеток/мл). В контрольные и опытные пробирки вносили бактериальную суспензию до конечной концентрации  $10^5$  клеток/мл. Планшеты инкубировали во влажной камере при температуре 37 °C 18 ч, после инкубации проводили визуальный учет результатов с определением минимальной ингибирующей концентрации.

*Определение скорости отмирания бактерий в присутствии фторхинолонов*

В качестве тест-культуры использовали *P. aeruginosa* ATCC 27853. Из суточной культуры готовили суспензию с оптической плотностью 0,5 МакФарланд ( $1,5 \times 10^8$  клеток/мл). В стеклянных пробирках в 10 мл бульона Mueller Hinton готовили разведения антибактериальных препаратов в 4 концентрациях: 0,5, 2, 8 и 32 мкг/мл, после чего вносили бактериальную суспензию *P. aeruginosa* ATCC 27853 до конечной концентрации  $10^6$  клеток/мл. Инкубацию проводили при 37 °C с постоянным низкоамплитудным встряхиванием в шейкере-инкубаторе в течение 5 часов. После каждого часа инкубации (контрольные точки — 1, 2, 3, 4 и 5 ч) для определения концентрации жизнеспособных микроорганизмов из пробирок забирали по 0,1 мл бульонной среды и готовили десятикратные серийные разведения в бульоне Mueller Hinton от  $10^1$  до  $10^8$  в ячейках 96-луночных плоскодонных полистироловых планшетов. Планшеты инкубировали во влажной камере при температуре 37 °C 24 ч, после чего по наличию или отсутствию роста в отдельных ячейках рассчитывали исходную концентрацию жизнеспособных бактерий в пробирках и строили кинетические кривые роста/отмирания.

#### **Результаты и обсуждение**

Минимальные ингибирующие концентрации для различных препаратов находились в диапазоне 0,125–1,0 мкг/мл. Среди включенных в исследование тест-культур отсутствовали микроорганизмы, обладающие устойчивостью к фторированным хинолонам. Результаты определения МИК представлены в таблице 1.

Для референсных тест-культур из коллекции ATCC значения МИК фторхинолонов по-

лученные в эксперименте соответствовали МИК ципрофлоксацина, офлоксацина и левофлоксацина, приведенным в паспортах культур. Таким образом, косвенно можно сделать заклю-

чение о соответствии имеющихся концентраций антибактериальных препаратов в готовых лекарственных формах концентрациям, заявленным производителями.

Таблица 1 — Минимальные ингибирующие концентрации фторированных хинолонов в составе офтальмологических препаратов

Исследуемые микроорганизмы	Ципрофлоксацин, «Белмедпрепараты»	Левофлоксацин, «Белмедпрепараты»	Левофлоксацин (Офтаквикс), «Santen»	Офлоксацин (Флоксал), «Др. Герхард Манн»
	МИК, мкг/мл			
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	0,5	0,5	0,25	0,5
<i>S.aureus</i> 775	1	0,5	0,5	1
<i>S.aureus</i> ATCC 35559	0,25	0,25	0,25	0,5
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	0,125	0,5	0,5	1

В отношении *P.aeruginosa* ATCC 27853 наибольшей активностью обладал ципрофлоксацин (МИК 0,125 мкг/мл), что соответствует литературным данным о спектре и активности фторированных хинолонов в отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий [1]. В отношении тест-культур стафилококков большую активность проявляли препараты фторированных хинолонов III поколения (левофлоксацин, БМП и «Офтаквикс»). С учетом большей микробиологической эффективности, а также того, что данные препараты выпускаются с большей концентрацией активного вещества (0,5 % = 5000 мкг/мл), их использовании может быть наиболее эффективным в лечении глазных инфекций, вызванных золотистым стафилококком.

**Влияние фторхинолонов на скорость роста-отмирания *Pseudomonas aeruginosa*.** Тест-культура *P.aeruginosa* является удобной моделью для изучения дозозависимой бактерицидности антибактериальных препаратов, так как характеризуется высокими скоростями размножения и

гибели в присутствии антибактериальных препаратов, действующих бактерицидно [9, 10].

Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии препаратов фторхинолонов в четырех различных концентрациях представлены на рисунках 1–4. Для всех препаратов выявлено, что выраженность бактерицидного эффекта и скорость отмирания микроорганизмов находится в прямой зависимости от концентрации антибиотика в растворе (дозозависимый эффект). Концентрации фторхинолонов 8 и 32 мкг/мл вызывали падение концентрации жизнеспособных клеток в растворе ниже определяемого уровня ( $10^2$  КОЕ/мл) за 2–3 часа. Таким образом, можно предположить, что имеющиеся в составе исследованных лекарственных форм концентрации фторхинолонов (3000 или 5000 мкг/мл) позволяют достичь бактерицидного эффекта в отношении чувствительных к фторхинолонам штаммов *P.aeruginosa* и других грамотрицательных микроорганизмов даже при их кратковременном местном использовании.

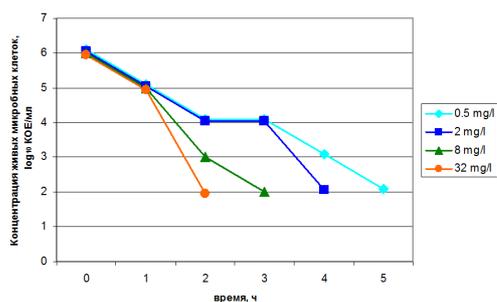


Рисунок 1 — Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии ципрофлоксацина 0,3 % («Белмедпрепараты»)

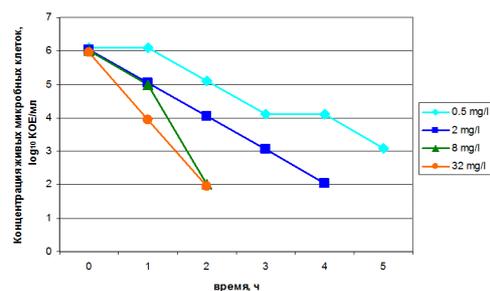


Рисунок 2 — Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии левофлоксацина 0,5% («Белмедпрепараты»)

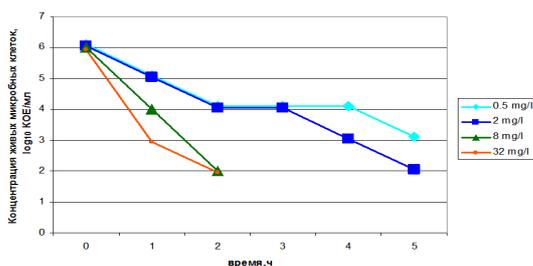


Рисунок 3 — Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии левофлоксацина 0,5 % (Офтаквикс, «Santen»)

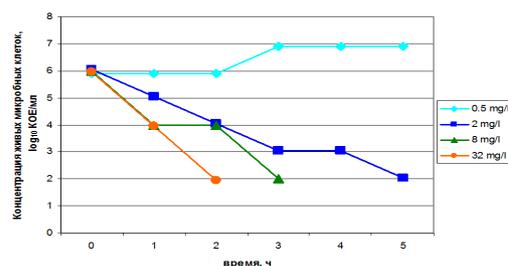
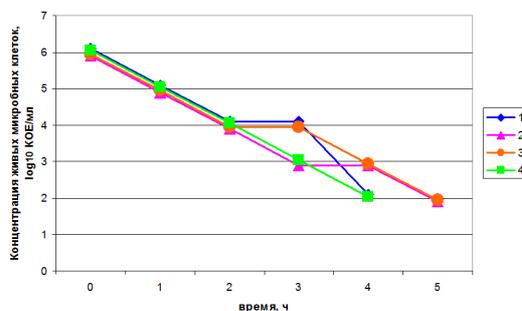


Рисунок 4 — Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии офлоксацина 0,3 % (Флоксал, «Др. Герхард Манн»)

При накоплении у микроорганизмов мутаций резистентности к фторхинолонам происходит увеличение МИК, что может стать причиной неэффективности локальной антибактериальной терапии. В случае офлоксацина (Флоксал, «Др. Герхард Манн») выявлено, что концентрация 0,5 мкг/мл не приводит к снижению количества микробных клеток, а происходит увеличение их количества до  $10^7$  КОЕ/мл уже к четвертому часу инкубации. Это связано с тем, что концентрация 0,5 мкг/мл в

2 раза ниже МИК офлоксацина для исследуемой тест-культуры *P.aeruginosa* ATCC 27853. Концентрация 2 мкг/мл вызывает отмирание тест-культуры до уровня ниже определяемого ( $10^2$  КОЕ/мл) за 5 часов инкубации.

На рисунке 5 объединены данные по кинетике отмирания тест-культуры *P.aeruginosa* ATCC 27853 в присутствии исследуемых фторхинолонов в концентрации, в 4 раза превышающей МИК (4хМИК).



**Рисунок 5 — Кривые роста-отмирания *P.aeruginosa* в присутствии препаратов фторхинолонов в концентрации 4хМИК:**  
 1 — ципрофлоксацин 0,3 % («Белмедпрепараты»), 2 — офлоксацин 0,3 % (Флоксал, «Др. Герхард Манн»), 3 — левофлоксацин 0,5% («Белмедпрепараты»), 4 — левофлоксацин 0,5 % (Офтаквикс, «Santen»)

При стандартизации тестируемых концентраций препаратов фторхинолонов относительно минимальной ингибирующей концентрации определяются близкие кинетические профили отмирания тест-культуры, что может свидетельствовать об однотипности механизма действия фторированных хинолонов II-III поколений. Также не выявлено отличий в динамике отмирания микробных клеток в присутствии однотипных лекарственных препаратов различных производителей.

#### Заключение

Выявлена сходная микробиологическая эффективность препаратов фторхинолонов II-III поколения различных производителей в отношении чувствительных к ним изолятов *S.aureus* и *P.aeruginosa*. Показан быстрый дозозависимый бактерицидный эффект фторхинолонов в отношении тест-культуры *P.aeruginosa*. При назначении антибактериальной терапии при офтальмологических инфекциях необходимо учитывать более высокую активность фторхинолонов III и IV поколений в отношении стафилококков и внутриклеточных патогенов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
2. Drlica, K. Mechanism of fluoroquinolone action / K. Drlica // Current Opinion in Microbiology. — 1999. — Vol 2. — P. 504–508.
3. Ogawa, G. S. The fluoroquinolones: New antibiotics in ophthalmology / G. S. Ogawa, R. A. Hyndiuk // International Ophthalmology Clinics. — 1993. — Vol. 33. — P. 59–68.
4. Pan, X. S. Cloning and characterization of the parC and parE genes of *Streptococcus pneumoniae* encoding DNA topoisomerase IV: role in fluoroquinolone resistance / X. S. Pan, L. M. Fisher // Journal of Bacteriology. — 1996. — Vol. 178. — P. 4060–4069.
5. Goldstein, M. H. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review / M. H. Goldstein, R. P. Kowalski, Y. J. Gordon // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106, № 7. — P. 1313–1318.
6. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones / A. Graves [et al.] // Cornea. — 2001. — Vol. 20, № 3. — P. 301–305.
7. Davis, R. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy / R. Davis, H. M. Bryson // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — P. 677–700.
8. North, D. S. Levofloxacin, a second-generation fluoroquinolone / D. S. North, D. N. Fish, J. J. Redington // Pharmacotherapy. — 1998. — Vol. 18. — P. 915–935.
9. Fish, D. N. Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs / D. N. Fish, M. K. Choi, R. Jung // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2002. — Vol. 50. — P. 1045–1049.
10. Burgess, D. S. Activity of piperacillin/tazobactam in combination with amikacin, ciprofloxacin, and trovafloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* by time-kill / D. S. Burgess, R. W. Hastings // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 2000. — Vol. 38. — P. 37–41.

Поступила 14.02.2014

### УДК 543.422:536+541.124 ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ И КИНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ АДсорбЦИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТАХ

В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова, Л. В. Прищепова  
 Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** определение термодинамических и кинетических параметров адсорбции катионов ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различной природы, позволяющих сравнить эффективность энтеросорбентов в

связывании и выведении тяжелых металлов из разбавленных водных растворов, которые упрощенно можно рассматривать как модель биологических жидкостей человека.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись энтеросорбенты, широко применяемые в клинической практике.

**Результаты.** Предложена математическая модель, описывающая кинетические и термодинамические параметры адсорбции катионов ртути, свинца и никеля энтеросорбентами. Рассчитанные параметры позволяют количественно оценить эффективность энтеросорбентов, широко применяемых в клинической практике, по выведению тяжелых металлов из модельных растворов.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, энтеросорбенты, адсорбция, ионный обмен, адсорбционная емкость.

## THERMODYNAMIC AND KINETIC APPROACH TO THE STUDY OF HEAVY METAL ADSORPTION ON DIFFERENT ENTEROSORBENTS

V. A. Filipova, A. V. Lysenkova, L. V. Prischepova

Gomel State Medical University  
Gomel State Medical University

**The goal of research:** to identify the thermodynamic and kinetic parameters of adsorption of mercury, lead and nickel cations on various enterosorbents which make it possible to compare their effectiveness in binding and excretion of heavy metals from dilute aqueous solutions, which can be regarded as a simplified model of human biological fluids.

**Materials and methods.** The subject of the study was enterosorbents that are widely applied in clinical practice.

**Results.** The article proposes a mathematical model representing the kinetic and thermodynamic parameters of the adsorption of mercury, lead and nickel cations on the enterosorbents. The calculated parameters can give a quantitative assessment to the effectiveness of the enterosorbents, widely used in clinical practice to remove heavy metals from model solutions.

**Key words:** heavy metals, enterosorbents, adsorption, ionic exchange, adsorption capacity.

### Введение

Главными антропогенными источниками поступления тяжелых металлов в окружающую среду являются предприятия по производству цветных металлов и сплавов, нефтепереработки, автомобильный транспорт, химическая промышленность, тепловые электростанции, работающие на угле, бытовые отходы [1]. Среди разнообразных загрязняющих веществ тяжелые металлы (в том числе ртуть, свинец, никель) и их соединения выделяются распространенностью, высокой токсичностью, а также способностью к накоплению в живых организмах.

Токсичность ртути и интоксикация (отравление) — это реальность, с которой приходится сталкиваться каждому жителю Земли. Ртуть принадлежит к числу тиоловых ядов, блокирующих сульфгидрильные группы белковых соединений и этим нарушающих белковый обмен и ферментативную деятельность организма. Особенно сильно она поражает нервную и выделительную системы. Установлено, что наряду с общетоксическим действием, ртуть и ее соединения вызывают гонадотоксический (воздействие на половые органы), эмбриотоксический (воздействие на зародышей), тератогенный (пороки развития и уродства) и мутагенный (возникновение наследственных заболеваний) эффекты. Есть сведения о возможной канцерогенности неорганической ртути [2]. Техногенная деятельность человека привела к накоплению ртути и ее соединений в атмосфере, в почве, в озерах, реках и океанах.

Проблема «свинец и здоровье человека» является одной из наиболее актуальных проблемой современной медицинской и гигиенической науки [3]. Ее значение обусловлено широким использованием свинца и его соединений во всех отраслях промышленности и его лидирующим положением среди экотоксикантов, загрязняющих практически все составляющие биогеоценоза. Именно с накоплением свинца в окружающей среде и его повышенным поступлением в организм все чаще связывают ухудшение здоровья современного человека. Свинец — рассеянный элемент, содержащийся во всех компонентах окружающей среды: в горных породах, почвах, природных водах, атмосфере, живых организмах. Из атмосферы океан получает 20–30 тысяч тонн свинца в год с континентальной пылью.

Никель является высокотоксичным и канцерогенным микроэлементом. Порог его токсичности для организма человека составляет 20 мг/день. Токсическая доза для человека — 50 мг. Летальная доза не определена. При накоплении никеля в организме отмечаются носовые кровотечения, развивается «никелевая экзема» и «никелевая чесотка» [4].

Загрязнение биосферы тяжелыми металлами привело к необходимости поиска эффективных способов очистки биосистем от них и их соединений. Благодаря особенностям механизма действия, энтеросорбенты нашли широкое применение как надежный метод детоксификации организма, в том числе его очистки от

тяжелых металлов [5, 6, 7]. Эффективность энтеросорбентов зависит от площади их активной поверхности, адсорбционной емкости, селективности по отношению к поглощаемому веществу, а также от целого ряда других параметров [8, 9]. Классификация энтеросорбентов выполняется:

- по лекарственной форме — гранулы (угли), порошки (карболен, холестирамин, повидон), таблетки, пасты, пищевые добавки (пектины, хитин);
- по химической структуре — угли активированные, алюмосиликаты, алюмогель, оксидные сорбенты, органоминеральные и композиционные, пищевые волокна;
- по механизмам сорбции — адсорбенты, абсорбенты, ионообменные материалы, сорбенты с катаболическими свойствами, сорбенты с сочетанными механизмами;
- по селективности — селективные, моно-, би-, полифункциональные, неселективные (угли активированные, природные препараты — лигнин, хитин, целлюлоза).

В последнее время энтеросорбенты стали классифицировать по времени их появления на рынке медицинских услуг. Различают энтеросорбенты нескольких поколений:

- первое поколение — угольные сорбенты;
- второе поколение — полимерные сорбенты и сорбенты из природных глин;
- третье поколение — кремниевые, в том числе гидрогелевые;
- четвертое поколение — кремниевые сверхвысокодисперсные (например, белый уголь).

### Цель работы

Определение термодинамических и кинетических параметров адсорбции катионов ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различной природы, позволяющих сравнить эффективность энтеросорбентов в связывании и выведении тяжелых металлов из разбавленных водных растворов, которые упрощенно можно рассматривать как модель биологических жидкостей человека.

### Материал и методы

Объектом исследования являлись энтеросорбенты, широко применяемые в клинической практике:

- активированный уголь;
- белый уголь, основным компонентом которого служит  $\text{SiO}_2$ ;
- микроцеллюлоза;
- энтеросгель;
- полипепфан, активным компонентом которого является лигнин.

Данные энтеросорбенты относятся к различным поколениям (активированный уголь — к первому, все остальные — к четвертому). Изученные энтеросорбенты имеют различную химическую структуру, различные площади активной поверхности и другие физико-химические параметры. В частности, они отличаются по механизмам поглощения адсорбатов (активированный уголь — адсорбент, а для других энтеросорбентов характерен сочетанный механизм действия). Сравнительная характеристика изучаемых энтеросорбентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика энтеросорбентов

Торговое название препарата	Международное непатентованное название и форма выпуска	Площадь активной поверхности на 1 г сорбента	Рекомендуемые дозировки
Уголь активированный	Уголь активированный, порошок и таблетки	1,5–2 м <sup>2</sup>	При отравлениях по 20–30 г на прием в виде взвеси в воде
Полипепфан	Лигнин гидролизный; порошок, гранулы, таблетки	40 м <sup>2</sup>	0,5–1 г/кг в 3 приема
Энтеросгель	Полиметилсилоксана полигидрат (гидрогель метилкремниевой кислоты)	150 м <sup>2</sup>	22,5 г 3 раза в сутки или по 1–2 капсулы
Микроцеллюлоза	Сверхвысокодисперсная микроцеллюлоза	Около 400 м <sup>2</sup>	150 мг/кг 3–4 раза в сутки (в сложных случаях доза может быть увеличена в 2 раза)
Белый уголь	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (кремнезем). БАД	400 м <sup>2</sup>	Суспензия: 100 мг/кг в сутки в 3–4 приема Таблетки: 1,9–3,4 г (3–4 таблетки 3–4 раза в день)

Адсорбция токсичных металлов выполнялась из растворов с различной начальной концентрацией их ионов (0,05; 0,10; 0,15 и 0,20 моль/л). Масса адсорбента соответствовала рекомендуемым дозировкам. Время завершения эксперимента устанавливалось по времени достижения адсорбционного равновесия. Кинетика сорбционного процесса определялась путем отбора проб через фиксированные отрезки времени с последующим анализом концентрации ионов никеля, ртути и свинца в отобраных пробах.

Их содержание определялось методом комплексонометрического титрования [10].

Кинетика адсорбции тяжелых металлов удовлетворительно описывается параболическим уравнением, имеющим сходство с уравнением Фрейндлиха [11]:

$$a = k\tau^n,$$

где:  $a$  — адсорбция металла, моль/г,  $k$  — константа скорости адсорбции;

$\tau$  — время, мин,  $n$  — параметр уравнения Фрейндлиха, определяемый графически.

Логарифмическое преобразование данного уравнения позволило рассчитать кон-

станты скорости адсорбции в графическом виде (рисунок 1).

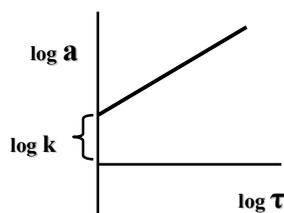


Рисунок 1 — Графические определение константы скорости адсорбции тяжелых металлов

На основе полученных кинетических данных были определены термодинамические параметры адсорбции. Для описания адсорбции металлов из разбавленных водных растворов при комнатной температуре было использовано уравнение Ленгмюра [11].

$$a = a_{\max} \frac{K_c}{K_c + 1},$$

где:  $K$  — константа адсорбционного равновесия, которая характеризует сродство адсорбата к сорбенту,  $a_{\max}$  — максимальная адсорбция, которая характеризует поглотительную способность энтеросорбента (его адсорбционную емкость);

$C$  — концентрация катионов металла в модельном растворе, моль/л.

Линейное преобразование уравнения Ленгмюра дает возможность рассчитать эти параметры в графическом виде (рисунок 2).

Адсорбция рассчитывается как величина, обратная длине отрезка  $\ell$  ( $a = 1/\ell$ ), а константа адсорбционного равновесия — как величина, обратная длине отрезка  $m$  ( $K = 1/m$ ).

#### Результаты и обсуждение

Изучение динамики выведения катионов ртути, свинца и никеля из модельных растворов позволило рассчитать кинетические параметры сорбционного процесса и оценить скорость адсорбции, время достижения адсорбционного равновесия, а также степень извлечения тяжелых металлов. Полученные данные представлены в таблице 2.

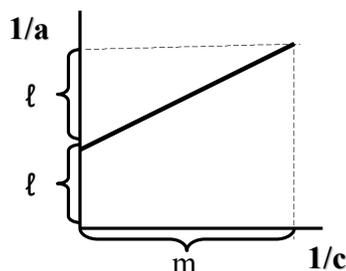


Рисунок 2 — Линейное преобразование уравнения Ленгмюра

Таблица 2 — Кинетические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на различных энтеросорбентах

Энтеросорбенты	Константы скорости адсорбции, $k \times 10^4$ , мин <sup>-1</sup>			Время установления адсорбционного равновесия, мин			Степень извлечения, %		
	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель
Активированный уголь	4,47	14,8	2,24	15	20	30	50,0	79,0	17,0
Белый уголь	4,10	5,12	0,25	40	20	40	56,8	40,5	13,0
Микроцеллюлоза	0,38	10,2	1,90	50	20	40	90,0	59,0	7,00
Энтеросгель	13,5	3,01	1,80	40	40	40	60,0	20,0	6,00
Полифепан	0,57	3,81	0,447	50	45	70	88,1	25,0	5,00

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что быстрее всего процесс адсорбции катионов свинца и никеля протекает на активированном угле. Именно этому энтеросорбенту соответствуют

максимальные значения констант адсорбции указанных металлов ( $14,8 \times 10^{-4}$  и  $2,24 \times 10^{-4}$  мин<sup>-1</sup> соответственно), а также минимальное время установления адсорбционного равновесия (20 и 30 мин).

Ртуть с максимальной скоростью адсорбируется на поверхности энтеросгеля (константа скорости адсорбции и время достижения адсорбционного равновесия составляют, соответственно,  $13,5 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$  и 40 минут), а вот по скорости поглощения свинца и никеля энтеросгель существенно уступает другим энтеросорбентам. Белый уголь может быть использован для быстрого выведения из модельных растворов катионов ртути и свинца (константы скорости  $4,10 \times 10^{-4}$  и  $5,12 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ), но скорость адсорбции катионов никеля на его поверхности крайне мала (константа скорости  $0,25 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ). Микроцеллюлоза с высокой скоростью выводит из растворов только свинец (константа скорости  $10,2 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ), но не эффективна для адсорбции ртути и никеля. Полифепан достаточно быстро выводит из растворов свинец (константа скорости адсорбции  $3,81 \times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$ ), а вот адсорбция ртути и никеля протекает на его поверхности медленно, о чем кроме низких значений констант скорости адсорбции свидетельствует высокое время достижения равновесия.

Таблица 3 — Термодинамические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различных типов

Энтеросорбенты	Максимальная адсорбция, $a_{\text{max}} \times 10^3$ , моль/г			Константа адсорбционного равновесия, К		
	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель
Активированный уголь	16,7	21,0	12,5	13,8	44,1	0,92
Белый уголь	8,33	17,0	3,7	0,80	12,5	0,63
Микроцеллюлоза	42,7	20,0	3,6	22,5	13,1	0,80
Энтеросгель	10,9	12,5	2,6	17,0	8,23	0,36
Полифепан	55,6	4,21	1,4	12,5	4,70	0,30

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная ошибка составила менее 5 %.

Активированный уголь и микроцеллюлоза, имеющие различную химическую структуру, обладают наибольшей адсорбционной емкостью по отношению к катионам свинца. Значения максимальной адсорбции свинца на указанных сорбентах почти не отличаются друг от друга ( $21,0 \times 10^{-3}$  и  $20,0 \times 10^{-3}$  моль/г). Однако активированный уголь отличается от микроцеллюлозы более высоким сродством к данному металлу (константы адсорбционного равновесия составляют 44,1 и 13,1 соответственно). Самое низкое значение адсорбционной емкости к свинцу характерно для полифепана (максимальная адсорбция составляет  $4,21 \times 10^{-4}$  моль/г). Этому же энтеросорбенту соответствует самое низкое значение константы адсорбционного равновесия (всего 4,70).

Термодинамические данные подтверждают высокую эффективность активированного угля в связывании и выведении катионов никеля из водных растворов. Данному сорбенту соответствуют самые высокие значения максимальной адсорбции ( $12,5 \times 10^{-3}$  моль/г) и константы адсорбционного равновесия (0,92). Высокая

Между скоростью адсорбции и степенью извлечения свинца и никеля из модельных растворов существует ярко выраженная взаимосвязь: чем быстрее протекает сорбционный процесс, тем выше степень поглощения указанных металлов энтеросорбентами из модельного раствора. Интересно отметить, что для ртути такая закономерность не наблюдалась; максимальные степени извлечения катионов ртути имели место на микроцеллюлозе и полифепане — сорбентах, выводящих ртуть со сравнительно низкой скоростью.

Если кинетические параметры характеризуют, главным образом, скорость выведения тяжелых металлов из модельных водных растворов, то термодинамические параметры процесса позволяют оценить адсорбционную емкость энтеросорбентов и их сродство к каждому из изучаемых токсикантов. Термодинамические параметры адсорбции ртути, свинца и никеля на энтеросорбентах различных типов представлены в таблице 3.

поглотительная способность отличает и белый уголь, однако по сравнению с активированным углем его адсорбционная емкость почти в три раза ниже. Низкая поглотительная способность и невысокое сродство к никелю было выявлено у энтеросгеля и полифепана.

Приведенные данные убедительно доказывают, что микроцеллюлоза и полифепан обладают максимальной поглотительной способностью по отношению к катионам ртути. Им соответствуют как наивысшие значения максимальной адсорбции ( $42,7 \times 10^{-3}$  и  $55,6 \times 10^{-3}$  моль/г соответственно), так и самые высокие значения константы адсорбционного равновесия (22,5 и 12,5). Наименее эффективным из изученных энтеросорбентов оказался белый уголь, максимальная адсорбция катионов ртути составила лишь  $8,33 \times 10^{-3}$  моль/г. Этот же сорбент отличается низким сродством к данному металлу (константа адсорбционного равновесия составляет 0,80).

#### **Заключение**

Предложена математическая модель, описывающая кинетические и термодинамические

параметры адсорбции катионов ртути, свинца и никеля энтеросорбентами. Рассчитанные параметры позволяют количественно оценить эффективность энтеросорбентов, широко применяемых в клинической практике, по выведению тяжелых металлов из модельных растворов. Наиболее эффективными энтеросорбентами оказались активированный уголь и микроцеллюлоза, отличающиеся высокой адсорбционной емкостью и высоким сродством к катионам свинца и никеля, а также полифепан, имеющий высокое сродство к катионам ртути. Можно предположить, что именно эти энтеросорбенты могут обеспечить эффективную детоксикацию содержащего ЖКТ при избыточном поступлении тяжелых металлов и их соединений в организм человека.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лисичкин, Г. В. Человек и среда его обитания / Г. В. Лисичкин, Н. Н. Чернов. — М.: Мир, 2003. — 375 с.
2. Зырин, Н. Г. Химия тяжелых металлов, мышьяка и молибдена в почвах / Н. Г. Зырин. — М.: МГУ, 1985. — 208 с.
3. Колесников, С. И. Экологические последствия загрязнения почв тяжелыми металлами / С. И. Колесников, К. Ш. Казеев, В. Ф. Вальков. — Ростов н/Д: СКНЦ ВШ, 2000. — 89 с.
4. Добровольский, В. В. Тяжелые металлы в окружающей среде. Загрязнение окружающей среды и глобальная геохимия / В. В. Добровольский. — М.: МГУ, 1980. — 413 с.
5. Трахтенберг, И. М. Применение пектинсодержащих энтеросорбентов при воздействии радионуклидов и тяжелых металлов / И. М. Трахтенберг, В. А. Метенко, И. Б. Деревяло // Врачебное дело. — 1992. — № 5. — С. 29–32.
6. Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. — Л., 1991. — 336 с.
7. Хотимченко, Ю. С. Энтеросорбенты для больных и здоровых / Ю. С. Хотимченко, А. В. Кропотов // Мед. фарм. вестн. Приморья. — 1998. — № 4. — С. 99–107.
8. Охотникова, Е. Н. Использование энтеросорбента Белый уголь при аллергических заболеваниях у детей: результаты собственных исследований / Е. Н. Охотникова // Современная педиатрия. — 2009. — № 4 (26). — С. 30–35.
9. Горелов, А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата / А. В. Горелов, Н. И. Урсова // Русский медицинский журнал. — 2003. — № 3. — С. 18–24.
10. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия (аналитика) / Ю. Я. Харитонов. — М.: Высш. шк., 2001. — С. 179–219.
11. Воюцкий, С. С. Курс коллоидной химии / С. С. Воюцкий. — М.: Химия, 1976. — С. 107–109.

Поступила 06.12.2013

УДК 615.468.6:541.64 ]: 615.372

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА С ПОКРЫТИЕМ ИЗ ПОЛИ-ПАРА-КСИЛИЛЕНА

Д. Н. Бонцевич

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** оценить токсичность шовного материала на основе полиамида с поли-пара-ксилиленовым (ППК) покрытием.

**Материалы и методы.** Исследовался обычный полиамидный шовный материал и шовный материал с поли-пара-ксилиленовым покрытием. Определялась острая токсичность шовного материала «in vitro». Использовались методики воздействия вытяжек на эритроциты человека и сперматозоиды быка. Токсическое воздействие полимерных материалов хирургических нитей изучалось на вытяжках, полученных из них на 3-и и 10-е сутки.

**Результаты.** При проведении гемолитического теста было установлено, что процент гемолиза во всех пробах менее 1 %. Это свидетельствует об отсутствии гемотоксического воздействия продуктов гидролиза исследуемого шовного материала. При проведении теста на цитотоксичность в отношении половых клеток крупного рогатого скота индекс токсичности приближался к 1, что свидетельствует об отсутствии цитотоксичности шовного материала.

**Заключение.** Вытяжки из шовного материала из полиамида с ППК-покрытием и без него не обладают гемолитическим действием и не оказывают токсического воздействия на половые клетки крупного рогатого скота.

**Ключевые слова:** полиамидные хирургические нити, нити с ППК-покрытием, острое токсическое воздействие, тест на гемотоксичность, тест на цитотоксичность.

## TOXICITY OF SUTURE MATERIAL WITH POLY-P-XYLYLENE COATING

D. N. Bontsevich

Gomel State Medical University

**The goal of research:** to assess the toxicity of suture material based on polyamide with poly-p-xylylene coating.

**Material and method:** Common polyamide suture material and that with poly-p-xylylene coating were studied. The acute toxicity of suture material was identified «in vitro». We used the methods of extracts effect on human erythrocytes and bull spermatozooids. The toxic effect of the polymeric material of surgery threads was studied on the extracts obtained on the third and tenth days.

**The results:** The hemolytic test showed that the percentage of hemolysis in all the tests was less than 1 %. It indicates that the suture material has no hemotoxic effect of hydrolysis products. The cytotoxicity test on the livestock sperm cells revealed the toxicity index being 1, which indicates the absence of cytotoxicity of the suture material.

**Conclusion.** The extracts from the polyamide suture and that with poly-p-xylylene coating have no hemolytic effect and do not have a toxic impact on the bulls sperm cells.

**Key words:** polyamide surgical threads, threads with poly-p-xylylene coating, acute toxicity, hemolytic test, cytotoxicity test.

### Введение

Развитие современной хирургии невозможно без использования новейших разработок в области химии и физики. Наиболее ярким примером такого сотрудничества является применение полимерных материалов в хирургии и в целом в медицине. Нет такой сферы медицины, где не использовались бы полимерные материалы [7]. С внедрением в практику полимеров связаны такие успехи, как создание искусственных сосудов, клапанов, суставов. Повсеместно в хирургии сегодня используется шовный материал разного полимерного строения или с разным полимерным покрытием на нем [6]. Качество полимерных материалов является во многом определяющим в эффективности работы медицинских изделий. В связи с этим кажется оправданным применение наиболее современных и функциональных полимерных материалов в хирургии [3, 6, 7].

Однако существует и обратная сторона — токсичность материалов. Суть в том, что между полимерным материалом и организмом человека происходят сложные механизмы взаимодействия. В полимерном материале со временем, особенно имплантированном внутри организма, протекают процессы старения и деструкции. Происходит вымывание, миграция, улетучивание, пропотевание продуктов распада или взаимодействия с организмом. Данные продукты включаются в метаболизм организма [4]. В связи с этим в хирургии должны использоваться только биосовместимые полимеры [2]. Исследование биосовместимости материала, по нашему мнению, является важной задачей. Причем такие исследования должны проводиться не только на стадии внедрения изделия в практику, но и в дальнейшем по мере применения в практическом здравоохранении [4].

Нами исследовался шовный материал на основе полиамида с поли-пара-ксилиленовым покрытием. Данный шовный материал разработан Институтом механики металло-полимерных систем им. В. А. Белого НАН Беларуси и Гомельским государственным медицинским университетом в 2000 году. Ранее поли-пара-ксилилен применялся для покрытия медицинского инструмента и имплантатов в целях придания им, в первую очередь, биоинертности. Однако публикаций о его токсичности при использовании в качестве покрытия шовного материала отыскать не удалось.

### Цель исследования

Оценить токсичность шовного материала на основе полиамида с поли-пара-ксилиленовым покрытием.

### Материалы и методы

Для исследования использовали капроновые хирургические нити метрического размера 3, условно-

го номера 2/0, производства компании «Волоть» (РФ) ТУ-9432-001-24648800-95 с нанесенным 1 %-ным поли-пара-ксилиленовым покрытием.

Для определения острой токсичности использовали 2 теста:

1. Тест на гемотоксичность.

2. Тест на цитотоксичность в отношении половых клеток крупного рогатого скота.

Изучалось воздействие вытяжки из хирургических нитей на живые клетки. Вытяжку шовного материала готовили согласно существующим методическим рекомендациям, путем экспозиции 0,4 м обычной полиамидной нити и полиамидной нити с ППК-покрытием в 100 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида в течение 3 и 10 дней при постоянной температуре 37 °С.

При изучении токсического воздействия вытяжек из шовного материала с ППК-покрытием на эритроциты человека использовали методику определения гемолитического действия полимерных материалов *in vitro*. Готовили 10 %-ную взвесь эритроцитов. Для этого 5 мл эритроцитарной массы центрифугировали 10 мин на скорости 900 об./мин, надосадочную жидкость удаляли, к осадку добавляли 8 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида, содержимое взбалтывали и центрифугировали в том же режиме. Отмывание эритроцитов проводили дважды по описанной выше методике, контролируя отсутствие гемолиза в надосадочной жидкости. Для получения 10 %-ной взвеси эритроцитов 1 мл осадка клеток смешивали с 9 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида. Затем изготавливалась контрольная проба и проба со 100 % гемолизом. Контрольная проба изготавливалась следующим образом: 0,5 мл 10 %-ной взвеси эритроцитов и 5 мл 0,9 %-ного раствора натрия хлорида. Проба со 100 % гемолизом: 0,5 мл 10 %-ной взвеси эритроцитов и 5 мл дистиллированной воды. При добавлении дистиллированной воды во время проведения пробы со 100 %-ным гемолизом происходит полное разрушение эритроцитов. Контрольная проба и проба со 100 %-ным гемолизом выполнялись для каждого образца эритроцитарной массы.

Опытные пробы изготавливались путем смеси 5 мл вытяжки из шовного материала с ППК-покрытием и 0,5 мл 10 %-ной взвеси эритроцитов. Затем опытные, контрольные и вытяжки со 100 %-ным гемолизом ставились на 1 час в термостат при температуре 37 °С, после чего центрифугировали в течение 20 мин на скорости 2000 об./мин. Надосадочную жидкость отделяли и исследовали оптическую плотность на фотоэлектроколориметре с длиной волны 640 нм против «холостой» пробы (вода). Расчет процента гемолиза проводился по формуле:

$$\frac{E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}}{E_{100}} \times 100 = \text{процент гемолиза,}$$

где:  $E_{оп}$  — оптическая плотность опытной пробы;  $E_{к}$  — оптическая плотность контрольной пробы;  $E_{100}$  — оптическая плотность пробы со 100 %-ным гемолизом.

Кроме гемолитического воздействия вытяжек из шовного материала с ППК-покрытием, исследовалось их токсическое влияние на половые клетки крупного рогатого скота. Суть методики заключается в визуализации двигательной активности сперматозоидов быка под микроскопом (Nicon Eclipse E200). Оценивается двигательная активность сперматозоидов после воздействия на них вытяжкой из шовного материала. В качестве биологического объекта использовали гранулированную сперму быка по 0,1–0,2 г и замороженную в парах жидкого азота. Сперму получали на станции искусственного осеменения. Приготовление пробы спермы проводилось следующим образом: в 4 пробирки с 0,5 мл глюкозо-цитратной среды (глюкоза — 4 г, цитрат натрия — 1 г, дистиллированная вода — 100 мл), находящиеся на водяной бане с температурой 40 °С, помещали по одной грануле спермы в каждую пробирку длинным анатомическим пинцетом специально охлажденным до температуры жидкого азота. Сразу после оттаивания содержимое пробирок сливали в одну колбу и перемешивали, получая маточный раствор. Опытная проба приготавливалась путем смешивания 0,3 мл суспензии маточного раствора и 1 мл вытяжки из шовного материала с ППК-покрытием. Контрольная проба приготавливалась путем смешивания 0,3 мл суспензии маточного раствора и 1 мл глюкозо-цитратной среды. Концентрация сперматозоидов в пробах составляла 6–7 млн/мл. Все пробирки с контрольными и опытными пробами были помещены на водяную баню с температурой 40 °С. Каждые 10 мин из опытных и контрольной партий брались заборы и произ-

водилась микроскопия капли. Время подвижности определяли как среднее между двумя измерениями. Первое — наличие хотя бы одной клетки с поступательными движениями, второе — полное отсутствие движений.

Токсичность определялась по формуле:

$$T = \frac{\text{опытное}}{\text{контрольное}} \times 100,$$

где:  $T$  — степень токсичности, «опытное» — время подвижности сперматозоидов в опытной пробе; «контрольное» — время подвижности сперматозоидов в контрольной пробе.

#### Результаты исследования

Применение для определения острой токсичности тестов на гемотоксичность и цитотоксичность в отношении половых клеток крупного рогатого скота, на наш взгляд, является наиболее информативным. С целью контроля качества и установления влияния покрытия из полипара-ксилилена на живые клетки исследовались не только готовые нити с ППК-покрытием, но и чистые нити из полиамида без покрытия. Использовались 3- и 10-дневные вытяжки исходных полиамидных нитей без покрытия и нитей с 1 % ППК-покрытием. Выполнялось по десять измерений каждой пробы.

При выполнении теста на гемотоксичность были приготовлены еще две пробы с изотоническим раствором (контрольная проба без гемолиза) и проба с дистиллированной водой (100 %-ный гемолиз). Полученная оптическая плотность, а также полученный процент гемолиза в опытных пробах статистически не различались между собой на 3 и 10 сутки. Значение гемолиза во всех пробах было менее 2 (таблица 1). Полученные данные свидетельствуют, что испытуемые шовные материалы не обладают гемотоксическим действием.

Таблица 1 — Определение гемотоксичности шовного материала

Пробы	Оптическая плотность	Процент гемолиза
Проба со 100% гемолизом	0,975	100
Контрольная проба	0,02	0
Пробы полиамид без покрытия, 3-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,025 (0,023; 0,027)	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,51 (0,31; 0,72)
Пробы полиамид с ППК, 3-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,0245 (0,023; 0,026)	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,46 (0,31; 0,62)
Пробы полиамид без покрытия, 10-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,0255 (0,023; 0,027)	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,56 (0,31; 0,72)
Пробы полиамид с ППК, 10-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,0245 (0,024; 0,026)	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 0,46 (0,41; 0,62)

Следующим этапом был выполнен тест на цитотоксичность в отношении половых клеток крупного рогатого скота. Следует отметить, что половые клетки крупного рогатого скота являются

очень чувствительными структурами к токсическому воздействию окружающей среды. Считается, что коэффициент корреляции ( $r$ ) между методикой определения токсичности на половых клет-

ках крупного рогатого скота и методиками на целостном организме млекопитающих (мышь, крысы) колеблется в интервале от 0,86 до 0,98. В связи с этим данная методика рекомендуется для широкого применения при определении токсичности медицинских изделий. Значения индекса токсичности должны при этом находиться в пределах от 70 до 120 (постановление МЗ РБ № 128 от 16 декабря 2013 г. «Требования к изделиям медицинского назначения и медицинской технике»).

При исследовании токсичность опытных растворов сравнивалась с контрольной вы-

тяжкой. Оценивалась подвижность сперматозоидов быка. Было установлено, что на подвижность половых клеток крупного рогатого скота вытяжка из шовного материала не оказывает влияния. Это означает, что продукты распада шовного материала не обладают цитотоксическими свойствами. Достоверной разницы не было между пробами вытяжки как непокрытого, так и покрытого шовного материала. Также достоверной разницы мы не нашли при исследовании пробы вытяжек разной давности (3 и 10 дней) (таблица 2).

Таблица 2 — Значения индекса и степени токсичности

Пробы	Индекс токсичности	Степень токсичности
Пробы полиамид без покрытия, 3-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 95,5 % (94; 96)	Нетоксично
Пробы полиамид с ППК, 3-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 98,5 % (98; 104)	Нетоксично
Пробы полиамид без покрытия, 10-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 94,5% (92; 96)	Нетоксично
Пробы полиамид с ППК, 10-дневная вытяжка	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>4</sub> ) 99 % (96; 102)	Нетоксично

### Заключение

Механизм токсического действия, оказываемого на сперматозоиды животных, чаще всего обусловлен химическим воздействием на мембраны клеток. Нарушается проницаемость клетки и ее энергетический обмен. Известно, что энергия в сперматозоидах вырабатывается в митохондриях, изменение проницаемости их мембраны приводит к нарушению образованию АТФ и обездвиживанию клетки. В результате наших исследований установлено, что как сами компоненты шовного материала, так и продукты его гидролиза не оказывают воздействия на мембраны и не нарушают функции митохондрий. В связи с этим двигательная активность половых клеток в опытных и контрольных пробах не различаются.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамьян, А. А. Основные направления создания хирургических шовных материалов в СССР и за рубежом / А. А. Адамьян // 1-я Всесоюз. конф. Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов. — М., 1989. — С. 179–185.
2. Биосовместимость / С. Л. Васин [и др.]; под ред. В. И. Севастьянова. — М.: ИЦ ВНИИгеосистем, 1999. — 368 с.
3. Материалы для современной медицины / В. Н. Каниюков [и др.]. — Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. — 113 с.
4. Неблагоприятные эффекты полимерных материалов, используемых в медицинской практике / О. А. Харченко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2012. — № 1. — С. 6–15.
5. Шевченко, В. В. Проблемы создания хирургических шовных материалов на основе создания синтетических полимеров / В. В. Шевченко // 1-я Всесоюз. конф. Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов. — М., 1989. — С. 187–188.
6. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. — М.: Академкнига, 2006. — 400 с.
7. Хенч, Л. Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Л. Хенч, Д. Р. Джонс. — М.: Техносфера, 2007. — 304 с.

Поступила 12.02.2014

## УДК 577.112.856:796.071 СОСТАВ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ КРОВИ И СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ НЕКОТОРЫХ ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич

Витебский государственный медицинский университет

**Цель:** определить наличие и характер взаимосвязи между составом, физико-химическими свойствами липопротеиновых комплексов крови и жирнокислотным спектром фосфолипидов мембран эритроцитов спортсменов и лиц, не занимающихся спортом.

**Материалы и методы.** С помощью флуоресцентного зондирования, ультрацентрифугирования, хроматографических методов изучались липопротеиновые комплексы крови и мембраны эритроцитов спортсменов и лиц, не занимающихся спортом.

**Результаты.** У спортсменов микровязкость липопротеиновых комплексов крови выше, а прямая корреляционная зависимость с содержанием холестерина сильнее, чем у лиц, не занимающихся спортом. Выв-

лены отличия взаимосвязей между физико-химическими свойствами липопротеиновых комплексов крови и жирнокислотным спектром фосфолипидов мембран эритроцитов.

**Заключение.** Спортивная деятельность оказывает значительное влияние на физико-химические свойства липопротеиновых комплексов крови и мембран эритроцитов и их взаимосвязь.

**Ключевые слова:** мембраны эритроцитов, липопротеины, микровязкость, жирные кислоты.

## COMPOSITION, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF BLOOD LIPOPROTEIN COMPLEXES AND FATTY ACIDS SPECTRUM OF SOME PHOSPHOLIPIDS OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN CYCLIC SPORTSMEN

S. S. Osochuk, A. F. Martsinkevich

Vitebsk State Medical University

**Goal:** to find out the presence and characteristics of the interconnection between the composition, physical and chemical properties of lipoprotein blood complexes and the fatty acid spectrum of erythrocyte membranes phospholipids in sportsmen and people who go in for sports.

**Materials and methods.** We used fluorescent probing, ultracentrifugation and chromatographic methods to study lipoprotein blood complexes and erythrocyte membranes in sportsmen and people who go in for sports.

**Results.** The microviscosity of blood lipoprotein complexes is higher and the direct correlation with the cholesterol concentration is stronger in sportsmen than in people who do not go in for sports. The differences of the correlations between the physical and chemical properties of blood lipoprotein complexes and phospholipid fatty acid spectrum of erythrocyte membranes were detected.

**Conclusion.** Sports activities considerably influence the physical and chemical properties of blood lipoprotein complexes and erythrocyte membranes and their interconnection.

**Key words:** erythrocyte membranes, lipoproteins, microviscosity, fatty acids.

### Введение

Значительные физические нагрузки спорта высоких достижений способны модифицировать состав и физико-химические свойства мембран эритроцитов (МЭ), что неминуемо скажется на активности переноса кислорода и, как следствие, на работоспособности спортсменов. Ранее нами были проведены исследования физико-химических свойств мембран эритроцитов спортсменов [1] в зависимости от уровня спортивного мастерства [2].

### Цель работы

Учитывая, что обновление МЭ обеспечивается обменом липидами с липопротеиновыми комплексами крови (ЛПК) [3], изучить особенности физико-химических свойств и состава МЭ и ЛПК спортсменов разного уровня квалификации и выявить корреляционные взаимодействия между ними.

### Материалы и методы

В ходе эксперимента сформированы опытная группа (спортсмены от I взрослого разряда до мастера спорта, средний возраст  $18,6 \pm 3,0$  года, 42 человека) и контрольная группа (молодые люди, не занимающиеся спортом, средний возраст  $19,2 \pm 1,7$  года, 38 человек).

Кровь у обследуемых лиц забирали натощак, с 8 до 9 часов утра, из локтевой вены, в вакутайнеры с цитратом натрия. Выделение сыворотки проводилось на центрифуге РС-6 при 3000 об./мин в течение 15 минут. Выделение липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности

(ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) проводили методом ультрацентрифугирования на ультрацентрифуге Beckman LE80K (ротор 50,4 Ti) [4]. Количество холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) определяли коммерческими наборами («CormayDiana», Беларусь-Польша) на биохимическом анализаторе «ScreenMaster». МЭ выделяли по методу Доджа [5]. Фосфолипиды экстрагировали смесью хлороформ: метанол (2:1 по объему) [6]. Фосфолипидные классы разделяли двумерной тонкослойной хроматографией на пластинах Merck (TLC Silicagel 60, 20×20 см). Идентификацию фосфатидилхолинов (ФХ) и сфингомиелинов (СФМ) проводили по  $R_f$  их стандартов (Sigma). Жирные кислоты выделенных ФХ и СФМ метилировали метилатом натрия (ISO 5509:2000). Спектр жирных кислот ФХ и СФМ определяли на газовом хроматографе «Thermo Focus» GC (США) (капиллярная колонка ВРХ70, 60 м × 0,25 мм) в программе:  $t^\circ$  испарителя 200 °С,  $t^\circ$  пламенно-ионизационного детектора 280 °С,  $t^\circ$  термоста-та колонок — начальная 120 °С при скорости 3 °С/мин, до  $t^\circ$  245 °С, изотерма при 245 °С — 5 минут (полное время анализа составило 46,66 минут). Скорость газа-носителя (He) — 1,3 мл/минуту. Идентификацию жирных кислот проводили по времени удерживания стандартных метиловых эфиров (Sigma). Количество оценивали в процентах от суммы площадей всех идентифицированных пиков. Физико-химические свойства ЛПК и мембран

эритроцитов проводили титрованием пиреном в концентрациях 1, 2, 4 мкМ на спектрофлуориметре SOLAR CM2203 (Беларусь) при длине волны возбуждения 286 и 337 нм и регистрации на 329, 374, 394 и 480 нм [7, 8]. Статистическая обработка данных проводилась в программе R 2.15.2. Оценку нормальности распределения осуществляли при помощи критерия Шапиро-Уилкса, тестирование гипотез — при помощи непараметрического критерия Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что у спортсменов микровязкость аннулярного и общего липидного пулов всех ЛПК была достоверно выше (таблица 1), чем у лиц, не занимающихся спортом. Как известно, микроокружение трансмембранных белков оказывает значительное влияние на их функциональную активность [9]. Полученные изменения микровязкости, могут быть обусловлены снижением количества полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), ростом содержания ХС, либо ростом их перекисной модификации [10].

Рост активности перекисной модификации косвенно подтверждается более высокой, чем у лиц, не занимающихся спортом, микрополяриемностью (таблица 2) аннулярного и общего липидного пулов ЛПК спортсменов, поскольку увеличение микрополяриемности мембранных липидов возможно при введении в молекулу гидрофильных радикалов (гидрокси- и оксогруппы), образующихся при активации ПОЛ [11]. Учитывая отсутствие достоверных изменений содержания ХС в ЛПК, обнаруженное увеличение микровязкости, вероятно, в меньшей степени может определяться этим фактором. Роль спектра ПНЖК в настоящей работе не исследовалась.

Таким образом, у спортсменов отмечается более высокая, чем у лиц, не занимающихся спортом, микровязкость общего и аннулярного липидного пула ЛПК, возможно, обусловленная ростом активности перекисной модификации липидов и, вероятно, являющаяся следствием (адаптационным механизмом), реализующимся через содержание ПНЖК.

Таблица 1 — Микровязкость аннулярного и общего липидного пулов липопротеинов различной плотности у спортсменов и лиц контрольной группы

	ЛПВП					
	МВА1	МВА2	МВА4	МВО1	МВО2	МВО4
Спортсмены	51,64 ± 11,60	37,55 ± 10,74	24,1 ± 8,72	34,0 ± 5,57	26,53 ± 7,2	18,01 ± 6,27
Контроль	45,23 ± 10,6	30,52 ± 10,78	18,55 ± 7,64	30,05 ± 6,16	21,63 ± 6,99	14,14 ± 5,51
р-значение	0,035	0,012	0,0135	0,009	0,008	0,013
	ЛПНП					
	МВА1	МВА2	МВА4	МВО1	МВО2	МВО4
Спортсмены	39,38 ± 12,71	30,82 ± 13,69	21,61 ± 11,66	32,59 ± 10,11	25,38 ± 10,71	17,37 ± 8,96
Контроль	33,89 ± 14,21	25,08 ± 13,79	16,53 ± 11,95	26,93 ± 9,93	20,53 ± 10,5	13,35 ± 9,19
р-значение	0,08	0,08	0,11	0,032	0,10	0,11
	ЛПОНП					
	МВА1	МВА2	МВА4	МВО1	МВО2	МВО4
Спортсмены	20,86 ± 8,62	12,41 ± 6,64	6,57 ± 3,81	13,82 ± 5,6	8,27 ± 3,99	4,71 ± 2,53
Контроль	11,12 ± 6,94	6,14 ± 4,36	3,12 ± 2,35	17,58 ± 43,31	4,27 ± 2,87	2,28 ± 1,6
р-значение	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. МВА1, ... МВА4, МВО1, ..., МВО4 — микровязкости аннулярного и общего липидного пулов при концентрациях пирена 1, 2, 4 мкМ соответственно.

Таблица 2 — Микрополяриемность аннулярного и общего липидного пулов ЛПК у спортсменов и лиц контрольной групп

	ЛПВП					
	МПА1	МПА2	МПА4	МПО1	МПО2	МПО4
Спортсмены	1,40 ± 0,11	1,23 ± 0,096	1,1 ± 0,07	0,91 ± 0,011	0,91 ± 0,01	0,91 ± 0,01
Контроль	1,32 ± 0,12	1,16 ± 0,09	1,06 ± 0,06	0,91 ± 0,01	0,91 ± 0,01	0,9 ± 0,0
р-значение	0,0078	0,0058	0,03	0,5905	0,6992	0,204
	ЛПНП					
	МПА1	МПА2	МПА4	МПО1	МПО2	МПО4
Спортсмены	1,26 ± 0,19	1,11 ± 0,16	1,01 ± 0,11	0,88 ± 0,02	0,87 ± 0,01	0,87 ± 0,01
Контроль	1,17 ± 0,19	1,05 ± 0,15	0,97 ± 0,11	0,87 ± 0,02	0,86 ± 0,03	0,86 ± 0,03
р-значение	0,0597	0,1132	0,0356	0,0057	0,5195	0,4497
	ЛПОНП					
	МПА1	МПА2	МПА4	МПО1	МПО2	МПО4
Спортсмены	1,21 ± 0,14	1,07 ± 0,13	0,98 ± 0,09	0,87 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,85 ± 0,05
Контроль	1,1 ± 0,13	1,01 ± 0,1	0,95 ± 0,09	0,88 ± 0,06	0,86 ± 0,05	0,85 ± 0,06
р-значение	0,0042	0,053	0,0812	0,2526	0,2658	0,6031

Примечание. МПА1, ... МПА4, МПО1, ..., МПО4 — микрополяриемности аннулярного и общего липидного пулов при концентрациях пирена 1, 2, 4 мкМ соответственно.

Исследование корреляционных зависимостей между микровязкостью аннулярного и общего липидного фондов ЛПК и МЭ спортсменов и лиц контрольной группы показало наличие статистически значимой обратной связи между физико-химическими свойствами

МЭ и ЛПВП (таблица 3), что указывает на возможность обновления мембранных липидов эритроцитов через обмен с ЛПВП. Такая точка зрения подтверждается умеренной силой связи (по шкале Чеддока) и относительно малым коэффициентом детерминации.

Таблица 3 — Корреляционная матрица микровязкости аннулярного и общего липидного фондов ЛПК и МЭ

	ЛПВП ~ МЭ		ЛПНП ~ МЭ		ЛПОНП ~ МЭ	
	rho	p	rho	p	rho	p
Спорт, МВА1	-0,3543	0,0438	-0,1882	0,244	0,031	0,8805
Спорт, МВА2	-0,3305	0,0608	-0,1355	0,4033	-0,0044	0,984
Спорт, МВА4	-0,2607	0,1426	-0,2238	0,1646	-0,083	0,6857
Спорт, МВО1	-0,2687	0,1304	-0,0478	0,7688	0,000342	1
Спорт, МВО2	-0,2854	0,1074	-0,1009	0,5341	0,00513	0,9814
Спорт, МВО4	-0,3533	0,0444	-0,3366	0,0342	-0,2581	0,2022
Контроль, МВА1	-0,4926	0,0114	-0,1577	0,35	0,04326	0,8138
Контроль, МВА2	-0,4838	0,0132	-0,1788	0,2886	0,00660	0,9720
Контроль, МВА4	-0,4489	0,0224	-0,1761	0,2958	-0,1213	0,5068
Контроль, МВО1	-0,2991	0,1376	-0,0948	0,5754	-0,0158	0,9322
Контроль, МВО2	-0,4065	0,0403	-0,1155	0,4948	-0,0803	0,6612
Контроль, МВО4	-0,3538	0,0768	-0,2224	0,1853	-0,172	0,3474

У спортсменов микровязкость аннулярного и общего липидного пулов ЛПВП (таблица 4) коррелировала с содержанием ХС ( $\rho = 0,37-0,56$ ). Вероятно, отличия физико-химических свойств ЛПВП и их связь с ХС адаптационно обусловлены более высокой скоростью его обмена у спортсменов.

Микровязкость обоих пулов ЛПНП и ЛПОНП достоверно коррелирует с содержанием ХС у спортсменов и у лиц, не занимающихся спортом. Однако абсолютное значение коэффициента корреляции выше у спортсменов (таблица 4).

Таблица 4 — Корреляционная матрица микровязкости аннулярного и общего липидных фондов ЛПК и содержанием ХС ЛПК

	ЛПВП ~ ХС		ЛПНП ~ ХС		ЛПОНП ~ ХС	
	rho	p	rho	p	rho	p
Спорт, МВА1	0,0883	0,631	0,437	0,0048	0,4482	0,0246
Спорт, МВА2	0,3752	0,0343	0,5192	< 0,001	0,4452	0,0257
Спорт, МВА4	0,5062	0,0031	0,6047	< 0,001	0,556	0,0039
Спорт, МВО1	0,4175	0,0174	0,4262	0,0061	0,5025	0,0105
Спорт, МВО2	0,5665	< 0,001	0,6011	< 0,001	0,4771	0,0159
Спорт, МВО4	0,5535	0,001	0,6408	< 0,001	0,5187	0,0079
Контроль, МВА1	0,1713	0,4027	0,166	0,3262	0,4764	0,0067
Контроль, МВА2	0,2453	0,2272	0,2395	0,1534	0,4936	0,0048
Контроль, МВА4	0,3175	0,114	0,3284	0,0472	0,4762	0,0068
Контроль, МВО1	0,2291	0,2602	0,3401	0,0394	0,5005	0,0041
Контроль, МВО2	0,2656	0,1898	0,437	0,0068	0,4934	0,0048
Контроль, МВО4	0,3474	0,082	0,4935	0,0019	0,4637	0,0086

Корреляционный анализ выявил отрицательную зависимость ( $\rho = -0,35-(-0,37)$ ) между содержанием стеариновой кислоты (С18:0) в СФМ МЭ и микровязкостью аннулярного липидного пула ЛПВП спортсменов. Учитывая более высокую микровязкость общего и аннулярного липидных пулов ЛПВП спортсменов, можно предположить, что выявленный факт

является одним из возможных механизмов ограничения поступления насыщенных жирных кислот (НЖК) в аннулярный пул МЭ. Также, обнаружена положительная ( $\rho = 0,35-0,39$ ) зависимость между содержанием линоленовой кислоты (С18:3) и микровязкостью аннулярного и общего липидных пулов ЛПВП, что подтверждает предложенную выше гипотезу о ме-

ханизмах поставки НЖК в мембраны эритроцитов и говорит о предположительно повышенной поставке ПНЖК в общий и аннулярный пул МЭ спортсменов. В контрольной группе, выявлена положительная зависимость ( $\rho = 0,39$ ) между содержанием олеиновой кислоты (C18:1) в ФХ и микровязкостью аннулярного липидного пула ЛПВП, а также между количеством пальмитолеиновой кислоты (C16:1) в ФХ ( $\rho = 0,4$ ) и микровязкостью общего липидного фонда ЛПВП. Вероятно, у лиц, не занимающихся спортом, количество МНЖК и НЖК в МЭ лимитируется более низкой, чем у спортсменов микровязкостью липидных пулов ЛПВП.

Микровязкость общего липидного фонда ЛПНП спортсменов прямо коррелировала с содержанием линоленовой (C18:3) кислоты в ФХ. В контрольной группе обнаружены прямые взаимосвязи между содержанием пальмитолеиновой (C16:1) и линолевой (C18:2) ки-

слот в СФМ ( $\rho = 0,35$  и  $0,33-0,34$ ) и микровязкостью аннулярного липидного слоя ЛПНП. Содержание эйкозопентаеновой кислоты (C20:5) в СФМ МЭ прямо коррелировало с микровязкостью аннулярных липидов ( $\rho = 0,40-0,42$ ) и общего липидного фонда ( $\rho = 0,38-0,39$ ) ЛПНП. Количество олеиновой (C18:1) кислоты в ФХ МЭ коррелировало только с микровязкостью общего липида ( $\rho = 0,33-0,37$ ) ЛПНП. Вероятно, обновление жирнокислотного спектра ФХ мембран эритроцитов спортсменов взаимосвязано с микровязкостью ЛПВП и ЛПНП по ПНЖК и СФМ по НЖК. В контрольной группе, обновление жирнокислотного спектра СФМ МЭ связано с микровязкостью ЛПНП через жирные кислоты вне зависимости от их насыщенности. Жирнокислотный спектр ФХ МЭ лиц, не занимающихся спортом, коррелирует с микровязкостью ЛПНП лишь по олеиновой (C18:1) кислоте (таблица 5).

Таблица 5 — Взаимосвязь физико-химических свойств ЛПК и жирнокислотного профиля СФМ и ФХ мембран эритроцитов,  $p < 0,05$

		МВА1	МВА4	МВО1	МВО2	МВО4	МВА1	МВА2	МВА4	МВО1	МВО2	МВО4
		Спортсмены, ЛПВП					Контроль, ЛПВП					
СФМ	C18:0	-0,35	-0,37									
ФХ	C18:3		0,35	0,35	0,39	0,39						
	C16:1											0,4
	C18:1						0,39					
		Спортсмены, ЛПНП					Контроль, ЛПНП					
СФМ	C16:1						0,35					
	C18:2						0,33	0,35	0,34			
	C20:5							0,4	0,42	0,38	0,43	0,39
ФХ	C18:1									0,33	0,34	0,37
	C18:3				0,32							

### Выводы

1. Микровязкость всех ЛПК спортсменов выше, а прямая корреляционная зависимость с содержанием холестерина носит более выраженный характер, чем у лиц, не занимающихся спортом.

2. Микровязкость аннулярного и общего липидного пулов ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП у спортсменов выше, чем у лиц, не занимающихся спортом, вероятно, из-за увеличения активности их перекисной модификации, подтверждающейся более высокой микрополярностью.

3. Жирнокислотный спектр ФХ мембран эритроцитов спортсменов корреляционно связан с микровязкостью ЛПВП и ЛПНП по полиненасыщенным жирным кислотам, а СФМ — по насыщенным жирным кислотам.

4. У лиц, не занимающихся спортом, жирнокислотный спектр СФМ мембран эритроцитов корреляционно связан с микровязкостью ЛПНП через посредство жирных кислот вне зависимости от их принадлежности к НЖК, МНЖК и ПНЖК, а жирнокислотный спектр ФХ мембран эритро-

цитов коррелирует с микровязкостью ЛПНП лишь по олеиновой (C18:1) кислоте.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Физико-химические свойства мембран эритроцитов спортсменов циклических видов спорта / С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич // Вестник Витебского государственного медицинского университета: ежеквартальный научно-практический журнал. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 25–31.
2. Осочук, С. С. Физико-химические свойства и состав мембран эритроцитов спортсменов различной квалификации / С. С. Осочук, А. Ф. Марцинкевич // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2013. — № 4. — С. 65–70.
3. О способности липопротеинов высокой плотности удалять продукты перекисного окисления фосфолипидов из эритроцитарных мембран / А. Н. Климов [и др.] // Биохимия. — 2001. — № 3. — С. 371–377.
4. Fonarow, G. Effective strategies for long-term statin use / G. Fonarow, K. Watson // Am J. Cardiol. — 2002. — Vol. 92, № 1A. — P. 27–34.
5. Dodge, J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin free ghosts of erythrocytes / J. Dodge, C. Mitchell, D. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. — 1963. — Vol. 100, № 1. — P. 119–130.
6. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, S. G. Sloane // J. Biol. Chem. — 1957. — № 226. — P. 497–509.
7. Добрецов, Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов / Г. Е. Добрецов. — М.: Наука, 1989. — 277 с.

8. Влияние плеторического введения перфторана на параметры структурно-функционального состояния мембран эритроцитов / Н. Б. Кармен [и др.] // Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии: сб. матер. XII Междунар. конф. — Пушкино, 2003. — С. 122–126.

9. Lee, A. G. Lipid-protein interactions in biological membranes: a structural perspective / A. G. Lee // *Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes*. — 2003. — Vol. 1612. — P. 1–40.

10. Введение в биомембранологию: учеб. пособие МГУ / А. А. Болдырев [и др.]. — М., 1990. — 208 с.

11. Гидулянова, К. В. Жирнокислотный состав плазмы и мембран эритроцитов больных хроническим гломерулонефритом / К. В. Гидулянова, С. В. Коношенко // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». — 2003. — Т. 19, № 4. — С. 56–62.

Поступила 03.02.2014

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.212:617.7-007.681:616-036.865

### ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ЛИЦ С ГЛАУКОМОЙ КАК ДЕЙСТВЕННАЯ МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЛИДНОСТИ

А. М. Островский, Ф. И. Бирюков, А. Н. Куриленко, Т. М. Шаршаква

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная специализированная клиническая больница

В данной статье рассматривается роль диспансеризации и реабилитации пациентов с глаукомой в профилактике инвалидности. Необходимость реабилитации больных и инвалидов относится к числу важнейших медико-социальных проблем современности, к решению которой привлечены усилия передовой общественности многих стран мира. В современном понятии социальная защита и помощь представляют собой систему деятельности, предусматривающую комплекс государственных, социально-экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на сохранение здоровья, предупреждение утраты трудоспособности, а также возможное возвращение инвалидов к общественно-полезному труду.

Ключевые слова: глаукома, диспансеризация, реабилитация, профилактика инвалидности.

### MEDICAL EXAMINATION AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH GLAUCOMA AS AN EFFECTIVE MEASURE OF DISABILITY PREVENTION

A. M. Ostrovskiy, F. I. Biriukov, A. N. Kurilenko, T. M. Sharshakova

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Specialized Clinical Hospital

This article considers the role of medical examination and rehabilitation of patients with glaucoma in the prevention of disability. The necessity for rehabilitation of patients and the disabled is one of the most important health and social issues which involves the efforts of the progressive-minded public in many countries of the world. The modern concept of social protection and aid is a complex of state, social and economic, medical, professional, educational, psychological and other activities aimed at the preservation of health, prevention of disability, as well as the possible comeback of disabled people to socially useful work.

Key words: glaucoma, clinical examination, rehabilitation, prevention of disability.

#### **Введение**

Многие первичные и вторичные нейродегенеративные заболевания глаз — актуальнейшая проблема офтальмологии из-за значительного распространения, полиэтиологической природы и рефрактерного характера их течения, имеющего инвалидизирующий финал. Это касается и глаукомы — локальной нейродегенеративной офтальмопатологии, поражающей 1,5–2,5 % населения в возрасте старше 40 лет, существенно снижающей качество жизни и приводящей в 14–20 % даже в развитых странах к необратимой слепоте, занимая

по этому показателю второе место в мире, неуклонно увеличивая многомиллионную армию незрячих. Глаукома является одной из наиболее тяжелых и распространенных форм инвалидизирующих зрительных расстройств, являясь лидирующей среди причин слепоты и слеповидения [1–5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире имеется около 105 млн. лиц, больных глаукомой, из них слепых на оба глаза 9,1 млн.

Глаукома занимает одно из ведущих ранговых мест среди причин утраты зрительных функций и в Республике Беларусь [6, 7, 8]. За-

болевание вышло на первое место в нозологической структуре инвалидности по зрению, что связано как с демографическими причинами («старение» населения), так и с организационными: отсутствие нормативных документов, нацеливающих офтальмологическую службу на раннее выявление и эффективную диспансеризацию больных глаукомой, отмена доврачебной тонометрии, ослабление внимания к профилактическим осмотрам для выявления глаукомы. Поэтому одной из основных проблем борьбы с глаукомой является организация противоглаукомной работы. В Гомельском регионе существует трехзвеньевая система диспансеризации больных глаукомой: глазной кабинет в территориальной поликлинике, специализированный глаукомный кабинет и стационар. Однако при анализе состояния диспансеризации больных глаукомой в амбулаторно-поликлинической сети обнаружено, что 43,72 % пациентов нуждались в пересмотре тактики лечения, в том числе 23,4 % подлежали срочному хирургическому лечению [9].

Своевременное выявление и диспансерное наблюдение за больными глаукомой имеет важное значение в плане исхода заболевания, а самим пациентам требуется постоянное врачебное наблюдение. Для больных глаукомой, чье заболевание не является полностью излечимым и требует постоянного медицинского контроля, реабилитация тождественна лечению и всегда включает комплекс медицинских и социальных мероприятий. Эта особенность определяет в качестве системообразующего фактора медико-социальной реабилитации взаимоотношения врача и пациента.

#### **Цель исследования**

Оценить роль диспансеризации и реабилитации лиц с глаукомой как действенной меры профилактики инвалидности.

#### **Материал и методы**

На основе материалов специализированной офтальмологической МРЭК Гомельской области за 2008–2012 гг. проведено эпидемиологическое исследование 429 пациентов, впер-

вые признанных инвалидами вследствие глаукомы, и 477 переосвидетельствованных.

#### **Результаты и их обсуждение**

Выявлено, что при первичном освидетельствовании специализированной офтальмологической МРЭК Гомельской области в связи с полной или почти полной утратой зрения были признаны инвалидами I группы — 40,8 % пациентов, II — 41,5 % и III — 17,7 %. Инвалидность установлена бессрочно 91,4 % пациентов.

За время наших наблюдений распространенность инвалидности в связи с глаукомой составила 1,01 на 10 тыс. населения. Среднегодовой показатель первичной инвалидности в трудоспособном возрасте составил 0,114 на 10 тыс. трудоспособного населения. Из числа работающих признаны инвалидами I группы — 1 пациент, II — 8 и III — 14 пациентов.

Инвалидами чаще всего становились пациенты из-за позднего обращения за медицинской помощью и соответственно, взятия их на диспансерный учет. Пациенты обращались к офтальмологу с впервые выявленной глаукомой в 3 и 4 стадиях процесса, когда выявляется значительная потеря зрительных функций. Среди последних преобладали городские жители — 58,7 %. Выявлено, что больные глаукомой, ставшие впоследствии инвалидами, потеряли зрение через 10–15 лет после взятия их на диспансерный учет. Главной причиной инвалидности являлось общее заболевание (98,8 %), трудовое увечье составило только 0,7 %. Среди впервые освидетельствованных 1 пациент имел инвалидность с детства, еще 1 — инвалид ВОВ.

Из числа переосвидетельствованных I группы имели 4,4 % пациентов, II — 43,8 % и III — 51,4 %. Из 477 пациентов признано инвалидами 460 (из них I группы — 36,1 %, II — 30,0 % и III — 33,9 %), из которых 65 работающих. В результате переосвидетельствования инвалидность установлена бессрочно 71,5 % пациентов. Группа инвалидности повышена 209 пациентам (в том числе III — 36,8 %, II — 63,2 %). Признано трудоспособными 17 человек. Результаты переосвидетельствования лиц трудоспособного возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Оценка эффективности реабилитационных мероприятий среди инвалидов трудоспособного возраста по глаукоме

Год	Всего	Из них			Показатели реабилитации	
		I группы	II группы	III группы	частичной	полной
2008	47	5	5	37	10,0	4,1
2009	38	4	11	23	0,0	15,6
2010	38	2	12	24	22,2	7,3
2011	55	9	14	32	0,0	1,8
2012	56	9	18	29	0,0	1,8

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, в целом среднегодовые показатели

частичной и полной реабилитации составили 6,44 и 6,12 соответственно.

Реабилитация лиц с глаукомой зависит от проведения организационных мероприятий, направленных на профилактику, выявление и своевременное ее лечение. При этом основную роль играет уровень информированности населения по данному виду глазной патологии.

Сведения, полученные о лицах с далекозашедшей и абсолютной глаукомой, показали, что большинство из них своевременно не обратились к врачу из-за незнания признаков данного заболевания. Именно позднее обращение к врачу становится основной причиной первичной слепоты от глаукомы. Оптимизации состояния работы по профилактике слепоты от глаукомы можно добиться путем ознакомления населения, в том числе через средства массовой информации.

С другой стороны, выявлено, что многие пациенты не выполняли врачебные назначения. Сотрудничество пациента и врача — комплаенс (от англ. — *compliance*) определяет течение и прогноз заболевания. Даже при точной диагностике, грамотно назначенном лечении его эффективность будет низкой, если пациент не следует ему. Если при лечении острого состояния ответственность — на врача, то при профилактическом подходе фокус перемещается на пациента. Поэтому актуальны информационные образовательные технологии для больных глаукомой. Использование образовательных программ с участием лечащего врача-офтальмолога увеличивает комплаентность.

Необходима разработка методических подходов для реабилитации, проведения профосмотров населения и диспансерного наблюдения за выявленными больными. Поскольку в настоящее время ведущая роль в диагностике глаукомы и адекватной оценке зрительных функций отводится инструментальным методам исследования, то более углубленное обследование больных с целью подтверждения или снятия диагноза возможно только в консультативных кабинетах. Именно с недостаточной оснащенностью офтальмологической службы диагностическим оборудованием связано низкое качество диспансеризации глаукомных больных.

Учитывая, что в консультативных кабинетах чаще выявляются больные на ранних стадиях, для повышения качества диспансеризации больных глаукомой необходимо создание в крупных городах специализированных кабинетов, обеспечив их высококвалифицированным персоналом и оснатив современным оборудованием.

Необходимость реабилитации лиц с глаукомой относится к числу важнейших медико-социальных проблем современности, к решению которой привлечены усилия передовой общественности многих стран мира. В современном понятии реабилитация представляет собой комплекс государственных, социально-

экономических, медицинских, профессиональных, педагогических, психологических и других мероприятий, направленных на восстановление здоровья, предупреждение утраты трудоспособности, а также возможное возвращение инвалидов к общественно-полезному труду.

Требуются научные исследования в области социальной офтальмологии, предусматривающие рациональное трудоустройство слепых и слабовидящих в условиях современного индустриального производства. Совокупный анализ различных факторов дает возможность правильно ориентировать их дальнейшую трудовую деятельность.

В семидесятых годах прошлого века впервые была разработана научно обоснованная система трудового устройства инвалидов по зрению на предприятиях общества слепых [10], что обеспечило правильный выбор вида и условий труда в соответствии со зрительными возможностями инвалида и состоянием его здоровья.

Необходимо и в настоящее время широко использовать специальную систему, включающую медицинскую, психологическую, социологическую, идеологическую, профессионально-трудовую программы для восстановления трудоспособности инвалидов по зрению, в том числе и вследствие первичной глаукомы. Данная реабилитация будет способствовать восстановлению трудовой и общественной активности лиц со зрительными расстройствами. Также необходимо осуществлять профессиональное обучение инвалидов для приобретения ими доступных и показанных им профессий с учетом бывших специальностей.

Профессиональная реабилитация инвалидов должна базироваться на исследованиях в области офтальмологии, офтальмоэргономики, физиологии труда и других областях знаний. Особое внимание должно уделяться качеству и рациональности трудового устройства инвалидов I и II групп, работающих на производственных предприятиях общества слепых, где им создаются специальные условия, учитывающие функциональные возможности незрячих.

#### **Заключение**

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проведения мер, способствующих предупреждению слепоты и инвалидности в связи с глаукомой. Прежде всего, это:

- улучшение санитарно-просветительной работы;
- активная диспансеризация населения с целью раннего выявления глаукомы;
- организация эффективного диспансерного наблюдения выявленных глаукомных больных;
- восстановление профилактических мероприятий по борьбе с глаукомой для снижения уровня заболеваемости;

— комплексная научно-практическая работа по внедрению передовых технологий и разработке собственных высокотехнологичных методик диагностики и лечения при глаукоме как основы для эффективной медицинской реабилитации и улучшения качества жизни пациентов.

Среди инвалидов с данной патологией необходимо улучшить работу по реабилитации. Реализация этих мер будет способствовать решению важнейшей задачи по профилактике и снижению слепоты и инвалидности от глаукомы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Имшенецкая, Т. А. Сохранение качества жизни у пациентов, страдающих терминальной глаукомой / Т. А. Имшенецкая, Г. В. Вашкевич // Рецепт. — 2009. — № 2. — С. 173–176.
2. Либман, Е. С. Слепота и инвалидность по зрению в населении России / Е. С. Либман, Е. В. Шахова // Съезд офтальмологов России, VIII: Тезисы докладов. — М., 2005. — С. 78–79.
3. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. — М.: Медицина, 1995. — 256 с.
4. Quigley, H. A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley, A. T. Broman // Br. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 90. — P. 262–267.
5. Егоров, У. А. Внутриглазное давление и толщина роговицы / У. А. Егоров, М. В. Васина // Глаукома. — 2006. — № 2. — С. 34.
6. Бирич, Т. А. Глаукома как социальная проблема в Беларуси / Т. А. Бирич // X съезд офтальмологов Украины: Тез. докл. — Одесса, 2002. — С. 171–172.
7. Копыток, А. В. Состояние первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения в Республике Беларусь / А. В. Копыток, Г. Т. Абдыракунова // Актуальні проблеми медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів внаслідок офтальмопатології: Мат. наук.-практ. конф. — Дніпропетровськ, 2003. — С. 23–24.
8. Копыток, А. В. Структура и динамика первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения в Республике Беларусь и Кыргызской Республике / А. В. Копыток, Г. Т. Абдыракунова // Медико-соціальна експертизи та реабілітація інвалідів: Міжвідомчий збірник прац. — Дніпропетровськ, 2003. — Вып. 32. — С. 142–147.
9. Диспансеризация больных глаукомой в Гомельском регионе / А. Н. Куриленко [и др.] // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» 20-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. — Гомель, 2011. — С. 189–192.
10. Бирюков, Ф. И. Опыт организации рационального трудоустройства инвалидов по зрению в Гомельской области / Ф. И. Бирюков // Актуальные вопросы офтальмологии: тез. докл. III научно-практической конференции офтальмологов Гомельской области с участием офтальмологов других областей БССР, УССР и офтальмологов глазных кафедр Минского, Витебского и Гродненского мединституты (27–28 марта 1974 г.). — Гомель, 1974. — С. 41–44.

Поступила 05.12.2013

УДК 616.5+616.97]-082

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

И. Г. Барцевич, Г. И. Заборовский

Гродненский государственный медицинский университет

**Цель:** провести оценку эффективности медицинской помощи в дерматологии.

**Материал и методы.** Сформирован банк базовой информации о 90 пациентах с псориазом от поступления до выписки из стационара, проведена экспертная оценка медицинской технологии, анкетирование пациентов, изучено состояние и использование кадровых и материальных ресурсов.

**Результаты.** Определен перечень критериев, достоверно сопряженных ( $p < 0,05$ ) с эффективностью медицинских технологий. Выявлены резервы в использовании более адекватной технологии ( $P = 0,72$ ) посредством улучшения материальных ( $O = 0,79$ ) и кадровых ( $B = 0,80$ ) ресурсов, что будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи и удовлетворенности потребителей медицинских услуг ( $Y = 0,68$ ).

**Заключение.** Результаты исследования могут быть использованы для оценки и повышения эффективности работы структурных подразделений организаций здравоохранения и отдельных врачей.

**Ключевые слова:** псориаз, реализованная технология, эффективность медицинской помощи.

### COMPLEX ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF MEDICAL AID IN DERMATOLOGY

I. G. Bartsevich, G. I. Zaborovskiy

Grodno State Medical University

**Goal:** to assess the efficiency of medical aid in dermatology.

**Material and methods.** The bank of basic information about 90 psoriasis in-patients from their admission to discharge was formed; the medical technology was given an expert assessment, the questionnaire survey of the patients was carried out; the state and use of human and material resources were studied.

**Results.** The list of criteria statistically reliable and interfacing ( $p < 0.05$ ) for the efficiency of the medical technology was identified. We found reserves in using more adequate technology ( $P = 0.72$ ) through the improvement of material ( $O = 0.79$ ) and human ( $B = 0.80$ ) resources, which will ensure high quality level of rendering medical aid and satisfaction of medical service consumers ( $Y = 0.68$ ).

**Conclusion.** The results of this study can be used for to assess and improve the efficiency of work at public health departments and of individual doctors.

**Key words:** psoriasis, realized technology, efficiency of medical aid.

**Введение**

Одной из важнейших проблем в современной дерматологии является псориаз. Это обусловлено значительным распространением заболевания, частота которого составляет от 0,3 до 7 % среди населения и до 15,0 % от всех дерматологических больных [1]. В связи с этим важной задачей здравоохранения является обеспечение данного контингента качественной медицинской помощью. Качество медицинской помощи является выражением результативности в здравоохранении и оценивается по субъективным и объективным факторам [2, 3]. Достижение необходимого качества возможно при наличии разносторонней информации о механизмах его формирования на основе комплексной характеристики качества и эффективности медицинской помощи при активном сотрудничестве и пациентов, и медицинских работников как на стадии развития самого процесса, так и конечного результата [4, 5].

**Цель исследования**

Провести оценку эффективности медицинской помощи в дерматологии.

**Материал и методы**

В исследование включены 90 пациентов с псориазом в возрасте от 15 лет до 81 года, находившихся на лечении в областном кожно-венерологическом диспансере. Сформирован банк базовой информации о пациентах от поступления до выписки из стационара, проведена экспертная оценка медицинской технологии, анкетирование пациентов, изучено состояние и использование кадровых и материальных ресурсов. Состояние кожного процесса оценивали путем клинического осмотра с использованием индекса охвата и тяжести псориаза PASI [6].

**Результаты и обсуждение**

Оптимизация дерматологической помощи сопряжена с оценкой реального состояния, выявлением резервов и принятием адекватных решений по повышению ее эффективности. Проведенное ранее исследование в рамках данной проблемы позволило определить многочисленные факторы и установить критерии, оказывающие статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ) на эффективность медицинской помощи.

По своим характеристикам критерии объединены в 5 групп, отражающих профессионализм медицинского персонала, ресурсное обеспечение, результативность и экономичность реализованной медицинской технологии, уровень удовлетворенности пациентов медицинскими услугами. На этой основе разработана структурно-функциональная модель оценки эффективности медицинской помощи в дерматологии на примере пациентов с псориазом.

*Оценка материально-технических ресурсов дерматологического отделения.* На эффективность медицинской помощи существенное влияние оказывает обеспеченность лекарственными средствами, материалами, оборудованием, а также забота пациентов о сохранении здоровья, соблюдение предписаний врача. Для определения уровня материально-технического обеспечения (МТО) нами учитывалось 11 критериев, отражающих его состояние, которое можно представить в виде формулы (1):

$$O = \frac{KV + \Phi O + ОП + УВ + КЗ + СЗ + ФЗ + ФВ + СО + РК + РС}{\sum KM}, \quad (1)$$

где  $O$  — показатель медико-технологического обеспечения;  $KV$  — категория ЛПО;  $\Phi O$  — финансовое обеспечение;  $ОП$  — оснащенность подразделения ЛПО;  $УВ$  — укомплектованность подразделения врачами-дерматологами;  $КЗ$  — аттестационная категория заведующего отделением;  $СЗ$  — стаж работы в этой должности заведующего отделением;  $ФЗ$  — выполнение заведующим отделением функций главного специалиста;  $ФВ$  — в отделении возложено выполнение функций ведущего;  $СО$  — продолжительность функционирования структурного подразделения;  $РК$  — распределение врачей-дерматологов подразделения в зависимости от квалификации;  $РС$  — распределение врачей-дерматологов по стажевым группам;  $\sum KM$  — сумма компонентов.

Оценка отдельных компонентов МТО дерматологического отделения проведена с использованием разработанной балльной шкалы в интервале от 0 до 1,0.

Расчет медико-технологического обеспечения ( $O$ ) дерматологического отделения проводился на основе данных областного кожно-венерологического диспансера третьей категории. Финансовое обеспечение — достаточное, оценка оснащенности отделения — «удовлетворительно», полностью укомплектовано врачами-дерматологами. На отделение возложено выполнение функций областного подразделения. Заведующий отделением имеет высшую аттестационную категорию, стаж работы в этой должности более 15 лет, выполняет функции городского специалиста, отделение функционирует свыше 15 лет. Здесь работали 7 врачей-дерматовенерологов со стажем работы: до 5 лет — 2, 5–9 лет — 1, 10–14 лет — 1 и 3 врача — более 15 лет. Распределение врачей по квалификации: высшая категория — 2, первая — 3, вторая — 1 и без категории — 1.

После проведения необходимых математических расчетов получаем коэффициент соответствия стандарту МТО подразделения:

$$O = \frac{0,5 + 1,0 + 0,5 + 1,0 + 1,0 + 1,0 + 0,75 + 0,75 + 1,0 + 0,54 + 0,68}{11} = 0,79$$

В целом МТО оценивалось на «отлично» при значении коэффициента 1,0; «хорошо» — в интервале 0,76–0,99; «удовлетворительно» — от 0,51 до 0,75 и «неудовлетворительно» — 0,5 и ниже. Чем ближе значение коэффициента к 1,0, тем больше обеспечение соответствует стандарту. Полученный коэффициент свидетельствует о том, что МТО дерматологического отделения соответствует оценке «хорошо».

*Оценка состояния и использования кадрового потенциала дерматологического отделения.* В формировании итогового результата лечения значительная роль принадлежит профессионализму врача. Высокий уровень профессиональной подготовки ассоциируется с квалификационной категорией врача, а практические навыки — со стажем работы. При определении показателя профессионального уровня врача учитывались четыре критерия и расчет проводился по формуле (2):

$$B = \frac{CC + ВП + АК + ЛП}{\sum KM}, \quad (2)$$

где  $B$  — показатель профессионального уровня врача;  $CC$  — стаж работы по специальности;  $ВП$  — вид последипломной подготовки;  $АК$  — аттестационная категория врача;  $ЛП$  — время, прошедшее от последнего повышения квалификации по специальности;  $\sum KM$  — сумма компонентов.

Количественные и качественные составляющие квалификации врача преобразовывались в баллы на основании составленной шкалы. Отношение фактической суммы баллов у конкретного врача или врачей структурного подразделения к максимально возможной (эталону) будет характеризовать уровень квалификации врачебных кадров. Показатель равный 1,0 соответствует оценке профессионального уровня дерматолога «отлично», коэффициент в интервале 0,76–0,99 — оценке «хорошо», в пределах 0,51–0,75 — «удовлетворительно», а 0,5 и ниже — «неудовлетворительно». Полученный в данном исследовании коэффициент (0,80) свидетельствует о том, что профессиональный уровень врачей отделения соответствует оценке «хорошо».

Таблица 1 — Определение показателя результативности реализованной медицинской технологии в отделениях ОКВД

ОКВД	Степень адекватности медицинских технологий				условное количество адекватных технологий	показатель результативности
	адекватна	частично неадекватна	неадекватна	всего		
Отделения	19	61	10	90	64,75	0,72
Шкала оценок	1,0	0,75	0			

Из данных таблицы 1 следует, что в дерматологических отделениях ОКВД использованные технологии в целом следует считать как «частично неадекватные».

Таким образом, предложенная методика определения профессионального уровня врача, на фоне отсутствия официально утвержденного измерителя, может быть использована при оценке деятельности ЛПО и отдельных врачей.

*Результативность использованных медицинских технологий.* Одним из важнейших компонентов, определяющих эффективность, является медицинская результативность. Если структурное качество (кадры, материально-технические ресурсы) свидетельствует об имеющейся возможности предоставления медицинских услуг, то результативность технологии позволяет судить о степени их реализации. Согласно результатам исследования, полная адекватность реализованной технологии обеспечивается 16 критериями.

Используя метод экспертных оценок, проведен анализ всего технологического процесса по 16 критериям у каждого пациента на предмет полноты, своевременности, обоснованности использованных диагностических исследований при установлении диагноза, проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий до получения заключительного результата с выставлением оценки «да» или «нет».

Уровень результативности рассчитан соотношением суммы баллов критериев, фактически имевших место у конкретного пациента, к сумме баллов всех критериев, обеспечивающих полную адекватность использованной технологии. В основу определения результативности использованной дерматологической помощи у конкретного пациента положена градация коэффициента соразмерности: до 0,50 — как «неадекватная медицинская технология», 0,50–0,74 — «частично неадекватная», 0,75–1,0 — «адекватная».

В дальнейшем для расчета коэффициента результативности технологии в целом, применявшейся у конкретного врача-дерматовенеролога или структурного подразделения, использована шкала оценок, при которой «адекватная» технология принята за 1,0; «частично неадекватная» — 0,75 и «неадекватная» — 0 (таблица 1). Сумма оценок степени адекватности соотнесена с числом потребителей медицинских услуг и обозначена показателем результативности ( $P$ ).

*Удовлетворенность пациентов от реализованной медицинской технологии.* Удовлетворенность пациента является индикатором состояния качества медицинских услуг. Нами ус-

тановлено 14 критериев, объективно сопряженных ( $p < 0,05$ ) с удовлетворенностью оказанной дерматологической помощью, каждый из которых оценивается пациентом «да» или «нет». Соотношение суммы утвердительных ответов, фактически имевших место у конкретного пациента, к числу критериев, подлежащих оценке, составил показатель удовлетворенности. Оценка «удовлетворен» соответствует коэффициенту от 0,68 до 1,0, «неполная удовлетворенность» характеризуется коэффи-

циентом в интервале от 0,34 до 0,67, а «неудовлетворенность» — на уровне 0,33 и ниже. Исходя из этой градации установлено фактическое распределение числа пациентов по степени удовлетворенности для отделений ОКВД. При расчете для них коэффициентов удовлетворенности ( $U$ ) медицинской помощью предложена шкала оценок: удовлетворен — 1,0, не совсем удовлетворен — 0,5 и неудовлетворен — (-1,0). Нами рассчитан показатель удовлетворенности (таблица 2).

Таблица 2 — Расчет показателя удовлетворенности медицинской помощью в дерматологических отделениях ОКВД

ОКВД	Количество пациентов					
	удовлетворен	не совсем удовлетворен	неудовлетворен	всего	условное число удовлетворенных	показатель удовлетворенности
Отделения	52	31	7	90	60,5	0,67
Шкала оценок	1,0	0,5	-1,0			

В целом показатель удовлетворенности оказанной дерматологической помощью ( $U = 0,67$ ) пациентами оценивался как «неполная удовлетворенность».

*Экономический анализ сопровождения лечебно-диагностического процесса.* При оценке эффективности деятельности ЛПО имеет большое значение анализ экономической эффективности, то есть соотношение фактических затрат на использованную технологию и нормативных.

Наиболее распространенным показателем, характеризующим результативность работы больничных учреждений, может служить средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре, которую в случае необходимости можно перевести в стоимостное выражение.

Нами предлагается учитывать усредненные расходы на 1 койко-день в соответствующем структурном подразделении. В этой связи целесообразно рассчитывать коэффициент экономичности ( $\mathcal{E}$ ) как соотношение нормативных затрат и фактически имевших место. Однако соблюдение сроков пребывания в стационаре, согласно утвержденным клинико-статистическим протоколам, иногда требует корректировки из-за возрастных параметров пациентов, наличия сопутствующей патологии, особенностей течения основного заболевания и др. Поэтому для объективизации работы дерматовенеролога целесообразно введение поправочного индекса сложности, учитывающего факторы, независимые от лечащего врача. Нами установлено девять факторов, потенциально способствующих удлинению срока лечения.

Поправочный индекс сложности ( $I_c$ ) рассчитывался путем соотношения индекса сложности ( $A_n$ ) отдельного дерматолога или организации здравоохранения со средним индексом сложности ( $A_c$ ), сложившимся в конкретных

условиях на данной территории, принятым за эталон, по формуле (3):

$$I_c = \frac{A_n}{A_c} \quad (3)$$

Индекс сложности ( $A$ ) определялся средним количеством баллов ( $B$ ), приходящихся на одного больного псориазом ( $I$ ) с учетом имевших место факторов риска ( $\Phi$ ), и рассчитан по формуле (4):

$$A_{n,c} = \frac{\sum B}{I\Phi} \quad (4)$$

Таким образом, показатель экономичности ( $\mathcal{E}$ ) выражается формулой (5):

$$\mathcal{E} = I_c \frac{C_n}{C_\phi} \quad (5)$$

где  $I_c$  — поправочный индекс сложности,  $C_n$  — нормативный средний срок лечения в стационаре,  $C_\phi$  — фактический средний срок лечения одного пациента в дерматологическом отделении или у конкретного врача-дерматовенеролога (таблица 3).

Сверхнормативное пребывание в стационаре будет характеризоваться оценкой «удовлетворительно» при показателе ( $\mathcal{E}$ ) 0,89 и ниже, «хорошо» — 0,9–0,99, а «отлично» — 1,0 и выше при надлежащем качестве и медицинской результативности, что свидетельствует об экономической эффективности.

Таким образом, показатель экономичности в дерматологическом отделении соответствует оценке «хорошо».

Оценка и повышение эффективности лечебно-диагностического процесса в дерматологии. Итоговый (интегральный) показатель эффективности ( $I$ ) лечения псориаза определялся как произведение стандартизованных част-

ных показателей, учитывающий фактическое состояние кадровых ( $B$ ) и материально-технических ресурсов ( $O$ ), адекватность ( $P$ ) и экономичность ( $\mathcal{E}$ ) реализованной медицинской технологии, мнение пациентов о качестве медицинских услуг ( $Y$ ) с использованием формулы (6):

$$I = B \times O \times P \times Y \times \mathcal{E} \quad (6)$$

За стандарт принята средняя арифметическая этого ряда. Отдельные компоненты эффективности, их количественные значения, а также интегральный показатель представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Расчет поправочного индекса сложности в дерматологическом отделении

№ п/п	Факторы	Количество больных	Оценка в баллах	Сумма баллов	Расчет
1.	Возраст:				$A = \frac{\sum B}{ПФ} = \frac{581}{90 \times 9} = 0,72$ $I_c = \frac{A}{A_c} = \frac{0,72}{0,76} = 0,95$ $\mathcal{E} = I_c \frac{C_n}{C_\phi} = 0,95 \frac{20,5}{21,3} = 0,91$
	— трудоспособный	73	0,5	36,5	
— пенсионный	17	1,0	17		
2.	Псориаз:				
	— вульгарный	42	0,5	21	
— другие формы	48	1,0	48		
3.	Догоспитальное обследование:				
	— проведено	36	0,5	18	
— отсутствует	54	1,0	54		
4.	Госпитализация:				
	— обоснованная	79	1,0	79	
— необоснованная	11	0,5	5,5		
5.	Госпитализирован:				
	— впервые	87	0,5	43,5	
— повторно	3	1,0	3		
6.	Сопутствующие заболевания:				
	— имеются	33	1,0	33	
— отсутствуют	57	0,5	28,5		
7.	Тип ЛПО:				
	— областная	90	0,5	45	
— городская	—	1,0	—		
8.	Выписка из стационара:				
	— по личной просьбе				
	— преждевременная	35	0,5	17,5	
	— перевод для долечивания				
— остальные	55	1,0	55		
9.	Исход лечения:				
	— выздоровление	27	0,5	13,5	
	— другие	63	1,0	63	
$\Phi$	Всего	90( $\Pi$ )		581( $\sum B$ )	

Таблица 4 – Показатели эффективности деятельности дерматологического отделения

Наименование подразделения	Показатели					$I$
	$B$	$O$	$P$	$Y$	$\mathcal{E}$	
Дерматологическое отделение	0,80	0,79	0,72	0,67	0,91	0,97

Уровень эффективности оценивается по следующей шкале: показатель 1,0 — «высокая» эффективность; 0,9–0,99 — «выше средней»; 0,8–0,89 — «средняя»; 0,7–0,79 — «ниже средней» и ниже 0,7 — «низкая».

Таким образом, в целом эффективность деятельности врачей-дерматовенерологов при лечении псориаза оценивается как «выше средней».

#### Выводы

1. Согласно полученным результатам, эффективность дерматологической медицинской помощи определяет набор критериев, характе-

ризующих структурную базу здравоохранения (кадровый потенциал, материальные и финансовые ресурсы), исход заболевания, социальные и экономические последствия как для пациента, так и для общества в целом.

2. Комплексный анализ реализованных медицинских технологий в дерматологии при псориазе позволил оценить их эффективность как «выше средней». В то же время результаты исследования показывают, что имеются значительные резервы в использовании более адекватной технологии ( $P = 0,72$ ) за счет улучшения

материально-технического оснащения ( $O = 0,79$ ), повышения профессионального уровня ( $B = 0,80$ ) врачей, которые будут способствовать повышению уровня оказания качественной медицинской помощи и удовлетворенности потребителей медицинских услуг ( $V = 0,68$ ).

3. Основные результаты исследования могут быть использованы для оценки и повышения эффективности работы дерматологических отделений и отдельных врачей, позволяют сравнивать результаты их деятельности, что будет способствовать повышению квалификации медицинского персонала и удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кочергин, Н. Г. Последние тренды в лечении псориаза / Н. Г. Кочергин, М. Смирнова // Лечащий врач. — 2011. — № 5. — С. 42–44.
2. Мартынов, А. А. Повышение качества дерматологической помощи населению РФ в рамках реализации государственной программы / А. А. Мартынов, А. А. Кубанова // Вестник венерологии и дерматологии. — 2008. — № 5. — С. 19–23.
3. Dollar, D. Is globalization good for your health? Bull. / D. Dollar // World Health Organ. — 2001. — № 9. — P. 827–833.
4. Longo, D. Measuring the quality of care: reforming the health care system / D. Longo, A. Dauqirt // Am. J. Med. Qual. — 1994. — Vol. 9, № 3. — P. 104–115.
5. Методология оценки и повышения эффективности медицинской помощи: инструкция по применению № 34-0304: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь / В. С. Глушанко [и др.]. — Витебск: ВГМУ, 2004. — 19 с.
6. Адашкевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адашкевич. — М., 2004. — 164 с.

Поступила 31.01.2014

УДК 61:620.3:616-084(476)

## РАЗВИТИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Л. П. Мамчиц, М. А. Чайковская, В. Н. Бортновский

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены современные данные о развитии нанотехнологий в мире и перспективах их применения в профилактической медицине в Республике Беларусь. Применение нанотехнологий и создание в нашей стране действующей системы нанобезопасности имеет важное значение для сохранения здоровья ныне живущих и будущих поколений.

Ключевые слова: нанотехнологии, наночастицы, медицина, профилактика, Республика Беларусь.

## NANOTECHNOLOGIES IN PREVENTIVE MEDICINE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

L. P. Mamchits, M. A. Chaykovskaya, V. N. Bortnovsky

Gomel State Medical University, Belarus

The present review covers present-day data on development of nanotechnologies in the world and prospects of their application in preventive medicine in the Republic of Belarus. The application of nanotechnologies and creation of the system of nanosafety in our country are of consequence for health preservation of the present and further generations.

Key words: nanotechnologies, nanoparticles, medicine, prevention, Republic of Belarus.

**Нанонаука** — междисциплинарная наука, относящаяся к фундаментальным физико-химическим исследованиям объектов и процессов с масштабами в несколько нм.

**Нанотехнология** — совокупность прикладных исследований нанонауки и их практических применений в технологии создания объектов, потребительские свойства которых определяются необходимостью контроля и манипулирования отдельными атомами, молекулами, надмолекулярными образованиями [1].

Сегодня нанотехнологии являются одним из самых стремительно развивающихся научно-технических направлений, в том числе и в медицине. В их развитие вкладываются значительные финансовые средства. Безусловными лидерами в сфере нанотехнологий являются США, Япония,

страны Евросоюза. Активно расширяют исследования и разработки в этом направлении Китай, Южная Корея, Россия, Индия, Бразилия. Появление нанотехнологий на современной мировой арене резко изменило размер, форму, качество, стоимость и эффективность их применения. Проблемы нанобезопасности, включая безопасность потребительской продукции, были сформулированы и активно разрабатываются в качестве приоритетных рядом международных, правительственных, межправительственных и общественных организаций: ВОЗ, ФАО, OECD (Organization of Economic Cooperation and Development), EFSA (European Food Safety Authority, Евросоюз) и других [2].

Интерес к результатам фундаментальных и прикладных исследований в области нанотех-

нологий и наноматериалов со стороны промышленности и бизнеса постоянно увеличивается. Это обусловлено следующими причинами:

- возможностью разработки и внедрения новых материалов с качественно новыми свойствами;
- развитием новых экономически эффективных технологических приемов и методов, в частности, базирующихся на принципах самосборки и самоорганизации;
- внедрением современных приборов и методов исследования наноматериалов и наноструктур [3, 20].

Приставка «нано» берет начало от греческого слова «nanos», обозначающего «карлик». Впервые термин «нанотехнология» (процесс разделения, сборки и изменения материалов путем воздействия на них одним атомом или одной молекулой) применил Норио Танигучи — инженер из Токийского университета в 1974 году в статье, которая посвящалась обработке материалов. Прошло еще 20 лет, прежде чем термин был введен в широкий научный оборот [4].

В настоящее время к наноматериалам и наноструктурам относят разнообразные объекты, размеры которых хотя бы в одной из трех размерностей меньше 100 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м). Согласно рекомендациям 7 Международной конференции по нанотехнологиям, выделяют следующие типы наноматериалов:

- нанопористые структуры;
- наночастицы;
- нанотрубки и нановолокна;
- нанодисперсии (коллоиды);
- наноструктурированные поверхности и пленки;
- нанокристаллы;
- нанокластеры [1].

Наночастицы могут быть трехмерными (фуллерены, нанокристаллы), двухмерными (нанотрубками), одномерными (нанопленки). По происхождению различают 2 вида наноструктур: природные и искусственные. К природным наноструктурам относятся наиболее мелкие разновидности вирусов, молекулы ДНК. Многочисленные искусственные наноструктуры создаются на основе наукоемких технологических процессов. Кроме полезных нанопродуктов в ряде производств образуются побочные техногенные наночастицы. Они содержатся в дымках металлургических и химических предприятий, в выхлопных газах бензиновых и дизельных двигателей, в аэрозолях конденсации, образующихся при газо- и электросварочных работах.

Наноматериалы характеризуются несколькими основными свойствами по сравнению с другими материалами:

- суперминиатюризация;
- большая удельная площадь поверхности, ускоряющая взаимодействие между ними и средой, в которую они помещены;

- нахождение вещества в наноматериале в особом «наноразмерном» состоянии.

Интерес к применению наносистем в биологии и медицине обусловлен тем, что они могут перемещаться внутри живых организмов и проникать внутрь клеток, а также создавать наноконструкты «наночастица/биологически активная оболочка» [1].

Воссоздать точную историю возникновения нанотехнологий сложно, поскольку человечество всегда пыталось экспериментировать с технологиями получения материалов, порой даже не подозревая о проникновении в мир наночастиц. Так, древние персы и египтяне использовали наночастицы для создания красителей еще несколько тысячелетий назад. Подтверждением этому могут служить артефакты древнего мира, хранящиеся в музеях. Глазурь на гончарных изделиях, изготовленных в этот период, содержит наночастицы металлов, которые и обеспечивают ее определенный цвет. В средние века с проникновением арабской культуры в Европу технология создания цветных глазурей и эмалей попала в Испанию, а затем и в Италию. В Британском музее в Лондоне хранится артефакт из Римской империи: кубок Ликурга (на стенах кубка изображены мифические сцены из жизни царя фракийцев Ликурга). Он изготовлен из стекла, содержащего частички серебра и золота размером около 70 нм. Его появление датируют четвертым веком нашей эры. Присутствие наночастиц серебра и золота приводит к оригинальному световому восприятию этого кубка. В отраженном свете он выглядит зеленым, а в прошедшем свете, когда световой поток направлен внутрь кубка — оранжево-красным. Первые нанотехнологии и изготовленные с их использованием наноматериалы появились в результате случайных находок древних мастеров и ремесленников. Первые же системные исследования принадлежат М. Фарадею и датируются уже XIX веком. Именно он впервые детально исследовал оптические свойства коллоидного золота — частиц золота с размерами несколько нанометров в растворе и показал возможность целенаправленного управления [3].

XX век вписал наиболее впечатляющие страницы в книгу понимания природы. Он был озарен открытием и исследованием квантовых явлений, на основании которых в физике, химии, биологии, медицине и других естественных науках сформировались концептуально новые научные направления. При разработке этих направлений получены не только новые фундаментальные знания о природе, но и созданы новые материалы и технологии, инструменты тонкого познания мира, элементы и системы обработки информации.

Краткая хронология событий и достижений в области нанотехнологий представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Краткая хронология основных достижений в области нанотехнологий (по данным Института «Хитати Сокен»)

Год	Существенные достижения в области нанотехнологий
1928	Предложена принципиальная схема устройства сканирующего оптического микроскопа ближнего поля
1932	Создание первого просвечивающего микроскопа
1938	Создание первого сканирующего электронного микроскопа
1959	Ричард Ф. Фейнман (США) выдвинул идею создания веществ и объектов методом «поштучной» атомарной сборки
1972	Создано реальное устройство, работающее по принципу микроскопа ближнего поля
1975	Теоретически рассмотрена возможность существования квантовых линий и квантовых точек
1981	Создание сканирующего туннельного микроскопа (СТМ)
1985	Химики синтезировали первые фуллерены
1986	Создание атомно-силового микроскопа (АСМ)
1991	В Японии реализована государственная программа по развитию техники манипулирования атомами и молекулами Получение первых углеродных нанотрубок
1998	Изготовлен элемент электронного запоминающего устройства с объемом памяти 128 мегабит
2000	В США приступили к реализации программы исследований, названной Национальной Нанотехнологической Инициативой (ННИ)

Конвенциональное определение нанотехнологий путем их соотнесения с масштабом 100 нм было закреплено в 1999 г., но, несмотря на широкое распространение, подвергается критике, тогда как более четкие дефиниции остаются предметом дискуссий. Едва ли частица размером 99 нм обладает более уникальными свойствами, чем частица размером 102 нм. Поэтому различными организациями, ассоциациями предлагается установить в качестве верхнего порога наномасштаба 200, 300 или даже 500 нм [5].

Применение нанотехнологий в медицине позволит исключить почти все распространенные болезни XXI века, боль, позволит увеличить продолжительность жизни и расширить умственные способности и возможности человека. Большинство болезней являются следствием сбоя работы организма на молекулярном уровне — как уже было сказано выше, на том уровне, на котором работают наноразработки. Возможности безграничны — от построения отдельных белков до сборки более сложных механизмов и конструирования искусственных систем, или же сборки тканей. Но главное, что могут дать нанотехнологии — это контроль над объектами на клеточном и молекулярном уровнях, возможность манипулировать этими объектами, а также использовать эти объекты в качестве деталей для более крупных структур.

Новые парадигмы в медицине:

- создание долгосрочных и эффективных систем контроля здоровья, непрерывный контроль за состоянием организма;
- реализация идей восстанавливающей медицины [6];
- возникновение медицины «малого» вмешательства;
- измерение содержания различных веществ в организме, лечебные операции при необходимости;

- реализация идей «индивидуальной» медицины;

- разработка лекарственных препаратов с новым механизмом действия;

- производство искусственных тканей и органов, не вызывающих реакцию отторжения.

Одной из важных составляющих приоритетных исследований в области нанотехнологии и нанонауки является развитие биомедицинского направления, включающего как создание новых лекарственных препаратов и устройств мониторинга, так и применение новых микродиагностических средств, необходимых для своевременной диагностики переходных физиологических процессов и подбор адекватной терапии [7, 8, 9].

Основные направления применения нанотехнологий в медицине представлены на рисунке 1.

Ведущим направлением в нанотехнологических исследованиях на данный момент является синтетическое направление, связанное с технологиями получения новых материалов [10, 11].

В Беларуси с начала нового века активно ведутся работы в области нанотехнологий в рамках отраслевых научно-технических программ, программ фундаментальных исследований НАН Беларуси и грантов БРФФИ. С 2006 г. выполнялась Комплексная программа прикладных научных исследований «Наноматериалы и нанотехнологии», которая должна существенно продвинуть вперед исследования по нанотехнологиям к проведению НИОКР и созданию оборудования для нанотехнологий. Таким образом, в Беларуси созданы предпосылки для разработки основ создания новых наноматериалов и нанотехнологий с целью участия в международном разделении труда в этой перспективной отрасли [12].



Рисунок 1 — Основные направления применения нанотехнологий в медицине [Св]

В 2013 г. в Беларуси была создана Ассоциация наноиндустрии. В нее вошли около 20 организаций, в том числе институты НАН Беларуси, образовательные учреждения и производственные предприятия. Ассоциация создана с целью координации научно-исследовательской, предпринимательской и инновационной деятельности в сфере нанотехнологий. В настоящее время в Беларуси реализуются различные проекты, связанные с нанотехнологиями. В ближайшем будущем их количество будет только увеличиваться. Планируется создание Республиканского центра трансфера нанотехнологий, который будет заниматься сбором и распространением информации о научно-технических разработках в области нанотехнологий.

В Беларуси действует национальная программа «Нанотехнологии и наноматериалы». Она строилась как программа фундаментальных исследований: белорусские ученые пытались найти перспективные направления, чтобы потом сделать шаг к научно-техническим разработкам. Этому было посвящено 120 научных заданий, а в работу вовлекли более 1000 ученых. Ежегодно из бюджета на ее финансирование тратится около 1 млн. дол. США. Продвигать достижения белорусских ученых помогает и действующая совместная программа НАН Беларуси и Российского космического агентства «Нанотехнологии Союзного государства».

Наиболее близки сегодня в Беларуси к стадии производства разработки в области материаловедения. Существуют проекты и в сфере медицины, в частности, создание диагностического оборудования, развитие мембранных технологий, которые впоследствии найдут применение в молочной промышленности, производстве фильтров очистки воды.

Специалистами Министерства образования Республики Беларусь и Национальной академии наук Беларуси на период 2012–2015 гг. разработана Концепция развития и освоения нанотехнологий и наноматериалов в Республике Беларусь во исполнение задания 3.4.02 «Создание и использование национальной нанотехнологической платформы, обеспечивающей меж-

дисциплинарные научные исследования, технологические разработки и подготовку научных и инженерных кадров в области инженерии и применения наноструктур и устройств на их основе для биологических и медицинских приложений на субклеточном уровне, создания систем гетерогенной интеграции» государственной программы научных исследований «Конвергенция», утвержденной Постановлением Президиума Национальной Академии наук Беларуси 23.12.2010 № 71. Она содержит анализ мировых тенденций и научного потенциала Беларуси в области нанотехнологий и наноматериалов и предложения по их освоению в Беларуси, включая задачи инженерного и научного обеспечения. Учтены научные, инженерные и экономические приоритеты, обозначенные в Стратегии технологического развития Республики Беларусь на период до 2015 года, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь 01.10.2010 № 1420 [3].

Важнейшей задачей нанотехнологий в ближайшие 10–20 лет, по мнению большинства экспертов, будет разработка материалов для медицины. Приоритетным в медицине является развитие биомедицинского направления, предусматривающего создание новых лекарственных препаратов и применение микродиагностических средств [10, 11, 13].

Считается, что за эти годы будут созданы наноматериалы для целевой доставки лекарств, «умных» имплантатов (искусственных сосудов, искусственной кожи и т. д.) и искусственных органов, для интерфейса электронных устройств, вживляемых в человеческие органы, и самих органов для поддержания жизнедеятельности человека. Направленный транспорт лекарств в очаг развития патологического процесса позволяет добиться повышения эффективности уже существующей лекарственной терапии.

Разработки систем адресной доставки ведутся по двум направлениям: пассивный направленный транспорт (облегченное проникновение естественных барьеров), специфическая доставка («узнавание» патологической ткани).

Практические результаты уже в ближайшее время могут быть достигнуты в области использования фосфолипидных частиц, липосом и фуллеренов в качестве контейнеров для доставки препаратов (в том числе вакцин).

Выполнение программы в части разработки систем адресной доставки лекарств позволит предложить новые терапевтические средства для лечения онкологических заболеваний, осложнений при трансплантации органов и тканей, гепатитов различной этиологии [11, 15].

Ведутся разработки и в области разработки технологии обработки поверхностей методом нанонапыления с целью придания им антибактериальных свойств [14, 15].

Дальнейшие перспективы развития включают комплекс согласованных опытно-конструкторских разработок, направленных на достижение практических результатов по двум направлениям:

— разработка способов улучшения эксплуатационных характеристик сертифицированных биоматериалов (как для нужд эндопротезирования и имплантации, так и для нужд медицинской технической промышленности);

— разработка материалов с принципиально новыми качествами.

Наноматериалы могут обладать совершенно иными физико-химическими свойствами и биологическим (в том числе токсическим) действием, чем вещества в обычном физико-химическом состоянии. Они должны во всех случаях быть отнесены к новым видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния среды обитания во всех случаях является обязательной.

Учитывая, что до настоящего времени не разработаны специфические стандарты безопасного нормирования содержания наноматериалов в окружающей среде, в том числе производственной, специальные средства защиты работников и методы безопасного обращения, следует относиться к новым материалам на основе наноструктур с максимальной осторожностью и рассматривать их **как потенциально опасные для здоровья** [16].

Как и для широко изученных загрязняющих веществ, миграция наночастиц в окружающей среде и их последующее воздействие на живые организмы связаны со следующими процессами:

- ингаляция, то есть поступление со вдыхаемым воздухом через легкие;
- поступление с водой и пищей через желудочно-кишечный тракт;
- поступление через кожные покровы и слизистые оболочки;
- воздействие со стороны загрязненных поверхностей;
- поступление через жабры в кровеносную систему водных организмов.

В целом имеющиеся данные о токсикологии наночастиц позволяют утверждать, что однократное поступление наночастиц в организм может вызвать воспалительный эффект, величина которого зависит от дозы; наночастицы накапливаются в органах и тканях; проникая и накапливаясь в костном мозге, клетках центральной и периферической нервной системы, наночастицы могут оказывать негативное воздействие на их функционирование, приводя к хроническому воспалительному процессу и нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме того, наночастицы обладают способностью к накоплению в лимфоузлах, костном мозге, легких, печени, почках [6, 14].

В научных публикациях описаны свойства и влияние на организм наночастиц серебра, меди, алюминия, диоксида титана, оксида цинка, оксида кремния, фуллеренов, углеродных нанотрубок, содержащих различные металлы (железо, никель, йод и др.), полупроводниковых нанокристаллов, магнитных наночастиц и ряда других [16, 17, 18].

Общие подходы к решению проблемы безопасности нанотехнологий включают следующие этапы:

- идентификация и характеристика опасных факторов;
- оценка степени экспозиции;
- оценка профессиональных рисков;
- результаты внедрения контрольных и профилактических мер [16].

Гигиеническая оценка нанотехнологий и управление риском для здоровья человека возможны при проведении патогенетических экспериментальных исследований на теплокровных животных, выполняемых по единой методологической схеме, согласованной со всеми заинтересованными организациями. Важны результаты экспресс-экспериментов для идентификации роли всех возможных физических и химических особенностей, указывающих на конкретную токсичность наноматериалов. Оперативное определение таких показателей позволит исследователям вовремя изменить параметры разрабатываемого наноматериала, чтобы уменьшить его токсичность до начала производства, до проникновения в окружающую среду [2].

Внедрение нанотехнологических подходов в профилактическую медицину позволит обеспечить следующие практические результаты:

- ранняя диагностика онкологических, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных и бактериальных инфекций за счет применения высокочувствительных методов экспресс-диагностики;
- комплексное обследование по набору диагностических критериев, что может быть использовано для индивидуализированного подхода к лечению и профилактике;

- внедрение в практику методов оценки лекарственной устойчивости бактериальных возбудителей, системы фармакологического мониторинга для оценки индивидуальной переносимости лекарств;
- разработка систем адресной доставки лекарственных средств, в том числе и вакцин по двум направлениям: пассивный направленный транспорт (облегченное проникновение естественных барьеров) и специфическая доставка («узнавание» патологической ткани);
- в гигиенической практике перспективным является проведение токсикологических исследований по оценке степени потенциального риска применения наночастиц.

В долгосрочной перспективе предусмотрена разработка специфических систем доставки на основе антител или аптамеров, способных избирательно связываться с патологически измененными клетками.

Пути решения проблемы применения нанотехнологий в профилактической медицине предусматривают:

- совершенствование нормативно-правового обеспечения безопасности применения нанотехнологий;
- расширение материально-технического обеспечения;
- создание единой системы нормативно-методических документов, регламентирующих процедуры оценки безопасности и контроля нанотехнологий и наноматериалов на всех уровнях (отбор проб, токсиколого-гигиеническая оценка, нормирование, контроль за применением, оценка рисков и др.);
- разработка стандартов безопасного нормирования содержания наноматериалов в окружающей среде;
- совершенствование медицинского образования и подготовка высококвалифицированных специалистов в области нанотехнологий;
- дальнейшее развитие международного сотрудничества, в первую очередь с российскими научными центрами, в области нанотехнологий.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нанотехнологии в медицине: <http://900igr.Net/prezetatsii/meditsina/nanotekhnologii-v-meditsina/nanotekhnologii-v-meditsina.htm> / дата доступа: 04.02.2014.

2. Развитие системы оценки безопасности и контроля материалов и нанотехнологий в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко [и др.] // Гигиена и санитария — 2013. — № 1. — С. 4–11.

3. Концепция развития и освоения нанотехнологий и наноматериалов в Республике Беларусь на период 2012–2015 гг. — Минск, 2011. — 79 с.

4. Reis, C. P. [et al.] // Nanomed.: Nanotechnol., Biol., Med. — 2006. — Vol. 2. — P. 53–65.

5. Латышевская, Н. И. Экологические и гигиенические проблемы нанотехнологического прогресса / Н. И. Латышевская, А. С. Стрекалова // Гигиена и санитария — 2012. — № 5. — С. 8–11.

6. Крысюк, О. Б. Актуальные аспекты развития восстановительной медицины как системы научных знаний в XXI веке / О. Б. Крысюк, А. Г. Обрезан // Медицина. XXI век. — № 2 (11) 2008 — С. 98–101.

7. Свидиенко, Ю. Нанотехнологии в медицине. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://old.nanonewsnet.ru>.

8. Goodsell, D. S. Biotechnology: lessons from nature / D. S. Goodsell. — 2004 by Wiley-Liss, Inc., Hoboken, New Jersey.

9. Biological Nanostructures and Applications of Nanostructures in Biology: Electrical, Mechanical, and Optical Properties. / Edited by Michael A. Strosio and Mitra Dutta. NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers. — 2004.

10. Пальцев, М. А. Накануне биотехнологической революции в фармации / М. А. Пальцев, Е. А. Вольская // REMEDUUM, июнь, 2008. — С. 6–8.

11. Пустовалов, В. К. Нанотехнологии: состояние, проблемы, перспективы / В. К. Пустовалов // БелИСА: Новости науки и технологий. — 2006. — № 1 (4). — С. 186–192.

12. Очередные задачи нанобиоиндустрии / И. А. Иванов [и др.] // Инноватика и экспертиза — 2008. — №1(2). — С. 48–53.

13. Каркищенко, Н. К. Нанотехнологические лекарства: новые биомедицинские инициативы в фармакологии / Н. К. Каркищенко // Биомедицина. — 2009. — № 2. — С. 5–27.

14. Парфенов, В. Е. Внедрение инновационных технологий в лечебные учреждения Министерства Обороны Российской Федерации / В. Е. Парфенов, И. А. Реутский, Ю. В. Ведманов // Вестник РАМН. — 2011. — № 4(36). — С. 160–162.

15. Поляков, В. В. Перспективы применения нанотехнологий в биомедицинской инженерии / В. В. Поляков, И. Б. Старченко // Известия ЮФУ. Технические науки. — 2008. — № 5. — С. 216–220.

16. Ромейко, В. Л. К проблеме обеспечения безопасности нанотехнологий и нановеществ для здоровья работающих / В. Л. Ромейко // СПАССИБ-СИББЕЗОПАСНОСТЬ-2010 / Совершенствование систем управления предотвращения изменений и демпфирования последствий чрезвычайных ситуаций регионов и проблемы безопасности жизнедеятельности населения: сб. матер. Междунар. науч. конф., 22–23 сент. 2010. — Новосибирск, СГГА, 2010. — С. 184–187.

17. Глушкова, А. В. Особенности проявления токсичности наночастиц (обзор) / А. В. Глушкова, А. С. Радиков, С. А. Дулов // Гигиена и санитария — 2011. — № 2. — С. 81–86.

18. Tang J., Xi T. // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi. — 2008. — Vol. 238, № 3. — P. 958–961.

19. Yang, F. [et al.] // Nanomedicine (Lond.). — 2009. — Vol. 4, № 3. — P. 317–330.

20. Тыхеренова, А. В. Нанотехнологии в медицине: современное состояние и перспективы развития / А. В. Тыхеренова, М. И. Бальхаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН — 2007. — № 1(53). — С.240–241.

21. Нанотехнологии в медицине [Электронный ресурс] <http://www.rusnanoet.ru/2008–2013>. — Дата доступа: 12.01.2014.

Поступила 19.02.2014

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 618.3-06:616-009.24

ТЕТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О. А. Теслова, Т. И. Желобкова, Г. В. Воронович, Е. В. Захарова, Д. В. Евстафьев

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница

**Цель:** в публикации приведено описание клинического случая тетании беременных.

**Материал и методы.** Произведено клиническое описание приступа тетании у беременной, перенесшей в анамнезе тотальную тиреоидэктомию и радиойодтерапию. Приведены результаты диагностических меро-

приятный и дифференциальной диагностики, динамика мониторинга лабораторных показателей. Описано лечение пациентки во время беременности, ее родоразрешение и течение послеродового периода.

**Результаты.** Причинными факторами тетании послужили послеоперационный некомпенсированный гипопаратиреоз, возрастание физиологической потребности в кальции при недостаточном его алиментарном поступлении, эндогенное потребление кальция сокращающимся миометрием и ионный антагонизм с магнием, использованным для токолиза.

**Заключение.** Рациональная диспансеризация и индивидуализированный подход к ведению пациенток после хирургической тиреоидэктомии позволит предотвращать гипопаратиреоидные гипокальциемические осложнения у матерей, плодов и новорожденных.

**Ключевые слова:** тетания, гипопаратиреоз, гипокальциемия.

## TETANY OF PREGNANT WOMEN: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

O. A. Teslova, T. I. Zhelobkova, H. V. Voronovich, A. U. Zakharova, D. V. Yevstafyev

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital

**Goal:** the article describes a clinical case of tetany in a pregnant woman.

**Material and methods.** The article deals with a clinical case of tetany in a pregnant woman, who underwent total thyroidectomy and radioiodine therapy. It also presents results of diagnostic procedures and differential diagnosis, monitoring of the dynamics of laboratory parameters. The article describes treatment of the patient during pregnancy, delivery and postpartum.

**Results.** The causative factors for tetany were postoperative uncompensated hypoparathyroidism, increased physiological requirements for calcium in its low alimentary admission, endogenous calcium intake for myometrium contractions and ionic antagonism with magnesium, used for tocolysis.

**Conclusion.** Rational clinical examination and individualized management of patients after surgical thyroidectomy makes it possible to prevent hypoparathyroid hypocalcemic complications in mothers, fetuses and newborns.

**Key words:** tetany, hypoparathyroidism, hypocalcemia.

Беременность и лактация связаны со значительными изменениями кальциевого гомеостаза в результате гестационно обусловленных изменений в адсорбции, метаболизме и экскреции кальция и кальций-тропных гормонов. Фосфорно-кальциевый обмен в организме матери имеет тенденцию к замедлению во II триместре беременности и активизируется в III, что связано как с процессами минерального метаболизма, так и с процессами физиологической гиперволемической аутогемодиллюции и взаимосвязанной с ней гипоальбуминемией [1, 2, 3].

Физиология фосфорно-кальциевого обмена у беременных во многом определяется потребностью растущего плода в кальции для формирования и роста костной ткани, нервной и сердечно-сосудистой систем, мышц. Фетальная потребность в кальции повышается в III триместре беременности, когда происходит 80 % накопления его в скелете плода. В конце гестации ежедневное накопление кальция плодом составляет 250–300 мг, в итоге организм доношенного новорожденного содержит 25 000–30 000 мг кальция [3, 4].

Гипокальциемия у беременных обусловлена недостаточным алиментарным поступлением кальция и (или) нарушением регуляции его метаболизма, ассоциирована с патологией беременности, родов, послеродового периода, имеет долгосрочный эффект [6, 7].

При нормально протекающей беременности концентрация паратгормона несколько снижается в I триместре беременности и возвращает-

ся к нормальным значениям к III триместру; в послеродовом периоде наблюдается склонность к относительному гиперпаратиреозу ввиду продукции паратиреоид-гормон-связывающего пептида лактирующей молочной железой [8–11].

Клинические проявления расстройств, связанных с гипофункцией паращитовидных желез у беременных и родильниц наблюдаются достаточно редко, в большинстве случаев — у женщин после хирургической тиреоидэктомии. Клиническое течение гипопаратиреоидной гипокальциемии проявляется судорогами, психозами, остеопенией, невынашиванием, плацентарной недостаточностью [12, 13, 14].

Тетания беременных является патологическим состоянием, связанным с выраженной гипокальциемией во время беременности, чаще всего вызванной гипофункцией паращитовидных желез; в классическом акушерстве рассматривается в качестве одного из видов редких гестозов [15].

### **Цель**

Описание клинического случая тетании беременных.

### **Материал и методы**

Под нашим наблюдением в акушерско-обсервационном отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» находилась пациентка В., 30 лет, цыганка по национальности, безработная.

В родильный дом поступила 06.12.2013 г. — доставлена бригадой скорой медицинской по-

мощи с жалобами на ноющие боли внизу живота, пояснице, усиливающиеся при ходьбе, длительном положении сидя.

При первичном осмотре установлено, что настоящая беременность VI по счету, все предыдущие (2001 г., 2002 г., 2006 г., 2008 г., 2012 г.) закончились неосложненными родами через естественные родовые пути; вес детей от 2500 до 2800 г, все дети живы, растут и развиваются по возрасту.

На диспансерном учете по беременности состояла с 21 недели, обследована не полностью, так как посетила врача 4 раза. По результатам имеющихся обследований диагностирована анемия беременных легкой степени. Маркеров перинатально передаваемых инфекций не выявлено. Обследований у смежных специалистов не проходила. Пациентка являлась активной курильщицей.

Из имеющегося у пациентки выписного эпикриза Минского городского клинического онкологического диспансера установлено, что в 2011 г. она перенесла тотальную тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы Т3N1bM0, класс III; в послеоперационном периоде прошла несколько курсов радиойодтерапии. На момент госпитализации получала супрессивную терапию L-тироксином в суточной дозе 150 мкг.

Выставлен диагноз: «Беременность 35–36 недель. Угрожающие преждевременные роды. Гестационный пиелонефрит? Отягощенный акушерский анамнез (паритет VI-е предстоящие роды). Состояние после комбинированного лечения заболевания щитовидной железы. Общеравномерно суженый таз I степени».

При первичном обследовании исключен диагноз гестационного пиелонефрита: в общем анализе мочи лейкоцитурия 0–1 в п/з, в анализе по Нечипоренко лейкоцитов  $2 \times 10^6$ /л, при культуральном исследовании мочи роста патологической микрофлоры не выявлено.

На основании общего анализа крови диагностирована анемия беременных средней степени тяжести — уровень гемоглобина составил 85 г/л, эритроцитов —  $2,48 \times 10^{12}$ /л.

Результаты других рутинных исследований были в пределах физиологических гестационных норм.



Рисунок 1 — Судороги правой кисти пациентки с тетанией («рука акушера»)

Состояние плода расценено как удовлетворительное: при ультразвуковом исследовании не обнаружено структурных и функциональных нарушений, доплерометрия кровотока в магистральных сосудах матки и плаценты продемонстрировала нормальные значения скоростных показателей, при кардиотокографическом исследовании признаков антенатального дистресса плода выявлено не было.

В плане углубленного специализированного обследования проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы и органов брюшной полости. Установлено, что ложе щитовидной железы эхоскопически без особенностей, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Диагностирована гемангиома печени.

При поступлении консультирована эндокринологом. Выставлен диагноз: «Состояние после комбинированного лечения заболевания щитовидной железы. Послеоперационный гипотиреоз. Послеоперационный гипопаратиреоз». Рекомендовано и проведено исследование гормонов щитовидной железы: уровень ТСГ составил 0,156 мЕД/л, Т4 — 24,086 пг/мл, А-ТРО — 20,274 МЕ/мл.

Учитывая симптоматику, консультирована неврологом: диагностирован вертеброгенный синдром передней брюшной стенки, рекомендована компьютерная томография в послеродовом периоде.

По результатам диагностики пациентке назначено лечение недонашивания спазмолитиками и сульфатом магния парентерально, анемии — препаратами железа перорально, она продолжала принимать L-тироксин перорально.

На фоне проводимого лечения 12.12.2013 г. в 19 ч 00 мин у пациентки начался приступ судорог. При осмотре: поза вынужденная: сидя в полусогнутом положении. Правая рука приведена к туловищу, мышцы плеча и предплечья спазмированы, кисть в форме «руки акушера» (рисунок 1). Правая нога вытянута, наблюдались судороги в икроножных мышцах, стопа в форме «ноги балерины» (рисунок 2). Рот пациентки был асимметричен, перекошен в левую сторону, приоткрыт, наблюдался тризм (рисунок 3). Для обследования и лечения пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.



Рисунок 2 — Судороги правой стопы пациентки с тетанией («нога балерины»)



Рисунок 3 — Судороги мышц лица пациентки с тетанией

Во время приступа судорог пациентка находилась в сознании, была всесторонне ориентирована, но наблюдались затруднения речи ввиду спазма мимических мышц.

Зрачки и глазные щели были равновелики, реакция зрачков на свет — живая. Движения глазных яблок совершала в полном объеме, нистагма, диплопии не было.

Бульбарных нарушений, патологических знаков не наблюдалось. Чувствительность в конечностях была сохранена. Менингеальные симптомы были отрицательны.

На протяжении судорог респираторная и гемодинамическая функции не нарушались.

Родовой активности не наблюдалось: matka оставалась в нормальном тоне. Состояние плода по данным аускультации и кардиотокографии расценивалось как удовлетворительное.

Дифференциальная диагностика судорожного приступа проводилась между тетанией беременных, острым нарушением мозгового кровообращения, эклампсией и эпилепсией.

В пользу тетании беременных свидетельствовали: характерные судороги в дистальных отделах конечностей, анамнез пациентки. В экстренном порядке произведено исследование электролитного баланса крови: концентрация кальция составила 0,35 ммоль/л, калия — 2,4 ммоль/л, натрия — 134 ммоль/л, хлора — 104 ммоль/л; pH крови составила 7,39, что подтвердило гипокальциемию.

Критериями исключения эклампсии являлись: нормотензия — 110/70 мм рт. ст., отсутствие отеков и патологической прибавки массы тела, отрицательный результат исследования мочи на белок, отсутствие головной и эпигастральной боли, нарушений зрения, отсутствие потери сознания и приступа генерализованных судорог, нормальное содержание тромбоцитов ( $196 \times 10^9/\text{л}$ ).

Для исключения нарушений мозгового кровообращения и эпилептического припадка в экстренном порядке консультирована терапевтом, неврологом и психиатром. На основании общего и специального обследований диагноз

ОНМК и эпилепсии исключены, выставлен диагноз: «Миотоническая реакция, обусловленная гипокальциемией».

Начато лечение: внутривенно капельно вводились растворы кальция глюконата 10% — 80 мл и калия хлорида 7,5% — 30 мл, разведенные в 1000 мл раствора Рингера, перорально назначен препарат витамина D3 «Аквадетрим», парентерально назначены инъекции витаминов B1 и B6.

На фоне проводимого лечения в 20 ч 00 мин у пациентки наблюдалось расслабление мышц ноги. Электролиты крови: кальций — 0,87 ммоль/л, калий — 3,1 ммоль/л, натрий — 136 ммоль/л, хлор — 112 ммоль/л; pH крови составила 7,41. В 22 ч 00 мин мышцы ноги полностью расслабились, но сохранялись судороги руки и лица. Электролиты крови: кальций — 0,90 ммоль/л, калий — 3,0 ммоль/л, натрий — 136 ммоль/л, хлор — 110 ммоль/л; pH крови составила 7,41. В 24 ч 00 мин судороги были полностью купированы.

13.12.2013 г. в 6 ч 00 мин проведен лабораторный мониторинг. Концентрация электролитов крови составила: кальция — 0,96 ммоль/л, калия — 3,1 ммоль/л, натрия — 135 ммоль/л, хлора — 122 ммоль/л; pH — 7,42. Учитывая отсутствие судорог, для дальнейшего лечения переведена в наблюдательно-акушерское отделение, где продолжено лечение препаратом «Кальций-Д3-МИК форте» по 2 капсулы 2 раза в день перорально и кальция глюконатом 10%-20 мл 1 раз в день внутривенно.

16.12.2013 г. в 21 ч 00 мин у пациентки произошло излитие околоплодных вод, за этим последовало развитие спонтанной родовой деятельности. Роды протекали без осложнений. 17.12.2013 г. в 2 ч 55 мин через естественные родовые пути родился живой доношенный мальчик весом 2 910 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

В послеродовом периоде у пациентки наблюдалась гипертермия до 38,5 °С, субинволюция матки. Получала комплексное лечение: «Кальций-Д3-МИК форте» по 2 капсулы 3 раза

в день перорально, кальция глюконат 10% — 20 мл 1 раз в день внутривенно, бромкриптин по ½ таблетки 2 раза в день перорально, цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 2 раза в день, метронидазол по 0,25 г 3 раза в день перорально. На фоне проводимого лечения температура тела снизилась, инволюция матки нормализовалась; концентрация ионов кальция в периферической крови находилась в диапазоне 0,59–1,03 ммоль/л, приступов судорог не наблюдалось. Однако, не дождавшись полной реконвалесценции, пациентка самостоятельно покинула отделение.

Ранний неонатальный период у ребенка В. протекал физиологически. Признаков эндокринных и электролитных нарушений не наблюдалось.

### Результаты и обсуждение

Описанный нами приступ тетании у пациентки В. был обусловлен взаимодействием нескольких факторов. Безусловным предрасполагающим фактором выступила перенесенная пациенткой тотальная тиреоидэктомия, при которой одновременно со щитовидной железой были удалены паращитовидные железы. Возросшая в III триместре потребность в кальции в условиях его недостаточного алиментарного поступления и отсутствия коррекции функции паращитовидных желез привела к субклинической гипокальциемии.

Появление маточной активности привело к эндогенному потреблению кальция сокращающимся миометрием, а токолиз сульфатом магния потенцировал ионный антагонизм [16],

что, вероятно, и вызвало клиническую манифестацию гипокальциемических судорог.

В изученных нами литературных источниках мы не нашли допустимо низкого уровня кальция в крови беременных, который бы играл протективную роль в предотвращении приступов тетании. F. Gallies с соавт. описывает свои наблюдения за 12 женщинами с гипопаратиреозом. Приступы тетании происходили при уровне сывороточного кальция 1,74 ммоль/л и ниже, в соответствии с чем авторы рекомендуют поддерживать уровень кальция в сыворотке крови на уровне нижнего диапазона нормальных значений (2,0–2,2 ммоль/л) [14]. L. L. Sweeney с соавт. представил случай наблюдения за беременной с первичным врожденным гипопаратиреозом, у которой уровень кальция сыворотки опускался в III триместре беременности до 4,7 мг/дл, однако это не приводило к клинической манифестации судорог [17].

В нашем наблюдении судороги купированы при содержании кальция в крови 0,9 ммоль/л и не повторялись на протяжении оставшейся беременности, родов и в послеродовом периоде, несмотря на то, что уровень кальция снижался до 0,59 ммоль/л. Снижение уровня кальция было ассоциировано с родами и с субинволюцией матки, однако нельзя однозначно сказать, какова в данных случаях причинно-следственная связь, особенно учитывая, что пациентке проводилось медикаментозное подавление лактации (рисунок 4).

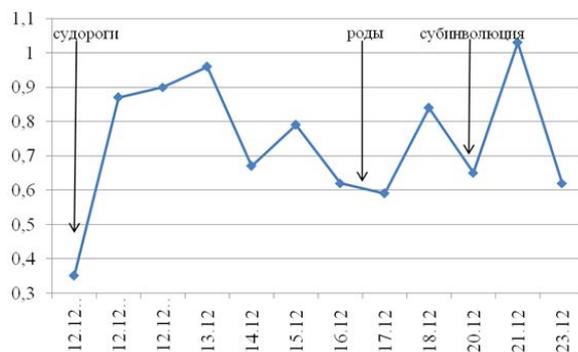


Рисунок 4 — Концентрация ионов кальция в сыворотке периферической венозной крови пациентки В., ммоль/л

В описанном нами случае у ребенка пациентки В. не наблюдалось нарушений ранней неонатальной адаптации. Однако в публикациях описаны следующие осложнения, наблюдаемые у детей, родившихся от матерей с гипопаратиреозом: гиперпаратиреоз с гиперкальциемией, нарушения оссификация костей черепа и скелета, врожденные аномалии, неврологические дефекты [4, 9].

### Заключение

Пациентки после хирургической тиреоидэктомии составляют группу риска развития

гипокальциемических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Диспансеризация и ведение таких беременных должна осуществляться совместно акушером-гинекологом и эндокринологом; во время беременности необходимо проводить мониторинг содержания гормонов щитовидной железы и электролитного состава крови. В комплекс профилактических мероприятий пациенткам с удаленной щитовидной железой необходимо включать прием препаратов кальция и витамина D3 на протяжении всей беременности

с увеличением дозы в III триместре, в родах и в послеродовом периоде. Дети, родившиеся от матерей с гипопаратиреозом, должны находиться под динамическим наблюдением в период новорожденности и младенчества, при проявлении симптоматики необходимо проводить гормональные и электролитные анализы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воскресенский, С. Л. Содержание кальция и фосфора в моче во время неосложненной беременности / С. Л. Воскресенский, А. Ч. Федоркова, В. Н. Мирон // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — С. 15–16.
2. Щербавская, Э. А. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 4. — С. 14–17.
3. Диагностическая значимость биохимических маркеров костного обмена при беременности / О. В. Галкина [и др.] // Лабораторная медицина [Электронный ресурс]. — 2010. — Спецвып. — С. 97–101. — Режим доступа: [http://www.ramld.ru/userfiles/file/RostovDon/18\\_097-100\\_Galkina.pdf](http://www.ramld.ru/userfiles/file/RostovDon/18_097-100_Galkina.pdf). — Дата доступа: 13.01.2014 г.
4. Абрамченко, В. В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. В. Абрамченко. — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — 240 с.
5. Судаков, Д. С. Особенности костного обмена при беременности и лактации / Д. С. Судаков, И. Е. Зазерская // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, Вып. 1. — С. 57–66.
6. Дозозависимый эффект влияния потребления кальция на фосфорно-кальциевый и костный обмены при беременности / Д. С. Судаков [и др.] // Остеопороз и остеопатия. — 2010. — № 2. — С. 7–11.
7. Cross, N. A. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study / N. A. Cross, L. S. Hillman, S. H. Allen // Am. J. Clin. Nutr [Electronic resource]. — 1995. — Vol. 61, № 3. — P. 514–523. — Mode of access: <http://ajcn.nutrition.org/content/61/3/514.long>. — Date of access: 14.01.2014.
8. Singh, H. J. Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in malay women / H. J. Singh, N. H. Mohammad, A. Nila // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine [Electronic resource]. — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 95–100. — Mode of access: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767059909020468?journalCode=jmf>. — Date of access: 15.01.2014.
9. Kovacs, C. S. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation / C. S. Kovacs, H. M. Kronenberg // Endocrine Reviews [Electronic resource]. — Vol. 18, № 6. — P. 832–872. — Mode of access: <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/edrv.18.6.0319>. — Date of access: 16.01.2014.
10. Ardawi, M. S. M. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study / M. S. M. Ardawi, H. A. N. Nasrat, H. S. BA'Aqueel // European Journal of Endocrinology [Electronic resource]. — 1997. — Vol. 137. — P. 402–409. — Mode of access: <http://eje-online.org/content/137/4/402.long>. — Date of access: 16.01.2014.
11. The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport / J. VanHouten [et al.] // The Journal of Clinical Investigation [Electronic resource]. — 2004. — Vol. 113, № 4. — P. 598–608. — Mode of access: [www.jci.org/articles/view/18776](http://www.jci.org/articles/view/18776). — Date of access: 16.01.2014.
12. Терещенко, И. В. Гипопаратиреоз в практике акушера-гинеколога / И. В. Терещенко // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 4. — С. 103–107.
13. Primary hypoparathyroidism :psychosis in postpartum period / N. J. Patil [et al.] // JAPI [Electronic resource]. — 2010. — Vol. 58. — P. 500–501. — Mode of access: [http://www.japi.org/august\\_2010/Article\\_10.pdf](http://www.japi.org/august_2010/Article_10.pdf). — Date of access: 16.01.2014.
14. Management of hypoparathyroidism during pregnancy — report of twelve cases / F. Callies [et al.] // European Journal of Endocrinology [Electronic resource]. — 1998. — Vol. 139. — P. 284–289. — Mode of access: <http://eje-online.org/content/139/3/284.long>. — Date of access: 11.01.2014 г.
15. Бодяжина, В. И. Акушерство / В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин, А. П. Кирющенко. — Курск: ГУИПП «Курск», 1998. — 496 с.
16. Cholst, I. N. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects / I. N. Cholst, S. F. Steinberg, P. J. Tropper // N Engl J Med [Electronic resource]. — 1984. — Vol. 310. — P. 1221–1225. — Mode of access: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198405103101904>. — Date of access: 17.01.2014.
17. Sweeney, L. L. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum / L. L. Sweeney, A. O. Malabanan, H. Rosen // Endocrine Practice [Electronic resource]. — 2010. — Vol. 16, № 3. — P. 459–461. — Mode of access: <http://aace.metapress.com/content/cp0270338uu1v2x8?genre=article&id=doi%3a10.4158%2fEP09337.CR>. — Date of access: 17.01.2014.

Поступила 24.01.2014

### УДК 616.993.192.1-002.3:616.98:578.828Н1У РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТОКСОПЛАЗМЕННОГО АБСЦЕССА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО

Т. М. Михед, Е. Л. Красавцев, А. С. Терешковец, Е. П. Казначеева  
Гомельский государственный медицинский университет  
Патологоанатомическое отделение общей патологии № 4  
Гомельская областная инфекционная больница

В статье представлен клинический случай редкой патологии — токсоплазменного абсцесса у ВИЧ-инфицированной пациентки, который не был диагностирован при жизни. Учитывая неспецифическое описание картины поражения головного мозга на магнитно-резонансной томографии, заболевание было расценено как лимфома головного мозга. Описаны клинические проявления заболевания и морфологические изменения в пораженных органах. Показана на конкретном примере сложность верификации диагноза крайне редкого осложнения токсоплазменного одиночного очага — абсцесса.

**Ключевые слова:** токсоплазмоз, абсцесс, ВИЧ-инфекция, энцефалит.

### RARE CLINICAL CASE OF TOXOPLASMOTIC ABSCESS IN A HIV-POSITIVE PATIENT

T. M. Mikhed, E. L. Krasavtsev, A. S. Tereshkovets, E. P. Kaznacheeva  
Gomel State Medical University  
Pathoanatomical Office of General Pathologic Bureau No. 4  
Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

The article presents a clinical case of rare pathology in an HIV-infected patient — toxoplasmotic abscess, which was not diagnosed during her lifetime. Considering the nonspecific description of the image of brain damage

on magnetic resonant tomography, the illness was regarded as brain lymphoma. The clinical manifestations of the illness and morphological changes in the affected organs were described. The verification complexity of diagnosing the extremely rare complication of the toxoplasmotic single nidus — abscess was shown on a concrete example.

**Key words:** toxoplasmosis, abscess, HIV infection, encephalitis.

Среди инфекционных поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции особое место занимает церебральный токсоплазмоз, который в 9,7 % случаев имеет генерализованный характер с поражением других органов (легкие, сердце, глаза, печень) [1]. В большинстве случаев развитие токсоплазменного энцефалита нейровизуализационно проявляется множественными очагами в головном мозге, в 15–20 % случаев наблюдается картина одиночного очагового поражения, крайне редко с развитием осложнения — абсцесса [2, 3]. Токсоплазменный энцефалит считается самой частой причиной объемных образований, а также остро и подостро развивающейся неврологической симптоматики у больных СПИДом [4].

Клинически проявляется головной болью, спутанностью или угнетением сознания, гемипарезом, афазией, гемианопсией, экстрапирамидными нарушениями. Начальным проявлением очагового поражения головного мозга чаще всего является гемипарез. В спинномозговой жидкости изменений может и не быть, но чаще обнаруживаются повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз (ниже 100 клеток в 1 мкл), низкий уровень глюкозы.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) картина токсоплазмоза представлена одиночными или множественными очагами в различных отделах мозга, окруженных зоной перифокального отека, иногда дающих смещение окружающих структур. Одним из осложнений токсоплазменного очага является формирование абсцесса. Абсцедирование в своем развитии проходит несколько стадий и не отличается от обычных характеристик этого процесса другой этиологии. Как правило наблюдается кольцевидное накопление контрастирующего препарата, подчеркивающего зону некроза, но в 5 % наблюдений интенсивность сигнала не меняется, что имеет плохое прогностическое значение и свидетельствует об отсутствии иммунного ответа на инфекцию [2, 3].

Приводим описание клинического случая токсоплазменного абсцесса неverifiedированного при жизни пациента.

Больная С., 1982 года рождения. Из анамнеза известно, что пациентка ведет асоциальный образ жизни (злоупотребляет алкоголем, не работает). Аттестована по ВИЧ-инфекции в 2010 году. Обследована по клиническим показаниям. Путь заражения — половой. С июля 2010 года наблюдалась в консультативно-диспансерном кабинете по ВИЧ/СПИД (КДК

по ВИЧ/СПИД) Гомельской областной инфекционной клинической больницы (ГОИКБ) с диагнозом: «ВИЧ-инфекция 4 клиническая стадия (по классификации ВОЗ 2006 года), выраженная иммуносупрессия (CD4 клеток — 62 (8,4 %), вирусная нагрузка (ВН) 99 995 копий РНК в 1 мл крови): орофарингеальный кандидоз, генерализованная лимфоаденопатия, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит». 10.09.2010 г. была назначена антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме: зидовудин, ламивудин, абакавир; флуконазол по 150 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней (лечение орофарингеального кандидоза), а также с профилактической целью оппортунистических инфекций — бисептол по 2 таблетки 1 раз в сутки длительно. Рекомендована явка в КДК по ВИЧ/СПИД через 1 месяц. Пациентка не являлась на прием. Только в мае 2012 года пришла на прием, когда отмечала улучшение общего самочувствия. Объективно без особенностей. Рекомендовано было продолжить АРТ в прежнем объеме и по прежней схеме, контроль CD4 клеток, вирусной нагрузки, продолжить в профилактических дозах прием флуконазола и бисептола. В октябре 2012 года пациентка явилась на прием в КДК по ВИЧ/СПИД с жалобами на слабость, снижение аппетита, снижение массы тела. Объективно без особенностей. Диагноз: «ВИЧ-инфекция 4 клиническая стадия (по классификации ВОЗ 2006 года), выраженная иммуносупрессия (CD4 клеток — 42 (3 %), ВН — 204 809 копий РНК в 1 мл крови): орофарингеальный кандидоз, генерализованная лимфоаденопатия, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, снижение массы тела на 5 %». Учитывая неэффективность предыдущей схемы АРТ, рекомендована новая схема АРТ: тензивир, ламивир, эфавир; контроль CD4 клеток, вирусной нагрузки, продолжить в профилактических дозах прием флуконазола и бисептола.

23.04.2013 года больная С. поступает в приемный покой ГОИКБ с направлением на госпитализацию в тяжелом состоянии. До госпитализации АРТ не принимала. На прием к инфекционисту не приходила. Объективно: контакт затруднен, на вопросы отвечает непонятно. В сознании, заторможена. Вес снизился на 10 кг. Положение пассивное; заторможено мышление, речь. Не ориентируется в пространстве и времени. Сонлива, неопрятна. Питание пониженное. Кожные покровы обычной окраски. Лимфатические узлы до 1,5–2 см, эластичные, безболезненные. Температура тела 36,8 °С, ЧСС —

82 уд./мин. АД — 100/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглашены, ритмичные. Дыхание с обеих сторон жесткое, хрипов нет. ЧД — 19 в минуту. Язык обложен белым налетом, зев гиперемирован. Живот доступен глубокой пальпации. Стул ежедневный, цвет обычный. Менингеальные симптомы не определялись. Госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации. Назначено лечение: флуконазол по 150 мг 1 раз в сутки, бисептол (960 мг) по 2 таблетке 1 раз в сутки, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами.

Обследование: кровь на маркеры к вирусным гепатитам от 24.04.2013: HbsAg отрицательный, а-HCV-tot отрицательный. ПЦР крови на определение ДНК оппортунистических инфекций от 24.04.2013: ДНК HSV, EBV, CMV не выявлялась. Иммунограмма от 25.04.2013: CD4 — 7 (1 %) клеток, CD8 — 481 (78,9 %). Вирусная нагрузка 51000 РНК копий в мл крови. Иммунограмма от 29.04.2013: CD4 клеток 4 — (0,78 %) в 1мл крови. Общий анализ крови от 24.04.2013: лейкоциты —  $2,9 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $2,93 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 100 г/л, тромбоциты —  $160 \times 10^9$ /л, СОЭ — 58 мм/ч, эозинофилы — 0 %, палочкоядерные — 1 %, сегментоядерные — 57 %, лимфоциты — 40 %, моноциты — 2 %. Гемостазиограмма от 02.05.2013: ПТИ — 0,86, фибриноген — 4,4 г/л, АЧТВ — 28,5 с, ПВ 14,9 с. Биохимический анализ крови от 24.04.2013: без особенностей. Рентгенография органов грудной клетки от 24.04.2013: без особенностей. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от

26.04.2013. Заключение: «Умеренные диффузные изменения печени, ЖКБ: отключенный желчный пузырь. Микробиологическое исследование ротоглоточной слизи на грибы от 02.05.2013: *C. Albicans*  $10^7$  КОЕ».

**МРТ головного мозга** от 02.05.2013 (рисунки 1). Исследование с динамической нерезкостью с погрешностью укладки из-за неадекватного поведения пациентки. Слева в базальных структурах определяется объемное образование кольцевидной формы размером  $2,6 \times 2,2 \times 2,8$  см, имеющее неравномерной толщины контуры, гипоинтенсивные на T2-ВИ, изоинтенсивные на T1-ВИ, на карте ИКД имеющие низкий коэффициент диффузии. В левой ножке мозга определяется изо-гипоинтенсивный на T2-ВИ очаг размером до 0,95 см, имеющий низкий коэффициент диффузии на карте ИКД (аналогичен краям образования в базальных структурах). Выражен перифокальный отек в базальных структурах левой гемисферы с распространением на белое вещество левой теменной доли и левую ножку мозга, верхнее четверохолмие. Желудочковая система умеренно расширена, асимметрична. Срединные структуры смещены вправо до 0,73 см. Кортикальные — без особенностей. Гипофизарно-хиазмальная область без особенностей. Околоносовые пазухи свободны. **Заключение:** «Опухолевое образование в базальных структурах левой гемисферы с признаками распада и дислокацией срединных структур (вероятнее, лимфома с распадом либо метастазы), очаговое образование в левой ножке мозга».

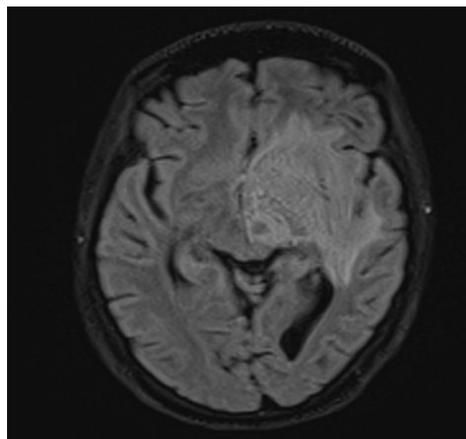
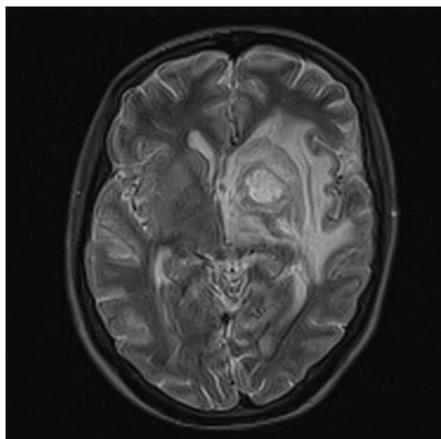


Рисунок 1 — Больная С. МРТ головного мозга. T2-ВИ (аксиальная плоскость)

Косультирована неврологом. Заключение: «Органическое расстройство личности. ВИЧ-энцефалопатия».

С учетом анамнеза, клинических проявлений, данных МРТ-исследований консилиумом врачей был выставлен клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция 4-й клинической ста-

дии (по классификации ВОЗ 2012), выраженная иммуносупрессия (CD4 7 клеток) ПГЛ, орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит. НейроСПИД: лимфома головного мозга? Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия? Органическое расстройство личности.

ВИЧ-энцефалопатия. Токсоплазмоз головного мозга?»).

С 10.05.2013 г. консилиумом врачей повышается доза бисептола до лечебной — по 2 таблетки 4 раза в сутки, флуконазол — по 150 мг 4 раза в сутки, азитромицин — по 1250 мг в неделю внутрь. 15.05. 2013 года больная переводится в отделение в состоянии средней степени тяжести. Жалобы не предъявляла. Объективно — без особенностей. Пациентка периодически самовольно покидала отделение. 21.05. 2013 г. консилиумом врачей было принято решение о проведении специфического лечения ВИЧ-инфекции по следующей схеме: абакавир, ламивир, невимун.

По настоянию пациентки 24.05.2013 года она была выписана с клиническим диагнозом: «ВИЧ-инфекция 4-й клинической стадии по классификации ВОЗ 2012), выраженная иммуносупрессия (CD4 клеток 7) ПГЛ, орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит. НейроСПИД: лимфома головного мозга? ВИЧ-энцефалопатия. Токсоплазмоз головного мозга? Дефицит массы тела 10 %».

Больная С., поступает повторно 13.09.2013 г. в отделение интенсивной терапии и реанимации УГОИКБ в крайне тяжелом состоянии. Из анамнеза: продолжала вести асоциальный образ жизни, АРТ не принимала. В сентябре 2013 г. находилась на лечении в психиатрической больнице из-за неадекватного поведения (со слов родственников). Беспокоит повышение температуры тела до 40 °С. Заторможена, взгляд не фиксирует. Неадекватна. Не отвечает на вопросы, хаотичное движение руками, жалобы не предъявляет. Не ориентирована во времени и пространстве. Сознание спутанное. Положение пассивное. Питание пониженное. Кожные покровы обычной окраски. Слизистая ротоглотки гиперемирована, обложена творожистым налетом. Язык влажный, обложен белым налетом. Трещины в углах рта. Лимфатические узлы до 1,5 см, эластичные, безболезненные. Температура тела до 36,8 °С. Пульс — 82 удара в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Дыхание жесткое с обеих сторон. Аускультативно выслушиваются влажные среднепузырчатые хрипы с обеих сторон. ЧД — 25 в минуту. Менингеальные знаки отрицательные.

Обследование: рентгенография органов грудной клетки от 13.09.2013 г. — без особенностей, консультирована фтизиатром, данных о заболевании туберкулезом не выявлено. Заключение рентгенокартины грудной клетки от 16.09.2013 г. — нельзя исключить туберкулез легких слева? Проведена люмбальная пункция 16.09.2013 г.: клинико-биохимическое исследование ликвора: бесцветный, количество 1,8 мл, белок — 0,92 г/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л,

прозрачный, цитоз 2/3 лимфоциты, микрофлора не обнаружена (ликвор без особенностей). Общий анализ мочи от 14.09.2013 г.: без особенностей. Биохимический анализ крови от 16.09.2013 г.: без особенностей. Общий анализ крови от 16.09.2013 г.: лейкоциты —  $12,7 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $3,85 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 131 г/л, тромбоциты —  $116 \times 10^9$ /л, СОЭ — 40 мм/ч, эозинофилы — 0 %, палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 86 %, лимфоциты — 8 %, моноциты — 3 %.

Был выставлен клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция 4-й клинической стадии (по классификации ВОЗ 2012 года), выраженная иммуносупрессия (7 кл). НейроСПИД: лимфома головного мозга? ВИЧ-энцефалопатия. Васинг-синдром. Ангулярный хейлит». АРТ не назначалась по тяжести состояния.

Назначено лечение: бисептол (по 2 таблетки 4 раза в сутки), азитромицин (1250 мг в неделю), флуконазол (по 150 мг ежедневно). Состояние немного улучшилось. 16.09.2013 г. больная без сознания. Навязчивые движения в руках — «считает деньги правой рукой». 17.09.2013 г. в 9 часов 40 минут состояние больной крайне тяжелое. Кожа бледная. Температура тела 40,2 °С. Слизистая ротовой полости обложена белым творожистым налетом. Дыхание поверхностное. ЧД — 28–32 в минуту. Выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы над всеми легочными полями. Тоны сердца глухие, ритмичные. ЧСС — 118 уд./мин. АД — 60/20 мм рт. ст. Живот доступен глубокой пальпации. Мочится в памперс. Стула нет. В 9 часов 50 минут отмечается остановка сердечной деятельности и дыхания. Арефлексия. Зрачки расширены, на свет не реагируют. Констатирована клиническая смерть.

При патологоанатомическом исследовании выявлены следующие патологические изменения. В правом полушарии головного мозга в области таламуса находится абсцесс 4 см в диаметре, с четко отграниченными краями (рисунок 2). Извилины сглажены за счет отека. При микроскопическом исследовании (окраска гематоксилин-эозин) на границе абсцесса и неизмененной ткани мозга выявлены очаги выпадения нейронов, периваскулярный и перипеллюлярный отек, очаги некроза нервной ткани, сосуды с выраженными воспалительными изменениями. По периферии очагов некроза определяются клетки с типичным токсоплазменным поражением (рисунок 3). В других отделах мозга определяются морфологические признаки набухания мозговой ткани. При микроскопическом исследовании в ткани сердца обнаружены кардиомиоциты с внутриклеточным расположением токсоплазм (рисунок 4) и ответной реакцией организма в виде периферической лимфогистиоцитарной инфильтрации (рисунок 5).

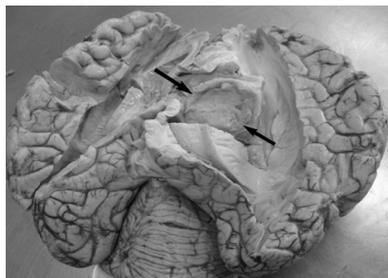


Рисунок 2 — Абсцесс головного мозга, вызванный *Toxoplasma gondii*

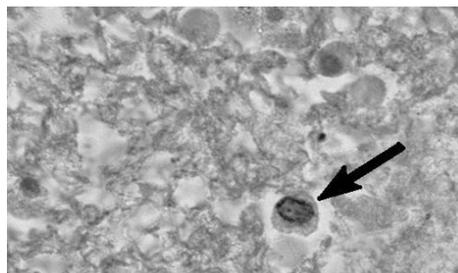


Рисунок 3 — Граница абсцесса головного мозга. Отмечена клетка моноцитарного ряда с токсоплазменным поражением. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 1000$

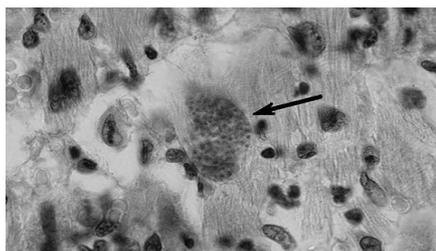


Рисунок 4 — Токсоплазмоз сердца. Отмечен кардиомиоцит с токсоплазменным поражением. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 1000$

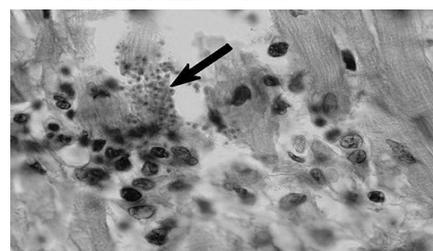


Рисунок 5 — Токсоплазмоз сердца. Отмечены токсоплазмы с периферической лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 1000$

После аутопсии и микроскопического исследования выставлен заключительный патологоанатомический диагноз:

**Основное заболевание:** ВИЧ-инфекция, стадия СПИД, (иммунограмма от 29.04.2013 г. CD4 клеток 4 (0,78 %) в 1 мл крови).

**Вторичные заболевания:** токсоплазмоз мозга с формированием абсцесса в области базальных ядер правого полушария, токсоплазменный миокардит, дефицит массы тела более 10 %, фолликулярная инволюция белой пульпы селезенки с лимфоидным истощением.

**Осложнение:** отек головного мозга. =

#### Заключение

Данный клинический случай представляет особый интерес, так как показывает, что токсоплазменное поражение головного мозга в редких случаях проявляется образованием одиночного очага, а в данном случае еще и с развитием абсцесса. Учитывая неспецифическое описание кар-

тины поражения головного мозга на МРТ, заболевание было расценено как лимфома головного мозга. Однако при наличии очаговой неврологической симптоматики, лихорадочной реакции на фоне снижения CD4-лимфоцитов менее 200 в мкл необходимо начинать лечение церебрального токсоплазмоза *ex juvantibus*, что и было сделано в данном случае.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Недзведь, М. К. Токсоплазмозный менингоэнцефалит у больных ВИЧ/СПИД (клинико-морфологический анализ) / М. К. Недзведь // Здоровоохранение. — 2012. — № 2. — С. 4–7.
2. Перегудова, А. Б. Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией / А. Б. Перегудова, В. И. Шахгильдян, Д. Б. Гончаров // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 36–39.
3. Токсоплазмоз ЦНС у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии / Н. В. Бузова [и др.] // Радиология — практика. — 2005. — № 1. — С. 27–31.
4. Губарева, Е. В. Эпидемиология и диагностика токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных / Е. В. Губарева, Д. Б. Гончаров, А. Б. Перегудова // Интернациональный симпозиум Parasites of the holarctic region. — Россия, Петрозаводск, 2010. — С. 79–81.

Поступила 13.02.2014

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

### УДК 54.02:528.931.3 (476.2+476.7):574:005 ОСОБЕННОСТИ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧВЫ И НАКОПЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ РАСТЕНИЯМИ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ЗОНЕ Г. ГОМЕЛЯ

Н. И. Дроздова, Ю. М. Жученко, Т. В. Макаренко, В. А. Шумилин  
Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины

Объектом исследования были образцы дерново-подзолистой супесчаной почвы и бобовых трав (клевер розовый, клевер красный, люцерна желтая, люцерна синяя), отобранные в сентябре 2013 г. в окрестностях производственной зоны завода «Центролит» г. Гомеля.

Изучались корреляционные взаимодействия между величинами коэффициентов накопления ТМ и некоторыми массовыми соотношениями фракций гумусовых кислот, выделенных по упрощенной схеме Тюрина в модификации Пономарёвой-Плотниковой

Установлена достоверная корреляционная зависимость между величинами  $K_{ii}$  и соотношением фракций гумуса  $F1 + G1 + F1^a/F3 + G3$ . Данные зависимости описываются полиномом второго порядка:  $y = ax^2 - bx + c$ , со значениями коэффициентов детерминации  $R^2$  для цинка, свинца, кобальта и никеля 0,93; 0,95; 0,81 и 0,93 соответственно.

Не установлено корреляционной связи между величинами  $K_{ii}$  и общим содержанием гумуса по изучаемым тяжелым металлам, равно как и содержанием каждой из фракций относительно  $C_{\text{общ}}$ .

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, фракционный состав, органическое вещество почвы.

## THE FEATURES OF THE FRACTIONAL COMPOSITION OF SOIL ORGANIC SUBSTANCE AND ACCUMULATION OF HEAVY METALS BY PLANTS IN THE GOMEL INDUSTRIAL AREA

N. I. Drozdova, Y. M. Zhuchenko, T. V. Makarenko, V. A. Shumilin

F. Scorina Gomel State University

The object of the study was samples of sod-podzol sandy-loam soil and podded plants (clover pink, clover red, yellow lucerne) selected in September 2013 around the enterprise area of the plant «Tsentrolit», Gomel. We studied the correlation interactions between the values of the accumulation coefficients ( $K_a$ ) of heavy metals and some mass ratios of the fractions of humic acids extracted by the simplified Turin scheme, modified by Ponomareva and Plotnikova.

We determined a reliable correlation between the  $K_a$  values and the ratio of fractions of  $F1 + G1 + F1^a/F3 + G3$  humus. The data dependencies are described by the polynomial of the second order:  $y = ax^2 - bx + c$  with the values of the  $R^2$  determination coefficients for zinc, lead, cobalt and nickel 0.93; 0.95; 0.81, 0.93, respectively. No reliable correlation was found between the  $K_a$  values and the total content of humus according to the studied heavy metals as well as the content of each of the fractions according to  $C_{\text{total}}$ .

**Key words:** heavy metals, fractional composition, organic substance of soil.

### Введение

Современные природные экосистемы городских агломераций испытывают существенную антропогенную нагрузку по причине высокого развития промышленных предприятий и логистических сетей. Все чаще возникает необходимость получения и оценки информации о степени загрязнения и установления корреляционных связей между накоплением тяжелых металлов (ТМ) в почвах и произрастающих на них растениях. Известно, что песчаные и супесчаные дерново-подзолистые почвы зоны Белорусского Полесья содержат примерно одинаковые количества (1–3 %) органического вещества и глинистых минералов [1]. В то же время, емкость катионного обмена компонентов органического вещества на полтора порядка выше в сравнении с каолинитом, вермикулитом, слюдами, гидрослюдами и их смесями,

типичными для данных типов почв [2]. Вклад минеральной компоненты существенно нивелируется и тем, что почвенный гумус, образуя пленки на поверхности глинистых частиц, экранирует их ионогенные группы [3]. Объективные трудности познания функций гумуса обусловлены его широкой композиционной и пространственной неоднородностью в составе органо-минеральных частиц почвы. Согласно представлениям Л. Н. Александровой [3], элементарная почвенная мицелла по структуре представляют собой находящуюся в центре минеральную частицу, условно покрытую тремя фракциями гумусовых кислот (рисунок 1). Следует отметить, что схема И. В. Тюрина в модификации его учениц — В. В. Пономаревой и Т. А. Плотниковой [4] была разработана именно для количественной оценки фракционного состава органического вещества почв.

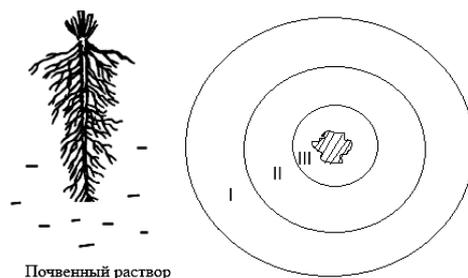


Рисунок 1 — Структура органо-минеральной частицы [3]

Свободные и связанные с подвижными полуторными окислами алюминия и железа гуминовые и фульвокислоты (внешняя фракция I), по представлениям авторов [4], извлекаются путем обработки почвы 0,1 н раствором гидроксида натрия. Гуминовые и фульвокислоты, связанные, преимущественно, с кальцием (центральная фракция II), выделяются вместе с фракцией I указанным щелочным раствором после предварительного декальцинирования второго образца почвы 0,1 н раствором серной кислоты. На последнем этапе выделяются гуминовые и фульвокислоты, связанные с глинистыми минералами и неподвижными полуторными окислами (внутренняя фракция III) при обработке второго остаточного образца почвы горячим (70–80 °С) 0,02 н раствором NaOH в течение 6 часов. В пределах каждой фракционной вытяжки производится разделение путем осаждения гуминовых кислот при подкислении до pH = 2 и нагревания. В составе подвижной фракции фульвокислот выделяется находящаяся в сернокислотном декальците специфическая фракция Ia, представленная Fe-Al-комплексами с относительно низкомолекулярными органическими лигандами. Эту фракцию иногда называют «агрессивной», хотя, по мнению Д. С. Орлова [2], на это нет каких-либо оснований.

Если предположить, что после поступления ТМ в почву и перехода гидратированных ионов в почвенный раствор протекает их диффузия вглубь органо-минеральной частицы (рисунок 1), то при достижении равновесного распределения ионов ТМ их количество в первом приближении будет пропорционально массам каждой фракции. Можно допустить, что ионы ТМ, находящиеся в пределах контактирующей с почвенным раствором фракции I, с большей легкостью поступают в корневую систему растений. В то же время локализация ионов в объеме фракции III предполагает значительное снижение их доступности в растения по стерическим причинам.

### **Цель работы**

Изучение фракционного состава органического вещества почв в окрестностях производственной зоны ОАО «Центролит» г. Гомеля с последующим исследованием корреляционных связей между отдельными фракциями гумуса или их соотношениями и коэффициентами накопления ТМ бобовыми травами. Подобная попытка проводилась ранее, применительно к описанию особенностей миграции стронция-90 в зерновые культуры [5].

### **Материал и методы**

Пробы дерново-подзолистой супесчаной почвы и бобовых трав (клевер розовый, клевер красный, люцерна желтая, люцерна синяя) были отобраны в сентябре 2013 г. на 3 площадках в окрестностях производственной зоны ОАО «Цен-

тролит». В каждой точке на площади 1 м<sup>2</sup> на глубине 20 см отбиралась почва и соответствующие образцы бобовых трав, которые доводили до воздушно-состояния в лабораторных условиях. Почву измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм, после чего тщательно удаляли растительные остатки методом вскруживания.

Пробы трав измельчали ножницами и гомогенизировали до порошкообразного состояния в электромеханической мельнице. Все образцы до анализа хранились в герметично упакованных пластиковых пакетах в темном месте при температуре 16–25 °С. Для проведения анализа содержимое каждого пакета переносили на ровную поверхность и распределяли тонким однородным слоем. При формировании анализируемой пробы с разных участков в шахматном порядке отбиралось не менее 8 порций, которые последовательно переносили шпателем из нержавеющей стали в пластиковую подложку на лабораторных аналитических весах Analutical Plus AP-210 фирмы «Ohaus» с системой обнуления массы подложки. Для проб почвы масса навески составляла 10 ± 0,01 г; для анализа трав — 500 ± 1 мг.

Особо чистую азотную (HNO<sub>3</sub>) и хлороводородную (HCl) кислоты получали с использованием системы для некипящей перегонки кислот BSB-939-IR фирмы «Berghof» на основе вышеперечисленных реактивов с начальной квалификацией «х.ч.». Ультрочистую воду с удельным сопротивлением не менее 18 МОм — в установке Elix 3 + Milli-Q A10 Synthesis фирмы «Millipore».

Выделение подвижных форм ТМ проводили по методу Пейве и Ренькиса [6]. Пробы почв переносили в колбы объемом 250 мл, после чего заливали 100 мл 1н соляной кислоты, встряхивали на ротаторе в течение 1 часа и оставляли на ночь. После фильтрования отбирали аликвоты 10 мл, которые упаривали в колбах до влажных солей, окисляли органические вещества смесью HNO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3:1) при нагревании в течение двух циклов. Содержимое колб количественно переносили дистиллированной водой в точно градуированные 50 мл пластиковые пробирки фирмы «Sarstedt» (Германия), доводя объем до метки.

Навески проб растений вводили в тefлоновые емкости, заливали 7 мл концентрированной азотной кислоты и 1 мл 30 % перекиси водорода. Разложение проб проводили по специальной программе в микроволновой системе разложения биологических проб Milestone ETHOS PLUS фирмы «Milestone» (Франция). Полученные кислотные вытяжки переносили в вышеуказанные пробирки и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Элементный анализ проводили на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой

Elan-9000, внесенном в Государственный реестр средств измерений Республики Беларусь № 1516, сертификат № 3934 от 30.05.2006 г. Последний периодический контроль фирмой изготовителем проведен в октябре 2012 г.

Режимы масс-спектрометрического анализа: мощность РЧ-генератора — 1100 Вт; расход аргона в распылительной камере — 0,88 л/мин; общий расход аргона — 17 л/мин; скорость подачи пробы — 0,8 мл/мин; напряжение на фокусирующей линзе — 7,75 В; ширина пика — 0,7 а.е.м. Перед измерением проб проводили оптимизацию режимов работы спектрометра, измерение фонового раствора и количественную калибровку по изучаемым элементам [7].

Коэффициенты накопления ( $K_n$ ) рассчитывали как отношение содержания ТМ в растении и соответствующей почве.

Фракционный состав органического вещества почв и содержание гумуса ( $C_{\text{общ}}$ ) изучали по методу Тюрина в модификации Понаморовой-Плотниковой [4]. При этом использовали упрощенную схему. На первом этапе проводилось выделение органического вещества в непосредственной щелочной вытяжке. Данная фракция включала сумму свободных и связанных с подвижными полуторными окислами алюминия и железа гуминовых и фульвокислот, а также фракцию  $I^a$  фульвокислот, то есть проводилось выделение внешней фракции I (рисунок 1). Параллельно обрабатывали второй образец почвы 0,1 н раствором серной кислоты и выделяли только фракцию  $I^a$ ; после чего экстракцией в щелочном растворе выделяли сумму фракций I и II. Данная сумма фракций не анализировалась. На последнем

этапе выделяли гуминовые и фульвокислоты, связанные с глинистыми минералами и неподвижными полуторными окислами (внутренняя фракция III) из второй параллельной пробы почвы при нагревании с 0,02 н раствором NaOH в течение 6 часов (см. выше). Во всех полученных вытяжках разделение гуминовых и фульвокислот не проводили. Таким образом, анализировали следующие фракции:  $\Phi 1 + \Gamma 1 + \Phi 1^a$ ;  $\Phi 3 + \Gamma 3$ ;  $\Phi 1^a$ ; по разнице находили фракцию  $\Phi 1 + \Gamma 1$ . По нашему мнению, определение фракции  $\Phi 2 + \Gamma 2$ , с одной стороны, затрудняет анализ; с другой — данную фракцию можно считать промежуточной (амфотерной), в равной мере влияющей как на доступность ТМ растениям, так и на их жесткую фиксацию органо-минеральной частицей. Интересно отметить, что в наиболее достоверных корреляционных зависимостях с коэффициентом накопления стронция-90 в зерновых культурах, приведенных в работе [5], эта фракция не участвует.

Определение органического углерода в вытяжках проводили путем упаривания аликвот до влажных солей, окисления их при нагревании хромовой смесью и титрованием избытка солью Мора в присутствии фенилантрапиловой кислоты [6].

Корреляционный анализ выполняли с использованием стандартных пакетов прикладных программ: «Statistica».

#### Результаты и обсуждение

Результаты масс-спектрометрического элементного анализа проб почвы и растений представлены в таблицах 1 и 2; фракционного анализа органического вещества проб почв — в таблице 3.

Таблица 1 — Содержание подвижных форм тяжелых металлов в пробах почвы, отобранных в районе ОАО «Центролит»

№	Концентрация тяжелых металлов, мг/кг воздушно-сухой почвы				
	Cu	Zn	Pb	Cd	Ni
1	41,8	25,8	14,7	0,069	0,79
2	20,0	4,4	4,1	0,038	0,48
3	13,2	28,0	8,6	0,072	1,15
4	21,2	31,6	15,5	0,073	0,95
5	8,4	23,6	12,6	0,083	0,84
6	13,4	27,8	16,0	0,069	0,87
7	20,2	48,8	22,0	0,102	1,40

Таблица 2 — Содержание тяжелых металлов в пробах растений, отобранных в районе ОАО «Центролит»

№	Концентрация тяжелых металлов, мг/кг воздушно-сухой массы				
	Cu	Zn	Pb	Cd	Ni
1	24,8	49,3	1,72	0,108	2,79
2	9,1	31,4	0,74	0,068	3,76
3	14,9	35,0	0,98	0,043	2,05
4	28,2	35,0	1,52	0,048	1,82
5	6,2	19,4	0,67	0,048	1,59
6	25,7	35,5	1,40	0,049	2,34
7	27,3	36,6	1,43	0,058	2,25

Согласно градации дерново-подзолистых супесчаных почв по содержанию подвижных форм ТМ [8], концентрацию свинца в изучаемых точках отбора (таблица 1) можно отнести к высокой (10,1÷15,0 мг/кг); содержание остальных элементов классифицируется как повышенное. В исследуемых образцах почвы установлена достаточно широкая вариация экспериментальных величин концентраций меди, цинка и свинца. В травах (таблица 2) существенная вариация характер-

на, главным образом, для меди. По изучаемым точкам отбора почвы (таблица 3) отмечается низкое содержание гумуса (менее 1 %) и широкая вариация значений фракции Ф1а; доля фракции I (Ф1 + Г1 + Ф1<sup>а</sup>) составляет от 10 до 40 % от С<sub>общ.</sub>

Расчет величин коэффициентов накопления ТМ травами (таблица 4) показал, что данный параметр снижается в ряду: Ni > Zn ≈ Cu ≈ Cd > Pb, причем различия величин К<sub>н</sub> по цинку, меди и кадмию не достоверны.

Таблица 3 — Фракционный состав органического вещества почв, отобранных в районе ОАО «Центролит»

№	Содержание органического углерода во фракциях, мг/100 г почвы				
	С <sub>общ</sub>	Ф1 + Г1 + Ф1 <sup>а</sup>	Ф1 <sup>а</sup>	Ф1 + Г1	Ф3 + Г3
1	330	110	12	98	87
2	660	145	17	128	95
3	430	145	37	108	124
4	480	124	79	45	129
5	570	52	8	44	74
6	790	72	17	55	70
7	680	103	21	82	176

Таблица 4 — Коэффициенты накопления тяжелых металлов бобовыми травами

№	К <sub>н</sub>				
	Cu	Zn	Pb	Cd	Ni
1	0,59	1,91	0,12	1,57	3,52
2	0,46	7,14	0,18	1,79	7,92
3	1,13	1,25	0,11	0,60	1,88
4	1,33	1,11	0,10	0,66	1,93
5	0,74	0,82	0,05	0,58	1,89
6	1,91	1,28	0,09	0,71	2,68
7	1,35	0,75	0,06	0,57	1,60

Таблица 5 — Исходные данные для корреляционного анализа по общему содержанию гумуса С<sub>общ.</sub> и отношениям фракций

№	С <sub>общ.</sub> , мг/100 г почвы	Ф1 + Г1 + Ф1 <sup>а</sup>	Ф1 + Г1	Ф1 <sup>а</sup>	Ф3 + Г3	Ф1 + Г1 + Ф1 <sup>а</sup>	Ф1 + Г1	Ф1 <sup>а</sup> Ф3 + Г3
		С <sub>общ.</sub>	С <sub>общ.</sub>	С <sub>общ.</sub>	С <sub>общ.</sub>	Ф3 + Г3	Ф3 + Г3	Ф3 + Г3
1	330	0,333	0,297	0,036	0,264	1,264	1,126	0,138
2	660	0,220	0,194	0,026	0,144	1,526	1,347	0,179
3	430	0,337	0,251	0,086	0,288	1,169	0,871	0,298
4	480	0,258	0,094	0,165	0,269	0,961	0,349	0,612
5	570	0,091	0,077	0,014	0,130	0,703	0,595	0,108
6	790	0,091	0,070	0,022	0,089	1,029	0,786	0,243
7	680	0,151	0,121	0,031	0,259	0,585	0,466	0,119

Изучались корреляционные зависимости между величинами коэффициентов накопления и общим содержанием гумуса, а также некоторыми соотношениями фракций (таблица 5).

Установлена достоверная корреляционная связь между величинами К<sub>н</sub> и соотношением фракций гу-

муса Ф1 + Г1 + Ф1<sup>а</sup>/Ф3 + Г3 (отношение первой и третьей фракций по рисунку 1) со значениями коэффициентов детерминации R<sup>2</sup> для цинка, свинца, кобальта и никеля 0,93; 0,95; 0,81 и 0,93 соответственно (рисунки 2–5). Линия регрессии представлена полиномом второго порядка:  $y = ax^2 - bx + c$ .

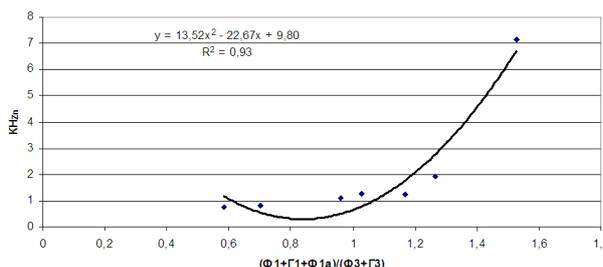


Рисунок 2 — Поле регрессии коэффициентов накопления цинка растениями семейства бобовых и параметров отношения Ф1 + Г1 + Ф1<sup>а</sup>/Ф3 + Г3 в почве

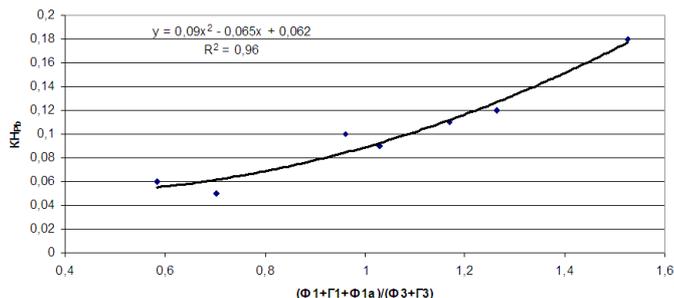


Рисунок 3 — Поле регрессии коэффициентов накопления свинца растениями семейства бобовых и параметров отношения  $\Phi 1 + \Gamma 1 + \Phi 1^a / \Phi 3 + \Gamma 3$  в почве

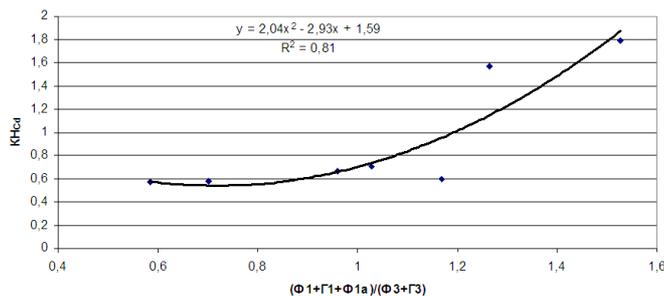


Рисунок 4 — Поле регрессии коэффициентов накопления кадмия растениями семейства бобовых и параметров отношения  $\Phi 1 + \Gamma 1 + \Phi 1^a / \Phi 3 + \Gamma 3$  в почве

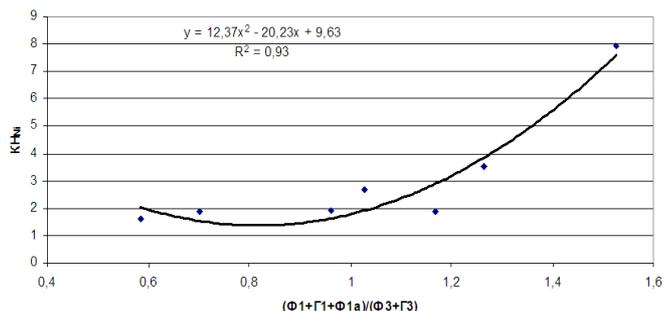


Рисунок 5 — Поле регрессии коэффициентов накопления никеля растениями семейства бобовых и параметров отношения  $\Phi 1 + \Gamma 1 + \Phi 1^a / \Phi 3 + \Gamma 3$  в почве

Необходимо отметить, что нами не установлено какой-либо корреляционной связи между величинами  $K_n$  и общим содержанием гумуса по изучаемым ТМ, равно как и содержанием каждой из фракций относительно  $C_{\text{общ}}$ .

Анализ полученных результатов показывает, что минимальные значения  $K_n$  в отраженных на рисунках 2–5 функциональных зависимостях наблюдаются в интервале отношения массового содержания внешней и внутренней фракции 0,6–0,8. Смещение указанного отношения до 1–1,5 приводит к повышению величин  $K_n$ . Увеличение значений данного параметра в левой части параболы относительно минимального экстремума можно объяснить низким содержанием внешней фракции, вследствие чего ионы тяжелых металлов, находящиеся в промежуточной второй фракции, могут быть доступны корневой системе растений.

#### Заключение

Проведенные исследования дают основание высказать предположение о существова-

нии связи между параметром, характеризующим подвижность гумусовых кислот в почве (как отношение подвижных и прочно-связанных фракций), и коэффициентом накопления тяжелых металлов растениями. Учитывая не столь значительный объем экспериментального материала, представленные результаты следует рассматривать скорее как предварительные, формирующие перспективное направление для проведения расширенных исследований в условиях контролируемого полевого опыта. Тем не менее полученные данные указывают на важную роль органо-минеральных соединений и структур в обеспечении массопереноса ионов металлов в системе «почва-растения».

Низкое содержание на песчаных и супесчаных почвах таких слоистых и химически активных алюмосиликатов, как монтмориллонит и вермикулит снижает вероятность образования прочных органо-минеральных связей, вследствие чего доля свободной органической фракции

может превалировать над связанной. Это, в свою очередь, приводит к относительному увеличению подвижности гумусовых кислот. Основной минеральной компонентой, принимающей участие в образовании прочных органо-минеральных связей на таких почвах, могут являться полуторные окислы или гидроксиды алюминия и железа [1]. В этих условиях переизвесткование почв ( $pH > 7$ ) может приводить к снижению положительного заряда на поверхности указанных минеральных частиц [2], что, в свою очередь, снижает вероятность образования прочных химических связей с нуклеофильными группами органического вещества и повышает его подвижность. Увеличение содержания обменного кальция при известковании почв наряду с позитивным эффектом снижения подвижности органического вещества за счет перевода фракции 1 во фракцию 2 [9–10] по тем же причинам может нивелироваться негативным эффектом снижения содержания фракции 3, что хорошо прослеживается по данным работы [11]. Мнение о соотношении показателей полифенолоксидазной и пероксидазной активности как о коэффициенте плодородия, характеризующем глубину гумификации, высказано в свое время А. И. Чундеровой [12]. Как известно, это отношение было предложено использовать [13] как показатель окультуренности почвы. Важная роль полифенолоксидазы в образовании минерал-гумус-ферментных структур (фракция 3) была показана в работе [14].

Еще один важный аспект касается относительно инертной негидролизующей фракции органического вещества почвы. Согласно представлениям [15], при изменении окислительно-восстановительных условий среды возможна деструкция гумина и его переход в активные формы. Установлено [16], что в дерново-подзолистой почве при ее переходе в восстановительные условия ионы  $Fe(III)$ , прочно связывающие гумусовые вещества, могут редуцироваться; при этом резко увеличивается количество их третьей фракции.

Таким образом, затронутые в работе вопросы представляются весьма актуальными для проведения дальнейших исследований, так как указывают на необходимость комплексного подхода при изучении процессов миграции элементов в системе «почва – растения».

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кулаковская, Т. Н. Почвы Белорусской ССР / Т. Н. Кулаковская. — Минск : Ураджай, 1974. — 276 с.
2. Орлов, Д. С. Химия почв / Д. С. Орлов. — М.: Изд. МГУ, 1992. — 400 с.
3. Александрова, Л. Н. Органическое вещество почвы и процессы его трансформации / Л. Н. Александрова. — Л., 1980. — 287 с.
4. Пономарева, В. В. Гумус и почвообразование (методы и результаты изучения) / В. В. Пономарева, Т. А. Плотникова. — Л.: Наука, 1980. — 222 с.
5. Шумилин, В. А. Фракционный состав органического вещества почв и накопление  $^{90}Sr$  зерном ячменя / В. А. Шумилин // Известия ГГУ им. Ф. Скорины. Сер. Биология. 2001. — № 1 (4). — С. 87–98.
6. Практикум по агрохимии / В. Г. Минеев [и др.]; под общ. ред. В. Г. Минеева. — М.: Изд. МГУ, 1989. — 304 с.
7. Пупышев, А. А. Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой / А. А. Пупышев, В. Т. Суриков. — Екатеринбург: УРО РАН, 2006. — 276 с.
8. Крупномасштабное агрохимическое и радиологическое обследование почв сельскохозяйственных земель РБ / И. М. Богдевич [и др.]; под общ. ред. акад. И. М. Богдевича. — Минск, 2006. — 65 с.
9. Сизов, А. П. Влияние карбоната кальция на гумусообразование в условиях модельного опыта / А. П. Сизов // Вестн. МГУ. Сер. 17. — 1990. — № 3. — С. 21–25.
10. Величко, Л. Л. Влияние приемов окультуривания на содержание и качества гумуса дерново-подзолистой песчаной почвы / Л. Л. Величко // Исслед. окульт. почв и повыш. их плодород. — 1987. — С. 12–19.
11. Костюкевич, Л. И. Влияние известкования и удобрений на содержание и состав гумуса дерново-подзолистой почвы / Л. И. Костюкевич, Н. Н. Алексейчик // Почвоведение. — 1990. — № 2. — С. 37–45.
12. Чундерова, А. И. Активность полифенолоксидазы и пероксидазы в дерново-подзолистых почвах / А. И. Чундерова // Почвоведение. — 1970. — № 1. — С. 22–28.
13. Клебанович, Н. В. Изучение ферментативной активности дерново-подзолистых супесчаных почв под влиянием окультуривания / Н. В. Клебанович // Почвоведение и агрохимия. — 1982. — № 18. — С. 55–63.
14. Масько, А. А. О характере иммобилизации полифенолоксидазы почвой / А. А. Масько // Почвоведение. — 1992. — № 5. — С. 60–65.
15. Водяницкий, Ю. Н. Оксиды железа и их роль в плодородии почв / Ю. Н. Водяницкий. — М.: Наука, 1989. — 160 с.
16. Саакян, В. Г. Окислительно-восстановительные режимы автоморфных и гидроморфных почв нечерноземной зоны и их влияние на органическое вещество: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.00 / В. Г. Саакян. — М.: Изд. МГУ, 1985. — 24 с.

Поступила 17.12.2013

УДК 616.728.13–073.756.8

### ПОЯСНИЧНО-ПОДВЗДОШНЫЕ СВЯЗКИ: КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЕ МНОГОПЛОСКОСТНОЕ ПЕРЕФОРМАТИРОВАНИЕ И ТРЕХМЕРНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ (техническое описание)

А. В. Коропо, А. М. Юрковский

Жлобинская центральная районная больница  
Гомельский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** разработать технические условия проведения спиральной рентгеновской компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в комплексе с подвздошно-поясничной связкой.

**Материал исследования.** Оработка нового протокола рентгеновской компьютерной томографии производилась на фантомах, с последующей апробацией у 47 пациентов (средний возраст —  $56,1 \pm 8,7$  года) с синдромом боли в нижней части спины.

**Результаты.** Разработан новый протокол исследования, позволяющий визуализировать не только структурные элементы позвоночного столба, но и получать информацию о пространственных характеристиках и морфометрических параметрах подвздошно-поясничных связок.

**Заключение.** Применение многоплоскостных переформатирований и трехмерных реконструкций из данных, полученных при КТ-сканировании с использованием нового протокола исследования, позволяет получить наиболее полную информацию о состоянии подвздошно-поясничных связок.

**Ключевые слова:** подвздошно-поясничная связка, рентгеновская компьютерная томография, трехмерная реконструкция.

## THE ILIOLUMBAR LIGAMENT: COMPUTER TOMOGRAPHIC MULTIPLANAR REFORMATTING AND THREE-DIMENSIONAL COMPUTER RECONSTRUCTION (technical description)

A. V. Koropo, A. M. Yurkovsky

Zhlobin Central Regional Hospital  
Gomel State Medical University

**Purpose:** to create technical conditions for spiral X-ray computer tomography of the lumbosacral spine in conjunction with the iliopsoas ligament.

**Materials and methods.** The new protocol of computer tomography was tested on phantoms, followed by ap-  
probation in 47 patients (average age —  $56,1 \pm 8,7$ ) with the pain syndrome in the lower back.

**Results.** We developed a new research protocol that makes it possible to visualize not only the structural elements of the spine, but also to obtain information about the spatial characteristics and morphometric parameters of iliopsoas ligaments.

**Conclusion.** The application of multiplanar reformatting and three-dimensional reconstructions of the data obtained from CT scans by the new research protocol provides the most complete information about the state of iliopsoas ligaments.

**Key words:** iliolumbar ligament, computer tomography, three-dimensional reconstruction.

### Введение

Синдром боли в нижней части спины (СБНС) имеет мультифакториальную природу [1, 2] и в ряде случаев может быть обусловлен патологией связок пояснично-крестцовой области, в частности, подвздошно-поясничной связки (ППС) [3–6]. Повреждение этой структуры, по данным Т.Е.Р. Gocher, отмечается у 11,9 % пациентов с СБНС (или, как пишет автор, у пациентов с «back minor injury») [4]. Сложно судить о том, насколько приведенные цифры отражают реальное положение дел, однако иных данных в ресурсах PubMed не обнаружено. И скорее всего не обнаружено, потому что до сих пор не предложены надежные лучевые признаки поражения ППС (то есть признаки, взаимосвязь которых с болевым синдромом не вызывала бы сомнений) [7].

Среди широкого спектра технических средств и методик, используемых для диагностики патологии ППС, метод рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) занимает особое место, поскольку позволяет получать изображения практически всех типов тканей, представленных на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения [8, 9]. Однако на данный момент нет специального алгоритма визуализации, учитывающего как вариабельность строения и пространственного положения ППС, так и наличие сопутствующих диспластических и (или)

дистрофических изменений в связанных с ними (анатомически и (или) функционально) структурах [7].

### Цель исследования

Разработка технических условий проведения спиральной рентгеновской компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника в комплексе с подвздошно-поясничной связкой.

### Материалы и методы

Исследования проводились на 16-срезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе BrightSpeed™ Elite (GE Healthcare, GE Hangwei Medical Systems Co., Ltd.). Применялись 3 протокола: 2 спиральных и один пошаговый. Для обработки и просмотра изображений использовалась рабочая станция Advantage Workstation VolumeShare 5 (AW4.6, GE Healthcare, GE Medical Systems SCS). Были опробованы несколько протоколов исследования. Два из них (спиральный и пошаговый) были рекомендованными производителем, третий — адаптированной нами версией спирального протокола.

На первом этапе исследования проводились на фантомах. В дальнейшем апробация адаптированного протокола была проведена на 47 пациентах (средний возраст —  $56,1 \pm 8,7$  года). Критерием для включения пациентов в исследование было наличие СБНС. Все пациенты перед исследованием были обследованы неврологом (диагноз при поступлении: «Вертеброгенная, или иначе — дискогенная люмбоишиалгия»).

**Результаты и обсуждение**

На первом этапе отработка методики, то есть адаптированного протокола проводилась

на фантомах. Полученные в результате этого данные (технические параметры проведения исследования) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения технических параметров РКТ-исследования пояснично-крестцового отдела позвоночника (16-срезовый BrightSpeed™ Elite)\*

№ п/п	Наименование параметра	Адаптированный протокол
1.	Топограмма	2 (90° и 180°)
2.	Тип сканирования	Спиральный; полное вращение трубки (360°)
3.	Время ротации трубки на 360°, сек	1,0
4.	Количество рядов детектора	16
5.	Конфигурация детектора	16x0,625
6.	Эффективная толщина среза, мм: 1-я серия реконструкции 2-я серия реконструкции	1,25 0,625
7.	Интервал реконструкции, мм: 1-я серия реконструкции 2-я серия реконструкции	1,25 0,625
8.	Коллимация луча, мм	10,0
9.	Питч	0,938:1
10.	Длина сканирования за 1 ротацию (скорость стола), мм	9,37
11.	Напряжение на трубке, кВ	120
12.	Диапазон силы тока, мА	100–400
13.	Дополнительные опции регулировки силы тока: модуляция силы тока по z-оси (auto mA); модуляция силы тока по x- и y-осям (smart mA)	включена включена
14.	Ширина поля обзора дисплея (DFOV): 1-я серия реконструкции 2-я серия реконструкции	Узкая (по позвонкам) Широкая (по тазовым костям)

\*Данный протокол может быть модифицирован для компьютерных томографов других семейств, имеющих иной дизайн детекторов.

На втором этапе была произведена апробация адаптированного протокола у пациентов с СБНС. Ниже приведены этапы исследования.

**Укладка пациента.** Пациент размещался на столе в положении лежа на спине, при этом руки заводились за голову (вид подголовника — удлинитель стола). Ориентируясь по направляющим лучам, пациента размещали симметрично относительно изоцентра апертуры гентри. При необходимости для уменьшения поясничного лордоза подкладывали под согнутые колени специальный валик (чаще всего необходимость в этом возникала при выраженном болевом синдроме). Наклон гентри не производился.

**Выполнение топограмм (сканограмм).** При их выполнении использовали не только (как это зачастую бывает) боковую, но и дополнительную прямую проекцию, позволявшую правильно ориентировать центр поперечного среза тела относительно поля обзора дисплея и, как следствие, удерживать в поле зрения интересные объекты. При использовании указанной проекции наиболее предпочтительным оказался ход лучей сзади наперед (такой подход позволял снизить лучевую нагрузку).

**Установка технических параметров исследования.** Процедура заключалась в подборе параметров под индивидуальные особенности пациентов, исходя из предустановленных параметров в протоколах исследования. Ориентируясь по топограммам, устанавливали необходимую длину сканирования, а также ширину поля обзора дисплея (DFOV). В соответствии с топическими неврологическими данными исследовали два (реже три) проблемных позвоночно-двигательных сегмента. При этом захватывалась нижняя (относительно интересующего межпозвонкового диска) и верхняя часть тела нижележащего позвонка. Поле обзора дисплея сужали так, чтобы в нем, во-первых, определялись тела позвонков с поперечными отростками, а во-вторых, центр оказывался смещенным на передний отдел позвоночного канала.

Практикующие врачи часто ограничиваются аксиальными срезами, позволяющими оценивать изображения только позвонков и межпозвонковых дисков. Однако для максимально эффективного использования ресурса РКТ рекомендуется задавать в настройках исследования вторую серию реконструкции с

широким DFOV, иногда совпадающим с полем обзора сканирования, SFOV. Это позволяет выявлять, во-первых, изменения в паравerteбральных тканях, которые могут иметь отношение к СБНС, а во-вторых, сопутствующие изменения в других структурах. При этом не происходит увеличения лучевой нагрузки, так как вторая серия изображения формируется из «сырых» данных, охватывающих все тело целиком.

Основным фактором, влияющим на разрешающую способность, является конфигурация детектора. Поэтому для наилучшей визуализации мелких структур использовали минимально доступную ширину детектора (в нашем случае — 0,625 мм), так называемое воллометрическое сканирование. Такие исходные данные позволяют свести к минимуму частичный объемный эффект, имеют лучшее пространственное разрешение по оси z и, как следствие, лучшее качество вторичных реконструкций.

**Эффективная толщина среза** (толщина срезов, реконструируемая из первичных данных). Для исследования межпозвоночных дисков наиболее приемлемой считается толщина не менее 1–1,25 мм. Такая толщина среза позволяет адекватно оценивать изменения МПД и производить разного рода реконструкции. При этом сохраняется возможность использовать проекции максимальной интенсивности (MIP), позволявшей увеличивать толщину среза. Дополнительно к этому мы использовали вторую серию реконструкций с минимальной толщиной среза 0,625 мм (то есть доступной на нашем томографе), что позволяло оценивать анатомическую структуру ППС. Интервал реконструкции в двух сериях был равен толщине среза реконструкции. Другие параметры имели меньшее значение для реконструкций (их значения отображены в таблице 1).

На полученных аксиальных изображениях в расширенной версии реконструкции пояснично-подвздошная связка была представлена в виде двух тяжистых структур, разделенных полоской жировой ткани. Задняя часть ППС протя-

гивалась, конусообразно расширяясь от верхушки поперечного отростка  $L_V$  к краниальной части подвздошной бугристости и подвздошному гребню. Передняя часть ППС чаще всего брала начало от вентро-каудальной поверхности поперечного отростка  $L_V$  и прикреплялась к вентро-краниальной поверхности подвздошной бугристости. Полученная при сканировании картина в целом соответствовала таковой, описанной в литературных источниках ранее [9, 10].

По сравнению с аксиальными срезами, являющимися «золотым стандартом» практически для всех видов исследований, использование многоплоскостного переформатирования (MPR) обеспечивает лучшую визуализацию и, соответственно, лучшую оценку пространственно-анатомических взаимосвязей ППС с другими структурами. Среди инструментов MPR применительно к ППС наиболее информативными были реконструкции в косых (параллельно связкам) и кривых (Curved) плоскостях (совместно с инструментом Trace, позволяющим повторить уникальный ход связки). Также достаточно наглядными были перестроения в коронарной плоскости, зачастую совместно с применением MIP.

Для получения лучшего представления об индивидуальных особенностях расположения и прикрепления ППС к костным структурам использовалась техника объемного представления (VR, volume rendering). Суть ее состоит в наложении выделенных мягкотканых структур на трехмерное изображение костных структур.

Для визуализации пояснично-крестцового отдела позвоночника использовался стандартный инструмент — дисплей оттененных поверхностей (SSD, surface shaded display). Далее при обработке применялась сегментация каждой из частей ППС в отдельности. Затем полученные выделения переводились в объемное представление с кодированием отдельных изображений разным цветом. После слияния всех объемных изображений в одно трехмерное появлялась возможность представлять каждый составляющий компонент с различной степенью прозрачности (рисунок 1).



Рисунок 1 — Трехмерная реконструкция ППС (стрелками обозначены передние и задние порции ППС)

### Заключение

Использование дополнительных серий реконструкции с минимальными значениями тол-

щины срезов (так называемого воллометрического изображения) при исследовании пояснично-крестцового отдела позвоночника позволяет ра-

ционально использовать ресурсы рентгенокомпьютерной диагностики для диагностического поиска при СБНС без дополнительных затрат и без увеличения лучевой нагрузки на пациента.

Использование многоплоскостных переформатирований, равно как и других возможностей трехмерных изображений, позволяет получать наглядное представление не только о пространственных характеристиках ППС и морфометрических параметрах, но и об изменениях в зонах энтезов [9]. Кроме того, эта технология позволяет параллельно оценивать связанные анатомически и (или) функционально с ППС структурные элементы позвоночного столба, патологические изменения которых могут создавать предпосылки для функциональной перегрузки ППС: к примеру, это могут быть дистрофические изменения межпозвонковых дисков, изменения дугоотростчатых суставов, межсуставного отдела дуг позвонков, и т. п. [5, 6, 10].

#### 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. Letter to the Editor concerning «A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction» (M. Panjabi) / R. Schleip [et al.] // *Eur. Spine J.* — 2007. — Vol. 16, № 10. — P. 1733–1735.
3. *Мионов, С. П.* Поясничные боли у спортсменов и артистов балета: патология пояснично-подвздошной связки / С. П. Мионов, Г. М. Бурмакова, А. И. Крупаткин // *Вестник травматол. ортопед.* — 2001. — № 4. — С. 14–21.
4. *Gopher, T. E. P.* Minor back injuries / T. E. P. Gopher / *Cal. West. Med.* — 1934. — Vol. 40, № 4. — P. 234–238.
5. *Sims, J. A.* The role of the iliolumbar ligament in low back pain / J. A. Sims, S. J. Moorman // *Medical Hypotheses.* — 1996. — Vol. 46, № 6. — P. 511–515.
6. *Ammer, K.* Schmerzhaftes iliolumbalband: physiologische grundlagen painful iliolumbar ligament: physiological foundations / K. Ammer // *Manuelle Medizin.* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 141–144.
7. *Юрковский, А. М.* Экспертиза подвздошно-поясничной связки при синдроме боли в нижней части спины / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2011. — № 3. — С. 106–110.
8. Description of the iliolumbar ligament for computer-assisted reconstruction / N. Hammer [et al.] // *Annals of Anatomy.* — 2010. — Vol. 192. — P. 162–167.
9. Юрковский, А. М. Диагностическое значение морфометрических параметров подвздошно-поясничных связок и изменений костной ткани в зонах энтезов, по данным КТ у пациентов с синдромом боли в нижней части спины / А. М. Юрковский, А. В. Коропо // *Журнал ГрГМУ.* — 2012. — № 4. — С. 54–57.
10. Юрковский, А. М. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 4. — С. 84–89.

Поступила 27.01.2014

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

*Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:*

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 21 пункт (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

#### **Уважаемые коллеги!**

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.

