



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 4 (46) 2015
(октябрь – декабрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызиков Анатолий Николаевич

Заместитель

главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

Ответственный секретарь:

Воропаев Евгений Викторович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

главного редактора —

+375 232 75-60-82

заместителя главного редактора —

+375 232 75-44-72

ответственный секретарь —

+375 232 75-51-91

E-mail: journal@gsmu.by

Секретариат: В. П. Щербина

Редактор: Т. А. Соколова

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

О. Л. Палковский, Л. А. Алексеева, И. С. Шиманов
Проблемы терапии нозокомиальной энтерококковой инфекции..... 4

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев, А. В. Скачков, Н. Ю. Затора
Биологическая роль митохондрий в старении организма 8

Н. Ф. Бакалец, Л. С. Ковальчук, П. Н. Ковальчук
Влияние гендерных факторов на некоторые аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний.....13

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В. Н. Беляковский, Е. В. Воропаев, А. Н. Волченко, С. В. Стасенкова
Эпидемиологические особенности генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Республике Беларусь и Гомельской области (1995–2014 гг.)20

А. В. Воропаева
Роль полиморфизма T251A гена IL-8 в патогенезе заболеваний желудка29

Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина
Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у здоровых добровольцев Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь.....32

Т. Т. Штабинская, М. Боднар, С. А. Ляликов, В. А. Басинский, А. Маршалк
Оценка прогностической значимости уровня экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 в раке толстой кишки36

В. Н. Кипень, С. Б. Мельнов, Р. М. Смолякова
Вклад полиморфных вариантов p.P72R (TP53) и p.V353A (HMMR) в генез спорадических случаев рака молочной железы40

А. А. Кабанова, В. И. Козловский
Показатели микроциркуляции у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области46

Е. П. Науменко
Возможности спекл-трекинг эхокардиографии в оценке распространенности ишемического поражения миокарда вследствие коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса и сахарным диабетом 2 типа49

Т. И. Евдочкова, И. Г. Савастеева, В. Н. Лесюкова, В. Д. Селькина, Е. Н. Сницаренко, М. Г. Русаленко
Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности..... 55

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. Н. Лызилов, С. А. Гуреев, Д. Р. Петренёв, Д. Н. Зиновкин, А. М. Устемчук
Применение в эксперименте аутологичного децеллюляризованного фасциального лоскута при реконструктивных операциях на артериях 60

Е. В. Марцинкевич, С. Б. Кондрашова, В. А. Седакова, Т. М. Лукашенко
Функциональное состояние толстого кишечника крыс при введении в рацион питания цитрусового пектина..... 65

Д. В. Тапальский, Ф. Д. Тапальский
Антибактериальная активность официальных лекарственных растений в отношении экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий 69

С. П. Рубникович, И. С. Хомич, Т. Э. Владимирская
Экспериментальное обоснование применения метода дентальной имплантации с использованием низкоинтенсивного импульсного ультразвука у пациентов с частичной вторичной адентией..... 75

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

О. З. Децик, З. Н. Мытник, Д. Б. Соломчак
Социально-экономические детерминанты заболеваемости и рецидивирования мочекаменной болезни 80

О. В. Шилова, Р. В. Левковский
Качество жизни пациентов с шизофренией, проживающих в психоневрологическом доме-интернате 85

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо, Л. А. Хмылко, И. Ф. Зимелихина
Муковисцидоз у детей 89

Д. В. Осипенко, А. Л. Боровик, О. В. Крук
Случай длительной сердечно-легочной реанимации у пациента с острым коронарным синдромом 97

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Хасан Весам Анвар Али
Методика газодинамического расчета азотного криохирургического аппарата101

Н.М. Ермолицкий
Молекулярная визуализация в лучевой диагностике105

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- O. L. Palkovsky, L. A. Alexeyeva, I. S. Shimanov*
The problems of therapy of nosocomial enterococcal infection 4
- N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev, A. V. Skachkov, N. Y. Zatora*
The biological role of mitochondria in body aging 8
- N. F. Bakalets, L. S. Kovalchuk, P. N. Kovalchuk*
The effect of gender factors on certain aspects of the treatment for vascular diseases 13

CLINICAL MEDICINE

- V. N. Belyakovskiy, E. V. Voropayev, A. N. Volchenko, S. V. Stasenkova*
The epidemiological features of genital human papillomavirus infection and cervical cancer in the Republic of Belarus and Gomel region (1995–2014) 20
- A. V. Voropayeva*
The role of IL-8 (T251A) gene polymorphism in the pathogenesis of gastric diseases 29
- T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova, O. Yu. Baranov, E. V. Voropayev, O. V. Osipkina*
The comparative analysis of phenotyping and genotyping of N-acetylation polymorphism in healthy volunteers from the South-East Caucasian population in the Republic of Belarus 32
- T. T. Shtabinskaya, M. Bodnar, S. A. Lyalikov, V. A. Basinskiy, A. Marshalek*
The assessment of the prognostic significance of the level of matrix metalloproteinase-2 expression in colon cancer 36
- V. N. Kipen, S. B. Melnov, R. M. Smolyakova*
The contribution of polymorphic variants p.P72R (TP53) and p.V353A (HMMR) in the genesis of sporadic breast cancer 40
- A. A. Kabanova, V. I. Kozlovskiy*
The microcirculation parameters in patients with odontogenic inflammatory diseases of maxillofacial area 46
- E. P. Naumenko*
The potential of spekle tracking echocardiography in the evaluation of the prevalence of ischemic heart disease associated with coronary atherosclerosis in patients with stable angina pectoris of II–III functional class and diabetes mellitus type 2 49
- T. I. Evdochkova, I. G. Savasteyeva, V. N. Lesyukova, V. D. Selkina, E. N. Snitsarenko, M. G. Rusalenko*
Metabolic syndrome: the role of abdominal obesity in the pathogenesis of insulin resistance 55

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- A. N. Lyzikov, S. A. Gureyev, D. N. Zinovkin, D. R. Petrenyov, A. M. Ustemchuk*
The experimental application of autologous decellularized fascia flap in reconstructive surgery on arteries 60
- E. V. Martsynkevich, S. B. Kondrasheva, V. A. Sedakova, T. M. Lukashenko*
The effect of citrus pectin on the functional status of rats' colon 65
- D. V. Tapalski, F. D. Tapalski*
The antibacterial activity of officinal herbs in regard to extensively antibiotic-resistant gram-negative rods 69
- S. P. Rubnikovich, I. S. Khomich, T. E. Vladimirskaia*
The experimental substantiation of the method of dental implantation using low-intensity pulsed ultrasound in patients with partial secondary adentia 75

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- O. Z. Detsyk, Z. M. Mytnyk, D. B. Solomchak*
The social and economic determinants of morbidity and recurrence of urolithiasis 80
- O. V. Shylova, R. V. Levkovskiy*
The quality of life in schizophrenia patients living in an asylum 85

CLINICAL CASE

- S. S. Ivkina, L. V. Krivitskaya, T. A. Latoho, L. A. Hmylko, I. F. Zimelihina*
Mucoviscidosis in children 89
- D. V. Osipenko, A. L. Borovik, O. V. Kruke*
A case of prolonged cardiopulmonary resuscitation in a patient with acute coronary syndrome 97

NEW TECHNOLOGIES

- Vesam Anwar Ali Hasan*
The method of gas-dynamic calculation of nitrogen cryosurgical apparatus 101
- N. M. Ermolitsky*
Molecular visualization in diagnostic radiology 105

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.24-002-002-08

**ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ЭНТЕРОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
(обзор литературы)***О. Л. Палковский, Л. А. Алексеева, И. С. Шиманов***Гомельский государственный медицинский университет**

Микроорганизмы *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* являются значимыми возбудителями госпитальных инфекций, в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Проблема лечения таких инфекций заключается в выраженной антибиотикорезистентности возбудителей. В представленной статье рассматриваются проблемы эпидемиологии и рациональной антимикробной терапии энтерококковой инфекции.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, нозокомиальная инфекция, антибиотикорезистентность, рациональная антибактериальная терапия.

**THE PROBLEMS OF THERAPY OF NOSOCOMIAL ENTEROCOCCAL INFECTION
(literature review)***O. L. Palkovsky, L. A. Alexeyeva, I. S. Shimanov***Gomel State Medical University**

The microorganisms *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* are a common cause of nosocomial infections, particularly in intensive care units. The problem of treatment for such infections lies in antimicrobial resistance. The present article deals with the problems of epidemiology and rational antimicrobial therapy of enterococcal infections.

Key words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, rational antibiotic therapy.

Конец XX и начало нынешнего века ознаменовались устойчивой тенденцией к преобладанию грамположительных микроорганизмов в нозологической структуре как внутри-, так и внебольничных инфекций. Так, с конца 90-х гг. прошлого столетия в спектре госпитальной флоры отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) на первое место стали выходить грамположительные аэробные и анаэробные полирезистентные кокки: метициллинрезистентные стафилококки — *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), пенициллинрезистентные стрептококки (PRS) и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) [8, 9]. Частота выделения метициллинрезистентных золотистых стафилококков — *S. aureus* (MRSA) и коагулазонегативных — MRCNS (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes* и других) колеблется в настоящее время от 6–10 до 50 % в зависимости от особенностей стационара, тактики выбора и частоты использования антибиотиков. MRSA — частые возбудители более тяжелых форм госпитальной инфекции (ангиогенный сепсис, эндокардит после протезирования клапанов, генерализованная раневая инфекция и другие), особенно в отделениях реанимации и интенсивной тера-

пии, кардиохирургии. Энтерококки — вторая группа микроорганизмов, частота выделения которых в качестве возбудителей тяжелых инфекций в стационаре (уросепсис, ангиогенный сепсис, эндокардит и другие) тоже резко возросла [11]. Это связано с природной устойчивостью энтерококков к большинству групп антибиотиков, прежде всего, к цефалоспорином, селективное влияние которых на нормальную микрофлору в процессе интенсивной антибиотикотерапии привело к распространению и превращению *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в «виновников» тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний. На этом фоне существенна роль гликопептидов как практически единственной группы антибиотиков, стойко сохраняющих высокую активность в отношении полирезистентных штаммов стафилококков и энтерококков и клиническую эффективность при инфекциях, вызываемых этими микроорганизмами.

По данным проведенных исследований, в Республике Беларусь в г. Минске в отделениях ОРИТ частота выделения энтерококков у больных с нозокомиальной инфекцией составила 2,2 % в 2005 г, 6,9 % — в 2006 г., 6,92 % — в 2007 г. и 7,6 % — в 2008 г. По данным исследований, в Гомельской областной клинической

больнице в 2013 г. частота выделения энтерококков при госпитальных инфекциях составляла от 7 % (детская хирургия) до 14,8 % (ОРИТ) и 18 % (урологическое отделение).

В США описаны три случая выделения ванкомицин-устойчивых *S. aureus* (VRSA) [6, 16]. В первом случае подтверждена конъюгативная передача *in vivo* *vanA* гена резистентности от *E. faecalis* метициллин-резистентному стафилококку [2, 6, 11]. Эти случаи указывают на возрастающую угрозу здоровью пациентов. За два последних десятилетия *E. faecium* с множественной лекарственной устойчивостью был выделен в организациях здравоохранения на пяти континентах.

Энтерококки как причина оппортунистической инфекции

Грамположительные энтерококки являются составной частью нормальной микрофлоры кишечника человека и животных. Однако при попадании в раны и стерильные полости организма они могут вызывать раневые инфекции, уретриты, перитониты, внутриполостные абсцессы, а также бактериемии (сепсис) и эндокардиты [2].

Наиболее типичной для энтерококков является инфекция мочевыводящих путей, особенно часто катетер-ассоциированная. При лабораторной диагностике следует быть осторожным при интерпретации бактериологического анализа средней порции мочи, полученной без катетера, так как возможна контаминация. Обнаружение энтерококков в крови или суставной жидкости всегда имеет клиническое значение. В США энтерококки являются третьей по частоте причиной бактериемий [2]. Характерной клинической картиной у пожилых пациентов с иммуносупрессией является энтерококковый эндокардит, который почти никогда не бывает острым или подострым, скорее напоминает *Endocarditis lenta* с более частым поражением митрального клапана [3, 11].

Проникновение энтерококков в кровь из кишечника или урогенитального тракта может способствовать возникновению очагов инфекций, не связанных с инвазивными процедурами (менингиты, плевриты, инфекции мягких тканей). Однако энтерококки никогда не вызывали пневмонию. Поэтому нахождение этих микроорганизмов в эндотрахеальном секрете следует рассматривать как артефакт, не имеющих клинического значения [3, 11].

Особенно опасны инфекции мочевыводящих путей, вызванные энтерококками, для больных с пересаженной почкой. У *E. faecalis* описан цитотоксин, вызывающий лизис эритроцитов, нейтрофилов. Штаммы, продуцирующие цитотоксин, проявляют высокую резистентность к химиотерапевтическим препаратам [10]. Обнаружено также, что *E. faecalis* обладает высокой протеолитической активностью в отношении

ряда белков — гидролизует желатин, казеин, коллаген, гемоглобин и другие белки. Бактерии способны длительно персистировать в мочеполовой системе [12].

Будучи типичными оппортунистами, не обладающими по сравнению, например, с коагулазоположительными стафилококками (*S. aureus*) повышенной вирулентностью, но постоянно присутствующими в кишечной микрофлоре, энтерококки приобрели особенное значение в эпоху расцвета антибиотикотерапии. Селективными по отношению к энтерококкам считаются прежде всего современные пероральные цефалоспорины и фторхинолоны [1, 2, 10, 11]. Гликопептиды (в том числе ванкомицин), принадлежащие к числу резервных антибиотиков для метициллин-резистентного стафилококка, в свою очередь, оказывают селективное давление, способствующее отбору ванкомицин-резистентных энтерококков [2, 4, 10, 11].

Механизмы резистентности

Энтерококки, особенно *E. faecium*, обладают широким спектром природной (конститутивной; в зарубежной литературе распространен термин «intrinsic») резистентности. Кроме того, они легко приобретают устойчивость ко многим другим антибиотикам [2, 11]. Конститутивно энтерококки резистентны к бета-лактамам антибиотикам из-за наличия пенициллин-связывающего белка (PBP). Имеют врожденную резистентность к незащищенным (в низких дозировках) и защищенным пенициллинам, цефалоспорином, налидиксовой кислоте, азтреонаму, макролидам и к низким дозировкам клиндамицина и аминогликозидов. Энтерококки используют уже синтезированную фолиевую кислоту, позволяющую им обойти нарушение синтеза фолатов, в результате имеется резистентность к триметоприму-сульфаметоксазолу [2, 14].

Также у энтерококков имеется приобретенная устойчивость к пенициллинам, хлорамфениколу, тетрациклину, рифампину, фторхинолонам, аминогликозидам (высокие дозировки) и ванкомицину [2, 7].

Enterococcus faecalis часто чувствителен к ампициллину, пиперациллину и карбапенемам. Особенность действия аминогликозидов — неэффективность монотерапии в связи с наличием природной резистентности (для низких концентраций) [4]. Но в случае подтверждения *in vitro* чувствительности к высоким дозам гентамицина или стрептомицина или к пенициллинам стандартным выбором для лечения инфекций, вызванных *E. faecalis*, включая эндокардиты, является ампициллин с гентамицином, которые в комбинации обнаруживают синергический эффект.

Enterococcus faecium ко всем вышеперечисленным антибиотикам резистентен. Обычно эффективны гликопептиды, линезолид, хи-

нупристин/дальфопристин и тигециклин [2, 12]. Природно устойчивы к ванкомицину два довольно редких вида энтерококков: *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*. *E. faecium* в последнее время все чаще приобретает устойчивость к тейкопланину и ванкомицину [2, 11]. Описаны единичные штаммы, резистентные к резервным антибиотикам — линезолиду и тигециклину [2, 12].

Несмотря на то, что устойчивость к хинолонам не является конститутивной [2], действие этой группы антибиотиков настолько непостоянно, что они не рассматриваются как препараты выбора для энтерококков и не включены в таблицы EUCAST-breakpoints (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [5]. Триметоприм как монопрепарат или в комбинации с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол) может быть рекомендован только для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей. При этом, если при тестировании *in vitro* энтерококк не проявляет себя резистентным, в антибиотикограмме он должен быть обозначен как умеренно чувствительный [4, 5].

Приобретение энтерококками устойчивости к ванкомицину серьезно повлияло на лечение и инфекционный контроль этих микроорганизмов. Зачастую ванкомицин-резистентные энтерококки (ВРЭ) устойчивы ко всем антибиотикам, эффективным в отношении остальных энтерококков, что оставляет мало вариантов терапии. Использование новых антибиотиков (хинупристин-дальфопристин, линезолид, даптомицин, тигециклин), активных в отношении ВРЭ, улучшило ситуацию, но уже были описаны случаи резистентности и к этим препаратам. Мутация (G2576U) в домене V молекулы 23S рНК ответственна за резистентность к линезолиду [2, 9], в то время как устойчивость к хинупристину-дальфопристину может быть обусловлена несколькими механизмами: модификацией ферментов, активным выведением и модификацией мишени действия препарата. Также задокументированы случаи устойчивости *E. faecalis* и *faecium* к даптомицину, новейшему циклическому липопептидному антибиотику [2, 6].

Различают шесть фенотипов резистентности энтерококков к ванкомицину: Van A, Van B, Van C, Van D, Van E и Van G [1, 2]. Фенотипы Van A и Van B были впервые описаны в 1988 г., имеют наибольшее клиническое значение и передаются 1–2 приобретенными оптеронами (VANA и VANB оптероны) из 7 генов и 2 участков. Чаще всего встречается тип Van A, который часто передается плазмидой и характеризуется высокой резистентностью не только к ванкомицину (минимальная подавляющая концентрация (МПК) = 8–1000 мг/л), но и к тейкопланину (МПК = 4–512 мг/л). Эн-

терококки с индуцибельным Van B фенотипом резистентны к ванкомицину (МПК = 4–512 мг/л), но чувствительны к тейкопланину (МПК = 0,5–1 мг/л). Фенотип Van C кодируется хромосомными VANC1 и VANC2 генами двух редких видов энтерококков *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*, характеризуется довольно низким уровнем ванкомицин-резистентности (МПК = 2–32 мг/л) и обладает типично конститутивным свойством, не способен к индукции или передаче [2]. Остальные 3 фенотипа ванкомицин-резистентности (Van D, Van E и Van G) встречаются очень редко, описаны недостаточно, кодируются хромосомными генами и чаще всего чувствительны к тейкопланину [1, 2, 11].

Распространенность ванкомицин-резистентных штаммов энтерококка (VRE, ВРЭ)

Удельный вес ВРЭ является, наряду с MRSA, индикатором глобального распространения мульти-резистентных возбудителей нозокомиальных инфекций.

В США ВРЭ впервые был замечен в Нью-Йорке; впоследствии он быстро распространился по стране. По данным National nosocomial infections surveillance system (NNIS), удельный вес ВРЭ увеличился с 0,3 до 7,9 % в период 1989–1993 гг. с 34-кратным ростом в отделениях интенсивной терапии. В 2003 г. удельный вес энтерококков, резистентных к ванкомицину, стал более 28 % — 12 % увеличение по сравнению с 1998–2002 гг. [5]. Данные NNIS указывают, что пул ВРЭ в отделениях интенсивной терапии, у стационарных и амбулаторных пациентов составлял 13,9, 12 и 4,6 % соответственно за период с 1998 г. до июня 2004 г. Первоначально ВРЭ был изолирован, главным образом, в крупных клинических больницах, но последующие отчеты указывают на значительное присутствие ВРЭ в общественных больницах и учреждениях длительного ухода, где единственный клон может быстро распространяться. ВРЭ изолируется практически исключительно у госпитализированных (или недавно госпитализированных) лиц [6].

Напротив, в Европе, вероятно, существует большой общественный резервуар ВРЭ без такого быстрого увеличения уровней госпитальной заболеваемости, как в США. В Европе ВРЭ VanA тип был обнаружен у сельскохозяйственных животных, тушах птиц, прочих видах мяса и образцах воды из водоочистных сооружений. В 1994 г. в Германии был проведен скрининг на ВРЭ 100 здоровых людей, 12 из них оказались бактерионосителями [2]. Причиной эпидемиологической ситуации ВРЭ в Европе считается использование авопарцина, гликопептидного антибиотика, в качестве стимулятора роста сельскохозяйственных животных. До запрета в 1997 г. на использование

авопарцина, он применялся в ряде стран и способствовал отбору резистентных штаммов. Эта теория подтверждается исследованием датских ученых, которые обнаружили ВРЭ тип VanA в образцах испражнений животных на фермах, где использовался авопарцин, и отсутствие бактерии в образцах с ферм, где препарат не использовался. В регионе Саксония-Анхальт в Германии удельный вес ВРЭ у бактерионоси-

телей уменьшился с 12 до 3 % [2]. Несколько вспышек носительства ВРЭ и инфицирования были замечены в больницах Европы и сопровождалась повышенной летальностью [4, 7, 8].

Исследование корейских врачей указывает на неожиданно высокие уровни резистентности в изолятах ВРЭ к даптомицину, линезолиду и тигециклину, несмотря на редкое использование этих препаратов в Корее [9].

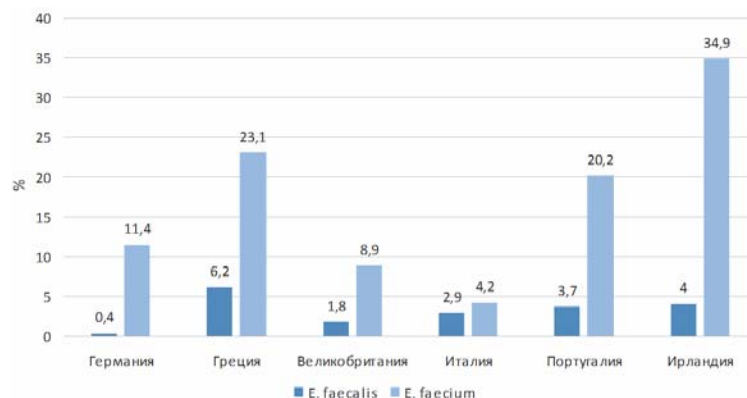


Рисунок 1 — Удельный вес ванкомицин-резистентных энтерококков, выделенных из культур крови в странах Европы в 2011 г.

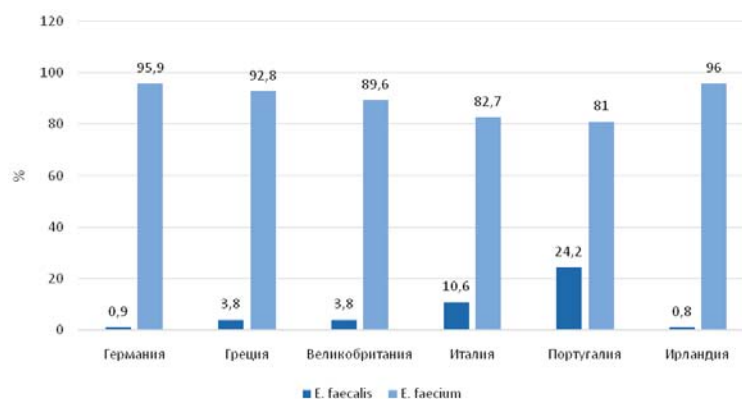


Рисунок 2 — Удельный вес аминопенициллин-резистентных энтерококков, выделенных из культур крови в странах Европы в 2011 г.

Смертность/летальность

В целом патогенность энтерококков ниже, чем, например, *S. aureus*. Однако энтерококковая инфекция зачастую случается у ослабленных пациентов и как часть полимикробных инфекций. Эти факторы затрудняют оценку независимого вклада энтерококковой инфекции в уровни летальности и смертности.

Бактеремия, вызванная ванкомицин-резистентными микроорганизмами, в среднем удлинняет продолжительность госпитализации на 2 недели, и исследования указывают на увеличение смертности до 37 % при подобных инфекциях [12]. Уровни смертности могут превышать 50 % у пациентов в критических состояниях, онкологических больных и больных после трансплантации органов. Бактеремия, вы-

званная ванкомицин-резистентными штаммами энтерококков, сопровождается более высокими уровнями смертности по сравнению с вызванной чувствительными к ванкомицину штаммами [10]. Несмотря на наличие в клинической практике активных антибактериальных препаратов в отношении ВРЭ, применение их у пациентов с бактеремией, вызванной ВРЭ, существенно улучшало клинические исходы [9].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene / S. Chang [et al] // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 348(14). — P. 1342–1347.
2. The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance / M. S. Gilmore [et al.]. — Washington, D. C.: ASM Press, 2002. — P. 52.
3. Risk factors and outcomes associated with non-*Enterococcus faecalis*, non-*Enterococcus faecium* enterococcal bacteremia /

M. A. de Perio [et al.] // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2006. — № 27(1). — P. 28–33.

4. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. / L. M. Deshpande [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — № 58(2). — P. 163–170.

5. Daptomycin-resistant Enterococcus faecium in a patient with acute myeloid leukemia / J. K. Long [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 2005. — № 80(9). — P. 1215–1216.

6. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений / И. Н. Габриэлян [и др.] // Журн. микробиол. — 2007. — № 4. — С. 50–53.

7. Molecular typing of selected Enterococcus faecalis isolates: pilot study using multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis / S. R. Nallapareddy [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2002. — P. 868–876.

8. Сидоренко, С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С. В. Си-

доренко // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — № 5 (2). — С. 3–15.

9. Билимова, С. И. Характеристика факторов персистенции энтерококков / С. И. Билимова // Журн. микробиол. — 2000. — № 4. — С. 104–105.

10. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci / V. Sakka [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — № 14(1). — С. 14–21.

11. Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). / Lee do K. [et al.] // J. Biochem. Mol. Biol. — 2007. — № 40(6). — P. 881–887.

12. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis / C. A. DiazGranados [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2005. — № 41(3). — P. 327–333.

Поступила 12.05.2015

УДК 576.311.347:57.017.67

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИЙ В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Н. Е. Фомченко¹, Е. В. Воронаев¹, А. В. Скачков², Н. Ю. Затора¹

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны

Продолжительность жизни является комплексным признаком, и выявление генетических механизмов ее формирования — одна из фундаментальных проблем биологии развития, эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. В задачу биологии старения входит выяснение механизмов старения организма, которые многообразны и подразумевают механический износ организма, генетические особенности структуры и функционирования ДНК ядра и цитоплазматических органелл — митохондрий.

В настоящее время митохондриальная генетика — самостоятельное научное направление. Открытие ведущей роли митохондрий в чувствительности к лекарствам, их ключевой роли в старении, апоптозе и нейродегенеративных расстройствах привело к созданию митохондриальной медицины, в рамках которой изучаются болезни, связанные с нарушением функции митохондрий.

Ключевые слова: митохондрии, окислительное фосфорилирование, митохондриальная генетика, митохондриальная медицина, митохондриальные болезни, митохондриальная теория старения, старение.

THE BIOLOGICAL ROLE OF MITOCHONDRIA IN BODY AGING

N. E. Fomchenko¹, E. V. Voropayev¹, A. V. Skachkov²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Great Patriotic War Veterans Hospital

Life expectancy is a complex factor, and identification of genetic mechanisms of its formation is one of the fundamental problems in developmental biology, evolutionary genetics, and molecular gerontology. The task of the biology of aging includes elucidation of the aging mechanisms, which are diverse and involve mechanical deterioration of organism, elucidation of the genetic features of the structure and functioning of the DNA nucleus and cytoplasmic organelles — mitochondria.

Currently mitochondrial genetics is an independent scientific discipline. The discovery of the leading role of mitochondria in sensitivity to drugs, their key role in aging and neurodegenerative disorders of apoptosis led to the creation of mitochondrial medicine, which studies diseases associated with mitochondrial dysfunction.

Key words: mitochondria, oxidative phosphorylation, mitochondrial disease, mitochondrial theory of aging, aging.

Введение

Впервые митохондрию обнаружил Р. Л. Кликкер в 1850 г. в мышцах насекомых и назвал ее «саркосомой». В дальнейшем Р. Альтман (1890–1894 гг.), открывший митохондрию, назвал ее «биопластом», а в 1897 г. К. Бенда дал название органониду — «митохондрия» (от греческого *μίτος* — нить и *χόνδρος* — крупинка). Окон-

чательная идентификация органеллы была завершена в конце XIX века. Новые исследования в этой области были предприняты в 1950 г., а причастность митохондрий к заболеваниям выявлена только в 1988 г. [1].

Митохондрии — клеточные органеллы, которые присутствуют во всех эукариотических организмах, основной задачей которых

является образование молекул АТФ (энергия используется в клетке для поддержания ее жизнедеятельности и обеспечения специальных клеточных функций) в биохимических циклах клеточного дыхания. Основными происходящими в митохондриях процессами являются цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, карнитиновый цикл, транспорт электронов в дыхательной цепи (с помощью I–IV ферментных комплексов) и окислительное фосфорилирование (V ферментный комплекс). Митохондрии также выполняют важную роль во внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов [2–5].

Цель исследования

Изучить литературные данные о биологической роли митохондрий в старении организма.

Обсуждение

Митохондриальная ДНК (мтДНК) была открыта М. Насс и С. Насс в 1963 г. в Стокгольмском университете при помощи электронной микроскопии и независимо учеными Э. Харлсбруннер, Х. Туппи и Г. Шацем при биохимическом анализе фракций митохондрий дрожжей в Венском университете в 1964 г.

В настоящее время геном митохондрии изучается в рамках митохондриальной генетики, которая отличается от менделеевской следующими аспектами: материнским наследованием, гетероплазмией (одновременным существованием в клетке нормального (дикого) и мутантного типов мтДНК), митотической сегрегацией (оба типа мтДНК в процессе деления клетки могут распределяться случайным образом между дочерними клетками), что определяет выраженный фенотипический полиморфизм и мультисистемность поражения при заболеваниях [12].

Митохондриальная ДНК включает: 16569 пар оснований, кодирует 37 белков, 2 гена р-РНК, 22 гена т-РНК, 13 генов-белков, участвующих в дыхании, репликации мтДНК, транскрипции, трансляции. Генетическая система митохондрий характеризуется кодом, отличающимся от универсального, редактированием РНК после ее синтеза [13].

Особенностями мтДНК являются: отсутствие некодирующих областей — интронов; некоторыми отличиями генетического кода по сравнению с ядерной ДНК; более простой организацией и отсутствием связи с белками-гистонами (восприимчивость к повреждениям); несовершенством системы репарации. Два последних фактора лежат в основе того, что частота мутаций в мтДНК выше, чем в ядерной ДНК. В большинстве случаев варибельность мтДНК обусловлена точечными заменами оснований: транзигациями, трансверсиями, делециями, инсерциями.

Известно, что синтез мтДНК находится под контролем ядерных генов. Мутации в этих генах могут привести к изменению количества копий мтДНК и возникновению феномена деплеции (истощения) митохондрий. Ядерные мутации также могут приводить к нарушению функции митохондрий (нарушению окислительного фосфорилирования) вследствие того, что мтДНК кодирует только 13 полипептидных субъединиц дыхательной цепи. Ядерный геном кодирует остальные белки — переносчики электронов, митохондриальные транслоказы, компоненты транспорта белков в митохондрии, факторы, необходимые для трансляции, транскрипции и репликации мтДНК [13].

Различают следующие дефекты митохондрий, кодируемые генами ядра: мутации структурных белков и тРНКаз, нарушающие функционирование дыхательной цепи; мутации, нарушающие интергеномное взаимодействие между ядром и митохондриями, что, в свою очередь, вызывает вторичные изменения мтДНК.

Количество митохондрий в клетках сильно варьирует: от 1–2 тыс. в клетках печени до 200 тыс. в зрелых яйцеклетках [14]. Одна митохондрия обычно содержит несколько копий мтДНК — в среднем около 5, поэтому популяция молекул мтДНК в любой клетке и ткани является весьма значительной. Каждая молекула мтДНК реплицируется самостоятельно, и при делении клетки различные молекулы мтДНК вместе с митохондриями в случайном порядке переходят в цитоплазму дочерних клеток. Таким образом, в нормальных условиях все митохондрии в клетке содержат одинаковую копию мтДНК — гомоплазмия. Однако в митохондриальном геноме могут происходить мутации и вследствие параллельного существования мутантной и нормальной мтДНК в различных соотношениях в клетке возникает гетероплазмия. Набор митохондрий в зиготе и, следовательно, во всех клетках организма имеет исключительно материнское происхождение — из цитоплазмы яйцеклетки, поэтому мтДНК всегда наследуется по материнской линии.

Митохондриальная нестабильность и высокий уровень мутагенеза мтДНК также связаны с протекающим в митохондрии окислительным фосфорилированием, в результате которого вырабатывается АТФ. Окислительное фосфорилирование — многоступенчатая окислительно-восстановительная реакция, в которой участвуют несколько ферментов (называемых электронно-транспортной цепью, или митохондриальными комплексами I–IV), находящихся на внутренней мембране митохондрии. Известно, что в ходе окислительного фосфорилирования не все электроны достигают конечной цели — кислорода. Часть электронов

вырывается за пределы ферментов дыхательной цепи, образуя активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид, пероксид водорода, гидроксильный радикал. Эти крайне реакционные молекулы начинают взаимодействовать со всем, что попадает на пути, вызывая окислительные повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот, окислительно-восстановительных ферментов, повреждают мембраны клеток, снижают продукцию АТФ. Воздействие АФК на мтДНК вызывает накопление мутаций, снижение скорости окислительного фосфорилирования и еще большее накопление АФК. В итоге нарушается функционирование клетки и она погибает [14].

Именно окислительное повреждение митохондрий считается одним из основных факторов старения и сопровождающих его болезней: рак, сердечно-сосудистые заболевания, болезни иммунной системы, дисфункции ЦНС, катаракта.

Митохондрии участвуют не только в функционировании клеток эукариот в нормальных условиях, но и в различных патологических процессах.

Известно, что среди различных факторов риска заболеваний важную роль играет генетическая предрасположенность, при этом определенную роль в развитии патологий могут играть изменения как в ядерном, так и в митохондриальном геноме человека [15].

Мутации в мтДНК происходят чаще, чем в ядерной, и дефектные митохондрии с мутировавшей мтДНК накапливаются и губительно действуют на клетку. Это означает, что митохондриальные болезни достаточно часто проявляются из-за спонтанных вновь возникающих мутаций. Иногда темп мутирования увеличивается из-за мутаций в ядерных генах: мутации генов системы окислительного фосфорилирования и аппарата белкового синтеза в митохондриях, мутации генов системы импорта/экспорта в митохондрии, их движения, слияния/деления, транскрипции и репликации мтДНК, а также мутации генов различных ферментативных циклов. Подобные нарушения специализированных клеток различных тканей и органов человека приводят к различным патологическим состояниям.

В настоящее время активно развивается митохондриальная медицина, которая занимается поиском путей лечения больных митохондриальными заболеваниями. Сегодня установлено, что такие болезни поражают одного человека на 10 тыс. жителей планеты [14].

Мутации мтДНК лежат в основе особого класса заболеваний — митохондриальных цитопатий. Понятие «митохондриальные болезни» сформировалось в медицине в конце XX в. [16–18].

Впервые митохондриальные болезни были описаны Люфтом и его сотрудниками в 1962 г.

Полная первичная структура мтДНК человека была опубликована в 1981 г. уже в конце 80-х гг. была доказана ведущая роль ее мутаций в развитии ряда наследственных заболеваний. Митохондриальные болезни (цитопатии) — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий и нарушением тканевого дыхания, снижением синтеза АТФ и, как следствие, недостаточностью энергетического обмена и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома. При митохондриальных заболеваниях страдают в первую очередь наиболее энергозависимые ткани: мышечная и нервная.

Митохондриальная болезнь начинает проявляться в виде биохимических, гистологических и клинических изменений в тот момент, когда заметное число митохондрий во многих клетках данной ткани приобретают мутантные копии ДНК (пороговая экспрессия). На пороговый эффект влияют различные факторы, но наиболее значимыми являются энергетические потребности конкретных тканей и органов, а также их чувствительность к нарушениям окислительных процессов и возраст [19].

Заболевания, вызванные мутацией мтДНК подразделяются на смысловые замены в структурных генах; мутации в генах тРНК, рРНК; структурные перестройки, затрагивающие большие сегменты мтДНК [20].

Единой классификации митохондриальных заболеваний не существует из-за неопределенности вклада мутаций ядерного генома в их этиологию и патогенез. Существующие классификации основаны на следующих принципах: участии мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования и кодируется ли мутантный белок митохондриальной или ядерной ДНК.

В настоящее время достаточно хорошо изучен патогенез митохондриальных болезней, который включает: дефекты субъединиц комплексов дыхательной цепи (белков, обеспечивающих стабильность и активность митохондриальных энзимов, транспортных белков и других соединений); расстройство тканевого дыхания, митохондриального синтеза белка; недостаточность окислительного фосфорилирования; лактат-ацидоз; нарушение функции цикла Кребса; активация перикисного окисления липидов; снижение эндогенного синтеза коэнзима Q-10; снижение уровня карнитина в крови. С позиций патогенеза выделяют 3 основные группы митохондриальных заболеваний: болезни процессов окислительного фосфорилирования; болезни бета-окисления жирных кислот; дефекты метаболизма пирувата и цикла Кребса.

На основании двойственности кодирования митохондриальных белков процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (ядерного и митохондриального) по этиоло-

гическому принципу выделяют следующие группы наследственных болезней: митохондриальные болезни, обусловленные генными мутациями ядерной ДНК; митохондриальные болезни, в основе которых лежат мутации мтДНК; митохондриальные болезни, связанные с нарушением межгеномных сигнальных эффектов: множественные делеции митохондриальной ДНК, но наследуемые по аутосомно-доминантному типу; делеции митохондриальной ДНК, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу.

Митохондриальные заболевания подразделяют на две большие группы:

1. Наследственные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки.

В настоящее время известно более 100 точечных мутаций и структурных перестроек мтДНК, ассоциированных с характерными нейромышечными и другими митохондриальными синдромами — от летальных в неонатальном периоде жизни до заболеваний с поздним началом. Наиболее значимыми среди них являются: митохондриальные миопатии и энцефаломиопатии, обусловленные мутациями в генах транспортных РНК; наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON); синдром MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, молочнокислый ацидоз, инсультоподобные состояния); синдром MERRF (миоклоническая эпилепсия в сочетании с «рваными красными» мышечными волокнами); синдром Барта, синдром Кирнса-Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром); синдром NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром Пирсона (поражение костного мозга, панкреатическая и печеночная дисфункции) [20–22].

2. «Вторичные митохондриальные заболевания», включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза: синдром хронического утомления, мигрени, гликогенозы, болезни соединительной ткани, сахарный диабет, рахит, гипопаратиреоз.

Найдены ассоциации с полиморфизмом мтДНК для болезни Паркинсона, атаксии Фридрейха, для уровня липидов крови, интервальной оценки ЭКГ, инсульта, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, кардиомиопатий, различных видов онкологических заболеваний.

Некоторые формы хронических заболеваний невоспалительного генеза обусловлены нарушениями в работе митохондрий: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 2 типа, кардиомиопатии.

Выделяют также приобретенные митохондриальные болезни, связанные с воздействием токсинов, лекарств, старения.

Такое разнообразие клинических симптомов митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями мтДНК, формируется за счет таких факторов, как: гетероплазмия, пороговый эффект и эффект бутылочного горлышка (генетической воронки).

Мутации в состоянии гомоплазмии чаще приводят к поражению одного органа, а в состоянии гетероплазмии — к поражению нескольких органов и тканей.

В настоящее время существуют две основные группы теорий старения: генетические и теории клеточного повреждения, и ни одна теория старения не может игнорировать роль митохондрий [23].

Исходя из генетической теории, старение — генетически запрограммированный процесс, который был выработан в результате эволюции.

Широкое распространение получила свободнорадикальная теория преждевременного старения, которая утверждает, что старение происходит из-за накопления повреждений в клетках, нанесенных свободными радикалами с течением времени. Накопление большого количества таких повреждений в клетках приводит к нарушению их нормальной работы (функции) с последующими изменениями, соответствующими старению и приводящими к заболеваниям. Теория впервые была предложена Дэнхемом Харманом в 1950-х гг., а в 1972 г. он модифицировал свою изначальную теорию в митохондриальную теорию старения (МТС), которая утверждает, что основным источником свободных радикалов, повреждающих биологические макромолекулы, являются митохондрии [24–26].

Центральный постулат митохондриальной теории старения гласит, что ведущей причиной старения является затухание клеточной биоэнергетики. Это затухание приписывается накоплению повреждений в митохондриальной ДНК, АФК. Поскольку АФК генерируются респираторной цепью самих митохондрий, то образуется порочный цикл, ведущий к прогрессивному увеличению АФК, нарастанию количества поврежденных ими биополимеров и, как следствие, снижению биоэнергетики [27].

Согласно этой теории, начиная с рождения и в течение жизни человека, в его мтДНК накапливаются мутации. Вследствие этого митохондрии вырабатывают все меньше и меньше энергии, клетки потихоньку отмирают, а организм дряхлеет. Основным источником мутаций мтДНК являются АФК. Как полагают, уменьшение их количества в митохондриях снижает число вновь образующихся мутаций мтДНК и таким образом продлевает жизнь клетки, увеличивая тем самым продолжительность жизни [14].

Модифицированная митохондриальная теория старения говорит о том, что запрограммированное возрастзависимое затухание биоэнерге-

тики увеличивает продукцию АФК и их агрессивность, снижает активность АФК-очищающего механизма и эффективность механизмов репарации. Изменение с возрастом этих факторов считается причиной увеличения динамически равновесного уровня повреждений [27].

Примером исследования, подтверждающего митохондриальную теорию старения, может служить исследование, где было показано увеличение продолжительности жизни у мышей при гиперпродукции митохондриальной каталазы — фермента, разлагающего перекись водорода на воду и кислород. Перекись водорода, не будучи нейтрализованной, способна разлагаться с образованием гидроксил-радикала, накопление которого, согласно свободнорадикальной теории, может приводить к старению [28].

Старение в биологии — это закономерное онтогенетическое явление, которое влечет за собой снижение адаптационных возможностей организма, процесс постепенного угнетения основных функций организма, в том числе регенерационных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды, что делает его гибель неизбежной.

Биологическое старение — это процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека [23]. При биологическом старении происходит снижение тканевого потребления кислорода и интенсивности всех основных процессов обмена веществ.

Старение человека — универсальный и закономерный процесс, характеризующийся постепенностью, неравномерностью и неуклонным прогрессированием, неизбежно затрагивающим в той или иной степени все уровни биологической организации [23].

В процессе старения принимают участие следующие основные механизмы: молекулярный, клеточный, физиологический (изменения происходят в первую очередь в иммунной и гуморальной системах).

Среди множества факторов, вызывающих старение, выделяют механизм, связанный с мутациями в мтДНК или в ядерных генах, контролирующим работу митохондрий, а также нарушение коммуникации между ядерным и митохондриальным геномами [13, 29].

Поломки в молекулах ДНК митохондрий являются решающими для энергетического баланса организма в целом. Известно, что с возрастом снижается способность митохондрий генерировать энергию, происходит накопление мутантной мтДНК, повышение делеций и точковых мутаций, происходит генетически детерминированное снижение функции митохондрий. Клеточный энергетический кризис ведет, в

конечном счете, к клеточной смерти — апоптозу через фрагментацию митохондриальной ДНК, дегенерацию и атрофию тканей [10, 30].

Структурно-функциональные изменения митохондрий приводят к чрезмерной продукции АФК [30], которые отравляют клетки и вызывают их гибель. Это касается практически всех клеток, но особенно важно для таких «энергоемких» органов, как мозг, сердце и мышцы. В результате с течением времени скорость гибели клеток возрастает. Способность же регенерировать и заменять погибшие клетки новыми с возрастом не растет, а наоборот уменьшается. Все это вместе приводит к потере «клеточности» органов: в них падает количество полноценных, активных клеток. Это приводит к снижению работоспособности органа и увеличению вероятности его отказа при стрессовой нагрузке. А увеличение вероятности отказа системы с возрастом — это и есть старение. Накопление повреждений в клетках и скорость старения зависят от соотношения процессов образования активных форм кислорода (АФК) и их обезвреживания ферментативной системой антиокислительной защиты [31, 32].

При биологическом старении происходит активация свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, которая считается одной из причин ускоренного старения. Изменение мембраны при старении приводит к тому, что клетка иначе реагирует на процессы возбуждения и торможения, межклеточные взаимоотношения, а также изменяется транспорт веществ в условиях гиперфункции, обусловленной изменившимся с возрастом метаболизмом, нарушается течение нормальных биохимических процессов [14, 20].

Возрастная дисфункция митохондрий приводит к устойчивому усилению дисбаланса между его про- и антиоксидантными составляющими. Возникающий окислительный стресс дестабилизирует жизненно важные макромолекулы и процессы в мембранах, цитоплазме и в ядре клетки, что, возможно, приводит к возрастным патологиям.

Заключение

Таким образом, старение — комплексный процесс взаимодействия генов и среды, регулируемый стрессом, метаболическими факторами и репродукцией, а также защитными системами на уровне клетки, ткани и организма. Для клинициста оценка степени митохондриальной дисфункции имеет существенное значение как для формирования представлений о сути и степени происходящих на тканевом уровне процессов, так и для разработки плана терапевтической коррекции патологического состояния (поиск мишеней для терапевтического воздействия в борьбе со старением). Также предполагается, что мутации мтДНК могут служить не только в качестве биомаркеров заболеваний, включая рак, но и как

предикторы болезни. Развитие и поддержание систем свободнорадикальной защиты — одна из задач программы здравоохранения и долголетия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сухоруков, В. С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В. С. Сухоруков // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 6. — С. 83–90.
2. Zapico, S. C. mtDNA Mutations and Their Role in Aging, Diseases and Forensic Sciences / S. C. Zapico, D. H. Ubelaker // Aging Dis. — 2013. — Vol. 4(6) Dec. — P. 364–380.
3. Serviddio, G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease / G. Serviddio, F. Bellanti, G. Vendemiale // Free Radical Biology and Medicine. — 2013. — Vol. 65 Dec. — P. 952–968.
4. McNerny, S. C. Region-specific changes in mitochondrial D-loop in aged rat CNS / S. C. McNerny, A. L. Brown, D. W. Smith // Mechanisms of ageing and development. — 2009. — Vol. 43. — P. 343–349.
5. Mao, C. C. Clinical and molecular aspects of diseases of mitochondrial DNA instability / C. C. Mao, I. J. Holt // Chang Gung medical journal. — 2009. — Vol. 32. — P. 354–369.
6. Schapira, A. H. Mitochondrial disorders / A. H. Schapira // Biochem. Biophys. Acts. — 1999. — Vol. 1410. — P. 99–102.
7. Sherratt, H. S. Mitochondria: structure and function / H. S. Sherratt // Rev. Neurol. — 1991. — Vol. 147. — P. 417–430.
8. Harman, D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009 / D. Harman // Biogerontology. — 2009. — Vol. 10, № 6. — P. 773–781.
9. Wei, Y. H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging / Y. H. Wei // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, № 1. — P. 53–63.
10. Sherratt, H. S. Mitochondria: structure and function / H. S. Sherratt // Rev. Neurol. — 1991. — Vol. 147. — P. 417–430.
11. Wang C. The role of mitochondria in apoptosis / C. Wang, R. J. Youle // Annu Rev Genet. — 2009. — Vol. 43. — P. 95–118.
12. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей / О. В. Глоба [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 4. — С. 52–53.
13. Игамбердиев, А. У. Уникальная генетическая система митохондрий / А. У. Игамбердиев // Сорос. образоват. журн. — 2000. — № 1. — С. 32–36.
14. Мазунин, И. О. Митохондрии: жизнь в клетке и ее последствия / И. О. Мазунин, Н. В. Володько // Природа. — 2010. — № 10. — С. 3–14.
15. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. — М.: Наука, 2002. — 479 с.
16. Сухоруков, В. С. Врожденные дисфункции митохондриальных ферментов и их роль в формировании тканевой гипоксии и связанных с ней патологических состояний. В кн.: Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / под ред. Л. Д. Лукьяновой, И. Б. Ушакова. — М.: Истоки, 2004. — С. 439–455.
17. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease / L. Craven [et. al.] // Nature. — 2010. — Vol. 465. — P. 82–85.
18. Monogenic mitochondrial disorders / W. Koopman [et. al.] // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 1132–1141.
19. Scarpelli M. The role of brain MRI in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy / M. Scarpelli // Neuroradiol J. — 2013. — Vol. 26. — P. 520–530.
20. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / П. И. Сукерник [и др.] // Генетика. — 2002. — Т. 38, № 2. — С. 1–10.
21. Скулачев, В. П. Законы биоэнергетики / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 1. — С. 9–14.
22. Скулачев, В. П. Эволюция биологических механизмов запасаения энергии / В. П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 5. — С. 11–19.
23. Кишкун, А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А. А. Кишкун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 976 с.
24. Harman, D. The aging process / D. Harman // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1981. — Vol. 78, № 11. — P. 7124–7128.
25. Murphy, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M. P. Murphy // Biochem. J. — 2009. — Vol. 417, № 1. — P. 1–13.
26. Harman, D. A biologic clock: the mitochondria? / D. Harman // Journal of the American Geriatrics Society. — 1972. — Vol. 20, № 4. — P. 145–147.
27. Трубицын, А. Г. Модифицированный вариант митохондриальной теории старения / А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. — 2006. — Вып. 18. — С. 21–28.
28. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria / S. E. Schriener [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1909–1911.
29. Москалёв, А. А. Перспективные направления генетики старения и продолжительности жизни / А. А. Москалёв // Успехи геронтологии. — 2009. — Т. 22, № 1. — С. 92–103.
30. Luft, R. The development of mitochondrial Medicine / R. Luft // Proc. Natl. Acad. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 8731–8738.
31. Хейфлик, Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне / Л. Хейфлик // Биохимия. — 1997. — Т. 62. — С. 1380–1393.
32. Медведев, О. С. Замедление процессов старения: в фокусе коэнзим Q-10 / О. С. Медведев // Трудный пациент. Раздел «Профилактика старения». — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 50–60.

Поступила 20.04.2015

УДК 616.12-055.1.2:616.1-08

ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ФАКТОРОВ НА НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы)

Н. Ф. Бакалец, Л. С. Ковальчук, П. Н. Ковальчук

Гомельский государственный медицинский университет

В связи с постоянно возрастающим в последнее время количеством данных о важности специфических гендерных различий заболеваний сердечно-сосудистой системы становится более востребованным назначение лечения с учетом гендерных особенностей. Это позволяет совершенствовать и оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам мужского и женского пола.

Ключевые слова: гендерная кардиология, половые различия кардиоваскулярных заболеваний.

THE EFFECT OF GENDER FACTORS ON CERTAIN ASPECTS OF THE TREATMENT FOR VASCULAR DISEASES (literature review)

N. F. Bakalets, L. S. Kovalchuk, P. N. Kovalchuk

Gomel State Medical University

The data of the present review indicate that due to the recently constantly increasing amount of data on the significance of specific gender differences among cardiovascular diseases, choice of the treatment with the account of gender features is becoming of higher demand. This makes it possible to improve and optimize the rendering of medical aid to females and males.

Key words: gender cardiology, sex difference in cardiovascular diseases.

В последние годы быстро развивается гендерная кардиология, изучающая половые различия физиологии сердечно-сосудистой системы, специфические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин, особенности развития осложнений. У женщин ССЗ развиваются в среднем на 10 лет позднее, чем у сверстников-мужчин, но прогноз, как правило, хуже из-за потери трудоспособности, инвалидности. До возраста 75 лет 42 % женщин умирают от сердечно-сосудистой патологии по сравнению с 38 % мужчин [1].

В течение последних 20 лет заболеваемость и смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин снижается, а у женщин повышается. 25 % смертей у женщин в возрастной группе 55–65 лет связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Об актуальности изучения гендерных аспектов кардиологии свидетельствует начатая в 2003 г. Американским обществом кардиологов программа «Red in Women» («Акцент на женщин»), а в 2005 г. — программа Европейского кардиологического общества «Women at Heart» («Женщина в сердце»). В 2009 г. были опубликованы результаты наблюдений, проводимых с участием 74886 медицинских сестер в возрасте от 38 до 63 лет с 1984 по 2004 гг. в рамках программы Nurses Health Study. По данным исследования здоровья медсестер, у женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [2]. В Европе ССЗ и цереброваскулярные заболевания являются причиной смерти 43 % мужчин и 55 % женщин, показатель смертности от ИБС составляет 21 и 23 % соответственно. Инсульт является причиной смерти у 18 % женщин и 11 % мужчин.

Женщины, что вполне логично, имеют меньшие камеры сердца, толщину миокарда, размер коронарных артерий. ЧСС в одну минуту у женщин на 3–5 ударов больше, скорректированный интервал QT более продолжительный, а время восстановления функции синусового узла более короткое [3]. Морфология сосудов (меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла), сочетающаяся с большой частотой сопутствующих метаболических факторов риска — ожирением, дислипидемией, инсулинрезистентностью, у женщин приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Возникновение артериальной гипертензии (АГ) приводит к большей частоте гипертрофии миокарда левого желудочка преимущественно концентрического типа [4]. У женщин раньше формируется снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации без предшествующей стадии гиперфильтрации, что наблюдается в мужской популяции [5].

У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой эстрогенов благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда. Эстрогены могут оказывать на сердечно-сосудистую систему локальные и системные эффекты. Изменение функций эндотелиальных и гладкомышечных клеток стенки сосудов и кардиомиоцитов эстрогенами происходит посредством геномных и негеномных эффектов через альфа- и бета-эстрогеновые рецепторы [6]. Геномные эффекты ведут к долговременному влиянию, уменьшающему ответ на повреждение сосуда и предупреждающему развитие атеросклероза. Эстрогены, регулируя экспрессию определенных генных комплексов, стимулируют синтез белковых молекул, которые ингибируют процессы клеточного свободнорадикального перекисного окисления. Такое блокирование тканевого окислительного стресса защищает от повреждения эндотелия [7]. Показано, что эстрогеновые рецепторы сосудов могут быть транскрипционно активированы и без связи с эстрогеном, а посредством прямого фосфорилирования рецептора различными киназами (лиганд-независимой активации рецептора) [8]. Негеномный эффект эстрогенов проявляется дилатацией сосудов посредством увеличения синтеза азота. В кавеолах мембран эндотелиальных клеток эстрогеновые рецепторы посредством процесса фосфорилирования через протеинкиназные каскады активируют эндотелиальную NO-синтазу.

Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности прямо пропорционально содержанию эстрогена и обратно пропорционально содержанию прогестерона [9]. Эстрогены контролируют массу жировой ткани, предотвращают ожирение посредством стимуляции липопротеинлипазы в жировой ткани бедер и ягодиц, угнетения синтеза нейрпептида Y, регуляции продукции лептина по принципу обратной связи, воздействуя на вентромедиальную область гипоталамуса (подавление аппетита) [10].

Осложнения АГ занимают первое место в структуре смертности в женской популяции. У женщин старше 45 лет чаще, чем у мужчин выявляется АГ с преобладанием изолированного повышения систолического АД [11]. По сравнению с мужчинами у женщин повышение АД с возрастом отмечается гораздо чаще, при этом прослеживается четкая взаимосвязь этих сдвигов с наступлением менопаузы. Частота АГ у женщин в возрасте 65–74 года в 3 раза выше таковой у женщин в возрасте 45–54 лет [12]. Гипертензивный синдром наблюдается у 15–30 % беременных, который не только вызывает серьезные осложнения в период беременности

и родов, но и оказывает неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз у матери. Развитие преэклампсии во время беременности является специфическим фактором риска развития ССЗ у женщин [13]. Наличие у них повышенного АД, обусловленного изменением уровня эстрогенов, повышает риск смертности от ИБС в 10 раз. До менопаузы у женщин в сравнении с мужчинами того же возраста частота возникновения ИБС в 4–6 раз ниже, а при ИБС риск развития инфаркта миокарда в 2 раза ниже. При проведении аутопсии женщин, у которых зафиксирована коронарная смерть, выявлено следующее. У лиц в мено- и постменопаузе отмечался разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом, в то время как для молодых и женщин в пременопаузе более характерна эрозия. Этот факт подтверждает предположение о том, что эстрогены способствуют стабилизации бляшки [14].

Таким образом, дефицит эстрогенов вызывает развитие механизмов, которые могут привести к развитию АГ и атеросклероза. К этим механизмам относят повышение активности ренина плазмы, уровня ангиотензина II в крови за счет возрастания его высвобождения из яичников, повышение чувствительности рецепторов к ангиотензину II. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия почками, что способствует увеличению объема циркулирующей крови и росту уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений в стенке сосудов ведет к развитию структурных необратимых изменений и создает морфологическую базу для «закрепления» транзиторной АГ [15]. АГ в постменопаузе характеризуется высоким пульсовым давлением вследствие усиления жесткости сосудистой стенки [16]. Согласно Рекомендациям Европейского общества по АГ, в 2006 г. впервые пульсовое давление было отнесено к факторам риска ССЗ у женщин старшего возраста [17]. Известно, что альдостерон играет ключевую роль в повреждении органов-мишеней, в том числе в повышении жесткости стенки артерий. У женщин с АГ в постменопаузе зарегистрированы более высокая концентрация альдостерона, чем у мужчин сопоставимой группы, достоверная отрицательная корреляция между концентрацией альдостерона и женских половых гормонов [18].

У женщин в различных возрастных группах выделяют следующие особенности патогенеза АГ. Для АГ в пременопаузе характерны: активация симпатoadrenalовой системы; гиперкинетическое состояние кровообращения; клинические проявления вегетативной дистонии; превалирование увеличения систолического артериального давления при умеренном повышении

диастолического АД. Для АГ в постменопаузе характерны: постепенно прогрессирующая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; трансформация типа кровообращения в гипокинетический; рост общего периферического сопротивления; значительное увеличение систолического и диастолического АД, а в старших возрастных группах — изолированная систолическая АГ. Для АГ в пре- и постменопаузе характерны универсальные механизмы: постепенное развитие менопаузального метаболического синдрома; задержка в организме хлорида натрия и воды [19].

Избыточный вес является более серьезным прогностическим маркером ИБС у женщин, чем у мужчин. В ходе крупного проспективного мультинационального исследования SWAN было показано, что уровень биодоступного тестостерона в переходный период являлся более значимым прогностическим фактором накопления висцерального жира, чем концентрация эстрадиола, сопоставимым по важности с содержанием глобулина, связывающего половые стероиды [20]. Получены данные о корреляции избыточного веса, ожирения и субклинических поражений артериальной стенки сонной артерии по данным толщины интимы-медии общей сонной артерии [21]. В исследовании Framingham Heart Study было показано, что висцеральное ожирение, измеренное с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, служило независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий у лиц, исходно не имевших этих заболеваний, независимо от других традиционных факторов риска, включая индекс массы тела [22]. Своевременное выявление висцерального ожирения у женщин в переходном периоде и в постменопаузе позволяет выделить лиц с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку служит независимым предиктором этих заболеваний в сравнении не только с индексом массы тела, но и с АД, курением, повышением уровня холестерина и диабетом.

Влияние привычной физической нагрузки на сердечно-сосудистые риски было оценено в когортном исследовании с участием женщин в пре-, пери- и в постменопаузе ($n = 292$), средний возраст которых составил 57,1 года [23]. Неактивные женщины характеризовались более высоким риском избыточной массы тела/ожирения (относительный риск (ОР) 2,1; 95 % ДИ 1,2–3,6; $p = 0,006$) и окружностью талии > 88 см (ОР 1,7; 95 % ДИ 1,1–2,9; $p = 0,03$) даже после корректировки с возрастом, менопаузальным статусом, курением и приемом заместительной гормональной терапии. У неактивных женщин выявлен также повышенный риск СД (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,2–6,3; $p = 0,014$) и метаболического синдрома (ОР 2,5; 95 % ДИ 1,4–4,3; $p = 0,001$).

Общий уровень холестерина в женской популяции ниже в связи с антиатерогенным действием эстрогенов. Однако после менопаузы происходит рост атерогенных и снижение антиатерогенных фракций липидов, и с возрастом уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов становится выше, чем у мужчин. Пик повышения уровня общего холестерина приходится на возрастной период 55–65 лет, то есть на 10 лет позже, чем у мужчин [24]. У женщин наиболее информативным является уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, концентрация которого с возрастом уменьшается. Поэтому снижение этого показателя должно рассматриваться как маркер нарушения липидного обмена и прогностический критерий развития атеросклероза. Кроме того, у женщин уровень триглицеридов является более весомым фактором риска и предиктором ИБС.

Курение как фактор риска для женщин является более агрессивным, чем у мужчин. Наряду с изменениями в стенке сосудов и свертывающей системе крови курение вызывает гипоэстрогению, что связано с антиэстрогенным эффектом никотина. У курящих женщин менопауза наступает в более ранние сроки. Женщины бросают курить реже мужчин. Особенно неблагоприятным в плане риска развития ССЗ рассматривается сочетание курения с применением пероральных контрацептивных препаратов [25].

На фоне сахарного диабета у женщин риск атеросклероза возрастает в 3–4 раза по сравнению с мужчинами (в 2 раза). Гестационный СД является неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистой патологии. Риск ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом, выше у женщин, чем у мужчин. Мета-анализ 10 проспективных исследований пациентов с сахарным диабетом показал, что риск ССЗ для женщин составляет 2,58, а для мужчин — 1,85. Этот фактор крайне неблагоприятен для женщин и сводит на нет положительное влияние эстрогенов. Высокий уровень тощачковой гликемии чаще встречается у мужчин, а нарушение толерантности к углеводам — у женщин [26]. В ходе крупного европейского эпидемиологического исследования DECODE проводилась оценка причин сердечно-сосудистой смертности у женщин и мужчин с нормальным уровнем АД и АГ, а также при наличии или отсутствии сахарного диабета. Было продемонстрировано, что при сочетании АГ и сахарного диабета риск смертности у женщин был в 2 раза выше, чем у мужчин [27]. Примерно половина женщин с сахарным диабетом 2 типа не знает о его наличии и заболевание нередко диагностируется впервые после происшедшего инфаркта миокарда. О роли половых гормонов в повышении риска СД 2 типа

убедительно свидетельствуют данные, полученные в ходе крупного проспективного Interact Study у женщин с ранней менопаузой, для которых характерно повышение риска СД 2 типа [28]. Это исследование «случай-контроль» проведено в рамках крупного исследования European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, всего в анализ были включены данные 3691 женщины в постменопаузе с диагностированным СД 2 типа (случай) и 4408 здоровых женщин (контроль), средний возраст — 59,2 года. Наблюдение за участницами осуществлялось в течение 11 лет. После проведения корреляции полученных данных с общеизвестными модифицируемыми факторами риска, такими как ИМТ, ОТ и курение относительный риск (ОР) для СД 2 типа составил 1,32 (95 % ДИ 1,04–1,69), 1,09 (0,90–1,31), 0,97 (0,86–1,10) и 0,85 (0,70–1,03) для женщин с возрастом наступления менопаузы < 40, 40–44, 45–49 и \geq 55 лет соответственно по сравнению с теми женщинами, у которых она наступила своевременно в возрасте 50–54 лет.

Риск развития сердечно-сосудистой патологии в возрасте 40–50 лет значительно выше у женщин с преждевременной и ранней менопаузой, а также хирургической менопаузой, чем у женщин с физиологически наступившей менопаузой в возрасте 50–51 год. В мультиэтнической когорте женщин (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) было убедительно показано, что в случае ранней постменопаузы риск ИБС и инсульта повышается в 2 раза (ОР 2,08; 95 % ДИ, 1,17–3,70; ОР, 2,19; 95 % ДИ, 1,11–4,32 соответственно) по сравнению с женщинами со своевременной менопаузой [29]. Весьма важно саму менопаузу рассматривать как фактор риска развития ССЗ, который запускает целый каскад изменений в организме женщины: ожирение по абдоминальному типу, возникновение инсулинорезистентности, АГ, повышение уровня липидов крови, повышение симпатoadrenalового тонуса, нарушение эндотелиальной функции, воспалительные сосудистые реакции. Хирургическая менопауза, которая в последнее время встречается все чаще в связи с ростом онкологической и гинекологической заболеваемости, является более агрессивной. В возрасте до 50 лет она повышает риск развития ССЗ более чем в 4 раза, риск инфаркта миокарда — в 2. Так, у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией, отмечено двукратное повышение риска ИБС по сравнению с таковым у лиц после естественной менопаузы. В исследовании Nurses' Health Study было установлено, что двусторонняя резекция яичников приводит к росту возникновения ИБС в 1,7 раза. У женщин в хирургическом климаксе в первые три года после операции развивается метаболический синдром, у 2/3 — ди-

агностируют АГ, ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка, формирующиеся в первый год после операции [30].

У женщин, у которых работа связана с ощущением неудовлетворенности, непонимающим руководством, внеурочными нагрузками, психоэмоциональным напряжением, риск развития ИБС повышен больше, чем у мужчин.

У мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции, но происходит постепенное (начиная с 30–40 лет) снижение уровня тестостерона — около 2 % в год, и в 80 лет его уровень составляет 40 % от уровня у 25-летнего мужчины [31]. Были проведены исследования, результаты которых свидетельствуют о взаимосвязи между сниженным уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и кардиоваскулярной патологии у мужчин. В работе G. V. Phillips и соавт. была получена корреляция между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарной артерии [32]. Концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением толщины интима-медия сонной артерии. При наличии АГ, ожирения, ИБС уровень тестостерона на 10–15 % ниже, чем у здоровых людей того же возраста. Низкий уровень тестостерона следует считать одним из компонентов метаболического синдрома, то есть самостоятельным фактором кардиоваскулярного риска у мужчин. Низкая концентрация свободного тестостерона приводит к повышению таких маркеров воспаления, как CRP, интерлейкина-6, интерлейкина-8, маркеров siCAM-1, sVCAM-1 [33].

Клинические проявления ИБС имеют свои особенности в зависимости от пола. Существуют главные детерминанты ИБС у женщин. Их можно разделить следующим образом: основные (типичная ангинозная боль, особенно в период менопаузы, сахарный диабет, периферический атеросклероз), промежуточные (АГ, курение, дислипидемия), менее значимые (возраст после 65 лет, ожирение, наследственность, гиподинамия) [34]. В группе низкого риска в период до менопаузы и в отсутствие сахарного диабета при атипичной боли в грудной клетке шанс наличия ИБС не превышает 20 %. К группе высокого риска (шанс ИБС 80 %) относят женщин с двумя и более главными детерминантами ИБС или с одним и двумя и более промежуточными или малыми детерминантами. Клиническое описание боли при стенокардии у женщин более эмоциональное, с красочными подробностями (невыносимая, рвущая, ужасная). У женщин имеется тенденция к атипичному болевому синдрому при ИБС или эквивалентным проявлениям стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости. Женщинам реже выполняют функцио-

нальные нагрузочные пробы, коронароангиографию. При возникновении инфаркта миокарда у женщин часто боль иррадирует в спину, шею и челюсть, чаще, чем у мужчин возникает чувство страха. Следует отметить, что тесты с дозированной физической нагрузкой, которые обычно используются для диагностики ИБС, у женщин менее точны [35]. Специфичность нагрузочных тестов у женщин не превышает 61 %, а чувствительность — 70 %. У женщин часто встречаются ложноположительные результаты вследствие гормональных и микрососудистых нарушений, более частой встречаемости пролабирования митрального клапана [36]. В 2000–2001 гг. было проведено исследование с участием 14271 пациента из 25 стран [37]. Среди пациентов младше 65 лет женщин было меньше, в то время как в старшей возрастной группе в частоте случаев возникновения ИМ половых различий не было. Среди женщин младше 65 лет диагноз «Нестабильная стенокардия» при выписке отмечался чаще, чем у мужчин аналогичного возраста, однако эти различия не наблюдались в старшей возрастной группе. Более того, у лиц женского пола нередко обнаруживают «немую» ишемию миокарда. В связи с этим несвоевременно диагностируемый инфаркт миокарда у женщин встречается чаще, чем у мужчин. У 65 % мужчин и 57 % женщин проведена ангиография, у больных старше 65 лет это исследование выполнено у 49 и 38 % соответственно. В целом, более чем у 90 % обследованных выявлен стеноз коронарных артерий. У молодых женщин в 13 % случаев на ангиограммах обнаружен стеноз сосудов менее 50 %, количество молодых мужчин с аналогичным показателем составило 5 %. Частота поражения трех коронарных сосудов или левой коронарной артерии значительно повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. В то же время среди женщин такое поражение коронарных артерий встречается реже, чем у мужского населения независимо от возраста. Было установлено, что у женщин с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST не выявлено значительного поражения коронарных артерий. Это дало основание предположить микрососудистую эндотелиальную дисфункцию и отсутствие стенозирующего атеросклероза [38]. Основное морфологическое проявление дестабилизации атерогенеза заключается в разрыве атеросклеротической бляшки, но иногда тромб формируется на участке сосуда с поврежденным эндотелием в виде эрозии. Такой вариант более характерен для пациентов молодого возраста и для женщин [39].

При анализе данных у женщин, которым была проведена коронарная реваскуляризация,

отмечалась более высокая в сравнении с мужчинами частота сопутствующей патологии. Вместе с тем даже если преобладают дополнительные факторы риска, то у пациенток отмечаются более благоприятные исходы после проведения аортокоронарного шунтирования [40]. В остром периоде инфаркта миокарда в женской популяции чаще встречаются левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма и проводимости. Исходы после госпитализации по поводу инфаркта миокарда более тяжелые у женщин, особенно в молодом возрасте. Также для них характерна более высокая смертность во время пребывания в стационаре [41].

Для женщин более характерно развитие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Как правило, у таких пациенток наблюдается сопутствующая патология: АГ, ожирение, сахарный диабет, дисфункция почек, анемия. Мужчины более часто страдают систолической дисфункцией левого желудочка [42].

В настоящее время особое внимание уделяется разработке индивидуализированного лечения пациента, которая учитывает не только наличие сопутствующей патологии, но и гендерные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов. Показатели абсорбции препаратов и связывание препаратов с белками плазмы существенно не отличаются у мужчин и женщин. Не было выявлено значимых различий между мужчинами и женщинами в уровнях несвязанных фракций лекарственных препаратов, которые хорошо связываются с белками плазмы крови [43]. При этом у женщин наблюдается больший процент жировой ткани, которая может увеличивать выраженность действия в них липотропных препаратов. Кроме того, следует учитывать изменение количества жидкости в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла. Дополнительными факторами половых различий являются более низкие уровни гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина у женщин. В то же время клиническую значимость могут иметь специфические гендерные различия в активности метаболизирующих энзимов. Многие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы метаболизируются энзимами системы цитохрома P450 [44]. Эндогенные гормоны, включая эстрогены и прогестины, также метаболизируются вышеуказанными энзимами. Несмотря на то, что у мужчин более высокая активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и, вероятно, CYP2E1, у женщин наблюдается склонность к более высокому клиренсу субстратов CYP3A4. При проведении биопсии печени у женщин по сравнению с муж-

чинами были выявлены более высокая экспрессия информационной РНК CYP3A4 и в 2 раза большие уровни CYP3A4. Энзим CYP3A4 принимает участие в первичном метаболизме (first-pass metabolism) свыше 50 % препаратов, которые часто используются в кардиологической практике. Субстратами этого энзима являются аторвастатин, дилтиазем, эстрадиол, ловастатин, нимлодипин, нисолдипин, хинидин, верапамил, симвастатин. Для CYP2C19, который частично метаболизирует пропранолол, значимые специфические гендерные различия не установлены. Для CYP2C9 (субстратами которого являются флувастатин, торасемид, лозартан и ирбесартан) имеющиеся данные противоречивы. Для CYP2D6 (субстратами которого являются энкаинид, флекаинид, мексилетин, пропafenон, метопролол, тимолол и частично пропранолол) не наблюдалось отличий в активности энзима у женщин и мужчин, хотя в некоторых работах выявлена несколько большая активность указанного энзима у женщин. Отличия, о которых идет речь, могут быть клинически значимыми, прежде всего, для препаратов, имеющих узкое терапевтическое окно, что свойственно большинству противоаритмических препаратов [45].

Кроме того, следует принимать во внимание взаимодействие препаратов с экзогенной гормональной терапией. Оральные контрацептивы могут увеличивать или уменьшать концентрацию медицинских препаратов, назначаемых одновременно с ними. Следует помнить, что эстрогены и прогестины взаимодействуют с определенным количеством препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, путем угнетения энзимов системы цитохрома P450 и увеличения глюкорунидации лекарственных препаратов [46].

Таким образом, факторы риска ССЗ имеют разную значимость у мужчин и женщин. Кроме того, существуют специфические гендерные факторы риска, которые следует учитывать для разработки дифференцированных программ профилактики и лечения ССЗ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dougherty, A. H. Gender balance in cardiovascular research importance to women's health / A. H. Dougherty // *Tex. Heart Inst. J.* — 2011. — Vol. 38, № 2. — P. 148–150.
2. Fung, T. Mediterranean diet and incident of and mortality from coronar heart disease and stroce in women / T. Fung // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1093–1110.
3. Barret-Connor, E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women superior? / E. Barret-Connor // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95. — P. 252–264.
4. Krumbolz, H. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension / H. Krumbolz, M. Larson, D. Levy // *Am J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 310–313.
5. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертензивной болезнью в возрасте 40–60 лет / И. Г. Фомина [и др.] // *Рациональная терапия в кардиологии.* — 2007. — Т. 5. — С. 69–72.

6. Mendelsohn, M. E. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system / M. E. Mendelsohn, R. H. Karas // *Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1801–1811.
7. Alexander, K. P. Medical and surgical management of coronary artery disease in women / K. P. Alexander, E. D. Peterson // *Am. J. Manag. Care.* — 2001. — Vol. 7, № 10. — P. 951–956.
8. Karas, R. H. Growth factor activation of the estrogen receptor in vascular cells occurs via a MAP kinase-independent pathway / R. H. Karas, E. A. Gauer, H. E. Bieber // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 2851–2861.
9. Питецкая, Н. И. Динамика липидного обмена как прогностический критерий развития атеросклероза у женщин с артериальной гипертензией / Н. И. Питецкая // *Проблемы экологии та медицини.* — 2007. — Т. 2, № 3–4. — С. 7–9.
10. Митченко, Е. И. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Митченко, Т. Ф. Татарчук, О. Н. Барна // *Репродуктивная эндокринология.* — 2012. — № 5. — С. 46–52.
11. Mosca, L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women / L. Mosca // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 672–693.
12. Rosenthal, T. Hypertension in women / T. Rosenthal, S. Oparil // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — Vol. 14. — P. 691–704.
13. Ливенцева, М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний / М. М. Ливенцева // *Мед. новости.* — 2012. — № 9. — С. 11–14.
14. Burke, A. P. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis / A. P. Burke // *Am. Heart J.* — 2001. — Vol. 141, Suppl. 2. — P. 558–562.
15. Reckelhoff, J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J. F. Reckelhoff // *Int. J. Clin. Pract.* — 2004. — Vol. 58. — P. 13–19.
16. Montalcini, T. Carotid and brachial arterial enlargement in postmenopausal women with hypertension / T. Montalcini, G. Gorgone, A. Fava // *Menopause.* — 2012. — Vol. 19. — P. 145–149.
17. Stramba-Badiale, M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K. M. Fox, S. G. Priori // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 994–1005.
18. Гендерные особенности ренин — ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией / В. И. Подзолков [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2010. — Т. 6, № 3. — С. 306–310.
19. Подзолков, В. И. Женская артериальная гипертония / В. И. Подзолков // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2012. — № 11. — С. 79–84.
20. Janssen, I. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study / I. Janssen, L. H. Powell, R. Kazlauskaitė // *Obesity.* — 2010. — Vol. 18. — P. 604–610.
21. Gentile, M. Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women / M. Gentile, A. Iannuzzi, G. Iannuzzo // *Menopause.* — 2013. — Vol. 19. — P. 1104–1108.
22. Britton, K. A. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality / K. Britton, J. M. Massaro, J. M. Murabito // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 921–925.
23. Colpani, V. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study / V. Colpani // *Menopause.* — 2012. — Vol. 20. — P. 1108–1112.
24. Kannel, W. B. Metabolic risk factor for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study / W. B. Kannel // *Am. Heart J.* — 1987. — Vol. 114. — P. 413–419.
25. Castelli, W. P. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology and risk among users of oral contraceptives who smoke / W. P. Castelli // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 1999. — Vol. 80. — P. 349–356.
26. Гендерные подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: мужчина в центре внимания / А. П. Верткин [и др.] // *Рациональная терапия в кардиологии.* — 2010. — № 8. — С. 46–49.
27. Hu, G. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes / G. Hu // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46. — P. 608–617.
28. Brand, J. S. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study / J. S. Brand, Y. T. van der Schouw, N. C. Onland-Moret // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 1012–1019.
29. Wellons, M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. Wellons, P. Ouyang, P. J. Schreiner // *Menopause.* — 2012. — Vol. 19. — P. 1081–1087.
30. Скибицкий, В. В. Особенности кардиоваскулярных и метаболических нарушений у женщин после овариэктомии / В. В. Скибицкий // *Кардиология.* — 2007. — № 10. — С. 63–67.
31. Дедов, И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калиниченко. — М.: Практическая медицина, 2006. — 240 с.
32. Phillips, G. B. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men / G. B. Phillips, B. H. Pinkemelli, T. Y. Jing // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — Vol. 14, № 5. — P. 701–705.
33. Maggio, M. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men / M. Maggio, S. Bassaria, A. Ble // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 91. — P. 345–347.
34. Атрощенко, Е. С. Диалоги с участковым терапевтом: стенокардия напряжения / Е. С. Атрощенко. — Минск: Белпринт, 2010. — С. 19–20.
35. Miller, T. D. Assessment of the exercises electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard / T. D. Miller // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — № 87. — P. 868–873.
36. Mieres, J. U. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus Statement from the cardiac-imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association / J. U. Mieres // *Circulation.* — 2005. — № 111. — P. 682–696.
37. Rosenberg, A. Sex age and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosenberg // *European Heart J.* — 2004. — № 25. — P. 663–670.
38. Al-Khalili, F. Intracoronary ultrasound measurement in women with myocardial infarction without significant coronary lesions / F. Al-Khalili // *Coron. Artery Dis.* — 2000. — № 11. — P. 579–584.
39. Forb, A. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death / A. Forb // *Circulation.* — 1996. — № 3. — P. 1354–1363.
40. Jacobs, A. K. Coronary revascularization in women, 2003 Sex revisited / A. K. Jacobs // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 375–377.
41. Gottlieb, S. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990: a prospective observational Community-based Study, Israeli thrombolytic survey group / S. Gottlieb // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2484–2490.
42. Yancy, C. W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database / C. W. Yancy, M. Lopatin, L. W. Stevenson // *Am Coll Cardiol. J.* — 2006. — Vol. 47. — P. 76–84.
43. Meibohm, B. How important are gender differences in pharmacokinetics / B. Meibohm, I. Beierle, H. Derendorf // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 21. — P. 329–342.
44. Cotreau, M. M. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P 450 3A substrates / M. M. Cotreau, L. L. von Moltke, D. J. Greenblatt // *Clin. Pharmacokinet.* — 2005. — Vol. 44. — P. 33–60.
45. Jochmann, N. Female — specific aspect in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann, K. Stangl, E. Garbe // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1585–1595.
46. Юренева, С. В. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни / С. В. Юренева, Л. М. Ильина // *Эффективная фармакотерапия (эндокринология).* — 2013. — № 6. — С. 14–24.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.988-006.52+618.146-006.6]:616-036.22(476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНИТАЛЬНОЙ
ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (1995–2014 гг.)В. Н. Беляковский¹, Е. В. Воропаев¹, А. Н. Волченко², С. В. Стасенкова³¹Гомельский государственный медицинский университет²Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Минск³Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Цель: изучить региональные эпидемиологические особенности генитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) и рака шейки матки (РШМ) и разработать оптимальную стратегию и тактику медицинской профилактики инвазивного РШМ у молодых женщин в Гомельской области.

Материалы и методы. Использованы данные Белорусского канцер-регистра о заболеваемости РШМ и смертности от него в Республике Беларусь и Гомельской области с 1975 по 2014 годы. Проанализированы результаты цитологического обследования и теста на ВПЧ 1032 женщин, проживающих на территории г. Гомеля, и 5 873 женщин, проживающих в г. Добруше и Добрушском районе Гомельской области. Изучена эффективность теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) в скрининге РШМ, предложен алгоритм медицинской профилактики РШМ.

Результаты. Отмечается неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской зоне, при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте, укорочение периодов канцерогенеза РШМ. Инфицированность пациенток с цервикальной эктопией составила 80 %. Использование теста на ВПЧ в качестве скринингового метода позволяет улучшить диагностику цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) 1–3-й степени и РШМ в 16 раз по сравнению с цитологическим методом.

Заключение. Тест на ВПЧ является этиопатогенетически обоснованным методом в условиях широкой эпидемии папилломавирусной инфекции и эффективно охватывающим группу риска по развитию РШМ у пациенток молодого возраста. Необходимо пересмотреть тактику ведения цервикальных эктопий в пользу их активного лечения.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, скрининг, тест на ВПЧ.

THE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF GENITAL HUMAN
PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC
OF BELARUS AND GOMEL REGION (1995–2014)V. N. Belyakovskiy¹, E. V. Voropayev¹, A. N. Volchenko², S. V. Stasenkova³¹Gomel State Medical University²Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk³Gomel Regional Clinical Oncology Center

Objective: to study the regional epidemiological features of genital HPV infection and cervical cancer, to develop an optimal strategy and tactics of medical prevention of invasive cervical cancer in young women of Gomel region.

Material and methods. The data on cervical cancer incidence and mortality in the Republic of Belarus and Gomel region over 1975–2014 obtained from Belarusian Cancer Registry have been used. The results of cytology and HPV test from 1032 women residing in Gomel and 5873 women living in Dobrush and Dobrush district of Gomel region have been analyzed. The efficacy of HPV test in screening for cervical cancer has been assessed, an algorithm of medical prevention of cervical cancer has been proposed.

Results. There is a negative upward trend in the cervical cancer incidence among reproductive-aged women and among women living in the countryside, while morbidity and mortality rates in middle-aged and elderly women are decreasing and carcinogenesis periods of cervical cancer are becoming shorter. 80 % patients with cervical ectopia were HPV-positive. Using DNA HPV test as a screening method can improve the diagnosis of CIN I–III and cervical cancer by 16 times compared with cytology screening.

Conclusion. HPV test is an etiopathogenetically reasonable method in the wide-spread HPV epidemic and effectively involves the risk group of young female patients developing cervical cancer. It is necessary to reconsider the tactics of cervical ectopia management in favor of its active treatment.

Key words: HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer screening, HPV test.

Введение

В течение последних 20 лет произошли значительные изменения как в понимании канцерогенеза рака шейки матки (РШМ), так и в профилактике данного заболевания. В результате проведенных эпидемиологических и молекулярно-биологических исследований было установлено, что вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типов являются основным фактором риска развития РШМ [1]. Папилломавирусная инфекция высокого канцерогенного риска (ПВИ ВКР) является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в мире [1, 2]. Эпидемиология ПВИ стала неотделимой от эпидемиологии цервикального рака. Различные уровни заболеваемости и смертности от РШМ обусловлены как разным уровнем распространения ВПЧ ВКР в популяциях, так и различающимися профилактическими и скрининговыми программами.

Согласно мета-анализу, проведенному L. Bruni и соавт (2010), который включал 194 исследования, выполненные у более чем 1 млн. женщин с нормальной цитологией с использованием технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Hybrid Capture 2 для выявления ДНК ВПЧ, мировая распространенность ВПЧ среди женщин составляет 11,7 % (95 % ДИ 11,6–11,7 %) с наибольшей распространенностью в странах Африканского региона (к югу от Сахары) — 24 %, Восточной Европы — 21,4 %, и Латинской Америки — 16,1 % [3, 4]. Среди европейских стран в Румынии наблюдается самый высокий уровень инфицированности ВПЧ ВКР (60,7 %), заболеваемости и смертности от РШМ (30 и 21 ‰_{0000} соответственно) [5]. В экономически развитых странах Европы (Швейцарии, Финляндии, Франции, Нидерландах, Великобритании, Швеции) при инфицированности ВПЧ ВКР до 10 % заболеваемость РШМ и смертность от него регистрируется в пределах 3,6–7,4 и 1,1–1,9 случаев на 100 тыс. женского населения соответственно [6, 7].

В девяти странах Европы (Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии, Словении, Швеции, Нидерландах, Великобритании и в крупных регионах Италии) внедрены программы организованного цервикального скрининга и образовательных мероприятий с целью повышения санитарной грамотности населения [6, 8, 9]. Эффективность в снижении заболеваемости РШМ при использовании направленного скрининга составляет 75 %. В большинстве других стран обследование является добровольным и зависит от инициативы конкретной женщины или ее врача («оппортунистический скрининг»), эффективность его составляет около 43 % [10]. В США цитологический скрининг дополнен

тестом на ВПЧ для пациенток в возрасте после 30 лет [1]. Многоцентровыми долгосрочными исследованиями, проведенными в Европейском регионе, была доказана эффективность ПЦР-скрининга. Показано, что скрининг, основанный на определении ВПЧ ВКР (начало скрининга в 30 лет, интервал — 5 лет), обеспечивает на 60–70 % большую защиту от инвазивного РШМ по сравнению с цитологическим скринингом [11]. В 2014 г. издано новое руководство ВОЗ по профилактике РШМ «Комплексная борьба с раком шейки матки: руководство по основам практики», в котором рекомендуется использовать тесты на ВПЧ для скрининга у женщин в целях профилактики РШМ [12].

В Республике Беларусь в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста [13]. Более 80 % всех дисплазий шейки матки (ШМ) диагностируется у женщин молодого и среднего возраста при чувствительности цитологического метода в диагностике тяжелой дисплазии и РШМ от 20 до 87 % [13, 14]. Подобная ситуация свидетельствует о необходимости усовершенствования методов профилактики развития инвазивного РШМ [15].

Цель

Изучить региональные эпидемиологические особенности генитальной ПВИ и РШМ и с их учетом разработать оптимальную стратегию и тактику профилактики инвазивного РШМ у молодых женщин в Гомельской области.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные Белорусского канцер-регистра о заболеваемости РШМ и смертности от него в Республике Беларусь и Гомельской области с 1975 по 2014 гг., на основании которых изучены особенности динамики заболеваемости и смертности в зависимости от возраста, места проживания.

Также в работе нами были проанализированы результаты обследования женщин, включенных в исследование в рамках выполнения двух региональных проектов, финансируемых Гомельским областным исполнительным комитетом, в 2008–2013 гг. В первом исследовании были обследованы 1023 женщины, проживающие на территории г. Гомеля и Гомельской области, считающие себя здоровыми, без дисплазии и РШМ в анамнезе. Во втором исследовании обследованы 5 873 женщины, проживающие в г. Добруше и Добрушском районе Гомельской области, у которых материал для молекулярно-генетического исследования забирался при проведении ежегодного рутинного гинекологического осмотра.

Молекулярно-генетические исследования выполнялись в лаборатории ПЦР и диагностических препаратов Научно-исследовательской

лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Генотипирование, количественное определение вирусной нагрузки проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах Rotor Gene 3000 и Rotor Gene Q фирмы Corbett Research (Австралия) и генетическом анализаторе ABI PRISM 310 Applied Biosystems (США). Для выявления ВПЧ ВКР и определения филогенетической группы вирусов и вирусной нагрузки использовались тест-системы «Амплисенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» фирмы «Ампли Сенс» (Россия).

Цитологическое исследование мазков эктоцервикса и эндоцервикса выполнялось при первичном обследовании. Материал для цитологического исследования брался цитощеткой путем соскабливания поверхностных клеток с разных участков ШМ и из цервикального канала. Исследование мазков проводилось в цитологической лаборатории УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

При углубленном исследовании женщин применяли простую и расширенную кольпоскопию шейки матки с использованием пробы с 3 % уксусной кислотой.

Гистологическое исследование биопсированного материала проводилось на базе отделения патологической анатомии УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Биопсия проводилась электропетлей на границе поражений после предварительной расширенной кольпоскопии, чтобы в образец попали и пораженные, и неизмененные ткани для оценки взаимоотношения эпи-

тели и соединительной ткани в целях диагностики инвазивного рака.

Круговая биопсия проводилась при сочетании дисплазии влагалищной части ШМ и цервикального канала, а также с диагностической и лечебной целью при наличии цервикальной эктопии, рубцовых деформаций, послеродовых разрывов и наботковых кист ШМ. Биопсийный материал исследовался в парафиновом блоке с серийно-ступенчатым приготовлением срезов для установления протяженности патологического процесса в цервикальном канале.

Статистическая обработка полученных результатов произведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, с помощью компьютерной программы «Statistica», 6.0 компании StatSoft, MedCalc 11.3.0.0, пакета анализа из программы Microsoft Excel, 2003, программы анализа данных AtteStat, version 10.5.1.

Результаты и обсуждение

Анализ интенсивных показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь в период с 1995 по 2014 гг. подчеркивает устойчивую тенденцию роста как интенсивных показателей заболеваемости, так и стандартизованных. Заметное снижение заболеваемости за последние 3 года не отразилось на растущем тренде. Данная ситуация зависит от первичной и вторичной профилактики и визуализирует ее недостаточность. Снижение смертности является результатом реализации программы онкологии и стандартизации лечения онкологических заболеваний, то есть улучшения третичной профилактики (рисунок 1).

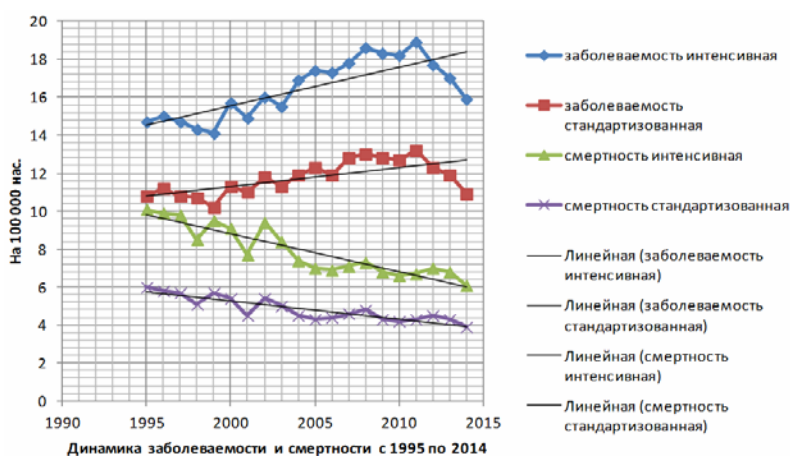


Рисунок 1 — Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Беларусь (1990–2014 гг.)

Для изучения эпидемиологических особенностей в Гомельской области был проведен анализ демографических показателей с 1995 по 2014 гг. За данный период времени женское население уменьшилось на 81 995 человек (с 845 088 до 763 093). Из них 77 100 (94 %) были

дети с 0 до 17 лет. Наиболее стабильными оказались группы населения молодого, среднего и пожилого возрастов. Поэтому анализ интенсивных показателей заболеваемости и смертности был сделан с учетом этих особенностей (рисунок 2).

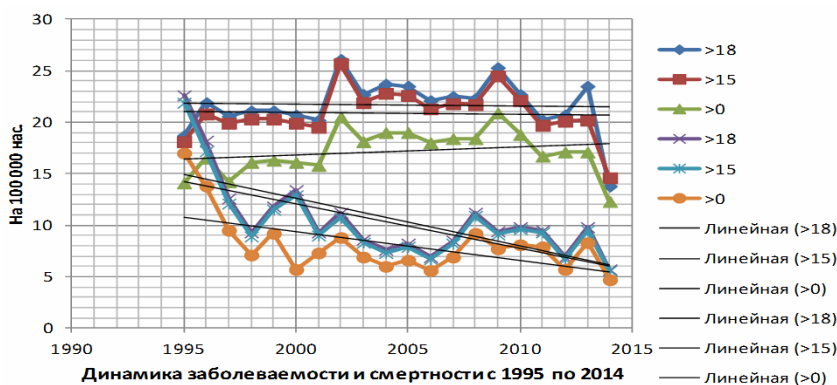


Рисунок 2 — Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Гомельской области

Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 2, при исключении населения детского возраста отмечается снижение заболеваемости РШМ и независимо от учета возрастных групп — снижение смертности в Гомельской области.

Анализ интенсивных показателей заболеваемости в зависимости от места проживания показал, что сохранение роста заболеваемости РШМ в области обеспечено сельской зоной, для которой характерен интенсивный тренд роста при снижении заболеваемости среди городского населения (рисунок 3).

Анализ возрастных показателей заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь с 1975 по 2014 гг. визуализировал тот факт, что система профилактических осмотров с использованием цитологического исследования цервикальных мазков, внедренная с 60-х годов XX столетия, позволила в течение 20 лет резко уменьшить заболеваемость (в 2 раза), но только в пожилом возрасте. В течение последующих 20 лет заболеваемость меньшими темпами продолжает снижаться в пожилом и среднем возрастах (рисунок 4).

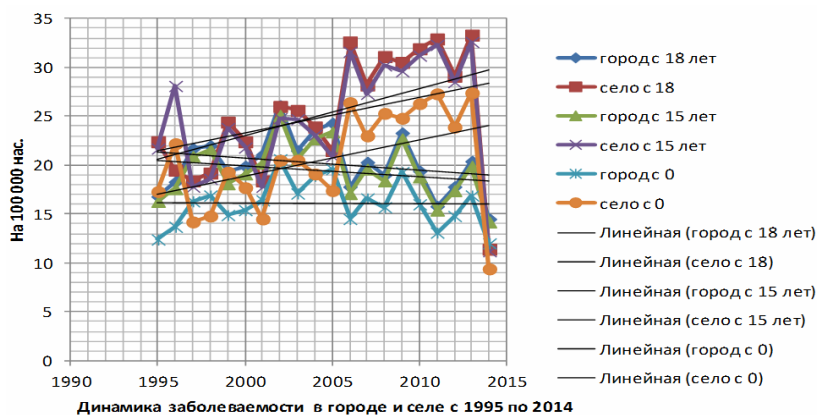


Рисунок 3 — Динамика заболеваемости раком шейки матки в городе и селе Гомельской области

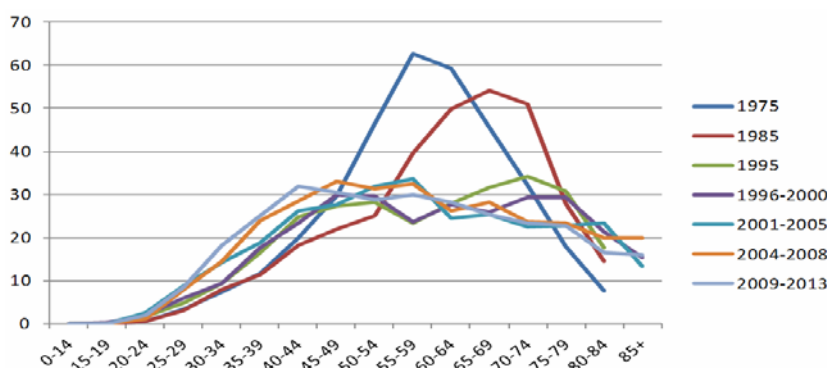


Рисунок 4 — Повозрастные показатели заболеваемости раком шейки матки в Республике Беларусь в 1975–2014 гг.

Позитивная тенденция снижения заболеваемости РШМ в пожилом и среднем возрасте в республике сопровождается крайне негативным и неуправляемым пока проявлением роста заболеваемости в молодом возрасте. За последние 20 лет пик заболеваемости РШМ сме-

стился с возрастной группы 55–59 лет в группу 4–44 года, то есть почти на 20 лет.

Анализ возрастных показателей, проведенный в Гомельской области, показал, что данная тенденция проявила себя еще более агрессивно (рисунок 5).

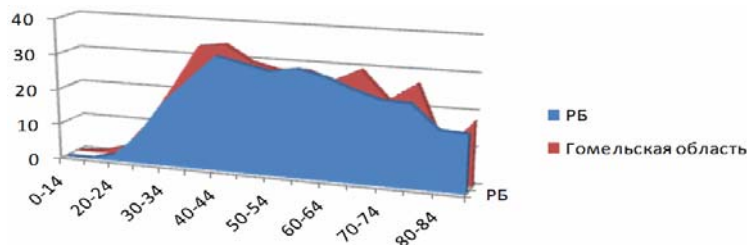


Рисунок 5 — Возрастные показатели заболеваемости в Гомельской области и Республике Беларусь

Как видно на диаграмме, представленной на рисунке 5, пик заболеваемости РШМ в Гомельской области сместился в возрастную группу женского населения 35–39 лет, причем с большими цифрами заболеваемости.

Сложившаяся ситуация стала поводом для проведения эпидемиологического вирусологического исследования с целью изучения инфицированности в регионе и причин роста РШМ у женщин молодого возраста (рисунок 6).

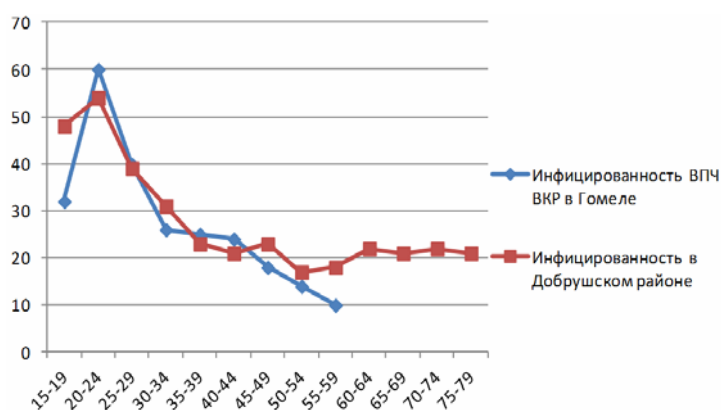


Рисунок 6 — Возрастные показатели инфицированности вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска в г. Гомеле и Добрушском районе Гомельской области

Инфицированность в г. Гомеле составила 35,6 %, в Добрушском районе — 27 %. Максимальные возрастные показатели инфицированности, представленные на рисунке 6, регистрируются в группе до 24 лет в пределах 54–60 %. Интересными оказались результаты инфицированности в Добрушском районе у женщин в возрасте старше 59 лет. Инфицированность ВПЧ не снижается, а возрастает и удерживается в пределах 20–22 %. Данные особенности инфицированности объясняют динамику роста заболеваемости РШМ у женщин молодого возраста и сельской зоны. Для сравнения в возрастной категории до 24 лет инфицированность ВПЧ ВКР в странах Северной, Центральной и Южной Америки, Африки и Европы не превышает 26–28 %, в государствах Азии — менее 12 %.

Продолжающийся рост заболеваемости РШМ требует изучения данной ситуации и разработки нового подхода с учетом региональных особенностей основных этиопатогенетических факторов канцерогенеза. Нами была изучена возрастная заболеваемость цервикальной неоплазией (CIN 1-3-й степени) и данные результаты соотнесены с инфицированностью ВПЧ и заболеваемостью РШМ (рисунок 7).

Как видно из данных, представленных на рисунке 7, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени наступает в возрасте до 24 лет и соответствует максимальной инфицированности ВПЧ, максимальная заболеваемость РШМ в регионе регистрируется в возрасте 35–39 лет, то есть на 15 лет позже. Мы сравнили аналогичные показатели в 1996 г., представленные на рисунках 8 и 9.

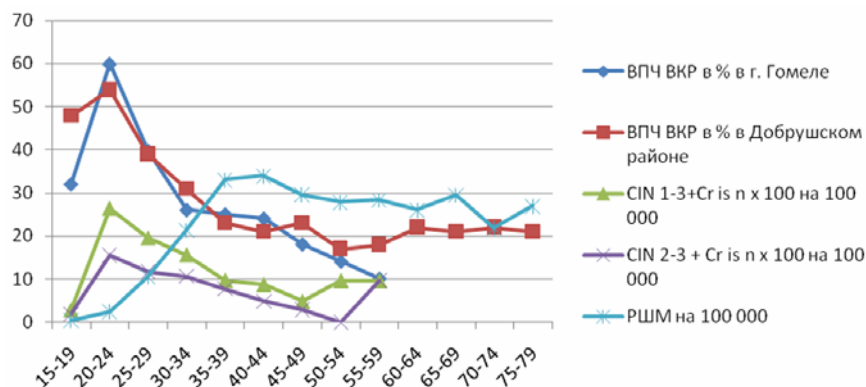


Рисунок 7 — Возрастные показатели инфицированности вирусом папилломы человека и заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки в Гомельской области и Республике Беларусь

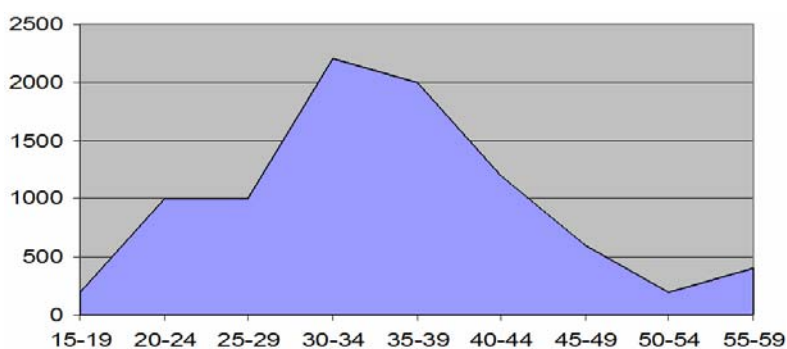


Рисунок 8 — Повозрастная заболеваемость цервикальной интраэпителиальной неоплазией в Республике Беларусь (1996 г.)

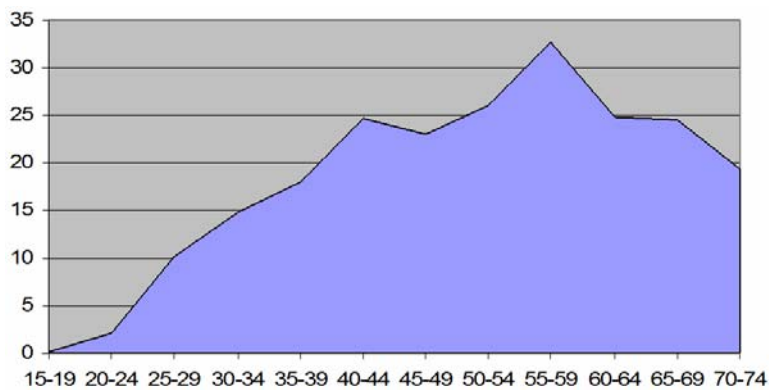


Рисунок 9 — Повозрастная заболеваемость раком шейки матки в Республике Беларусь (1996 г.)

Как оказалось, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени в 1996 г. развивался к 30–34 годам, а максимальная заболеваемость РШМ наблюдалась в 55–59 лет. За последние 20 лет заболеваемость в среднем и пожилом возрасте резко уменьшилась, а в репродуктивном — увеличилась со смещением пика в возрастную группу 35–39 лет, что связано с развитием дисплазий в условиях инфицирования ВПЧ в молодом возрасте — до 24 лет (на 12–14 лет раньше, чем в 1996 г.). Это исследование показало, что ортодоксальность развития РШМ от инфицирования, развития CIN 1–3-й степени в настоящий период

стала очень агрессивной с укорочением периодов канцерогенеза, что требует внедрения более действенных методов диагностики и профилактики РШМ в молодом возрасте с учетом основного фактора канцерогенеза — ВПЧ.

Для этой цели был проведен сравнительный анализ эффективности скрининга РШМ с использованием теста на ВПЧ и цитологического метода. Углубленная диагностика проводилась с использованием кольпоскопии и петлевой электроэксцизии у пациенток с атипичными изменениями в мазках, а также инфицированных ВПЧ. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты скрининга РШМ с использованием теста на ВПЧ и цитологического метода (на популяции 1023 женщины)

Характеристика технологии скрининга (критерий для углубленного исследования)	Количество женщин, подлежащих углубленному обследованию	Морфологически подтвержденный диагноз дисплазии и (или) РШМ
Цитологический рутинный скрининг (получено заключение «дисплазия»)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)
Цитологический рутинный скрининг (получено заключение «дисплазия и (или) обнаружены цитологические маркеры вирусного поражения эпителия»)	51 (5,0 %)	8 (0,8 %)
ВПЧ-скрининг (обнаружена ДНК ВПЧ ВКР)	364 (35,6 %)	83 (8,1 %)
ВПЧ-скрининг и цитологический скрининг одновременно (обнаружена ДНК ВПЧ ВКР и (или) получено цитологическое заключение «дисплазия и (или) обнаружены цитологические маркеры вирусного поражения эпителия»)	365 (35,7 %)	84 (8,2 %)
Кольпоскопический скрининг (наличие эктопии при отсутствии ДНК ВПЧ ВКР и удовлетворительных результатах цитологического скрининга)	72	0,7
Всего	—	91 (0,9 %)
Прогнозируемый показатель	—	9,9 %

Как следует из результатов исследования, представленных в таблице 1, заметно, что диагностика с помощью цитологического метода как в рутинном исполнении, так и с исследованием вирусных маркеров (по системе Бетesda) позволила выявить лишь 0,5–0,8 % дисплазий и РШМ от числа скринированных. Поиск дисплазий и РШМ в группе инфицированных ВПЧ женщин, считавших себя здоровыми и проходивших ежегодные рутинные обследования, позволил диагностировать 8,1 % дисплазий и РШМ от числа скринированных (в 10–16 раз больше). Интересен тот факт, что если бы мы не использовали цитологический метод, то потеряли бы лишь 1 пациентку с дисплазией шейки матки из 83, диагностированных с помощью 2 методов. Кроме этого мы проанализировали эффективность диагностики круговой биопсии (петлевой электроэксцизии) у пациенток с цервикальной эктопией при отрицательных тестах на ВПЧ и цитологической норме. У этой категории было диагностировано 0,7 % дисплазий 1–3-й степени от скринированных, то есть столько же, сколько и при цитоло-

гическом обследовании, что является резервом диагностики дисплазий у молодых женщин.

Учитывая различные мнения о тактике ведения цервикальных эктопий, мы изучили инфицированность ВПЧ у пациенток с цервикальной эктопией (рисунок 10).

Инфицированность ВПЧ пациенток с цервикальной эктопией статистически значимо отличается от аналогичного показателя у здоровых женщин ($p = 0,001$) и соответствует таковой у пациенток с ЦИН 2–3-й степени. Полученные результаты позволяют сделать предположение, что эктопия цилиндрического эпителия на влажалищной части шейки матки является «ловушкой» для ВПЧ и способствует персистенции вирусов и реализации канцерогенного эффекта ВПЧ. В более ранних исследованиях нами было отмечено, что при ЦИН 2–3-й степени отмечается наиболее высокая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР [16].

В целях выбора скрининговых методов для профилактики РШМ была сделана оценка диагностических параметров цитологического и молекулярно-генетического методов (таблица 2).

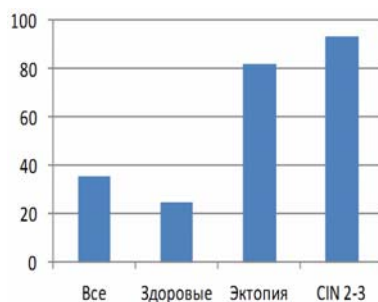


Рисунок 10 — Инфицированность вирусом папилломы человека в зависимости от состояния шейки матки

Таблица 2 — Сравнительная характеристика диагностических параметров цитологического и молекулярно-генетического методов, как методов скрининга в профилактике РШМ

Параметр оценки	Цитология	ПЦР + цитология
Чувствительность (Se), 95 % ДИ	8,8 %; 3,9–16,6 %	92,3 %; 84,8–96,8 %
Специфичность (Sp), 95 % ДИ	94,2 %; 92,5–95,6 %	65,3 %; 62,2–68,4 %
PV+, 95 % ДИ	12,9 %; 5,8–23,9 %	20,6 %; 16,8–24,9 %
PV–, 95 % ДИ	91,4 %; 89,4–93,1 %	98,9 %; 97,7–99,5 %
LR+, 95 % ДИ	1,5; 0,8–2,9	2,7; 2,5–2,9
LR–, 95 % ДИ	0,97; 0,7–1,3	0,12; 0,06–0,2
AUC	0,52; 0,48–0,55	0,79; 0,76–0,81

Примечание. PV+ — прогностическая ценность положительного результата; PV– — прогностическая ценность отрицательного результата; LR+ — отношение правдоподобия положительного результата; LR– — отношение правдоподобия отрицательного результата, AUC — площадь под кривой операционной характеристики теста.

По результатам ROC-анализа выявлено, что чувствительность комплекса методов оказалась значительно выше чувствительности одного цитологического исследования. Прогностическая ценность отрицательного результата примененных методов приближается к 100 %, что позволяет рассматривать заключение комплекса молекулярно-генетического и цитологического исследований — «отрицательный» как «отрицательный», то есть при отсутствии ДНК ВПЧ ВКР и нормальной цитологии риск развития дисплазии, а впоследствии РШМ минимален. Согласно отношению правдоподобия, удовлетворительный результат цитологического исследования одинаково часто может встречаться как у женщин с дисплазией, так и у здоровых лиц. Положительный результат комплекса ПЦР и цитологического исследования встречается в 2,7 раз чаще у женщин с дисплазией, чем у здоровых лиц. Отрицательный же результат у женщин с дисплазией встречается крайне редко. При сравнении площади под кривой операционной характеристики тестов также выявлена недостаточность применения только цитологического исследования в качестве метода скрининга (AUC = 0,5, 95 % ДИ 0,48–0,55) и показана эффективность применения комплекса ПЦР и цитологического исследования в программах раннего выявления ВПЧ-ассоциированной патологии (AUC = 0,8, 95 % ДИ 0,76–0,81). Данные результаты указывают на целесообразность использования для скрининга комплекса теста на ВПЧ и цитологического метода, что позволяет подойти к скринингу дифференцированно и при наличии 2 отрицательных результатов выполнять его реже (1 раз в 3–5 лет), что позволит компенсировать затраты на внедрение теста на ВПЧ. Полученные нами результаты соответствуют рекомендациям экспертов ВОЗ в последнем руководстве по профилактике рака шейки матки от 2014 г.

Полученные результаты регионального эпидемиологического исследования позволили разработать алгоритм диагностики РШМ [17].

Тест на ВПЧ в дополнение цитологическому исследованию должен проводиться в первичном скрининге РШМ у женщин, подлежащих профилактическим осмотрам, после сексуального дебюта, при смене полового партнера независимо от возраста.

Показания для углубленной диагностики. Расширенная кольпоскопия выполняется:

1. Всем пациенткам с положительным тестом на ВПЧ.
2. Всем пациенткам с цитологической картиной дисплазии шейки матки.

Показания для выполнения биопсии. Прицельная биопсия выполняется при наличии кольпоскопически визуализируемой вирусассоциированной патологии шейки матки как на фоне многослойного плоского эпителия, так и цилиндрического, в зоне трансформации. Биопсия выполняется конхотомом, скальпелем, петлей диатермокоагулятора или радиоволновым аппаратом. Обязательным условием биопсии является наличие субэпителиального слоя.

Выскабливание слизистой цервикального канала выполняется в дополнение к прицельной биопсии. Выскабливание проводится ложечкой Фолькмана или кюреткой № 1.

Круговая биопсия выполняется с диагностической и лечебной целью у инфицированных пациенток:

1. При наличии CIN 1-й степени.
2. При наличии зон трансформации, обусловленных:
 - эктопией цилиндрического эпителия с кистами или без;
 - эктропионом с кистами или без;
 - множественными кистами шейки матки.
3. Конизация выполняется при наличии CIN 2–3-й степени в шейке матки и в цервикальном канале.

Круговая биопсия выполняется у нерожавших женщин на радиоволновых аппаратах, у рожавших с последующей репродуктивной функцией предпочтительно на радиоволновых аппаратах или диа-

термокоагуляторами в пределах разрывов наружного зева шейки матки. Соблюдение этих условий не травмирует мышечный слой шейки матки, не вызывает рубцевания шейки матки и не нарушает в последующем период раскрытия шейки матки в родах. В предыдущих исследованиях показана высокая эффективность применения препаратов интерферона для элиминации ВПЧ ВКР [18].

Элиминационное лечение генитальной папилломавирусной инфекции можно использовать как дополнительное, так и самостоятельное.

Как дополнительное после выполнения конической биопсии шейки матки в период эпителизации (начиная с 1-2-х суток после конизации) назначаются интерфероновые свечи «Генферон» эндовагинально в дозировке 1 000 000 ЕД № 10 ежедневно или через один день на ночь. Через 2 месяца выполняется тест на ВПЧ. Элиминация ВПЧ наступает у 95,7 % пациенток в течение 1 года. Как самостоятельное лечение интерфероновые свечи назначаются стабильным сексуальным парам при отсутствии патологии шейки матки и желании пациентки провести элиминационное лечение. Интерфероновые свечи в дозировке 1 000 000 ЕД вводятся эндовагинально в межменструальном периоде во вторую фазу цикла ежедневно на ночь. В день сексуального контакта свечи вводятся за 15–20 минут до полового акта. Применение свечей продолжается без перерыва до наступления элиминации вирусов папилломы человека. Тест на ВПЧ для контроля элиминации выполняется 1 раз в 3 месяца.

Выводы

В течение последних лет с 1995 по 2014 гг. в РБ и Гомельской области сложилась неблагоприятная тенденция роста заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста и сельской зоны при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте.

Отмечается укорочение периодов канцерогенеза от инфицированности, развития CIN 1-3-й степени и до инвазивного рака шейки матки: пик заболеваемости раком шейки матки сместился в возрастную группу 40–44 года в РБ и 35–39 лет — в Гомельской области, пик заболеваемости CIN 1–3-й степени регистрируется в возрасте до 24 лет в период максимальной инфицированности ВПЧ.

Использование теста на ВПЧ в качестве скринингового метода позволяет улучшить диагностику CIN 1–3-й степени и рака шейки матки в 16 раз по сравнению с цитологическим методом. Тест на ВПЧ является этиопатогенетически обоснованным методом в условиях широкой эпидемии папилломавирусной инфекции, максимально очерчивающим группу риска по развитию рака шейки матки среди пациенток молодого возраста.

Инфицированность пациенток с цервикальной эктопией составила 80 %, что указывает на ее ве-

дущую роль в реализации канцерогенного эффекта ВПЧ за счет создания персистенции ВПЧ и поддержания высокой концентрации ВПЧ в зоне трансформации. Необходимо пересмотреть тактику ведения цервикальных эктопий в пользу их активного лечения с использованием радиоволновых аппаратов в объеме круговых биопсий, петлевой электроэксцизии и абляции зоны трансформации с последующим назначением интерфероновых препаратов с целью стимуляции элиминации ВПЧ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Muñoz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 6. — P. 518–527.
2. Revzina, N. V. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review / N. V. Revzina, R. J. Diclemente // *Int. J. STD AIDS.* — 2005. — Vol. 16, № 18. — P. 528–537.
3. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 202, iss. 12. — P. 1789–1799.
4. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis / G. M. Clifford [et al.] // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9490. — P. 991–998.
5. Type-specific human papillomavirus detection in cervical smears in Romania / G. Anton [et al.] // *APMIS.* — 2011. — Vol. 119, № 1. — P. 1–9.
6. Arbyn, M. Профилактика цервикального рака в Европе // Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью. — 2007. — № 64. — С. 10–12.
7. Prevalence of oncogenic human papillomavirus infection in an organized screening population in Finland / M. Leinonen [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 123, № 6. — P. 1344–1349.
8. Anttila, A. Cervical cancer screening programme in Finland / A. Anttila, P. Nieminen // *Eur. J. Cancer.* — 2000. — Vol. 36, № 17. — P. 2209–2214.
9. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programme / A. Anttila [et al.] // *BMJ.* — 2010. — Mode of access: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804/>. — Date of access: 21.02.2012.
10. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening / M. Arbyn [et al.]; ed. M. Arbyn. — Luxembourg: Office for Official Publ. of the Europ. Communities, 2007. — 291 p.
11. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco [et al.] // *The Lancet.* — 2014. — Vol. 383, № 9916. — P. 524–532.
12. Новое руководство ВОЗ по профилактике рака шейки матки и борьбе с ним / ВОЗ. — Электронный ресурс. Mode of access: www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/preventing-cervical-cancer/ru. — Date of access: 21.08.2015.
13. Беляковский, В. Н. Дисплазия и рак шейки матки / В. Н. Беляковский. — Гомель: ГГМУ, 2003. — 148 с.
14. Роль цитологического метода в исследовании шейки матки (Часть 1): учеб.-метод. пособие / П. С. Русакевич [и др.] — Минск: БелМАПО, 2013. — 111 с.
15. Эпидемиологические аспекты папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: методическое пособие / В. Н. Беляковский [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 34 с.
16. Воропаев, Е. В. Определение вирусной нагрузки вируса папилломы человека в различных возрастных группах и клинических состояниях шейки матки / Е. В. Воропаев, А. Н. Волченко, В. Н. Беляковский // Актуальные проблемы современной медицины: материалы респ. науч.-практ. и 19-й науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 фев. 2010 г.: в 4 т. / Гом. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лыжиков [и др.]. — Гомель, 2010. — Т. 4. — С. 106–108.
17. Алгоритм диагностики и элиминации генитальной папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска: инструкция по применению № 238-1210: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2011 г. / ГомГМУ; В. Н. Беляковский [и др.]. — Гомель, 2011. — 19 с.
18. Беляковский, В. Н. Элиминационное лечение генитальной папилломавирусной инфекции, ассоциированной с различной патологией шейки матки / В. Н. Беляковский, О. В. Аль-Яхири, А. К. Аль-Яхири // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2010. — № 1 (23). — С. 63–67.

УДК 616.33:575.113:541.7

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА T251A ГЕНА IL-8
В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА***А. В. Воропаева***Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Цель: оценить значимость полиморфизма гена IL-8 (T251A) в патогенезе заболеваний желудка.

Материалы и методы. В исследование включено 250 пациентов с диагнозом «Хронический гастрит» и 72 пациента с диагнозом «Рак желудка». Для определения полиморфизма гена IL-8 (T251A), выявления ДНК *H. pylori* и CagA генотипа использовали метод аллельспецифичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР).

Результаты. Наличие у пациента генотипа TA IL-8 (T251A) повышает риск развития рака желудка в 2 раза независимо от статуса инфицированности CagA положительными штаммами *H. pylori* ($p = 0,006$).

Заключение. Генотип TA IL-8 (T251A) значимо чаще встречался при РЖ: $\chi^2 = 0,006$; ОШ — 2,07; 95 % ДИ 1,22–3,53. Диагностическая чувствительность определения данного генотипа составляет 55,6 %, диагностическая специфичность — 62,4. Наличие достоверных различий в распределении аллелей и генотипов свидетельствует об ассоциации полиморфного маркера с заболеванием, в данном случае наличие у пациента генотипа TA IL-8 (T251A) повышает риск развития рака желудка в 2 раза. При изучении взаимосвязи между полиморфизмом IL-8 (T251A) и атрофией желудка достоверных различий не выявлено ($\chi^2 = 0,249$). Статистически недостоверны и различия между степенью активности гастрита и полиморфизмом IL-8 (T251A) ($\chi^2 = 0,341$). Также не установлена взаимосвязь между полиморфизмом IL-8 (T251A) и инфицированностью CagA+ штаммами *H. pylori* в обеих изучаемых группах — $\chi^2 = 0,188$ в группе ХГ и $\chi^2 = 0,181$ в группе РЖ.

Ключевые слова: *H. pylori*, генотип, аллели, интерлейкин-8, рак желудка, гастрит.

**THE ROLE OF IL-8 (T251A) GENE POLYMORPHISM
IN THE PATHOGENESIS OF GASTRIC DISEASES***A. V. Voropayeva***Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Objective: to assess the role of IL-8 (T251A) gene polymorphism in the pathogenesis of gastric diseases.

Materials and methods. The study included 250 patients diagnosed with chronic gastritis and 72 patients diagnosed with gastric cancer. To define IL-8 (T251A) gene polymorphism, and detect the DNA of *H. pylori* and CagA genotype, we used the method of allele-specific polymerase chain reaction (AS PCR).

Results. The presence of TA IL-8 genotype (T251A) in a patient increases twice as much the risk for gastric cancer regardless of the status of CagA infection with *H. pylori* positive strains ($p = 0.006$).

Conclusion. TA IL-8 (T251A) genotype was significantly more prevalent in gastric cancer: $\chi^2 = 0.006$; OR — 2.07; 95 % CI 1.22–3.53. The diagnostic sensitivity of detection of this genotype makes up 55.6 %, the diagnostic specificity — 62.4. The presence of reliable differences in the distribution of alleles and genotypes is indicative of the association of the polymorphic marker with the illness, in this particular case, the presence of TA IL-8 (T251A) genotype in a patient increases twice as much the risk for the development of gastric cancer. While studying the interrelations between IL-8 (T251A) polymorphism and stomach atrophy we revealed no reliable differences ($\chi^2 = 0.249$). The differences between the activity of gastritis and IL-8 (T251A) ($\chi^2 = 0.341$) polymorphism are statistically unreliable. No interrelation between IL-8 (T251A) polymorphism and CagA+ infection with *H. pylori* strains in both the studied groups was found: $\chi^2 = 0.188$ in the group with chronic gastritis and $\chi^2 = 0.181$ in the group with gastric cancer.

Key words: *H. pylori*, genotype, alleles, interleukin-8, gastric cancer, gastritis.

Введение

H. pylori — микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, причина развития заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Она колонизирует в слое слизи, покрывающем желудочный эпителий, и ее присутствие почти неизменно связано с воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки желудка (СОЖ). *H. pylori* колонизирует не только слой защитной слизи, некоторое количество бактерий адгезируется и в клетках эпителия антрального отдела желудка. Адгезия способствует интенсивному размножению и колониза-

ции микроорганизма, то есть создает условия для выработки провоспалительных цитокинов и повреждения слизистой, что, в свою очередь, приводит к развитию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или атрофического гастрита [0]. Интерлейкины (IL) являются ключевыми цитокинами, способными влиять на рост опухолей, а однонуклеотидные полиморфизмы в генах IL (в том числе IL-8) могут существенно влиять на экспрессию белка или изменять его функцию, и способствовать развитию гастрита и рака желудка [3]. Проведены исследования, согласно которым полиморфизм

генов цитокинов, активированных *H. pylori*, может являться генетическим фактором риска развития заболеваний желудка. Е. М. Эль-Омар опубликовал данные о том, что полиморфизмы гена интерлейкин 1 β (IL-1 β) и его антагониста рецептора интерлейкина (IL-1RN) связаны с повышенным риском развития рака желудка и гипохлоргидрией среди белого населения Польши и Шотландии [4]. Он же сообщил, что генотипы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-10 (IL-10) значительно повышают риск развития некардиального рака желудка и наличие нескольких полиморфизмов в провоспалительных цитокинах, таких как IL-1 β , IL-1RN, TNF- α и IL-10 связано с повышенным риском развития рака желудка [5]. Интерлейкин-8 (IL-8) играет важную роль в патогенезе инфекции *H. pylori*, является основным медиатором, индуцирующим хемотаксис и активацию нейтрофилов, вырабатывается клетками желудочного эпителия в качестве раннего ответа на инфицирование бактерией. Также считается, что IL-8 привлекает и активирует фагоциты и вызывает повреждение слизистой оболочки реактивными кислородными радикалами [6]. IL-1 и TNF- α также стимулируют выработку IL-8 [7]. Изучая полиморфизм IL-8 (T-251A), инфицирование *H. pylori* и гастродуоденальные заболевания, М. Охуаuchi и соавт. определили, что наличие аллеля А может быть связано с прогрессией *H. pylori* — позитивной атрофии желудка и может привести к увеличению риска развития рака желудка и язвенной болезни в Японии [8]. Аналогичные результаты получены исследователями из Кореи [9].

Факторами риска развития рака желудка являются также атрофия, интестинальная метаплазия и дисплазия, которые развиваются в результате хронического инфицирования *H. pylori*. Развитие данных состояний соответствует воз-

расту пациента на начало инфицирования и наличию CagA — гена-маркера патогенных штаммов бактерии [10, 11]. Изучение участия полиморфных локусов IL-8 в воспалительном процессе позволит получить более глубокое представление о развитии гастрита и рака желудка.

Цель

Оценить значимость полиморфизма гена IL-8 (T251A) в патогенезе заболеваний желудка среди белорусского населения.

Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовались биоптаты СОЖ и цельная кровь 250 пациентов (средний возраст 52 года) (37, 62) с хроническим гастритом (ХГ) и 72 пациентов (средний возраст 67 лет) (58, 74) с раком желудка (РЖ). Все обследуемые пациенты, согласно данным анкетирования, являлись белорусами.

Кровь для проведения исследований забирала из локтевой вены одноразовой иглой в специальную с ЭДТА вакуумную систему типа «Vacuette», проводили обработку и получали плазму и лейкоцитарную массу. Выделение тотальной ДНК проводили сорбционным методом на колонках с использованием протеиназы К.

Количество ДНК определяли фотометрически; препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения ПЦР.

Реакционная смесь состояла из 2,5-кратного ПЦР-буфера (ксиленцианол, 7,5 мМ MgCl₂, Tag-полимераза) смеси нуклеотидов дНТФ — 10 мМ, смеси праймеров (V3-F, V2-R) — 5 Мм и деионизованной воды. Объем реакционной смеси составлял 50 мкл, количество исходной ДНК с концентрацией 20 нг/мкл ДНК — 2 мкл. Амплификацию проводили в амплификаторе Palm Cycler фирмы «Corbett Research» (Австралия).

Маркеры и параметры проведения ПЦР представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Параметры проведения ПЦР для выявления *H. pylori* и определения полиморфизма гена IL-8 (T251A)

Маркер, полиморфизм	Последовательность праймеров	Режим амплификации
C97-20/Н3А-20 Определяемый фрагмент 765 п.н.	F1: ggctatgacgggtatccggc R1: gccgtgcagcacctgtttc	95 °С — 3 мин 1 цикл 95 °С — 30 с 63 °С — 60 с 35 циклов 72 °С — 60 с 72 °С — 60 с 1 цикл
CagAF1/CagAB1 Определяемый фрагмент 349 п.н.	F1: gataacaggcaagcttttgaggga R1: ctgcaaaagattgtttggcaga	95 °С — 3 мин 1 цикл 95 °С — 30 с 55 °С — 60 с 35 циклов 72 °С — 60 с 72 °С — 60 с 1 цикл
IL-8 (T251A) Определяемые фрагменты А: 114 п.н. Т: 114 п.н.	F1: 5'-aatacggagtgatgacgaaaa-3' R1: 5'-ctagaataaaaaagcatacat-3' R2: 5'-ctacaataaaaaagcatacaa-3'	АС-ПЦР 1 цикл (95 °С — 3 мин); 35 циклов (95 °С — 30 с, 53 °С — 1 мин, 72 °С — 40 с); 1 цикл (72 °С — 5 мин)

Исследование по выявлению суммарных (IgA, IgM, IgG) антител к белку CagA *H. pylori* проводили с использованием иммуноферментной тест-системы «Хелико Бест-антитела», ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск.

Распределение частот генотипов и аллелей оценивали в соответствии с равновесием Харди — Вайнберга и с использованием программного пакета «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования специфическая фракция размером 765 п.н., характеризующая присутствие ДНК *H. pylori* в анализируемой пробе, выявлена в 136 (54,4 %) из 250 исследуемых препаратов ДНК пациентов с ХГ и в 41 (56,9 %) — с РЖ. Статистически значимых различий в инфицированности между группами не выявлено. В группе РЖ выявлена статистически значимая разница выявления образцов, содержащих CagA положительный генотип (45,8 %) по сравнению с группой ХГ (32,4 %), уровень значимости различий $\chi^2 = 0,036$.

Суммарные (IgA, IgM, IgG) антитела к белку CagA *H. pylori* выявлены в 40,4 % исследуемых сывороток крови пациентов с ХГ.

Использование данных иммуноферментных тест-систем позволяет проводить полуколичественный анализ уровней антител в виде их титров.

Титр тотальных антител к CagA белку *H. pylori* 1:5 и 1:10, трактуемый производителем

тест-систем как слабоположительный результат, выявлен у 16 (6,4 %) и 40 (16 %) от общего числа обследуемых пациентов, 1:20 — положительный результат у 39 (15,6 %), 1:40 — сильноположительный — у 6 (2,4 %) и сомнительный — у 2 (0,8 %) обследуемых.

При изучении зависимости степени активности гастрита и выявления А-CagA тотальных антител в подгруппах ХГ с высокой и низкой активностью обнаружены статистически значимые различия в частотах выявления А-CagA.

При ХГ с низкой активностью А-CagA обнаруживались в 2,4 раза чаще, чем при ХГ с высокой активностью ($p < 0,001$). Полученный результат соответствует участию CagA белка в каскаде канцерогенеза, когда вслед за активным воспалением наступают атрофические изменения.

При оценке роли полиморфизма гена IL-8 (T251A) в развитии заболеваний желудка распределение генотипов и частоты аллелей соответствовало равновесию Харди — Вайнберга в изучаемых группах ХГ и РЖ. По результатам анализа частот генотипов IL-8 (T251A) в группах пациентов с ХГ и РЖ установлено, что распределение генотипов соответствует равновесию Харди — Вайнберга и уровень значимости различий $\chi^2 = 0,024$.

Анализ попарного сравнения частот генотипов представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Различия по частотам отдельных вариантов генотипов для полиморфизма IL-8 (T251A)

Цитокины	Группа		Уровень значимости χ^2	ОШ	95 % ДИ
	ХГ	РЖ			
IL-8 (T251A) ТТ	47,2 % (118/250)	33,3 % (24/72)	0,037	0,56	0,32–0,97
IL-8 (T251A) ТА	37,6 % (94/250)	55,6 % (40/72)	0,006	2,07	1,22–3,53
IL-8 (T251A) АА	15,2 % (38/250)	11,1 % (8/72)	0,382	0,7	0,31–1,57
IL-8 (T251A) ТА + АА	52,8 % (132/250)	66,7 % (48/72)	0,037	1,79	1,03–3,10

Как следует из данных таблицы 2, генотип ТА IL-8 (T251A) значимо чаще встречался при РЖ $\chi^2 = 0,006$; ОШ — 2,07; 95 % ДИ 1,22–3,53.

Диагностическая чувствительность определения данного генотипа составляет 55,6 %, диагностическая специфичность — 62,4. Наличие достоверных различий в распределении аллелей и генотипов свидетельствует об ассоциации полиморфного маркера с заболеванием, в данном случае наличие у пациента генотипа ТА IL-8 (T251A) повышает риск развития рака желудка в 2 раза. При изучении взаимосвязи между полиморфизмом IL-8 (T251A) и атрофией желудка достоверных различий не выявлено ($\chi^2 = 0,249$). Статистически недостоверны и различия между степенью активности гастрита и полиморфизмом IL-8 (T251A) ($\chi^2 = 0,341$). Также не установлена взаимосвязь между полиморфизмом IL-8 (T251A) и инфицированно-

стью CagA+ штаммами *H. pylori* в обеих изучаемых группах: $\chi^2 = 0,188$ в группе ХГ и $\chi^2 = 0,181$ в группе РЖ. Последнее обстоятельство требует дополнительного изучения в связи с тем, что проводилось в сравнительно небольшой выборке пациентов.

Выводы

Анализ полиморфизма гена IL-8 (T251A) выявил взаимосвязь генотипа ТА IL-8 (T251A) с риском развития рака желудка, но не показал зависимости от статуса инфицированности CagA положительными штаммами *H. pylori*. Необходимо дальнейшее изучение данного полиморфизма для оценки его роли в развитии заболеваний желудка среди белорусского населения и ответа на вопрос, какие генотипы являются защитными факторами при инфицировании *H. pylori* и какие служат фактором риска развития гастрита и рака желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. G. Kusters [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449–490.
2. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: Friend or foe? / C. Figueiredo [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, Is. 18. — P. 5235–5243.
3. Genotyping of IL-8-251 T > A yields prognostic information in patients with gastric carcinoma / C. Xiuyu [et al.] // Biomarkers. — 2013. — Vol. 18, Is. 7. — P. 559–564.
4. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / E. M. El-Omar [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.
5. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.
6. Association of antral mucosal levels of interleukin 8 and reactive oxygen radicals in patients infected with Helicobacter pylori / Q. B. Zhang [et al.] // Clin Sci. — 1997. — Vol. 92. — P. 69–73.
7. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.
8. The polymorphism interleukin-8-251 A/T influences the susceptibility of Helicobacter pylori related gastric diseases in the Japanese population / M. Ohyauchi [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54, № 3. — P. 330–335.
9. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in Helicobacter pylori-infected Koreans / B. D Ye [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43, № 3. — P. 233–239.
10. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.
11. Helicobacter pylori seropositivity and cytokine gene polymorphisms / Y. Saijo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 4445–4451.

Поступила 09.11.2015

УДК 575.21/.22(476)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ И ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕОИДОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилюрования у здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь.

Материалы и методы. У 30 здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) проведено определение генотипа NAT2 по 5 однонуклеотидным заменам (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

Результаты. Доказано, что мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$). Количество мутантных аллелей гена NAT2 показало обратную умеренную ассоциацию со скоростью ацетилюрования ($\tau = -0,633$, $p < 0,0001$). Вероятность медленного фенотипа ацетилюрования возрастала по мере увеличения количества SNP ($\tau = -0,657$, $p < 0,0001$), а присутствие 4 однонуклеотидных замен указывало с высокой степенью достоверности на медленный фенотип ацетилюрования ($p = 0,0007$).

Вывод. Одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилюрования, но даже одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора.

Ключевые слова: NAT2, генотип, полиморфизм, здоровые добровольцы.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF PHENOTYPING AND GENOTYPING OF N-ACETYLTATION POLYMORPHISM IN HEALTHY VOLUNTEERS FROM THE SOUTH-EAST CAUCASIAN POPULATION OF BELARUS

T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova, O. Yu. Baranov, E. V. Voropayev, O. V. Osipkina

Gomel State Medical University

Objective: comparative analysis of phenotyping and genotyping of N-acetylation polymorphism in healthy volunteers from the south-east region of the Republic of Belarus.

Material and methods. We identified the genotype NAT2 in 30 healthy volunteers from the south-east region of the Republic of Belarus using the method PCR-RFLP by 5 mononucleotide changes (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

Results. It was proved that mutant alleles occurred in any N-acetyltransferase activity ($p = 0.08$). The number of mutant alleles of NAT2 gene showed a direct moderate association with the speed of acetylation ($\tau = -0.633$, $p < 0.0001$). Probabilities for slow acetylation phenotype increases with the growing number of SNP ($\tau = -0.657$, $p < 0.0001$), and the presence of 4 single nucleotide substitutions indicates a high degree of confidence for the slow acetylation phenotype ($p = 0.0007$).

Conclusion. The simultaneous assessment of several SNPs in NAT2 gene increases the accuracy of prognosis for NAT2 acetylation phenotype, but even the simultaneous assessment of 5 SNPs does not make it possible to predict the phenotype of acetylator definitely.

Key words: NAT2, genotype, polymorphism, healthy volunteers.

Введение

Современные фармакогенетические исследования позволили установить наличие индивидуальной вариабельности реакции организма на действие лекарственных веществ и других ксенобиотиков, обусловленное генетическими факторами, что во многом определяет ответ на медикаментозное воздействие [1]. В последние годы накопилось большое количество данных о генах, которые кодируют синтез белковых молекул, оказывающих влияние на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. В связи с полиморфизмом таких генов у некоторых пациентов лекарственные препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие [2–4]. Известно, например, что различные группы пациентов могут отличаться по показателям накопления и выведения химических соединений в 10–100 раз. Увеличение эффективности действия лекарственных препаратов повышает и риск развития побочных эффектов. По данным Американской медицинской Ассоциации, в США в 1994 г. развитие нежелательных лекарственных реакций стало причиной госпитализации 2 млн человек и 100 тыс. смертельных случаев. Побочные реакции на прием лекарственных препаратов занимают 4–6 места среди причин смерти в США [5]. Экономический ущерб от нежелательных лекарственных реакций вырос с 76,6 в 1997 г. до 177,4 млрд долларов в 2001 г. В то же время эффективность фармакотерапии остается недостаточной. По данным В. М. Silber, на лекарственную терапию не отвечают до 40 % пациентов с различными заболеваниями [6]. Во многом это обусловлено полиморфизмом генов, детерминирующих метаболизм лекарственных средств. Изучение таких генов свидетельствует о значительных межпопуляционных и межэтнических особенностях аллельного полиморфизма, отражающих своеобразие условий проживания, питания и образа жизни людей в различных регионах мира [7–9].

Цель

Провести сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у здоровых

добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь. Среди них было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет (M = 40,50, 95 % ДИ: 35,00–46,00). Все они не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний, являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Методика и результаты определения фенотипа ацетилирования представлены в наших предыдущих работах. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 9 волонтеров (30,0 %), медленный — у 21 (70,0 %) [10, 11].

Определение генотипа NAT2 проведено с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ампликонов. Генотипический полиморфизм N-ацетилирования изучен по 5 описанным в литературных источниках однонуклеотидным заменам (single nucleotide polymorphism, SNP) [12, 13].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более независимых выборках использовались двусторонний тест точного критерия Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков проводилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу (τ). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у здоровых добровольцев Юго-Восточной области Республики Беларусь и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов Юго-Восточной области Республики Беларусь в сравнении с литературными данными

Аллель	Частоты аллелей	
	результаты исследования	данные литературных источников*
857A	0,033	0,017–0,114
481T	0,417	0,375–0,485
282T	0,300	0,265–0,310
341C	0,417	0,262–0,442
590A	0,267	0,268–0,333

* Данные представлены в National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snoref.cgi?rs=1801280>).

Полученные результаты по частоте встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 по каждой из 5 SNP для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными по этим показателям, приведенными Национальным центром по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA), для европеоидных популяций, от-

носящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [14].

Результаты определения частоты генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 среди европеоидов Юго-Восточной популяции Республики Беларусь и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов Юго-Восточной популяции Республики Беларусь в сравнении с литературными данными

Генотип	Результаты исследования, частота	Литературные данные, частота
G857A		
GG	0,933	0,958–0,967
GA	0,067	0,033–0,042
C481T		
CC	0,333	0,206–0,417
CT	0,500	0,417–0,618
TT	0,167	0,153–0,176
C282T		
CC	0,500	0,500–0,559
CT	0,400	0,353–0,376
TT	0,100	0,088–0,121
T341C		
TT	0,333	0,300–0,476
TC	0,500	0,517–0,524
CC	0,167	0,183
G590A		
GG	0,533	0,458–0,533
GA	0,400	0,350–0,417
AA	0,067	0,117–0,125

Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена NAT2 для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными по этим показателям, приведенным Национальным центром по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA), для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [14].

При изучении соответствия фенотипа и генотипа ацетилирования с помощью ранговой корреляции по методу Кендалла доказана обратная умеренная ассоциация количества мутантных аллелей гена NAT2 со скоростью ацетилирования ($\tau = -0,633$, $p < 0,0001$). Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ($\tau = -0,657$, $p < 0,0001$).

Среди всех обследованных здоровых добровольцев мутантные аллели отсутствовали у 2 (6,67 %) человек, по 2 SNP имели место у 13 (43,33 %) индивидов и по 4 мутантных аллеля обнаружены у 15 (50,0 %) человек. Из них в группе быстрых ацетиляторов SNP отсутство-

вали у 2 (22,22 %) индивидов, по 2 мутантных аллеля выявлены у 7 (77,78 %) человек. В группе медленных ацетиляторов по 2 SNP обнаружены у 6 (28,57 %) индивидов, по 4 мутантных аллеля выявлены у 15 (71,43 %) человек. При сравнении быстрых и медленных ацетиляторов с использованием двустороннего точного критерия Фишера установлено, что группы имели между собой значимые статистические различия по частоте 2 и 4 SNP ($p = 0,02$ и $p = 0,0007$ соответственно), а тенденция к увеличению частоты их отсутствия у медленных ацетиляторов статистической значимости не достигла ($p = 0,08$). Следовательно, мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы. Однако присутствие 4 SNP указывало на наличие медленного фенотипа ацетилирования. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов. Например, в исследовании С. И. Макаровой с соавт., начиная с 3 SNP, не было выявлено ни одного индивида с фенотипом быстрого ацетилятора. Точность прогноза при этом, по мнению исследователей, повышало определение замены в 481-м положении [15].

Таким образом, одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилирования, но даже одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. По мнению большинства исследователей, такое несоответствие между гено- и фенотипом обосновано смещением генотипа быстрого ацетилирования в область фенотипа медленного ацетилирования. Например, в работе И. В. Голденковой-Павловой с соавторами полная конкордантность между фено- и генотипом ацетилирования у волонтеров Московской популяции установлена только в 85 % случаев. Исследователи показали, что в ряде случаев быстрый генотип ацетилирования по фенотипированию имел количественные данные, соответствовавшие медленному фенотипу [13]. В. А. Вавилин с соавторами в группе пациентов с туберкулезом легких по той же причине зафиксировал 26 % отклонений реальных фенотипов ацетилирования от ожидаемых на основе генетических оценок [16]. Основной причиной установленных несоответствий в изучаемых популяционных выборках, по мнению исследователей, могут являться другие, еще неизученные аллели с иным сочетанием мутаций, которые способны повлиять на согласованность результатов гено- и фенотипирования [17]. Следовательно, определение ацетиляторного статуса путем фенотипирования позволяло за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. В связи с этим определение ацетиляторного фенотипа было эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования. В свою очередь, генотипирование позволяло точно выявлять аллели и генотипы, а также их распределение в популяционных выборках. Это создало возможность проводить популяционные исследования полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний.

Заключение

Впервые в Республике Беларусь проведено генотипирование по полиморфизму N-ацетилирования. Доказано, что одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. Следовательно, в настоящее время генотипирование позволяет точно выявлять аллели и генотипы, их распределение в популяционных выборках, но не позволяет в отли-

чие от фенотипирования за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. Это создает возможность использовать генотипирование для популяционных исследований полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний. В то же время определение ацетиляторного фенотипа эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования.

Выводы

1. Мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ($p = 0,08$). Количество мутантных аллелей гена NAT2 показали прямую обратную умеренную ассоциацию со скоростью ацетилирования ($\tau = -0,633$, $p < 0,0001$).
2. Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ($\tau = -0,657$, $p < 0,0001$), а присутствие 4 однонуклеотидных замен указывало с высокой степенью достоверности на медленный фенотип ацетилирования ($p = 0,0007$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
2. Marsh, S. Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses / S. Marsh, D. J. van Booven, H. L. McLeod // *Pharmacogenomics*. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 625–631.
3. Polymorphism discovery in 51 chemotherapy pathway genes / R. R. Freimuth [et. al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — Vol. 14, № 23. — P. 3595–3603.
4. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М.: Реафарм, 2004. — 144 с.
5. Clinical pharmacogenetics of the biotransformation system and carriers of medications: the fashion or the applied direction? / D. A. Sychev [et al.] // *Pacific Medical Journal*. — 2006. — Vol. 4. — P. 21–26.
6. *Pharmacogenomics* / B. M. Silber [et. al.]. — New York: Marcel Dekker, 2001. — 214 p.
7. Баранов, В. Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков / В. Баранов // *Молекулярная биология*. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 686.
8. Pirmohamed, M. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene in clinical practice / M. Pirmohamed // *Intern. Med. J.* — 2001. — Vol. 31, № 8. — P. 476–478.
9. Polymorphism in HIV-positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity / M. Pirmohamed [et. al.] // *Pharmacogenetics*. — 2000. — Vol. 10, № 8. — P. 705–713.
10. Сатырова, Т. В. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т. В. Сатырова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2010. — № 1(23). — С. 73–77.
11. Сатырова, Т. В. Фенотипический полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы 2 у больных ЯК / Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова // *Медицинская панорама*. — 2010. — № 3 (111). — С. 35–37.
12. High-Throughput genomic and proteomic analysis using microarray technology / J. X. Huang [et al.] // *Clin. Chemistry*. — 2001. — Vol. 47. — P. 1912–1916.
13. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // *Генетика*. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143–1150.

14. National Center for Biotechnology Information. GenBank, NIH genetic sequence database [Electronic resource] / United States National Library of Medicine (NLM), a branch of the National Institutes of Health. — Bethesda, Maryland, 1988. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>. — Date of access: 19.11.2010.

15. Макарова, С. И. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилования / С. И. Макарова, В. А. Вавилин, А. В. Кудряшов // Фармакогенетика. — 2006. — № 6. — С. 37–39.

16. Полиморфизм NAT2, фармакокинетика изониазида и гепатотоксические реакции у больных туберкулезом легких / В. А. Вавилин [и др.] // Материалы Междунар. конф., Новосибирск, 2–8 сент. 2007 / Новосибирский НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. — С. 18.

17. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA / L. X. Shen [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 7871–7876.

Поступила 19.10.2015

УДК 616.345-006-097.1

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 В РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Т. Т. Штабинская¹, М. Боднар², С. А. Ляликов¹, В. А. Басинский¹, А. Маршалек³

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Collegium Medicum в Быдгоще, Университет им. Н. Коперника, Торунь, Польша

³Познанский университет медицинских наук и Великопольский Центр Онкологии, Польша

К ведущим факторам неопластического ангиогенеза относят матриксные металлопротеиназы.

Цель: оценить прогностическую значимость уровня экспрессии ММП-2 в раке толстой кишки.

Материалы и методы. Клинико-морфологический анализ 72 случаев колоректального рака, резецированного в период с 2001 по 2011 гг. Иммуногистохимическое исследование с использованием мышиных моноклональных антител к ММП-2 выполнено в лаборатории Collegium Medicum в Быдгоще.

Результаты. Обнаружены связи между уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 в раке толстой кишки с возрастом пациентов, степенью дифференцировки, инвазии и метастазированием рака, выживаемостью пациентов. Однако полученные данные свидетельствовали об отсутствии прямой взаимосвязи между возрастанием экспрессии маркера и прогрессированием опухоли.

Ключевые слова: неопластический ангиогенез, матриксная металлопротеиназа-2, колоректальный рак.

THE ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 EXPRESSION IN COLON CANCER

T. T. Shtabinskaya¹, M. Bodnar², S. A. Lyalikov¹, V. A. Basinskiy¹, A. Marshalek³

¹Grodno State Medical University

²Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

³Poznan University of Medical Sciences and Wielkopolski Center of Oncology, Poland

The leading factors triggering neoangiogenesis include matrix metalloproteinases.

Objective: to assess the prognostic significance of the level of MMP-2 expression in colon cancer.

Material and methods. The clinical and morphological analysis of 72 cases of colorectal cancer resected over 2001–2011. Immunohistochemical studies using mouse monoclonal antibodies to MMP-2 were performed in the laboratory of Collegium Medicum Bydgoszcz.

Results. The research showed a relation between the level of matrix metalloproteinase-2 expression in colon cancer to the age of the patients, level of differentiation, invasion and metastasis of cancer, and survival of patients. However, the data suggest there is no direct relation between an increase in the marker expression and tumor progression.

Key words: angiogenesis, matrix metalloproteinase-2, colorectal cancer.

Введение

Колоректальный рак является весьма актуальной и исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития заболевания достигает 5–6 % [1]. У мужчин он занимает 4-е место по частоте (после рака легкого, простаты и желудка), а у женщин — 3-е (после рака молочной железы и шейки матки) [2]. Поэтому актуальным является поиск биомаркеров для скрининга, ранней диагностики и прогноза

развития заболевания [3]. К основным проявлениям прогрессирования рака относится его инвазивный рост, а также метастазирование, важнейшим патогенетическим звеном которого является неопластический ангиогенез [4]. К пусковым факторам опухолевого неопластического ангиогенеза относят матриксные металлопротеиназы (ММП), произведенные опухолевыми и стромальными клетками. Для инвазии и метастазирования клеткам необходимо преодолеть барьеры в

виде базальных мембран, экстраклеточного матрикса и тканевых структур. Эти барьеры разрушаются с помощью протеолитических ферментов, в частности, ММП, которые в связи с этим также претендуют на роль факторов опухолевой прогрессии. ММП согласно своему строению и субстратной специфичности делятся на несколько групп. Наиболее перспективным является изучение группы желатиназ. Так как они гидролизуют нефибриллярный коллаген IV типа, образующий базальные мембраны, считается, что именно эти протеазы инициируют инвазивный рост рака, приводят к нарушению контактного ингибирования и развитию метастазов [5]. Группа желатиназ включает ММП-2 (желатиназу А) и ММП-9 (желатиназу В), принимающих активное участие в деградации внеклеточного матрикса, дестабилизации и разрушении межклеточных связей [6]. В целом ретроспективный анализ исследований экспрессии ММП-2 у больных раком различных локализаций показывает, что повышение экспрессии ММП-2 в первичной опухоли позитивно ассоциировано с низкой дифференцировкой, способностью к инвазии и метастазам, с плохим прогнозом [7], однако не все авторы выявили такую однозначную зависимость [8, 9].

Цель

Изучить клиничко-морфологическую характеристику колоректального рака у жителей Гродненской области (Беларусь) с оценкой уровня экспрессии ММП-2 и его прогностической значимости.

Материалы и методы исследования

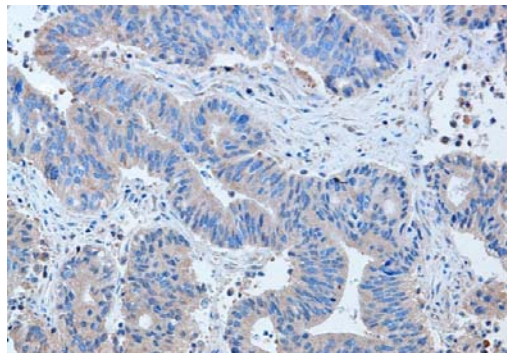
Материалом для исследования стали 72 образца ткани рака толстой кишки, резецированного у 29 мужчин и 43 женщин в период с 2001 по 2011 гг. в Гродненском областном онкологическом диспансере (Беларусь). Возраст пациентов колебался от 37 лет до 81 года. Преобладали лица старше 60 лет (76 %). У большинства пациентов опухоль локализовалась в дистальных отделах — 59 случаев. В 11 случаях на момент операции была диагностирована I стадия рака, в 14 случаях — II, в 33 — III и в 14 — IV. Наличие регионарных метастазов отмечено у 44 пациентов. При этом поражение лимфатических узлов N1 (от 1 до 3) было диагностировано у 33 пациентов, N2 (4 и больше лимфоузлов) — у 11. Прорастание опухоли в соседние органы и ткани обнаружено в 6 случаях. На момент постановки диагноза у 12 пациентов имелись гематогенные метастазы, у 7 из них в течение 5 лет появились новые. Среди остальных пациентов за этот же период отдаленные метастазы впервые были выявлены еще у 4. При гистологическом исследовании опухолей во всех наблюдениях выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки: G1 — у 29 пациентов, G2 — у 26, G3 — у 15 и G4 — у 2. За период наблюдения

(с 2001 по 2015 гг.) у 24 пациентов были выявлены рецидивы, при этом у 12 из них рецидив возник в течение первых 2 лет после операции, а у остальных — в течение 5 лет. В среднем рецидивировали опухоли через 2,24 года (1,75–3,43). Всего за период наблюдения умерли 45 (62,5 %) пациентов. Медиана продолжительности жизни пациентов после постановки диагноза составила 4,82 (2,81–10,41) года. Рубеж 5-летней выживаемости не перешагнули 35 пациентов, а 23 из них не прожили и 3 лет после постановки диагноза.

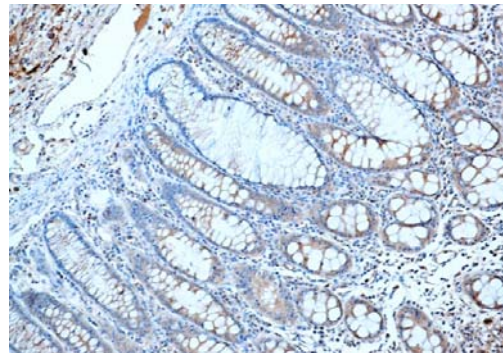
Иммуногистохимическое исследование выполнено в лаборатории Collegium Medicum им. Л. Рыдыгера в Быдгоще (Польша) на серийных парафиновых срезах ткани опухолей с использованием мышинных моноклональных антител к ММП-2 (ab1828) (Abcam, Cambridge, UK). Депарафинизацию и демаскировку антигенов проводили по стандартной методике, используя Epitope Retrieval Solution pH-9 (Dako, Denmark). Срезы толщиной 3 мкм инкубировали с первичными антителами на протяжении 16 ч при +4 °С. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина DAB+ (фирма «Dako», Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. Контрольный срез оставляли без первой инкубации. Для количественной оценки результатов микропрепараты были сфотографированы в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения, полученных с использованием объектива ×20 с разрешением 1600×1200 пикселей, при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425 C. Экспрессия маркеров оценивалась количественно при помощи компьютерной программы «Aperio Image Scope» v. 9.1.19.1567. Программа калибровалась, после чего результаты иммуногистохимических реакций оценивались исходя из показателя «позитивность» (в интерфейсе программы «positivity»), определяемого компьютерной программой, по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей «Positive Pixel Count» v. 9. Из анализа исключались гистологические артефакты при помощи инструмента «negative pen tool». Для каждого случая рассчитывалось среднее значение позитивности всех изображений по правилам нахождения среднего.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica», 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Для сравнения независимых переменных применяли тест Mann — Whitney, Kruskal — Wallis и медианный. Зависимые переменные сравнивали с помощью теста Wilcoxon. Для оценки достоверности различий между переменными в случаях с количеством групп больше двух использовали тест Kruskal —

Wallis. Связь между переменными оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в работе представлены в формате медианы (нижняя квартиль-верхняя квартиль).



а)



б)

**Рисунок 1 — Экспрессия ММП-2 в опухоли (а) и краях резекции (б).
Окраска с использованием антител к ММП-2, ув. $\times 10$**

Вместе с тем уровень экспрессии ММП-2 в стромальном компоненте опухоли существенно выше, чем в паренхиматозном — 0,042 (0,01–0,08) и 0,024 (0,006–0,05), $p = 0,00000000003$. С помощью теста Спирмена выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем экспрессии ММП-2 в опухоли и возрастом пациентов ($r = -0,27$; $p = 0,02$). Статистически значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено. В отличие от результатов, полученных отдельными исследователями [8, 10], нами установлено, что позитивность экспрессии ММП-2 в дистально локализованных раках выше по сравнению с проксимально локализованными — 0,048 (0,028–0,107) и 0,017 (0,012–0,033), $p = 0,001$. Статистически значимые различия были выявлены между высокодифференцированными (G1) и низкодифференцированными (G3) раками — 0,054 (0,027–0,083) и 0,022 (0,015–0,041), $p = 0,04$, а также умеренно дифференцированными (G2) и низкодифференцированными (G3) раками — 0,049 (0,026–0,080) и 0,022 (0,015–0,041), $p = 0,011$. В двухуровневой системе классификации с выделением «низкогредных» (G1-2) и «высокогредных» (G3-4) опухолей [11] статистический анализ выявил достоверные различия по величине экспрессии ММП-2 между 1-й и 2-й группами (0,052 (0,026–0,081) и 0,022 (0,015–0,041), $p = 0,007$), в то же время ряд авторов отмечает отсутствие какой-либо связи между уровнем экспрессии ММП-2 в раке толстой кишки и уровнем дифференцировки опухоли [8, 10]. Возможно, что ММП-2 играют критическую роль в процессе неоангиогенеза в начальной стадии заболевания, с чем связан ее высокий уровень в высокодифференцированных опухолях [4].

Результаты и обсуждение

Нами установлено, что уровни позитивности ММП-2 в опухоли и вне ее, в краях операционных разрезов статистически значимо не различаются — 0,040 (0,022–0,075) и 0,045 (0,019–0,127) соответственно; $p > 0,05$) (рисунок 1).

Показатели позитивности ММП-2 в опухоли на разных стадиях заболевания, как и в работах других авторов [8, 9], не различались. Однако в строме рака уровень экспрессии ММП-2 достоверно отрицательно коррелирует со стадией заболевания ($r = -0,25$; $p = 0,03$). Статистически значимые различия в интенсивности экспрессии ММП-2 установлены между ПА и ПШВ стадиями — 0,077 (0,018–0,130) и 0,035 (0,0195–0,051), $p = 0,016$, а также между ПША и ПШВ — 0,078 (0,048–0,092) и 0,035 (0,0195–0,051), $p = 0,019$.

В отличие от результатов, полученных Е. С. Герштейн с соавт. [10], нами было установлено, что размеры опухоли отрицательно коррелировали с уровнем экспрессии ММП-2 ($r = -0,35$; $p = 0,002$). Статистически значимо показатели позитивности различались между pT2 и pT4 (0,072 (0,025–0,11) и 0,0154 (0,013–0,021), $p = 0,013$), а также pT3 и pT4 (0,041 (0,023–0,06) и 0,0154 (0,013–0,021), $p = 0,0038$). Уровень позитивности ММП-2 в опухоли практически не зависит от степени поражения лимфоузлов метастазами, что не противоречит результатам других исследований [9, 10]. Однако достоверные корреляционные связи были выявлены между характеристикой N и экспрессией ММП-2 в микроокружении опухоли ($r = -0,25$, $p = 0,03$), а также между N и экспрессией ММП-2 в краях резекции ($r = 0,5$, $p = 0,016$). Следует отметить, что в первом случае связь была отрицательной, а во втором — положительной. Статистически значимо показатели позитивности в строме различались между собой при pN0 и pN2 (0,061 (0,029–0,130) и 0,018 (0,015–0,085) соответственно; $p = 0,07$) (рисунок 2а), а в краях резекции — при pN0 и pN1 (0,025 (0,009–0,045) и 0,105 (0,003–0,31) соответственно; $p = 0,047$) (рисунок 2б).

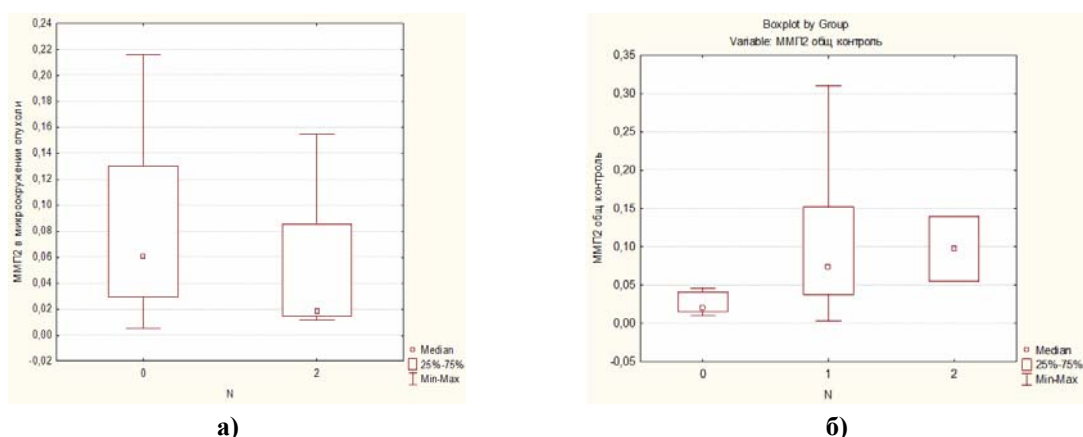


Рисунок 2 — Экспрессия ММП-2 в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов метастазами: а — в микроокружении опухоли; б — в краях резекции

Данные литературных источников о зависимости между экспрессией ММП и появлением гематогенных метастазов весьма противоречивы. В отдельных работах доказывается наличие такой связи [13], в других — отвергается [9, 10]. В нашем исследовании статистически значимых различий между показателями экспрессии ММП-2 в раке у пациентов с наличием и отсутствием гематогенных метастазов на момент постановки диагноза выявлено не было. Следует, однако, отметить, что показатели позитивности ММП-2 в краях резекции у 11 человек с метастазами, возникшими в период наблюдения после оперативного лечения, были достоверно ниже, чем у остальных пациентов (0,013 (0,006–0,031) и 0,055 (0,032–0,140), $p = 0,02$).

Как и ряд авторов [8, 9], мы не выявили статистически значимых связей между уровнями экспрессии ММП-2 у пациентов с наличием и отсутствием рецидивов в анамнезе и 5-летней выживаемостью. Однако у пациентов, умерших за период наблюдения, выявлена достоверная положительная корреляционная между уровнем позитивности ММП-2 в раке и длительностью жизни после верификации диагноза ($r = 0,38$; $p = 0,0098$). У пациентов, не проживших трех лет после верификации диагноза, уровни экспрессии ММП-2 в раке были существенно ниже, чем у лиц, умерших позже — 0,027 (0,0155–0,059) и 0,056 (0,031–0,086), $p = 0,017$.

Заключение

Обнаруженные связи между уровнем экспрессии ММП-2 в опухоли, ее микроокружении, краях резекции с такими клинико-морфологическими параметрами, как возраст пациентов, степень дифференцировки рака, его инвазивный потенциал, метастазирование, выживаемость представляют определенный интерес и могут быть использованы при разработке прогностических критериев заболевания. Однако полученные данные, в сопоставлении с литературными сведениями, свидетельствуют

о том, что прямая взаимосвязь между возрастанием экспрессии ММП и прогрессирующим раком не может считаться для рака толстой кишки самоочевидной. Это диктует необходимость изучения особенностей поведения рака с учетом иммуногистохимической гетерогенности опухоли.

Выводы

Уровень экспрессии ММП-2 в микроокружении рака толстой кишки выше, чем в опухолевых клетках ($p = 0,0000000003$), при этом позитивность экспрессии ММП-2 в дистально локализованных раках выше по сравнению с проксимально расположенными новообразованиями ($p = 0,001$).

Уровень позитивности ММП-2 в микроокружении опухоли отрицательно коррелирует со стадией заболевания ($r = -0,25$; $p = 0,03$), при ПIV стадии он достоверно ниже, чем при ПА ($p = 0,016$) и ПIIА ($p = 0,019$), с глубиной инвазии, при pT4 он статистически значимо ниже, чем при pT2 ($p = 0,013$) и pT3 ($p = 0,0038$), а также с возрастом пациентов ($r = -0,27$; $p = 0,02$). Статистически значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено.

Выраженность метастатического поражения лимфатических узлов достоверно отрицательно коррелирует с уровнем экспрессии ММП-2 в стромальном компоненте опухоли и положительно — с его позитивностью в краях резекции. У лиц с гематогенными метастазами, возникшими после удаления опухоли, уровни экспрессии ММП-2 в краях резекции достоверно ниже ($p = 0,02$), чем у пациентов без метастазов.

Уровень позитивности ММП-2 в раке положительно коррелирует с длительностью жизни пациентов после верификации диагноза ($r = 0,38$; $p = 0,0098$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Boyle, P. Cancer incidence and mortality in Europe / P. Boyle, J. Ferlay // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 16. — P. 481–488.
- Global cancer statistics / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J Clin. — 2011. — P. 61–69.

3. Subnuclear proteomics in colorectal cancer: identification of proteins enriched in the nuclear matrix fraction and regulation in adenoma to carcinoma progression / J. Albrethsen [et al.] // *Mol Cell Proteomics*. — 2010. — Vol. 9. — P. 988–1005.

4. Rundhaug, J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis / J. E. Rundhaug, // *J. Cell Mol.* — 2005. — Vol. 9. — P. 267–285.

5. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression / S. Jodele [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.* — 2006. — Vol. 25. — P. 35–43.

6. Kalluri, R. Fibroblasts in cancer / R. Kalluri, M. Zeisberg // *Nat Rev Cancer*. — 2006. — Vol. 6. — P. 392–401.

7. O-Charoenrat, P. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck / P. O-Charoenrat, P. H. Rhys-Evans, S. A. Eccles // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2001. — Vol. 7. — P. 813–820.

8. Матриксные металлопротеиназы 2, 3, 13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком

толстой кишки / Е. С. Герштейн [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2008. — Т. 145, № 3. — С. 337–341.

9. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и послеоперационный прогноз при раке толстой кишки / Д. А. Головков [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии: кварталный научно-практический журнал*. — 2009. — № 2. — С. 52–55.

10. Ассоциированные с опухолью протеазы — прогностические маркеры колоректального рака / Е. С. Герштейн [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — № 10. — С. 5–10.

11. American Joint Committee on Cancer / F. L. Greene [et al.] // *AJCC Cancer Staging Manual*. — 6th ed. — New York: Springer-Verlag, 2002.

12. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in bile as a marker of liver metastasis in colorectal cancer / N. Okada [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2001. — Vol. 288, № 1. — P. 212–216.

Поступила 29.06.2015

УДК 575.117.5 575.113.2

ВКЛАД ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ p.P72R (*TP53*) И p.V353A (*HMMR*) В ГЕНЕЗ СПОРАДИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Н. Кипень¹, С. Б. Мельнов¹, Р. М. Смолякова²

¹Международный государственный экологический университет имени А. Д. Сахарова, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, г. Минск

Цель: изучить вклад полиморфных вариантов p.P72R (*TP53*) и p.V353A (*HMMR*) в генез спорадических форм рака молочной железы у пациентов из Республики Беларусь.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ, молекулярно-генетический анализ проводили с помощью ПДРФ-анализа и ПААГ-электрофореза.

Результаты. Проведен анализ полиморфных вариантов p.72R (*TP53*, rs1042522) и p.V353A (*HMMR*, rs299290) у пациентов с раком молочной железы из Республики Беларусь. Определены частоты распространенности генотипов и аллелей в группе пациентов с РМЖ и в группе сравнения, а также проведено сравнение полученных результатов с данными ESP Cohort Populations. Проанализирована связь результатов генотипирования с клинико-морфологическими характеристиками опухолей. Установлены статистически значимые различия ($p = 0,029$) между частотой распространенности генотипа CC (*TP53*, p.R72P) и уровнем экспрессии Her-2/neu в группе пациентов с РМЖ. Генотип CT (*HMMR*, p.V353A) ассоциирован с эстрогенотрицательными опухолями молочной железы ($p = 0,016$).

Заключение. Полиморфные варианты p.72R (*TP53*, rs1042522) и p.V353A (*HMMR*, rs299290) не оказывают существенного модифицирующего влияния на риск развития спорадических случаев рака молочной железы, но в то же время имеет место связь между наличием определенного генотипа и клинико-морфологическими характеристиками опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, риск развития заболевания, TP53, HMMR, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, Her-2/neu, молекулярный подтип опухолей.

THE CONTRIBUTION OF POLYMORPHIC VARIANTS P.P72R (*TP53*) AND P.V353A (*HMMR*) IN THE GENESIS OF SPORADIC BREAST CANCER

V. N. Kipen¹, S. B. Melnov¹, R. M. Smolyakova²

¹International Sakharov Environmental University, Minsk

²Scientific Research Institute of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, Minsk

Aim: to study the contribution of *TP53* and *HMMR* genes to the genesis of sporadic forms of breast cancer in patients from Belarus.

Material and methods. The study included 169 patients with sporadic breast cancer, molecular genetic analysis was performed by RFLP analysis and PAGE electrophoresis.

Results. The polymorphic variants p.72R (*TP53*, rs1042522) and p.V353A (*HMMR*, rs299290) in patients with breast cancer from Belarus were analyzed. The frequencies of genotypes and alleles prevalence in patients with breast cancer (and in the comparison group) and compared the results with the data by ESP Cohort Populations. The relation of the results of genotyping to the clinical and morphological characteristics of the tumor was analyzed. The study revealed statistically significant differences ($p = 0.029$) between the frequency of the prevalence of the geno-

type CC (*TP53*, p.R72P) and the level of expression of the Her-2/neu in the patients with breast cancer. The genotype CT (*HMMR*, p.V353A) is associated with estrogen-negative breast tumors ($p = 0.016$).

Conclusion. The polymorphic variants p.72R (*TP53*, rs1042522) and p.V353A (*HMMR*, rs299290) have no significant modifying effect on the risk of sporadic breast cancer, but at the same time, there is a link between the presence of a particular genotype and the clinical morphological characteristics of the tumor.

Key words: breast cancer, polymorphism, the risk of the disease development, TP53, HMMR, estrogen and progesterone receptors, Her-2/neu, molecular subtype of tumor.

Введение

В последнее время все больше внимания уделяется поиску рак-ассоциированных генотипов в рамках полногеномных исследований (GWAS — Genome-wide association study). В то же время продолжают исследования по анализу роли уже известных патогенетически значимых полиморфных вариантов генов, задействованных в системах репарации, клеточного цикла, фолатного цикла, биотрансформации ксенобиотиков и др. Так, использование биоинформатических методов (например, MDR (Multifactor dimensionality reduction) или метод нейронных сетей) позволяет с новых позиций взглянуть на известные закономерности в механизмах канцерогенеза. Уже в 2007 г. М. А. Pujana et al. была использована стратегия нейросетевого моделирования для определения генов, потенциально связанных с повышенным риском развития рака молочной железы (PMЖ) [1]. В данном исследовании была показана вовлеченность гена *HMMR* (hyaluronan-mediated motility receptor, OMIM 600936), наряду с *SMC3* (structural maintenance of chromosomes 3, OMIM 606062) и *MAD1L1* (MAD1 mitotic arrest deficient-like 1, OMIM 602686), в процессы митоза. В частности, *SMC3* входит в состав мультимерного Cohesin-комплекса, который скрепляет сестринские хроматиды во время митоза, что приводит к надлежащему расхождению хромосом, а *MAD1L1* входит в состав белкового комплекса, предотвращающего наступление анафазы до образования правильно собранной метафазной пластинки [2, 3]. В этой же работе была показана связь *HMMR* с комплексом *BRCA1-BARD1* (breast cancer 1 gene, OMIM 113705; brca1-associated ring domain 1, OMIM 601593), а также с одним из ключевых регуляторов систем поддержания геномной стабильности *AURKA* (serine/threonine protein kinase 15, OMIM 603072). Роль некоторых полиморфных вариантов в гене *HMMR* в увеличении риска развития PMЖ была продемонстрирована в работе В. Kalmyrzaev et al. [4], а также в исследовании М. А. Pujana et al. [1].

Роль гена *TP53* в развитии онкопатологии известна давно, а первые исследования, посвященные связи однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) p.R72P (rs1042522) с риском развития PMЖ и последующей выживаемостью в зависимости от проводимых курсов лучевой и химиотерапии, были проведены более 10 лет назад [5–7].

Цель

Определение роли ОНП p.V353A (*HMMR*, rs299290) и p.R72P (*TP53*, rs1042522) в увеличении риска развития PMЖ, а также поиск ассоциации генотипов с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 169 пациентов со sporadicческой формой PMЖ. Возрастная медиана для пациентов с PMЖ на момент возникновения опухоли составила 45 лет (25-я перцентиль — 40,2 года, 75-я перцентиль — 48,2 года, возрастной интервал — 29,1–54,1 года).

Критериями отбора пациентов для исследования были: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1* (с.5238insC, с.185delAG, с.300T > G, с.4153delA), *BRCA2* (с.6174delT), *TP53* (p.R273C, p.R248W, p.R175H, p.R282W, p.R337H), *CHEK2* (с.1100delC, с.IVS2 + 1G > A) и *NBS1* (с.657del5); 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм PMЖ; 3) отсутствие ранней манифестации заболевания (из исследования были исключены 2 пациентки, возраст которых при постановке диагноза составлял 25,6 и 24,4 года). В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациента без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови, возрастная медиана составила 43,6 года (25-я перцентиль — 38,2 года, 75-я перцентиль — 48,5 года, возрастной интервал — 31,2–52,6 года). Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных PMЖ.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований.

Все образцы ДНК были выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью наборов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», РФ), а также с использованием метода водно-метанольной экстракции (methanol fixation method) по протоколу HC Johanson с модификациями [9].

Анализ ОНП p.V353A (rs299290) в гене *HMMR*, а также p.R72P (rs1042522) в гене *TP53* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе PeqLab Primus 96 Advanced (EU, Germany) с последующей обработкой соответствующими рестриктазами (метод полиморфизма длин рестрикции фрагментов — ПДРФ). Последовательности

олигонуклеотидов и характеристики ПЦР-продуктов и рестриктаз (с указанием температуры отжига (T_a) и используемых рестриктаз фирмы NEB) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Последовательности олигонуклеотидов, используемых в ПЦР

Ген/полиморфизм (rs)	Последовательность праймера 5'>3'	T_a , °C	Метод*	Размер рестриктаз (п.о.)
<i>TP53</i> p.P72R (rs1042522)	F 5'-AACTGACCGTGAAGTCACA-3' R 5'-ACCCATCTACAGTCCCCCTT-3'	56	ПДРФ (BstUI)	CC (298) GG (131, 167) CG (131, 167, 298)
<i>HMMR</i> p.V353A (rs299290)	F 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	56	ПДРФ (MseI)	CC (70, 134) CT (29, 70, 105, 134) TT (29, 70, 105)

*ПДРФ — метод полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (приведена эндонуклеаза рестрикции)

Разделение аллелей осуществляли в 10 % неденатурирующем полиакриламидном геле

(ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием (рисунок 1).

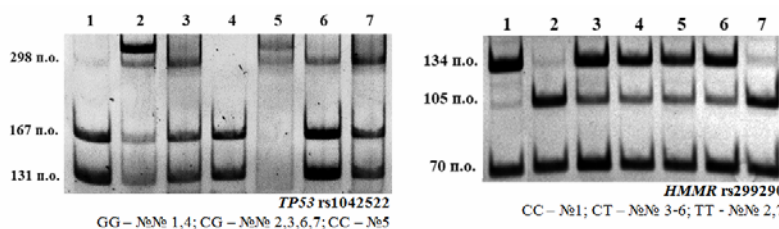


Рисунок 1 — Результаты ПААГ-электрофореза для исследуемых полиморфных вариантов

При сравнении результатов анализа генетического полиморфизма в группах использовали критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Бонферони при множественных сравнениях. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали критерий χ^2 . Для качественных данных определяли частоты встречаемости в процентах. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности «2×2» и «3×2». Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов

(ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95 % доверительного интервала — 95 % ДИ).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS «Statistics», 20.0. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при p -value < 0,05 и с тенденцией различий — при < 0,1.

Результаты и обсуждение

Была проанализирована распространенность генотипов по указанным выше ОНП среди пациентов с клинически верифицированным диагнозом РМЖ и в группе сравнения. В результате анализа не было выявлено статистически значимых различий (таблица 2). Таким образом, распространенность минорных аллелей в исследуемых выборках (случай РМЖ и группа сравнения) сопоставима.

Таблица 2 — Результаты генотипирования для исследуемых полиморфных вариантов

Ген/полиморфизм	Генотип/аллель	Кол-во пациентов, относительная частота, % (абс. частота)		p*
		основная группа (n = 169)	группа сравнения (n = 185)	
<i>TP53</i> P72R (rs1042522)	CC	8,9 % (15/169)	8,1 % (15/185)	> 0,05
	CG	40,2 % (68/169)	48,7 % (90/185)	
	GG	50,9 % (86/169)	43,2 % (80/185)	
	Аллель С	29 %	32,4 %	> 0,05
	Аллель G	71 %	67,6 %	
<i>HMMR</i> V353A (rs299290)	TT	47,9 % (81/169)	45,4 % (84/185)	> 0,05
	TC	42,6 % (72/169)	49,2 % (91/185)	
	CC	9,5 % (16/169)	5,4 % (10/185)	
	аллель T	69,2 %	70 %	> 0,05
	аллель C	30,8 %	30 %	

* Показаны статистически значимые различия, использовали критерии χ^2 , при $n < 5$ точный критерий

Также была предпринята попытка сравнения полученных нами данных с результатами когортных исследований ESP Cohort Populations (National Center for Biotechnology Information, USA). Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов и аллелей для ОНП р.Р72R (TP53) для групп «Группа сравнения» и «Пациенты с РМЖ» при сравнении с группой «ESP Cohort Populations». Генотип СС в «Группе сравнения» встречается в два раза чаще, чем в группе «ESP Cohort

Populations» — $8,2 \pm 2,0$ и $18,0 \pm 0,7$ % соответственно ($p = 0,006$). При сравнении между собой групп «Пациенты с РМЖ» и «ESP Cohort Populations» наблюдается та же тенденция: частота встречаемости генотипа СС, — $8,9 \pm 2,2$ и $18,0 \pm 0,7$ % соответственно ($p = 0,001$). Однако показаны также статистически значимые различия и для частоты встречаемости генотипа GG: $50,9 \pm 3,8$ и $38,4 \pm 0,8$ % соответственно ($p = 0,001$). Результаты проведенного анализа суммированы в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнение результатов генотипирования с данными ESP Cohort Populations

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	ESP Cohort Populations	Пациенты с РМЖ	Группа сравнения	p	
		выборка № 1 (n*)	выборка № 2 (n = 169)	выборка № 3 (n = 185)	В. № 1/ В. № 2	В. № 1/ В. № 3
TP53 p.P72R (rs1042522) n* = 3440	CC	18,0 %	8,9 %	8,1 %	< 0,001	< 0,001
	CG	43,6 %	40,2 %	48,7 %		
	GG	38,4 %	50,9 %	43,2 %		
	Аллель С	39,8 %	29,0 %	32,4 %	< 0,001	< 0,001
	Аллель G	60,2 %	71,0 %	67,6 %		
HMMR p.V353A (rs299290) n* = 4504	TT	53,3 %	47,9 %	45,4 %	> 0,05	0,03
	TC	39,6 %	42,6 %	49,2 %		
	CC	7,1 %	9,5 %	5,4 %		
	Аллель T	73,1 %	69,2 %	70,0 %	> 0,05	> 0,05
	Аллель C	26,9 %	30,8 %	30,0 %		

* Показаны статистически значимые различия, использовали критерии χ^2 , при $n < 5$ точный критерий

Отмечается тенденция увеличения распространенности гомозиготного носительства по генотипу GG для ОНП р.Р72R (TP53) при сохранении на приблизительно одинаковом уровне частоты гетерозигот (рисунок 2). В недавно проведенном Н. Cheng et al. мета-анализе было доказано отсутствие влияния ОНП р.Р72R гена TP53 на риск развития РМЖ [10], что хорошо согласуется с работой Y. Ma et al. [11], но противоречит

результатам первого мета-анализа Z. Zhang et al. по данной проблематике [12].

Следует также отметить, что именно с наличием аллели G связан неблагоприятный исход при наличии РМЖ: в некоторых исследованиях было показано снижение значения 5-летней выживаемости и плохой ответ на химиотерапию [13–15].

Расчет значений отношения шансов (ОШ) приведен в таблице 4.

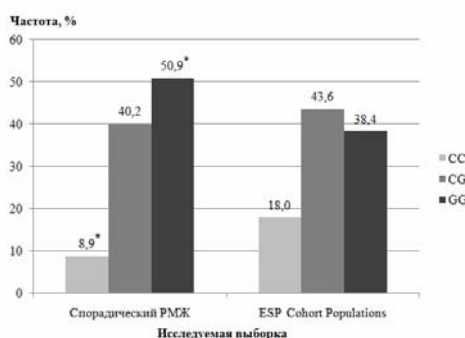


Рисунок 2 — Частота распространенности генотипов по ОНП р.Р72R (TP53) в группах РМЖ и ESP Cohort Populations (* [здесь и далее] — выявлены статистически значимые различия)

Таблица 4 — Расчет отношения шансов (ОШ) для исследуемых полиморфных вариантов

Генотип	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	p	ОШ	
	n = 169	n = 185			знач.	95 % ДИ
TP53 p.P72R (rs1042522)						
C/C	0,089	0,081	2,56	0,28	1,10	0,52–2,33
C/G	0,402	0,486			0,71	0,47–1,08
G/G	0,509	0,432			1,36	0,89–2,07

Окончание таблицы 4

Генотип	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	p	ОШ	
	n = 169	n = 185			знач.	95 % ДИ
<i>HMMR p.V353A (rs299290)</i>						
T/T	0,479	0,454	2,94	0,23	1,11	0,73–1,68
T/C	0,426	0,492			0,77	0,50–1,17
C/C	0,095	0,054			1,83	0,81–4,15

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии связи между ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (HMMR) и риском развития РМЖ у пациентов из Республики Беларусь и хорошо согласуются с результатами зарубежных исследований [4, 10, 16].

Также было проведено сравнение частот встречаемости генотипов по анализируемому ОНП с

некоторыми клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Анализ проводился по таким параметрам, как: наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов и (или) рецидивов, статус рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП), а также по уровню экспрессии Her-2/neu (таблица) 5.

Таблица 5 — Анализ клинико-морфологических характеристик опухоли в зависимости от генотипа

Клинико-морфологическая характеристика опухоли	Полиморфизм	
	<i>TP53 p.P72R (rs1042522)</i>	<i>HMMR p.V353A (rs299290)</i>
Статус РЭ (отрицательный/позитивный)	> 0,05	0,016
Her-2/neu (баллы 0–3+)	0,001	> 0,05
Her-2/neu (наличие/отсутствие гиперэкспрессии)	0,029	> 0,05

Примечание. Показаны статистически значимые различия, использовали критерий χ^2 (в случае $n < 5$ — точный критерий).

Частотное распределение генотипов в зависимости от наличия/отсутствия гиперэкспрессии Her-2/neu для ОНП p.P72R (TP53) и статуса РЭ для ОНП p.V353A (HMMR) представлены на рисунках 3 и 4.

Стоит отметить, что статистически значимыми являются различия, касающиеся генотипа CC: гиперэкспрессия Her-2/neu в данном случае встречается в три раза чаще, чем ее отсутствие (в $28,0 \pm 3,5$ и $7,1 \pm 2,0$ % случаев соответственно). Предположительно, высоким уровнем информативности могут обладать результаты совместного определения генотипа по ОНП p.R72P (TP53) и уровня экспрессии Her-2/neu. Об этом говорит и умеренное значение коэффициента Фи (мера связи двух переменных,

аналог корреляции Пирсона для номинальных данных), которое для пары «Генотип по ОНП p.R72P»/«Гиперэкспрессия Her-2/neu» равняется 0,277 ($p = 0,029$).

Также установлено, что с уровнем значимости $p = 0,016$ генотип T/C (полиморфизм p.V353A, HMMR) чаще ассоциирован с отрицательным статусом РЭ — $58,0 \pm 3,8$ % (29/50), в то время как в случаях с позитивным статусом РЭ частота его встречаемости в 2 раза ниже — $32,7 \pm 3,6$ % (16/49). В отношении генотипа CC наблюдается обратная тенденция: опухоли с позитивным статусом рецепторов к эстрогенам встречаются в $16,3 \pm 2,8$ %, — почти в 2,5 раза чаще, чем эстроген-негативные опухоли ($4,0 \pm 1,5$ %, $p = 0,016$).

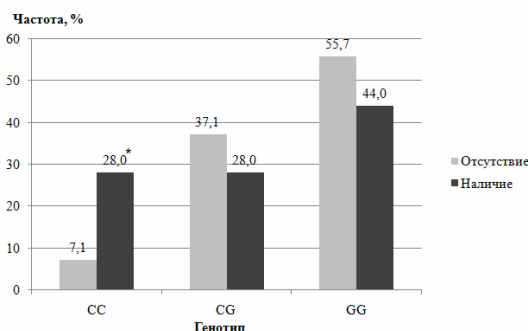


Рисунок 3 — Связь генотипа по полиморфизму p.P72R в гене TP53 с уровнем экспрессии Her-2/neu

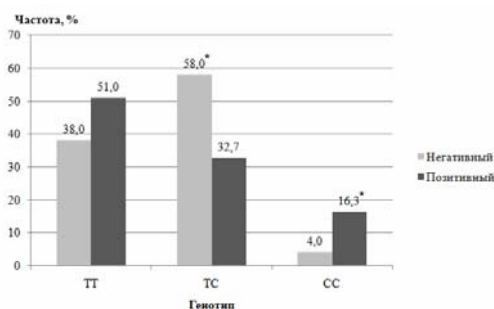


Рисунок 4 — Связь генотипа по полиморфизму p.V353R в гене *HMMR* со статусом РЭ

В зависимости от статуса РЭ, РП и Her-2/neu все карциномы молочной железы можно условно разделить на несколько молекулярных подтипов [16]:

1) карциномы с положительным статусом по экспрессии эстрогеновых рецепторов (РЭ), относящиеся к люминальным подтипам А и В;

2) карциномы, в избытке экспрессирующие рецепторы Her-2/neu;

3) карциномы, в которых экспрессия маркерных генов молочной железы остается в норме: группа базальных или трижды-негативных опухолей [17].

Стоит отметить, что в течение многих лет онкологи пытаются классифицировать опухоли молочной железы, стремясь за цитологическими и гистологическими подобиями обнаружить общие биологические механизмы, однако попытки сгруппировать РМЖ, опираясь на особенности клинико-патологических параметров, оказываются неубедительными. Описанная Sorlie et al. экспрессионная классификация РМЖ была принята повсеместно, но не безоговорочно. До сих пор ведутся дискуссии о том, какую панель генов следует использовать для наиболее аккуратной классификации опухолей, насколько гомогенны описанные подтипы и не надо ли вычленивать дополнительные группы (например, группу с низкой экспрессией клаудина (claudin low) [17]. Кроме того, 10–30 % опухолей вообще не удается с уверенностью отнести ни к одной из групп [18].

С учетом сделанных ранее выводов относительно наличия статистически значимых ассоциаций между результатами генотипирования по ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (*HMMR*) и иммуногистохимической характеристикой опухолей нам представляется возможным говорить о значимой роли данных полиморфных вариантов в формировании молекулярных подтипов опухолей РМЖ. Однако, на наш взгляд, эта проблема заслуживает более детального и углубленного анализа.

Заключение

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать следующие **выводы**:

Не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов по

ОНП p.R72P (TP53) и p.V353A (*HMMR*) между группой пациентов с РМЖ и группой сравнения, также не обнаружена связь между частотой распространенности генотипов по данным ОНП и риском развития РМЖ.

Генотип СС (p.R72P, TP53) в выборке пациентов с РМЖ встречается реже по сравнению с данными когортных исследований ESP Cohort Populations — $8,9 \pm 2,2$ и $18,0 \pm 0,7$ % соответственно ($p = 0,001$).

Установлены статистически значимые различия ($p = 0,029$) между частотой распространенности генотипа СС (p.R72P, TP53) и уровнем экспрессии Her-2/neu в группе пациентов с РМЖ.

Генотип СТ (p.V353A, *HMMR*) ассоциирован с эстроген-отрицательными опухолями молочной железы ($p = 0,016$).

Дальнейший статистический анализ, включающий возрастные данные верификации диагноза РМЖ, а также информация относительно гистологического типа и молекулярных подтипов опухолей позволит более полно оценить вклад данных ОНП в прогрессию РМЖ среди пациентов из Республики Беларусь.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction / M. A. Pujana [et al.] // *Nat Genet.* — 2007. — P. 1338–1349.
2. The cohesin ring concatenates sister DNA molecules / C. H. Haerig [et al.] // *Nature.* — 2008. — Vol. 454. — P. 297–301.
3. Mutations in the mitotic check point gene, MAD1L1, in human cancers / K. Tsukasaki [et al.] // *Oncogene.* — 2001. — P. 3301–3305.
4. Hyaluronan-mediated motility receptor gene single nucleotide polymorphisms and risk of breast cancer / B. Kalmyrzaev [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2008. — P. 3618–3620.
5. Breast Cancer Association Consortium. Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium / *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2006. — P. 1382–1396.
6. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival / K. Aittomäki [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2005. — P. 5098–5103.
7. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients / T. Toyama [et al.] // *Breast Cancer Res.* — 2007. — P. 34–44.
8. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics / E. A. Kheirleisid [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011. — P. 131–140.
9. Johanson DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method / H. C. Johanson [et al.] // *Sturm BioTechniques.* — 2009. — P. 309–311.

10. Individual and combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro on breast cancer risk: an updated meta-analysis / H. Cheng [et al.] // *Mol Biol Rep.* — 2012. — P. 9265–9274.
11. No significant association between the TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis of 21 studies involving 24,063 subjects / Y. Ma [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011. — P. 201–205.
12. P53 codon 72 polymorphism contributes to breast cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies / Z. Zhang [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* — 2010. — P. 509–517.
13. The p53 codon 72 polymorphism is associated with risk and early onset of breast cancer among Saudi women / A. Al-Qasem [et al.] // *Oncol Lett.* — 2012. — P. 875–878.
14. Association of the germline TP53 R72P and MDM2 SNP309 variants with breast cancer survival in specific breast tumor subgroups / A. J. Broek [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* — 2011. — P. 599–608.
15. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival / J. Tommiska [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2005. — P. 5098–5103.
16. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma / C. A. Livasy [et al.] // *Mod. Pathol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 264–271.
17. *Prat, A.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer / A. Prat, J. S. Parker // *Breast Cancer Res.* — 2010. — Vol. 12, № 5. — P. 68.
18. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis / B. Weigelt [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11, № 4. — P. 339–349.

Поступила 01.10.2015

УДК [617.52:616-002.3]:616-005

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

А. А. Кабанова, В. И. Козловский

Витебский государственный медицинский университет

Цель: определить изменения отдельных показателей микроциркуляции у пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. В исследование включены результаты комплексного обследования 31 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии и 30 здоровых доноров. Исследовалась деформируемость эритроцитов и агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.

Результаты. Показатели степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенной патологии увеличиваются относительно таких же показателей у здоровых лиц. При этом при аналогичном сравнении показатель деформируемости эритроцитов у пациентов достоверно снижается.

Заключение. При развитии инфекционно-воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии в челюстно-лицевой области наблюдается снижение деформируемости эритроцитов, а также повышение скорости и степени агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии. В процессе лечения отклонения от нормы показателей микроциркуляции сохраняются. При этом показатель деформируемости эритроцитов в плазме крови повышается к завершению лечения относительно значений, определенных в день госпитализации пациентов.

Ключевые слова: микроциркуляция, инфекционно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область.

THE MICROCIRCULATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL AREA

A. A. Kabanova, V. I. Kozlovskiy

Vitebsk State Medical University

The aim of the study was to determine changes of certain microcirculation parameters in patients with odontogenic inflammatory diseases of maxillofacial area.

Material and methods. The study included the results of a comprehensive survey of 31 patients with infectious and inflammatory diseases of maxillofacial area of odontogenic etiology and 30 healthy donors. We studied the deformability of erythrocytes and aggregation of the suspension of leukocytes and platelets.

Results. The parameters of the level and speed of the aggregation of the suspension of leukocytes and platelets in the development of infectious inflammatory diseases of maxillofacial area of odontogenic pathology increase in regard to those in healthy persons. At the same time, the similar comparison of the erythrocyte deformability in patients reliably decrease.

Conclusion. There is a decrease in the erythrocyte deformability and increase in the rate and degree of aggregation of the suspension of leukocytes and platelets with the development of odontogenic infectious and inflammatory diseases in maxillofacial area. During the treatment of the patients the microcirculation abnormalities are preserved. The index of erythrocytes deformability in the blood plasma rises towards the end of the treatment relative to the values determined for just hospitalized patients.

Key words: microcirculation, infectious and inflammatory diseases, maxillofacial area.

Введение

Микроциркуляция (МЦ) представляет собой сложноорганизованную систему, обеспечивающую циркуляцию крови и лимфы в сосудах диаметром от 2 до 200 мкм и транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевый гомеостаз [1]. МЦ определяется движением крови, лимфы и тканевой жидкости и обеспечивает обменные процессы в тканях [2].

Основным звеном микроциркуляции является система артериол, капилляров, венул и артериоло-венулярных анастомозов. Совокупность этих элементов составляет морфологическую и функциональную единицу периферического кровообращения. Вторым звеном микроциркуляции являются периваскулярные и межклеточные интерстициальные пространства тканей. Это звено обеспечивает тканевую и межклеточный обмен. Третье звено микроциркуляции представлено начальным отделом лимфооттока [3].

Расстройства МЦ лежат в основе или развиваются вторично при многих заболеваниях [4]. Среди разных проявлений расстройств микроциркуляции различают гиперемическую, спастическую, спастико-атоническую, структурно-дегенеративную, застойную и стазическую форму [5].

На сегодняшний день нарушения показателей микроциркуляции при ряде заболеваний исследованы достаточно хорошо. Особенно это касается сердечно-сосудистой патологии [6, 7]. В последние годы не ослабевает интерес к нарушениям МЦ в нижних конечностях у пациентов с сахарным диабетом в свете их роли в развитии синдрома диабетической стопы [8]. Установлены изменения микроциркуляции при ревматических заболеваниях, системных васкулитах, системной патологии соединительной ткани [9].

Как локальные, так и системные расстройства микроциркуляции характерны для острых воспалительных процессов, таких как панкреатит, пневмония [10].

Несмотря на то, что системные и локальные расстройства микроциркуляции в ряде случаев определяют тяжесть и исходы инфекционных заболеваний, этому вопросу уделяется неоправданно мало внимания. В отдельных работах отмечено, что нарушения в микроциркуляторном русле возникают на ранних этапах патологических процессов в тканях челюстно-лицевой области и значительно прогрессируют в дальнейшем [11]. Механизмы нарушения микроциркуляции при патологии челюстно-лицевой области различны. По мнению ряда авторов, повышение ригидности эритроцитов и их высокая агрегация могут стать ведущим звеном расстройств микроциркуляции. Неспособность эритроцитов проходить в капиллярном русле сопровождается гипоксией тканей [12].

С учетом перечисленных фактов становится очевидным, что нарушение в системе мик-

роциркуляторного русла является важным патогенетическим звеном развития многих патологических состояний. При этом в настоящее время недостаточно изучены изменения МЦ при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи, что указывает на актуальность выполнения данных исследований.

Цель

Определить изменения отдельных показателей микроциркуляции у пациентов с одонтогенными инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Материалы и методы исследования

В исследовании использованы результаты комплексного обследования 31 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии и 30 здоровых доноров. Средний возраст пациентов составил 39 ± 14 лет, в группе здоровых лиц — 35 ± 11 лет. В исследование были включены пациенты с диагнозами: «Острый гнойный одонтогенный периостит челюсти», «Острый гнойный одонтогенный остеомиелит челюсти, осложненный флегмоной одного или нескольких клетчаточных пространств». Пациенты находились на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2015 г. Лечебные мероприятия у пациентов с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области были комплексными и включали хирургическое и медикаментозное лечение. Проводилось этиотропное лечение (антибактериальное), направленное на подавление возбудителей заболевания, патогенетическое, направленное на регуляцию патофизиологических процессов в очаге воспаления, и симптоматическое [13]. По завершению лечения пациенты были выписаны, осложнений не выявлено.

Критериями включения участников в исследование были: возраст старше 18 лет, отсутствие соматической патологии, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность и лактация, наличие соматической патологии, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Забор крови для исследования деформируемости эритроцитов и агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) проводили из локтевой вены натощак. Использовали одноразовые шприцы для забора крови и полуавтоматические пипетки с пластиковыми наконечниками, кровь помещали в пластиковые пробирки, в качестве стабилизатора использовали гепарин из расчета 50 ЕД гепарина на 1 мл крови. В группе здоровых доноров за-

бор крови выполнялся 1 раз, в то время как в группе пациентов 2 раза: 1-й — в день госпитализации перед проведением вмешательств и назначением лечения, 2-й — в день завершения стационарного лечения. Эритроциты выделяли с помощью центрифугирования при 500 об/мин в течение 5 минут. Отделившуюся плазму использовали для приготовления бестромбоцитарной плазмы путем ее центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Эритроциты трижды отмывали в физиологическом растворе. Для приготовления суспензии эритроцитов необходимой концентрации ($Nt = 5$) в качестве суспензионной среды использовали раствор, в котором проводилась отмывка эритроцитов, а при исследовании ДЭ в плазме крови — бестромбоцитарная плазма. Деформируемость эритроцитов определяли с помощью специального устройства [14]. Регистрировали время прохождения суспензии эритроцитов стандартного расстояния по полоске сетчатого фильтра с помощью фитооптических систем и счетчика времени. Полученные результаты (в секундах) считали показателем, характеризующим деформируемость эритроцитов в плазме крови и деформируемость отмывтых эритроцитов. Все исследования выполнялись в течение 2 часов с момента забора крови. Агрегацию ЛТС определяли по методу Born G.V.R. с помощью анализатора агрегации тромбоцитов (агрегометра) AP 2110 «СОЛАР». В качестве индуктора агрегации использовали 0,1 % раствор адреналина. Агрегация сопровождалась снижением оптической плотности суспензии, что регистрировалось с помощью фотометра. Оценивали параметры агрегации:

степень агрегации — максимальный уровень светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, %; скорость агрегации — изменение светопропускания плазмы (%/мин) после внесения индуктора агрегации. Полученные результаты обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 и базы данных «Excel». Вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Оценку статистической значимости различий между зависимыми группами проводили с учетом распределения признака с использованием дисперсионного анализа по Фридмену и непараметрического теста Вилкоксона. Для оценки статистической значимости между независимыми группами использовали критерий Манна — Уитни (U) [15].

Результаты и обсуждение

При изучении показателей микроциркуляции в сыворотке крови группы здоровых лиц выявлена скорость агрегации 7 (1,2; 18,6) %/мин, степень агрегации — 16,8 (4,8; 28,4) %. ДЭ в плазме составила 27,98 (25,5; 32,57) с, в физиологическом растворе — 15,25 (13,12; 17,27) с.

В группе пациентов изучаемые показатели в день госпитализации составили: скорость агрегации — 10,2 (6,4; 25,6) %/мин, степень агрегации — 30,2 (18,3; 53) %, ДЭ в плазме составила 26,54 (20,91; 31,5) с, ДЭ в физиологическом растворе — 12,92 (11,19; 15,3) с. При этом в день выписки пациентов скорость агрегации составила 16,2 (10,8; 23) %/мин, степень агрегации — 44,2 (34,9; 59) %, ДЭ в плазме — 27,98 (25,5; 32,57) с, ДЭ в физиологическом растворе — 15,25 (13,12; 17,27) с (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели микроциркуляции в группе здоровых лиц и пациентов с ИВП

Группы обследуемых		Скорость агрегации, %/мин, Me (LQ; UQ)	Степень агрегации, %, Me (LQ; UQ)	ДЭ в плазме, с, Me (LQ; UQ)	ДЭ в физ. растворе, с, Me (LQ; UQ)
Здоровые лица		7 (1,2; 18,6)	16,8 (4,8; 28,4)	27,9 (25,5; 32,5)	15,2 (13; 17,2)
Пациенты	Начало лечения	10 (6,4; 25,6)	30,2 (18,3; 53)	26,5 (20,9; 31,5)	12,9 (11; 15,3)
	Завершение лечения	16,2 (10, 8; 23)	44,2 (34,9; 59)	32,1 (25,1; 36,5)	12,8 (12; 14,7)

При сравнении изучаемых показателей пациентов и группы здоровых лиц, полученных как в день госпитализации, так и в день выписки из стационара, выявлены определенные статистически значимые отличия. В начале лечения у пациентов скорость агрегации была выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,02$), что наблюдалось и конце лечения ($p = 0,02$). Степень агрегации у пациентов была выше, чем у здоровых обследуемых как в день госпитализации ($p = 0,008$), так и по завершению лечения ($p = 0,0005$). ДЭ в физиологическом растворе у пациентов была снижена по сравнению с аналогичным показателем у здоро-

вых лиц как в первый ($p = 0,005$), так и в завершающий день лечения ($p = 0,03$).

При сравнении показателей МЦ пациентов в день госпитализации и в день выписки из стационара выявлено статистически значимое отличие показателя ДЭ в плазме крови: начало лечения — 26,54 (20,91; 31,5) с, завершение лечения — 32,17 (25,18; 36,53), $p = 0,002$.

Анализируя полученные статистически значимые отличия показателей МЦ в группе здоровых доноров и пациентов с ИВП, можно сделать вывод о том, что показатели степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной

суспензии при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенной патологии увеличиваются относительно аналогичных показателей у здоровых лиц. При этом при аналогичном сравнении показатель ДЭ у пациентов достоверно снижается. Следует отметить, что, несмотря на клиническое выздоровление и выписку из стационара, показатели МЦ у пациентов остаются отличными от показателей здоровых лиц, что, возможно, указывает на более длительный процесс нормализации МЦ относительно купирования клинических признаков воспаления в челюстно-лицевой области.

Заключение

1. При развитии инфекционно-воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии в челюстно-лицевой области наблюдается снижение деформируемости эритроцитов, а также повышение скорости и степени агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.

2. В процессе лечения отклонения от нормы показателей микроциркуляции сохраняются. При этом показатель деформируемости эритроцитов в плазме крови повышается к завершению лечения относительно значений, определенных в день госпитализации пациентов.

3. Необходимо дальнейшее изучение изменений микроциркуляции при воспалительной патологии челюстно-лицевой области с целью диагностики, прогнозирования и определения эффективности проводимого лечения пациентов данной категории.

Статья подготовлена в рамках выполнения НИР «Влияние этиологического фактора на патогенез гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области», договор с БРФФИ М14М-093 от 23.05.2014 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. О давлении в микроциркуляторном русле / А. В. Шотт [и др.] // *Здравоохранение*. — 2009. — № 5. — С. 8–11.
2. Рубникович, С. П. Методы исследования микроциркуляции у пациентов с болезнями пародонта / С. П. Рубникович // *Стоматолог*. — 2012. — № 4. — С. 26–30.
3. Зайко, Н. Н. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 640 с.
4. Поленов, С. А. Основы микроциркуляции / С. А. Поленов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2008. — Т. 7, № 1 (25). — С. 5–20.
5. Козлов, В. И. Расстройства тканевого кровотока: патогенез, классификация и коррекция / В. И. Козлов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2006. — Т. 12. — С. 3–4.
6. Гогин, Е. Е. Нарушения микроциркуляции при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете / Е. Е. Гогин // *Терапевтический архив*. — 2011. — № 4. — С. 5–13.
7. Козловский, В. И. Агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и деформируемость эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии / В. И. Козловский, И. О. Дубас // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 54–61.
8. Бреговский, В. Б. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? / В. Б. Бреговский, И. А. Карпова, Е. С. Алексеева // *Сахарный диабет*. — 2011. — № 3. — С. 49–53.
9. Ступникова, О. Н. Метод лазерной доплеровской флоуметрии и его возможности в оценке изменений микроциркуляции суставов при ревматоидном артрите / О. Н. Ступникова // *Сибирский медицинский журнал*. — 2007. — № 2. — С. 14–17.
10. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis / K. Takeda [et al.] // *Pancreas*. — 2005. — № 30. — P. 40–49.
11. Гематологические и гемореологические механизмы нарушений при патофизиологических процессах в челюстно-лицевой области / В. Л. Комлев [и др.] // *Ярославский педагогический вестник*. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 115–118.
12. Макарова, В. А. Гемостаз и реология крови / В. А. Макарова, Н. А. Горбунова. — М.: Триада-фарм, 2003. — 104 с.
13. Завада, Н. В. Хирургический сепсис / Н. В. Завада, Ю. М. Гаин, С. А. Алексеев. — Минск: Новое знание, 2003. — 237 с.
14. Устройство для определения деформируемости эритроцитов: пат. 13335 Респ. Беларусь, МПК G01N33/48 / В. И. Козловский [и др.]; заявитель Витебский гос. мед. ун-т.; № а20080282, дата подачи 12.03.2008; опубл. 30.06.10 // *Афишны биол. / Нац. центр інтэлектуал. уласнасці*. — 2010. — № 3. — С. 121.
15. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 05.10.2015

УДК 616.127-005.4:616.13-004.6:616.12-009.72:616.379-008.64

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ВСЛЕДСТВИЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е. П. Науменко

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

В статье проведена оценка глобальной и сегментарной систолической деформации миокарда методом спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК II–III в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и пациентов с изолированной стабильной стенокардией и изолированным сахарным диабетом 2 типа. В результате проведенного исследования была определена диагностическая значимость показателей глобальной и сегментарной систолической деформации миокарда, обозначены пороговые значения для выявления пациентов с нарушениями глобальной и локальной систолической функций миокарда вследствие коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: эхокардиография, спекл-трекинг эхокардиография, деформация миокарда, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа.

**THE POTENTIAL OF SPEKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY
IN THE EVALUATION OF THE PREVALENCE OF ISHEMIC HEART DISEASE
ASSOCIATED WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH STABLE
ANGINA PECTORIS OF II–III FUNCTIONAL CLASS AND DIABETES MELLITUS TYPE 2**

E. P. Naumenko

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The article deals with the evaluation of comprehensive and segmental systolic deformation of the myocardium by the method of speckle tracking echocardiography in patients with the stable angina pectoris of II and III functional class accompanied by diabetes mellitus type 2 and in patients with isolated stable angina pectoris and isolated diabetes mellitus type 2. This study resulted in the evaluation of the comprehensive and segmental systolic myocardium deformation diagnostic utility, the indication of threshold levels for the diagnosis of comprehensive and segmental systolic deformation of myocardium caused by coronary atherosclerosis in patients.

Key words: echocardiography, speckle tracking echocardiography, myocardial deformation, ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2.

Введение

Большая социальная значимость сахарного диабета (СД) состоит в том, что сопутствующие ему метаболические изменения являются ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. У пациентов, страдающих СД, на протяжении многих лет атеросклероз развивается бессимптомно. Нередко первыми клиническими проявлениями атеросклероза являются острые сердечно-сосудистые события (ССС) с фатальным исходом, а развитие стабильных форм атеросклеротических заболеваний указывает на далеко зашедшую стадию патологического процесса. Наличие или отсутствие симптомов определяется характером и степенью атеросклеротического поражения артерий, а также выраженностью ряда компенсаторных механизмов. Во всяком случае отсутствие явных клинических проявлений атеросклероза той или иной локализации далеко не всегда указывает на малую степень атеросклеротического поражения артерий [2].

В этой связи актуальным является диагностирование атеросклеротического поражения на ранних стадиях. Развитие ультразвуковых методов диагностики позволило найти альтернативный инвазивным методам путь определения нарушений глобальной и регионарной функции миокарда вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. Появилась возможность получения целостного представления о механике сокращения и расслабления различных зон миокарда при помощи метода вычисления деформации миокарда по двумерному изображению — спекл-трекинг эхокардиографии (СТ-ЭхоКГ) [4].

Проведенные исследования (J. Brown, 2009) продемонстрировали, что глобальный продольный стрейн может рассматриваться как количественный индекс глобальной функции левого желудочка (ЛЖ) и является индикатором ишемии, гипертрофии, дистрофии и инфильтрации миокарда, а также действия кардиоток-

сичных препаратов, отторжения миокарда и тяжелых системных заболеваний.

Клиническое использование показателей деформации миокарда недостаточно изучено при ряде заболеваний, в том числе при СД.

Цель

Оценить показатели глобальной и сегментарной деформации миокарда у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (СН ФК II–III) и СН ФК II–III в сочетании с СД 2 типа при проведении эхокардиографии с использованием спекл-трекинг эхокардиографии.

Изучить практические возможности и диагностическое значение спекл-трекинг эхокардиографии в оценке распространенности ишемического поражения миокарда вследствие коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 170 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет. Они были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 50 пациентов со СН ФК II–III, во 2-ю — 50 пациентов со СН ФК II–III в сочетании с СД 2 типа, в 3-ю — 40 пациентов с СД 2 типа, в 4-ю — 30 (17,6 %) практически здоровых людей. Пациенты групп исследования были сопоставимы по полу, возрасту и основным факторам риска.

В исследование включены пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС): СН ФК III класса. Диагноз установлен согласно МКБ-10 и в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Европейского научного общества кардиологов (2006).

Функциональный класс стенокардии определяли в соответствии с критериями Канадской ассоциации кардиологов по результатам велоэргометрической (ВЭМ) пробы с дозированной физической нагрузкой.

Диагноз СД 2 типа выявлен при изучении клинической картины, анализа амбулаторных

карт пациентов, лабораторного исследования в соответствии с классификацией ВОЗ 1999 г.

В процессе обследования всем пациентам проводили: сбор анамнеза, клинико-лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) по стандартной методике и с применением СТ ЭхоКГ, коронароангиографию (КАГ).

ЭхоКГ-исследование проводилось трансторакально на ультразвуковом сканере VIVID 9 фирмы «General Electric» (США) с использованием датчика 3,5 МГц оценивали глобальную и сегментарную систолическую функции миокарда ЛЖ. В 4-камерной позиции из апикального доступа измеряли фракцию выброса (ФВ (%)) ЛЖ по методу дисков (Simpson) [3].

Анализ регионарной сократимости проводили по 16-сегментарной модели согласно рекомендациям Американского общества кардиологов.

Оценка продольной систолической деформации миокарда проводили методом СТ ЭхоКГ. Для анализа использовали программу автоматической обработки изображений AFI (Automated functional imaging) [4, 5].

Статистическая обработка проведена с использованием электронной таблицы Microsoft Excel, 2007 и пакета статистических программ

«Statistica», 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Характер распределения был отличным от нормального, использовались непараметрические критерии для независимых выборок. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25 %; 75 %). Для межгрупповых сравнений двух независимых групп применяли U-тест Манна — Уитни. Достоверность межгрупповых различий качественных показателей определяли с помощью критерия соответствия хи-квадрат (χ^2). Для определения диагностической ценности параметров применен ROC-анализ, реализованный в программе «MedCalc», v.12.7.7 (MedCalc Software Inc.). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r) уравнения линейной зависимости. При сравнении результатов статистически значимыми считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе нашего исследования среди обследованных пациентов значимых различий по возрасту не выявлено, по полу пациенты 1-й и 2-й групп; 2-й и 3-й; 3-й и 4-й групп сопоставимы. Распределение пациентов по полу, возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по полу, возрасту

Показатель	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 40)	4-я группа (n = 30)	p	
Количество пациентов, n (%)	50 (29,4 %)	50 (29,4 %)	40 (23,5 %)	30 (17,6 %)		
Пол (%)	Муж.	39 (53,42 %)	34 (68 %)	22 (55 %)	20 (66,6 %)	p ₁₋₂ = 0,061; p ₂₋₄ = 0,005; p ₁₋₃ = 0,003; p ₂₋₃ = 0,199; p ₁₋₄ = 0,001; p ₃₋₄ = 0,230
	Жен.	11 (40,74 %)	16 (32 %)	18 (45 %)	10 (33,4 %)	
Возраст, лет	56 (53; 59)	57 (53; 60)	55 (50; 59)	52 (42; 70)	p = 0,263	

ИБС: ССНФК II–III выявлена у всех пациентов 1-й и 2-й групп. В 1-й группе преобладали пациенты со ССН ФК II класса 34 (68 %), среди пациентов с сочетанной патологией пре-

имущественное количество — 39 (78 %) были со ССН ФК III класса. Количество пациентов, ранее перенесших ИМ, в 1-й группе составило 33 (66 %), во 2–1 — 40 (80 %).

Таблица 2 — Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп по функциональному классу ССНФК II–III и перенесенному ИМ в анамнезе

Показатель	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	χ^2	p
Стенокардия II ФК	34 (68 %)	17 (34 %)	11,56	0,001
Стенокардия III ФК	19 (38 %)	39 (78 %)	7,85	0,005
ИМ в анамнезе	33 (66 %)	40 (80 %)	2,49	0,176
Длительность ИБС (годы), Me (25 %; 75 %)	7,5 (5,3; 10,0)	6,0 (5,0; 8,5)	U = 996,5	0,081

Анализ распределения по стадии компенсации СД 2 типа выявил, что среди пациентов с

изолированным СД 2 типа преобладали пациенты с диабетом в стадии клинико-лабораторной

субкомпенсации, напротив, в группе с сочетанной патологией пациенты распределились по 19 (47,5 %) человек с диабетом в стадии клиничко-лабораторной субкомпенсации и клиничко-лабораторной де-

компенсации и только у 2 (5 %) диабет был в стадии компенсации. Это свидетельствует о более тяжелом течении СД 2 типа у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ССН ФК III класса.

Таблица 3 — Характеристика пациентов исследуемых 2–3-й групп по стадии компенсации сахарного диабета

Показатель	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 50)	χ^2	p
Ст. компенсации	17 (34 %)	2 (5 %)	11,2	0,001
Ст. субкомпенсации	29 (58 %)	19 (47,5 %)	0,98	0,321
Ст. декомпенсации	4 (8 %)	19 (47,5 %)	18,22	0,001
Длительность СД (годы)	6,4 (5,8; 8,0)	6,6 (4,9; 8,6)	—	0,475

По данным Эхо-КГ по стандартной методике были определены ФВ ЛЖ (%) как показатель, характеризующий глобальную систолическую функцию, и индекс локальной сокра-

тимальности (ИЛС) как показатель локальной сократимости (систолической функции). Данные эхокардиографии в обследуемых группах пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнительная характеристика данных эхокардиографии в группах исследования

Показатель	1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 50)	3-я группа (n = 40)	4-я группа (n = 30)	p
ФВ (%) ЛЖ	61,0 (33; 78)	60,0 (57; 68)	66,0 (63; 71)	70,0 (65; 78)	$p_{1-2} = 0,686$, $p_{2-4} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,003$, $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$, $p_{3-4} = 0,01$
ИЛСМ	1,1 (1,0; 2,2)	1,1 (1,0-1,3)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 0)	$p_{1-2} = 0,917$, $p_{2-4} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,05$ $p_{1-4} < 0,001$, $p_{3-4} = 0,884$

Согласно полученным данным, были выявлены значимые различия ($p < 0,05$) по ФВ % между 2-й и 3-й группами пациентов, а также 1-й и 3-й группами. Между 1-й и 2-й группами статистически значимых различий не выявлено. Однако самый низкий показатель глобальной сократимости миокарда ЛЖ — в группе пациентов с сочетанной патологией. ИЛС больше 1,0 выявлен в 1-й группе пациентов — ССНФК II–III и 2-й группе ССНФК II–III и 2-й в сочетании с СД 2 типа. По данным стандартной ЭхоКГ глобальная систолическая функция находится в пределах нормальных значений во всех группах обследуемых пациентов при различной клинической картине и ФК ССН. В связи с этим мы дополнительно провели СТ ЭхоКГ с оценкой продольной глобальной систолической деформации миокарда (ПГСДМ) как показателя глобальной систолической функции и продольной сегментарной систолической деформации миокарда (ПССДМ) как показателя локальной систолической функции.

В результате было выявлено снижение продольной сегментарной и глобальной деформации миокарда ЛЖ в трех группах паци-

ентов, однако более выраженными эти показатели были в группе пациентов с сочетанной патологией — ССНФК II–III и СД 2 типа.

Показатель ПГСДМ ЛЖ в группах сравнения статистически значимо отличался ($p < 0,05$) и составил, соответственно, по группам: 13,9, 8,6, 16,4 и 19,6 %. Самый низкий показатель выявлен в группе пациентов с сочетанной патологией.

При помощи ROC-анализа мы определили диагностическую значимость показателей ПГСДМ. Критериями (пороговыми значениями) для выявления пациентов с нарушениями глобальной систолической функции являлись: ФВ% < 60 %, чувствительность — 40 % (95 % ДИ 26–54), специфичность — 90 % (95 % ДИ 81–96); ПГСДМ $\leq 15,2$ %, чувствительность — 94 % (95 % ДИ 83–98), специфичность — 75 % (95 % ДИ 64–85). По результатам ROC-анализа можно сделать вывод, что процент продольной глобальной систолической деформации менее 15,2 % позволяет диагностировать нарушение глобальной систолической функции ЛЖ.

ROC-кривые показателей ПГСДМ и ФВ представлены на рисунке 1.

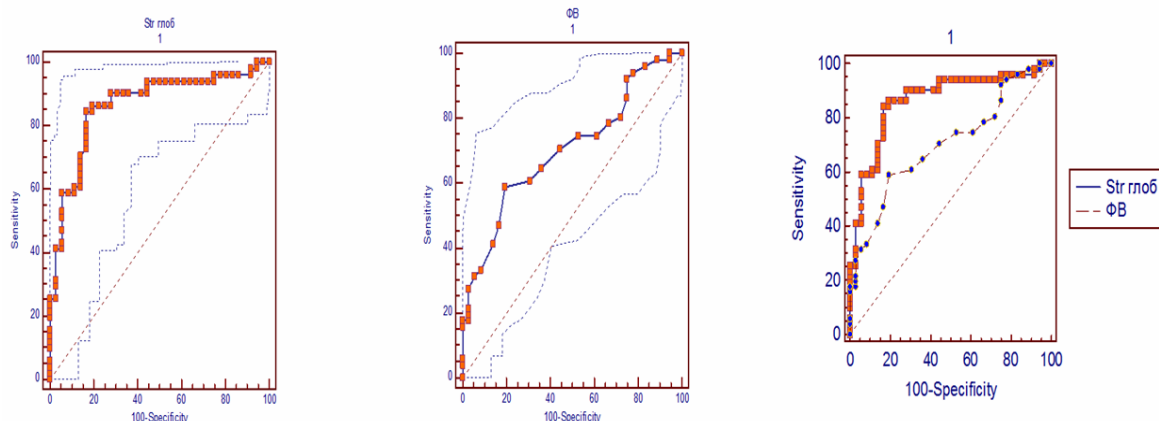


Рисунок 1 — Характеристические кривые показателей ПГСДМ и ФВ

Анализ площадей: для ФВ площадь AUROC — 0,702 (95 % ДИ 0,595–796), ПГСДМ AUROC — 0,912 (95 % ДИ 0,85–0,95), то есть определена значимая диагностическая точность показателя ПГСДМ.

Полученные нами данные согласуются с данными Н. У. Liang и др. В этом исследовании было установлено достоверное снижение глобальной продольной деформации миокарда, которая является показателем изменений в субэндокардиальном слое миокарда, наиболее уязвимом при ишемии у пациентов со стабильной формой ИБС [6].

С помощью ROC-анализа мы определили диагностическую значимость показателей сегментарной систолической деформации миокарда. Были определены следующие критерии (пороговые значения) для выявления пациен-

тов с нарушениями локальной систолической функции ЛЖ. Показатель продольной сегментарной систолической деформации миокарда менее 15 % на уровне базальных сегментов, менее 16 % — на уровне средних сегментов и менее 17 % — на уровне верхушечных сегментов позволяет диагностировать нарушение сегментарной систолической функции (чувствительность — 92 % (95 % ДИ 80–97), специфичность — 53 % (95 % ДИ 40–64)). ИЛСМ менее 1,0: чувствительность — 54 % (95 % ДИ 39–62), специфичность — 98 % (95 % ДИ 91–100). Это свидетельствует о хорошей диагностической значимости показателя продольной сегментарной систолической деформации.

ROC-кривые показателей ПССДМ представлены на рисунке 2.

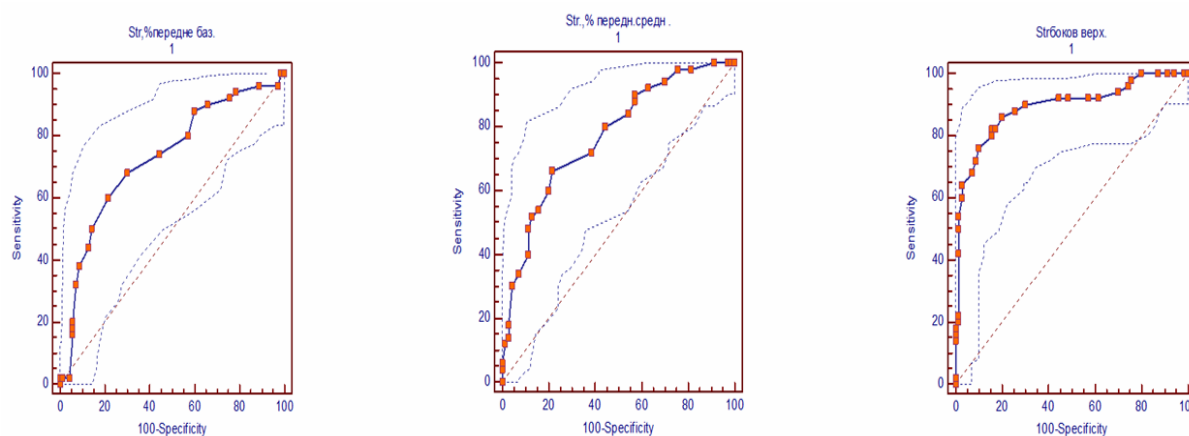


Рисунок 2 — Характеристические кривые показателей сегментарной деформации на базальном, среднем и верхушечном уровнях

Таким образом, анализ продольной деформации миокарда при помощи СТ ЭхоКГ может быть успешно использован для оценки глобальной и сегментарной сократимости миокарда. Метод обладает высокой чувствительностью при выявлении нарушений локальной

сократимости, в том числе недиагностируемых при обычной ЭхоКГ.

В нашем исследовании мы определили взаимосвязь данных коронароангиографии (КАГ) как «золотого стандарта» диагностики коронарного атеросклероза с данными СТЭхоКГ.

Для оценки связи между данными СТЭхоКГ и результатами КАГ использовали метод ранговой корреляции Спирмена (R). В исследовании подтверждено влияние коронарного кровотока на показатели сегментарной сократимости левого желудочка. Нами показана зависимость значений деформации от степени стенозирования коронарных артерий.

При этом каждый сегмент ЛЖ относили к зоне кровоснабжения одного из трех коронарных сосудов следующим образом: для поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ) считали специфическими нарушения функции во всех сегментах передней и переднеперегородочной стенок, в среднем и верхушечном сегментах перегородки; для правой коронарной артерии (ПКА) — во всех нижних сегментах и базальном перегородочном сегменте; для огибающей артерии (ОА) — во всех боковых сегментах.

Корреляционный анализ в группе пациентов с сочетанной патологией выявил умеренную корреляционную связь деформации миокарда со степенью стенозирования ПМЖВ следующих сегментов миокарда: верхушечный сегмент передней стенки (R = 0,390), средний сегмент перегородки (R = 0,340), верхушечный сегмент перегородки (R = 0,505), переднеперегородочный верхушечный сегмент (R = 0,369); сильную корреляционную связь с переднеперегородочным средним сегментом (R = 0,948), переднеперегородочным базальным (R = 0,945).

Также выявлена умеренная корреляционная связь глобальной систолической деформации миокарда со степенью стенозирования ПКА (R = 0,390), сильная корреляционная связь с деформацией базального сегмента перегородки (R = 0,768).

Средняя корреляционная связь со степенью стенозирования ствола ЛКА выявлена с деформацией базального сегмента нижней стенки (R = 0,702), умеренная — с деформацией среднего сегмента нижней стенки (R = 0,320), заднего базального сегмента задней стенки (R = 0,356), среднего сегмента задней стенки (R = 0,381), верхушечного сегмента задней стенки (R = 0,373), глобальной деформацией (R = 0,338).

Корреляционный анализ в группе пациентов со ССНФК II–III выявил умеренную корреляционную связь деформации миокарда со степенью стенозирования ПМЖВ со следующими сегментами миокарда ЛЖ: базального сегмента перегородки (R = 0,328), сильную корреляционную связь с базальным сегментом передней стенки (R = 0,792), средним сегментом передней стенки (R = 0,891). Сильная корреляционная связь стенозирования ПКА — со средним сегментом перегородки (R = 0,952), средним сегментом нижней стенки (R = 0,897), верху-

шечным сегментом нижней стенки (R = 0,927), глобальной деформацией (R = 0,945).

Слабая корреляционная связь со степенью стенозирования ствола ЛКА выявлена со средним сегментом нижней стенки (R = 0,180), глобальной деформацией миокарда (R = 0,281).

Полученные нами данные корреляционных взаимосвязей показали, что значения глобальной и сегментарной продольной деформации, вычисленные при помощи СТ Эхо-КГ, значительно снижены у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий при сохранной ФВ ЛЖ и отсутствии зон нарушений локальной сократимости в покое.

Таким образом, оценка продольной деформации является более чувствительным маркером тяжести коронарного поражения, чем визуальная оценка глобальной и регионарной сократимости в покое.

Выводы

1. По данным спекл-трекинг эхокардиографии показатель продольной систолической деформации миокарда менее 15 % на уровне базальных сегментов, менее 16 % — на уровне средних сегментов и менее 17 % — на уровне верхушечных сегментов позволяет диагностировать нарушение сегментарной систолической функции миокарда левого желудочка с чувствительностью — 92 % (95 % ДИ 80–97), специфичностью — 53 % (95 % ДИ 40–64).

2. Оценка продольной деформации является более чувствительным маркером тяжести коронарного поражения, чем визуальная оценка глобальной и регионарной сократимости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мрочек, А. Г. Поражение сердца при сахарном диабете / А. Г. Мрочек, Т. В. Мохорт, С. Алонсо // Медицинские новости. — 1995. — № 7. — С. 7–15.
2. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. — Geneva, 2007.
3. Шиллер, Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер. — М.: Практика, 2005. — С. 344.
4. Алехин, М. Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) / М. Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 3. — С. 107–120.
5. Ярошук, С. А. Методика AFI (Automated function Imaging) в оценке локальной сократимости миокарда ЛЖ у пациентов с аномально расположенными хордами / С. Ярошук, П. В. Стручков // Медицинская визуализация. — 2010. — № 3. — С. 492–9312.
6. Usefulness of two — dimensions speckle strain of evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease / H. Y. Liang [et al.] // Amer. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 1581–1586.
7. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy / V. Richard [et al.] // Am J Cardiol. — 2007. — Vol. 100. — P. 128–132.
8. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy / K. Serri [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 175–118.

Поступила 20.10.2015

УДК [616.12-008:616.379-008.64]-056:613.25-073.4-8

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РОЛЬ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ***Т. И. Евдочкова, И. Г. Савастеева, В. Н. Лесюкова,
В. Д. Селькина, Е. Н. Сницаренко, М. Г. Русаленко***Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

Цель: определить структуру влияния различных факторов метаболического синдрома на развитие инсулинорезистентности.

Материал и методы. Обследовано 140 пациентов, у которых оценены основные параметры метаболического синдрома. Измерена толщина подкожного и преперитонеального жира, вычислен индекс жира брюшной стенки и индекс НОМА-IR. Отбор факторов, значимо повлиявших на развитие инсулинорезистентности, проведен методом двойного логарифмирования.

Результаты. Исходя из полученных данных можно предположить, что ожирение не является значимым фактором развития инсулинорезистентности, риск инсулинорезистентности выше у лиц молодого возраста. Ультразвуковая диагностика ожирения является доступным и высокоинформативным методом в дифференциальной диагностике типов ожирения.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение.

**METABOLIC SYNDROME: THE ROLE OF ABDOMINAL OBESITY
IN THE PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE***T. I. Evdochkova, I. G. Savasteyeva, V. N. Lesyukova,
V. D. Selkina, E. N. Snitsarenko, M. G. Rusalenko***Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

Aim: to define the structure of different factors of metabolic syndrome influencing the development of insulin resistance.

Material and methods. 140 patients were examined, and the basic parameters of metabolic syndrome were evaluated. The thickness of subcutaneous and preperitoneal fat was measured, the abdominal wall fat index and HOMA-IR index were estimated. The factors which significantly influenced the development of insulin resistance were singled out by the method of double taking logarithms.

Results. On the assumption of the obtained data it is possible to suppose that obesity is not a significant factor for the development of insulin resistance, and the risk of insulin resistance increases in young people. The ultrasonic diagnosis is an available and high-informative method of differential diagnostics of obesity types.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin resistance, visceral obesity.

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт) и сахарный диабет (СД) лидируют среди причин смертности, поэтому профилактика этих заболеваний — важная проблема современного здравоохранения. В основе профилактики любого социально значимого заболевания лежит борьба с факторами риска.

Метаболический синдром (МС) — это группа факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД. Изменения в состоянии здоровья человека, входящие в рамки МС, часто начинают формироваться в детском и юношеском возрасте, длительно остаются незамеченными и неизбежно приводят к атеросклерозу, диабету и гипертонии.

Главным и обязательным критерием МС является абдоминальное ожирение, то есть

ожирение, при котором жировая ткань откладывается преимущественно в области живота. Иногда такое ожирение называют ожирением «по типу яблока» или «андроидным». Отложение жира преимущественно в области бедер и ягодиц («по типу груши», «гиноидное») не имеет столь неблагоприятных последствий и в качестве критерия МС не рассматривается. Известно, что увеличение массы висцерального жира способствует снижению чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемии, которые вызывают развитие нарушений углеводного и липидного обмена. Следовательно, МС предшествует возникновению таких болезней, как СД 2-го типа и атеросклероз, приводящих к инвалидизации населения [1].

Согласно данным Национального института здоровья США, у лиц в возрасте до 30 лет частота развития МС составляет 6,7 %, старше

60 лет — 43,5 %. Среди пациентов с болезнями системы кровообращения распространенность МС достигает 84 %. Диагностика МС имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние является обратимым [2, 3].

Цель

Определить структуру влияния различных факторов метаболического синдрома на развитие инсулинорезистентности.

Материал и методы исследования

Работа проведена на базе ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». В исследовании приняли участие 140 человек (85 женщин и 65 мужчин). Медиана возраста пациентов составила 41,93 (31,51; 56,13) года. Исследование мягких тканей проводилось при помощи ультразвука линейным датчиком с частотой излучений 7,5 МГц. Толщина подкожного жира (ПЖ) определялась расстоянием между передней поверхностью белой линии живота и границей между жиром и кожей, преперитонеального жира (ППТЖ) — расстоянием между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени.

Индекс жира брюшной стенки (ИЖБС) рассчитывался как отношение максимальной толщины ППТЖ к минимальной толщине ПЖ. Величина ИЖБС > 1,00 принималась как преобладание висцерального характера отложения жира, что является клиническим критерием МС, ИЖБС < 1,00 — преобладание подкожного типа отложения жира.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался как отношение массы тела в килограммах к квадрату линейного роста в метрах. Исследование липидов проводилось на биохимических авто-

матических анализаторах липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — прямым энзиматическим колориметрическим методом без осаждения, триглицеридов (ТГ) — колориметрическим методом. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) определялся методом радиоиммунного анализа. Индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле $\text{НОМА-IR} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / 22,5$.

Статистическая обработка проводилась методами непараметрической статистики, так как распределение внутри групп не являлось нормальным. Данные представлены в формате $Me (q^1; q^3)$. Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена и Кендала. Отбор факторов, значимо повлиявших на развитие инсулинорезистентности, проведен методом двойного логарифмирования. Статистическая обработка проведена с использованием пакета SPSS, 17.0. Относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны с помощью статистической среды WinPeri.

Результаты исследования

Обследовано 140 пациентов в возрасте 41,93 (31,51; 56,13) года. Минимальный возраст обследованных составил 21,38 года, максимальный — 61,33 года. Медиана ИМТ составила 28,81 (23,51; 32,65) кг/м^2 , при этом минимальный ИМТ — 17,80 кг/м^2 , что соответствовало физиологической норме, максимальный — 53,60 кг/м^2 . При сравнении медианы возраста и ИМТ значимых различий между женщинами и мужчинами (85 женщин и 65 мужчин) выявлено не было (таблица 1).

Таблица 1 — Антропометрические показатели группы обследованных

Анализируемый показатель	Мужчины			Женщины			Z	p
	Me	1 квартиль	3 квартиль	Me	1 квартиль	3 квартиль		
Возраст, годы	43,40	35,71	57,37	38,21	30,71	53,00	0,96	0,34
ИМТ, кг/м^2	30,60	29,00	33,69	28,70	25,83	29,56	3,00	0,27
ППТЖ, см	2,30	1,30	2,80	1,40	0,80	2,10	2,45	0,01
ПЖ, см	1,40	1,00	2,10	1,60	1,00	2,00	-0,17	0,87
ИЖБС	1,44	1,27	1,88	1,00	0,85	1,15	4,33	< 0,001

Медиана показателей ИМТ и толщины ПЖ у мужчин и женщин значимо не отличалась, при этом выявлены значимо более высокие значения ППТЖ мужчин по сравнению с аналогичным показателем у женщин. ИЖБС также был значимо выше у мужчин.

Предварительный анализ показал, что ИМТ имел высокую степень прямых значимых корреляций с размером ППТЖ ($\rho = 0,81, p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,78, p < 0,05$) в группе обследованных в целом. У мужчин ИМТ показал высокую степень прямой корреляции с размерами ППТЖ

($\rho = 0,72, p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,88, p < 0,05$). По данным исследования, среди мужчин как при 2-й так и при 3-й степени ожирения значимых корреляций получено не было. При этом выявлена прямая значимая корреляция ИМТ с толщиной ПЖ ($\tau = 0,64; p < 0,05$) и ППТЖ ($\tau = 0,58; p < 0,05$) у мужчин, имеющих 1-ю степень ожирения. Приведенные данные свидетельствуют о раннем формировании висцерального ожирения у мужчин уже при наличии избыточной массы тела.

У женщин обнаружена средняя степень прямых значимых корреляций ИМТ с величи-

ной ППТЖ ($\rho = 0,44$, $p < 0,05$) и ПЖ ($\rho = 0,52$, $p < 0,05$), а также с возрастом пациенток ($\rho = 0,57$, $p < 0,05$). Среди женщин с ИМТ более 35 кг/м^2 размер ППЖ имел высокую степень значимости корреляционных связей с ИМТ ($\tau = 0,80$; $p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о формировании преимущественно висцерального ожирения у женщин только при высоком ИМТ.

Размер ППТЖ жира у мужчин составил $2,30 (1,30; 2,80)$ см и был значимо выше аналогичного показателя у женщин — $1,40 (0,80; 2,10)$ см, при $p = 0,01$ и $Z = 2,45$. Медиана ИЖБС в об-

следованной группе в целом составила $1,14 (0,92; 1,46)$ и имела значимо большие значения у мужчин по сравнению с женщинами ($Z = 4,33$; $p = 0,00002$). Медиана ИЖБС у мужчин составила $1,44 (1,27; 1,88)$ см, у женщин — $1,00 (0,85; 1,15)$ см. Вышеприведенные показатели свидетельствуют о формировании преимущественно висцерального ожирения у лиц мужского пола. Показатели распределения жировой ткани у пациентов с нормальной массой тела или повышенной (избыток массы тела или ожирение) представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели распределения жировой ткани в зависимости от ИМТ

Анализируемый показатель	ИМТ меньше 25 кг/м^2			ИМТ больше 25 кг/м^2			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ППТЖ, см	0,80	0,80	1,08	2,00	1,85	0,89	-5,68	< 0,001
ПЖ, см	0,65	0,70	1,00	1,60	1,28	0,68	-4,79	< 0,001
ИЖБС	1,20	1,30	1,18	2,43	2,20	1,09	2,07	0,04

У пациентов с нормальной массой тела показатели распределения жировой ткани были значимо ниже в сравнении с аналогичными показателями пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Следует отметить, что даже при нормальной массе тела у пациентов преобладал ППТЖ (таблица 3). Среди пациен-

тов с нормальной массой порядка половины обследованных имели ИЖБС больше 1.

В группе обследованных размер ППТЖ составил $1,60 (0,50; 3,90)$ см, ПЖ — $1,45 (0,40; 3,10)$ см. Как видно из данных таблицы 3, сравниваемые группы по ИЖБС значимо различались только по размерам ППТЖ.

Таблица 3 — Показатели ИМТ и распределение жировой ткани в зависимости от ИЖБС

Анализируемый показатель	Группа в целом			ИЖБС больше 1			ИЖБС меньше 1			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		1	3		
ИМТ, кг/м^2	28,81	23,51	32,65	29,40	24,15	32,65	26,60	21,70	31,90	-0,82	0,41
ППТЖ, см	1,60	1,10	2,50	2,10	1,25	2,75	1,40	0,80	2,00	-2,22	0,03
ПЖ, см	1,45	1,00	2,00	1,25	0,85	1,90	1,70	1,10	2,50	1,49	0,14

При ИЖБС больше 1,00 отмечены значимо большие размеры ППТЖ по сравнению с величиной аналогичного показателя у пациентов с ИЖБС меньше 1, что вытекает из формулы расчета данного показателя. ИМТ не имел устойчивой тенденции к повышению в группе пациентов с ИЖБС больше 1,00. Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют о недостоверном прогнозе преобладания толщины висцерального жира при избытке массы тела и ожирении, что говорит и о необходимости применения дополнительных методик, объективирующих характер распределения жировой ткани.

Статистическая обработка полученных данных также показала, что размер ПЖ не имел значимых корреляций с уровнями тощаковой гликемии, ИРИ и индексом НОМА-IR. Выявлены прямые значимые корреляции размера ППТЖ с уровнем тощаковой гликемии ($\rho = 0,35$, $p < 0,05$), уровнем ИРИ ($\rho = 0,33$, $p < 0,05$) и

индексом НОМА-IR. Получены также прямые значимые корреляции ИЖБС с триглицеридами ($\rho = 0,29$; $p < 0,05$), уровнем тощаковой гликемии ($\rho = 0,35$; $p < 0,05$), уровнем ИРИ ($\rho = 0,59$; $p < 0,05$). Данный анализ свидетельствует о том, что инсулинорезистентность нарастает с увеличением массы висцерального жира.

В таблицах 4 и 5 представлены составляющие МС пациентов с избытком массы тела или ожирением (70 человек).

Соотношение ОТ/ОБ не имело значимых отличий при различных ИЖБС (таблица 4) Для данной выборки соотношение ОТ/ОБ не являлось информативным и в дальнейшем анализе не учитывалось. Как объективный показатель распределения жира нами использовался ИЖБС. ИЖБС выше 1,0 свидетельствует о том, что формируется висцеральный тип ожирения, меньше 1,0 — подкожный тип распределения жира.

При преобладании висцерального типа ожирения медианы анализируемых показателей: ТГ, тощачовой гликемии, ИРИ, НОМА-IR, размеры ПЖ и ППТЖ — были значимо выше аналогичных показателей у пациентов с преобладанием подкожного распределения жировой ткани. Следует отметить, что медиана

НОМА-IR у пациентов с ожирением или избытком массы тела превысила референсные значения (таблицы 4, 5). Однако отмечено, что анализируемый показатель ниже у пациентов с преобладанием подкожного распределения жира, чему пациентов с преимущественно висцеральным ожирением.

Таблица 4 — Клинико-метаболические показатели пациентов с избытком массы тела

Анализируемый показатель	ИЖБС меньше 1			ИЖБС больше 1			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ОТ/ОБ	0,85	0,80	0,89	0,89	0,81	0,96	1,68	0,09
ИМТ, кг/м ²	38,07	33,66	44,79	39,28	35,42	46,48	1,03	0,30
ТГ, ммоль/л	1,20	0,98	1,75	1,77	1,21	2,25	2,23	0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,17	1,05	1,39	1,12	0,97	1,23	-1,30	0,19
Тощачовая гликемия, ммоль/л	4,90	4,50	5,40	5,80	4,80	6,20	2,78	0,01
ИРИ, мкЕд/мл	13,20	10,10	17,90	21,70	16,40	31,00	3,35	0,00
НОМА-IR	2,92	2,26	4,00	5,66	4,34	7,58	3,80	0,00

Таблица 5 — Клинико-метаболические показатели пациентов с избытком массы тела при нормальной чувствительности к эндогенному инсулину и инсулинорезистентности

Анализируемый показатель	НОМА-IR меньше 2,7			НОМА-IR больше 2,7			Z	p
	Me	квартиль		Me	квартиль			
		1	3		1	3		
ИМТ, кг/м ²	38,80	34,16	44,79	38,09	34,65	44,46	0,02	0,98
ТГ, ммоль/л	1,00	0,89	1,24	1,65	1,18	2,12	3,22	0,0001
ЛПВП, ммоль/л	1,10	1,07	1,51	1,16	1,00	1,35	-1,40	0,16
Тощачовая гликемия, ммоль/л	5,00	4,05	5,3	5,20	4,7	6,03	1,68	0,05
ИРИ, мкЕд/мл	9,80	5,70	10,7	20,25	14,48	25,7	5,73	0,0001
ПЖ, см	2,10	1,80	2,50	1,90	1,60	2,40	-1,30	0,19
ППТЖ, см	1,60	1,10	2,00	1,90	1,50	2,20	1,31	0,19
ИЖБС	0,69	0,56	0,95	1,00	0,75	1,20	2,81	0,01

При индексе НОМА-IR меньше 2,7 отмечены значимо более низкие значения ТГ и устойчивая тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Приведенные показатели свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность может являться маркером атерогенной направленности липогенеза.

При анализе характера распределения жира установлено, что среди пациентов с индексом НОМА-IR меньше 2,7 преобладало подкожное отложение жира. ИЖБС был значимо ниже, чем в группе пациентов с индексом НОМА-IR больше 2,70. Приведенные взаимосвязи свидетельствуют о том, что с увеличением содержания ППТЖ нарастает инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность значимо чаще встречалась в группе с ИЖБС больше 1,00 и ее доля составила 0,82, в то время как при ИЖБС меньше 1,00 доля пациентов с инсулинорезистентностью составила 0,23 ($\chi^2 = 16,85$; $p < 0,005$). Относительный риск (ОР) развития инсулинорезистентности при ИЖБС более 1,00 составил 15,00 (4,13÷54,43) и являлся статистически значимым.

Нами также проанализирован ряд показателей, которые могли играть роль в формировании инсулинорезистентности.

Влияние самого ожирения на развитие инсулинорезистентности не являлось определяющим фактором у обследованных. Показатели для ИМТ составили: Exp (b) = 1,01 (0,84 ÷ 1,09), $p = 0,10$. При отсечении критической точки было установлено, что при ИМТ больше 34,6 кг/м² увеличивается риск инсулинорезистентности (чувствительность — 85,2 %; специфичность — 36,4 %, $p = 0,11$). При ИМТ больше 34,6 кг/м² ОР инсулинорезистентности составил ОР = 2,87 и имел устойчивую тенденцию (90 % ДИ составил 1,01 ÷ 8,19; 95 % ДИ — 0,83 ÷ 10,01).

Несмотря на отсутствие различий в возрастных группах было установлено значимое влияние возраста ($b = -0,05$) на формирование инсулинорезистентности (Exp (b) = 0,95 (95 % ДИ составил 0,91 ÷ 0,99), $p = 0,04$). В возрасте до 43,32 года ОР развития инсулинорезистентности составил 6,50 (95 % ДИ составил 1,38 ÷ 30,71) и являлся значимым. Приведенные по-

казатели свидетельствуют о том, что в молодом возрасте риск развития инсулинорезистентности на фоне ожирения выше.

Уменьшение толщины ПЖ при ожирении снижало ($b = -0,77$), риск развития инсулинорезистентности $\text{Exp}(b) = 0,46$ (95 % ДИ — $0,16 \div 1,35$), $p = 0,15$). При размере подкожного жира меньше 1,40 см ОР инсулинорезистентности составил 2,14 (95 % ДИ — $0,80 \div 5,76$), но не являлся значимым. Приведенные данные свидетельствуют о том, что увеличение размеров ПЖ не является определяющим в формировании инсулинорезистентности. Увеличение толщины ППТЖ ($b = 0,65$) повышало риск развития инсулинорезистентности ($\text{Exp}(b) = 1,91$ (95 % ДИ — $0,74 \div 4,90$), $p = 0,15$). При размере ППТЖ более 1,30 см ОР формирования инсулинорезистентности составил 4,09 ($0,28 \div 95,28$) и не являлся статистически значимым.

Увеличение ИЖБС ($b = 2,64$) значимо повышало риск развития инсулинорезистентности ($\text{Exp}(b) = 14,04$ (95 % ДИ составил $1,60 \div 123,1$), $p = 0,02$). При ИЖБС более 1,0 ОР инсулинорезистентности составил 3,69 (95 % ДИ =

$0,95 \div 14,33$; 90 % ДИ = $1,18 \div 11,53$). Критической точкой отсечения для ИЖБС являлось значение 0,72 (чувствительность — 81,4 %, специфичность — 58,8 %, $p = 0,0007$). ОР инсулинорезистентности при ИЖБС более 0,72 составил 4,78 и являлся статистически значимым (90 % ДИ = $1,75 \div 13,06$; 95 % ДИ = $1,44 \div 15,83$).

Увеличение уровня ТГ значимо увеличивало риск развития инсулинорезистентности ($b = 1,54$; $\text{Exp}(b) = 4,64$ (95 % ДИ составил $1,26 \div 17,09$), $p = 0,02$). Критической точкой отсечения для ТГ являлся показатель больше 1,20 ммоль/л (чувствительность — 72,1 %, специфичность — 75,0 %, $p = 0,0004$). ОР инсулинорезистентности при уровне ТГ выше 1,20 ммоль/л составил 7,09 и являлся статистически значимым (95 % ДИ — $1,92 \div 26,23$).

Также определена устойчивая тенденция снижения ОР развития инсулинорезистентности при повышении уровня ЛПВП ($b = 1,99$; $\text{Exp}(b) = 0,14$ ($0,01 \div 1,76$), $p = 0,13$).

Изолированный вклад влияния статистически значимых факторов на формирование инсулинорезистентности у пациентов с ожирением представлен на рисунке 1.

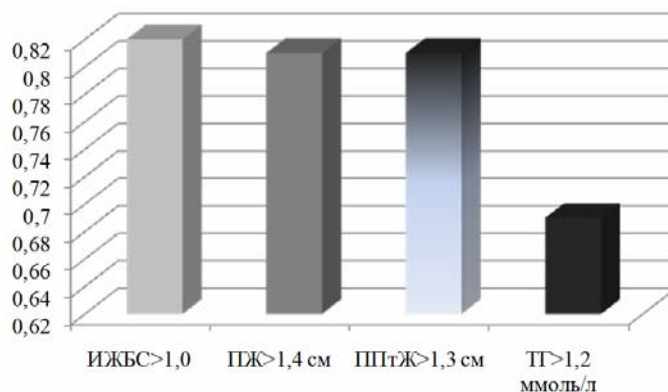


Рисунок 1 — Изолированный вклад влияния факторов на развитие инсулинорезистентности на фоне ожирения

Выводы

1. В комплексе причин, приводящих к развитию инсулинорезистентности, наличие избыточной массы тела и ожирения 1-й степени у женщин не является безусловным маркером развития висцерального ожирения, а у мужчин является определяющим фактором при любом избытке массы тела.

2. Риск развития инсулинорезистентности увеличивается с превышением значения ИМТ $34,6 \text{ кг/м}^2$ и у лиц молодого возраста (до 43,32 года) в сочетании с ожирением любой степени.

3. Висцеральный тип ожирения и превышение нормальных значений уровня триглицеридов являются факторами риска развития инсулинорезистентности, при этом отсутствует значимость влияния на развитие инсулино-

резистентности наличие факта увеличения толщины подкожного жира.

4. Способ измерения толщины подкожного и преперитонеального жира при помощи УЗИ для расчетной оценки и дифференциальной диагностики типов ожирения является общедоступным и высокоинформативным методом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалева, О. Н. Проблема ожирения с позиций кардиологии / О. Н. Ковалева // Здоров'я України. — 2006. — № 22/1. — С. 25–29.
2. Ковалева, О. Н. Диагностика метаболического синдрома в научных исследованиях и клинической практике / О. Н. Ковалева, А. А. Янкевич // Український кардіологічний журнал. — 2005. — № 1. — С. 103–109.
3. Алгоритм лучевого исследования висцерального ожирения у больных с метаболическим синдромом / Н. М. Суслеева и [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — № 5. — С. 27–33.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.13-089+606.61

**ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ АУТОЛОГИЧНОГО
ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННОГО ФАСЦИАЛЬНОГО ЛОСКУТА
ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА АРТЕРИЯХ***А. Н. Лызиков¹, С. А. Гуреев¹, Д. Р. Петренёв²,
Д. Н. Зиновкин³, А. М. Устемчук⁴*¹Гомельский государственный медицинский университет²Институт радиобиологии НАН Республики Беларусь, г. Гомель³Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

В данной работе описывается методика выделения и получения аутогенного децеллюляризованного фасциального лоскута. Приводятся результаты его применения в эксперименте на лабораторных животных при реконструктивных операциях на бедренных артериях с последующей морфологической оценкой.

Ключевые слова: аутологичный фасциальный лоскут, децеллюляризация, реконструктивно-пластическая операция на артериях, световая микроскопия.

**THE EXPERIMENTAL APPLICATION OF AUTOLOGOUS
DECELLULARIZED FASCIA FLAP IN RECONSTRUCTIVE SURGERY ON ARTERIES***A. N. Lyzikov¹, S. A. Gureyev¹, D. N. Zinovkin³,
D. R. Petrenyov², A. M. Ustemchuk⁴*¹Gomel State Medical University, Gomel²Institute of Radiobiology NAS of Belarus, Gomel³Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel⁴Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

This paper describes the method of allocating and receiving decellularized autologous fascial flap and presents the results of its experimental application in reconstructive surgery on the femoral arteries, followed by morphological assessment in laboratory animals.

Key words: autologous fascia flap, decellularization, reconstructive and plastic surgery on the arteries, light microscope.

Введение

Одной из проблем реконструктивных операций в сосудистой хирургии остается выбор сосудистого трансплантата, отвечающего ряду требований и подходящего для конкретной клинической ситуации. Многочисленные наблюдения показывают, что использование синтетических сосудистых протезов в ряде случаев осложняется тромбозами, отторжением сосудистого трансплантата, формированием ложных аневризм в области анастомозов и инфекционными осложнениями [1].

Развитие современной клеточной и тканевой инженерии позволяет получать *in vitro* трансплантаты из аутологичных клеток. Основными видами таких трансплантатов являются следующие: 1) сосудистый трансплантат с применением синтетических каркасных основ в комбинации с аутологичными клетками; 2) сосудистый транс-

плантат без синтетического каркаса с использованием только аутологичных клеток [2].

Для создания аутоотрансплантатов с использованием синтетического каркаса чаще используется полипропиленовая сетка или уже готовый сосудистый синтетический протез, на которые наращивается слой аутологичных клеток. Однако перспективным направлением биоинженерии аутоотрансплантатов сосудов — это создание его полностью из тканей пациента без применения синтетических материалов [4].

Аутоотрансплантат без применения синтетической основы имеет наряду с преимуществами один значительный недостаток: тонкостенность и слабость его стенки, из-за чего он не способен выдерживать артериальное давление что значительно ограничивает его применение в практике.

В связи с этим нами предложен материал для каркаса сосудистого трансплантата в виде фасции. Однако при применении ее в качестве нативного материала для реконструкции сосудов возможен риск тромбирования, что связано с активацией тканевых факторов свертываемости. Для уменьшения содержания тканевых факторов, а следовательно, повышения ее тромборезистентности применили метод децеллюляризации [5]. В результате децеллюляризации из биологического материала остается только белковый матрикс с сохраненной архитектоникой ткани. Полученный таким методом фасциальный материал может являться оптимальным для реконструкции сосудов, так как не содержит тканевых факторов свертываемости и сохраняет высокую прочность [3].

Однако, несмотря на положительные коагуляционные и механические характеристики децеллюляризованного материала, остается вопрос о его дальнейшем ремоделировании и приживлении в организме.

Цель

Оценить применение аутологичного децеллюляризованного фасциального лоскута при реконструктивных операциях на артериях в эксперименте.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось экспериментально на 7 лабораторных животных (беспородные собаки весом $19 \pm 4,5$ кг). Имплантация децеллюляризованного аутофасциального лоскута проводилась в бедренные артерии в виде заплаты.

Экспериментальная часть выполнялась на базе патофизиологической группы НИЛ Бел-

МАПО, в стандартных условиях вивария. При работе с животными руководствовались методическими рекомендациями «Правила работы с использованием экспериментальных животных» (утв. 16.06.2004 г. ректором ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного образования»). До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение двух недель в виварии.

Подготовка и обработка фасциального лоскута, а также его децеллюляризация проводилась в условиях лаборатории эндокринологии и биохимии ГНУ «Институт радиобиологии НАН Республики Беларусь».

Хирургические вмешательства по забору фасциального лоскута и по проведению реконструктивных вмешательств на бедренных артериях проводились под комбинированной анестезией: 5 % раствор кетамина 6 мг/кг, тиопентал натрия 50 мг/кг, 0,005 % фентанил и 0,25 % дроперидол в соотношении 1:2. При проведении экспериментальных исследований руководствовались правилами гуманного обращения с животными. С целью профилактики тромбоза внутривенное введение гепарин 50 ЕД/кг.

Для забора фасциального лоскута с передних конечностей животное укладывалось на спину и фиксировалось. После подготовки операционного поля осуществлялся забор фасции с двух сторон. Область взятия материала обрабатывалась 5% спиртовым раствором йода. Производился разрез кожи с дальнейшим выделением фасции и выкраиванием свободного лоскута размером 2×3 см.

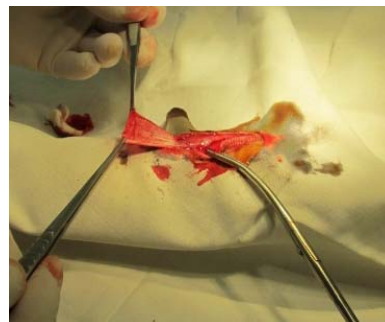


Рисунок 1 — Забор фасциального лоскута с передней конечности

Полученные фасциальные образцы отмывали в PBS+ гепарин 20 ЕД/мл и хранили при -80 °C (24 ч) до проведения эксперимента. Дальнейшие манипуляции с фасциальными лоскутами осуществлялись в стерильных условиях. После разморозки при комнатной температуре образцы переносили в гипотонический буфер (Tris-HCl (10 mM, pH 8.0), 0,1 % ЭДТА (pH 8.0), 10 КIU/мл апротинин (Гордокс), 100 Ед/мл пе-

нициллин, 100 мг/мл стрептомицин, 0,25 мкг/мл амфотерицин В, гепарин 20 ЕД/мл) и инкубировали в темноте при $+4$ °C 24 ч.

Далее образцы переносили в индивидуальные полипропиленовые пробирки, содержащие гипотонический буфер с детергентом (Tris-HCl (10 mM, pH 8.0), 0,1 % ЭДТА (pH 8.0), 10 КIU/мл апротинин (Гордокс), 100 Ед/мл пенициллин, 100 мг/мл стрептомицин, 0,25 мкг/мл

амфотерицин В, 2 % Тритон X-100 (Roth)) и инкубировали в темноте при +4 °С в течение 2 суток при постоянном перемешивании. Заменяли буфер каждые 24 ч. В дальнейшем проводили обработку образцов свободного фасциального лоскута ДНКазой I (0,2 мг/мл) 3 ч при +37 °С. Затем отмывали в течение 2 суток (ежедневная замена раствора) в деионизированной во-

де. На заключительном этапе образцы обработанного свободного фасциального лоскута помещали в PBS со 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 0,25 мкг/мл амфотерицина В, гепарина 20 ЕД/мл. Транспортировка образцов осуществлялась в холодильнике, при температуре +4 °С. Цикл децеллюляризации составлял 8 суток.



Рисунок 2 — Полученные образцы свободного фасциального лоскута в условиях клеточной лаборатории на этапах децеллюляризации:
а) первые сутки после забора фасциального лоскута;
б) восьмые сутки после проведенной децеллюляризации

Для имплантации в бедренные артерии полученного децеллюляризованного аутофасциального лоскута экспериментальные животные фиксировались на операционном столе в положении «на спине». Затем операционные поля на внутренних поверхностях бедер выбривались и обрабатывались 5 % спиртовым раствором йода. После вы-

деления бедренной артерии проводилось внутривенное введение гепарина (50 ЕД/кг). Экспериментальный образец фасции имплантировался в артериальное русло в виде заплаты при пластике бедренной артерии. Затем - запуск магистрального кровотока, обеспечение гемостаза, послойный шов раны. Время ишемии конечности — 40 ± 12 мин.

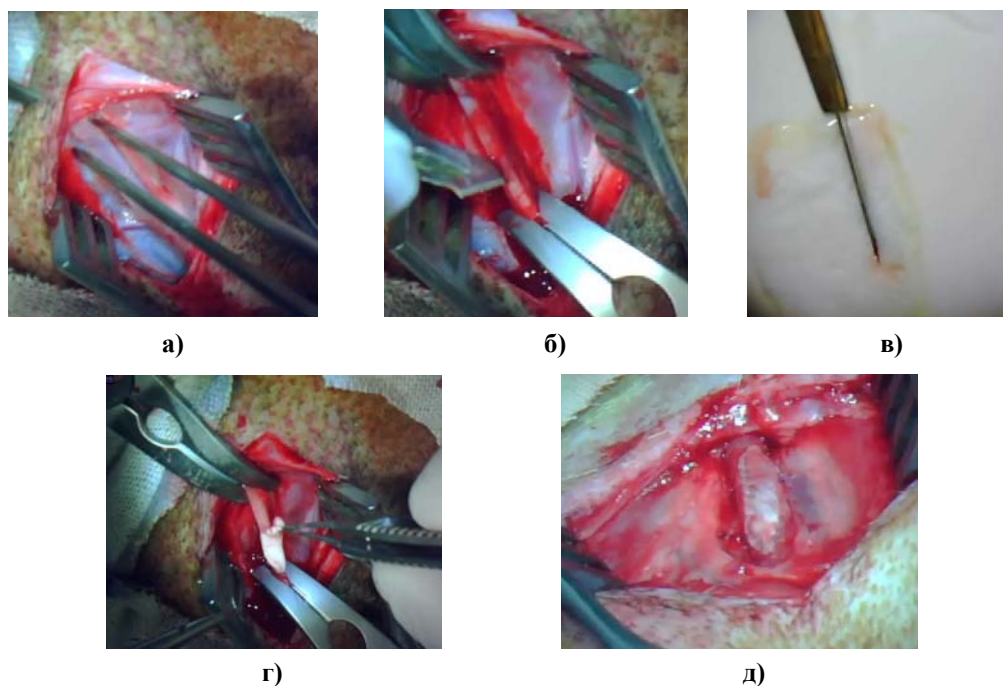


Рисунок 3 — Этапы бедренной ангиопластики заплатой из децеллюляризованного аутологичного фасциального лоскута (увеличение $\times 3,5$):
а) выделение бедренной артерии; б) продольная артериотомия; в) формирование фасциальной заплаты;
г) ангиопластика бедренной артерии децеллюляризованной аутофасциальной заплатой;
д) состояние бедренной артерии поле ангиопластики

В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений животным вводили ципрофлоксацин 20 мг/кг/сут и кеторолак 1 мг/кг/сут в течение 5 дней.

Полученный экспериментальный материал фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина в течение 24–36 ч. Затем производилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов, которые помещались в гистологические кассеты. Проводка полученного материала производилась на тканевом процессоре Microm STP-120 (Thermo Scientific, Германия). Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротаторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые затем монтировались на предметные несиланизированные стекла (Минимед, РФ). В дальнейшем проводилась окраска гематоксилином и эозином по стандартной методике. Полученные гистологические препараты заключали под покровные стекла с использованием монтирующей среды Biomount (Bio optica, Испания).

Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений, а также летальности не было. Достоверных изменений в общем анализе крови в период эксперимента не выявлено.

С целью морфологического контроля методики децеллюляризации на всех этапах проводился забор участка фасциального лоскута.

После первых суток децеллюляризации фасциальный лоскут представлен двумя слоями плотной регулярно соединительнотканной ткани с хорошо определяемыми ядрами в симпластах клеток. Пучки коллагеновых волокон плотно прилегают друг к другу и располагаются в направлении растяжения. Аморфного вещества мало, и присутствуют только фибробласты, перемешанные с эластическими волокнами. Волокна в слоях располагаются перпендикулярно друг другу. Данные слои покрыты рыхлой соединительнотканью с идущими в них кровеносными сосудами и нервными терминалями. В просвете единичных сосудов определялось полнокровие и сладж-феномен. По краям лоскута определялись участки компрессии с очагами кровоизлияний.

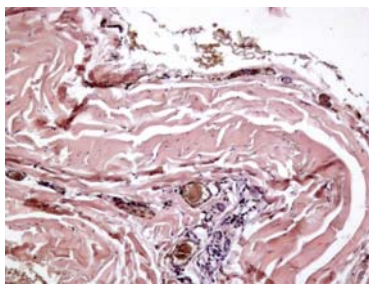


Рисунок 4 — Участок фасциального лоскута после первых суток этапа децеллюляризации (Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$)

На вторые сутки децеллюляризации в фасциальном лоскуте определялись сосуды и рыхлая соединительная ткань без ядер, цитоплазма клеток данных тканей была гомогенной эозино-

фильной, выявлялись очаги мукоидного и фибриноидного набухания слоя плотных регулярных соединительнотканых волокон. При этом в данном слое ядра в клетках сохранялись.

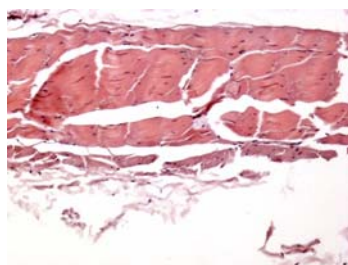


Рисунок 5 — Участок фасциального лоскута после двух суток этапа децеллюляризации (Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$)

Начиная с третьих суток и до конца цикла децеллюляризации изменений в структуре образцов не наблюдалось, фасциальный лоскут был представлен гиалинизированными соединительнотканными волокнами. Стенки гиалинизированных мел-

ких артерий и артериол утолщены за счет накопления в них гомогенных эозинофильных масс, просвет их значительно сужен или полностью закрыт. Соединительнотканые волокна содержат эозинофильные массы, ядра во всех волокнах отсутствуют.

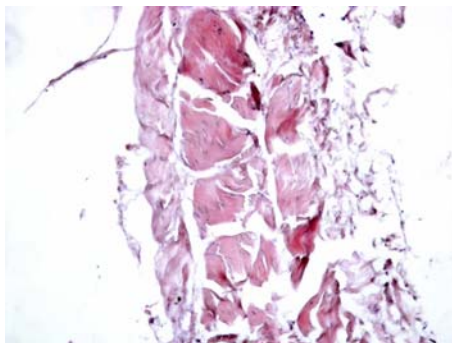


Рисунок 6 — Участок фасциального лоскута на восьмые сутки этапа децеллюляризации (Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$)

Для морфологической оценки имплантированных экспериментальных децеллюляризованных аутофасциальных лоскутов были выбраны участки бедренных артерий в местах ангиопластики через 6 месяцев после операции.

Через 6 месяцев стенка артерии в месте имплантации незначительно утолщена за счет гипертрофии интимы. Аутотрансплантат децеллюляризованной фасции по периферии представлен фрагментом гиалинизированной соединительной ткани с очагами бесклеточных некр-

розов. На данном фрагменте трансплантированной фасции располагается широкий слой эластических соединительнотканых волокон, которые формируют часть стенки сосуда и врастают по краям наложения имплантации во внутреннюю эластическую мембрану и мышечные волокна интимы бедренной артерии. Между фасциальным лоскутом и слоем эластических соединительнотканых волокон определяются *vasa vasorum*. Со стороны просвета слой эластических волокон покрыт эндотелием.

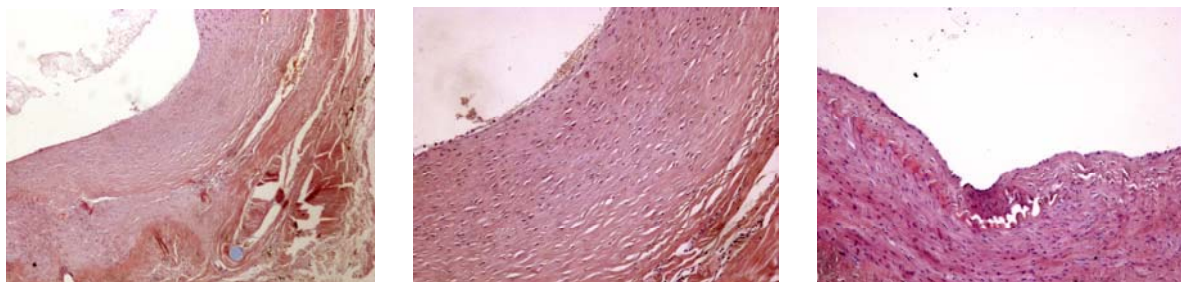


Рисунок 7 — Участок аутологичного децеллюляризованного фасциального лоскута через 6 месяцев после имплантации в бедренную артерию (Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: А $\times 100$; В, С $\times 200$)

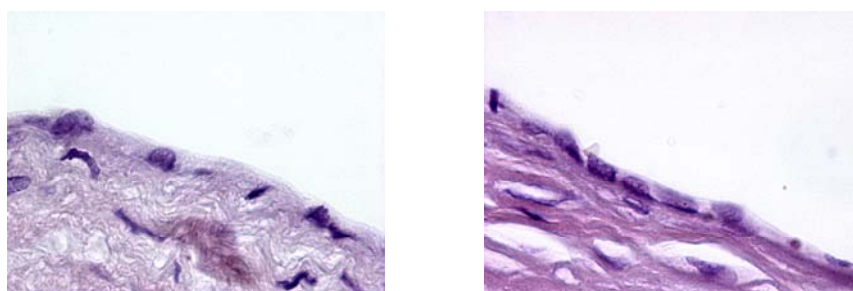


Рисунок 8 — Монослой эндотелия, выстилающий внутреннюю поверхность имплантированного децеллюляризованного аутофасциального лоскута при ангиопластике через 6 месяцев (Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение $\times 1000$)

Заключение

В ходе эксперимента при промежуточном сроке наблюдения через 6 месяцев после имплантации экспериментального образца просвет сосуда проходим, внутренняя стенка выстлана эндотелием, а также отсутствуют признаки перифокального вос-

паления по линии швов, что свидетельствует о его приживлении. Данные результаты позволяют сделать предварительный вывод о возможности использования децеллюляризованного фасциального лоскута в качестве пластического материала при реконструктивных операциях на артериях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Покровский, А. В. Экстренная хирургия сосудов / А. В. Покровский, Ю. Д. Москаленко, Ю. Л. Грозовский. — М., 1975.
2. Leng, L. Mosaic Hydrogels: One-Step Formation of Multiscale Soft Materials / L. Leng // *Adv. Mater.* — 2012. — Vol. 24. — P. 3650–3658.
3. Decellularized musculofascial extracellular matrix for tissue engineering / A. Joshua [et al.] // *Biomaterials.* — 2013. — № 34(11). — P. 2641–2654.
4. Tissue-Engineered Lungs for in Vivo Implantation / T. H. Peterson [et al.] // *Science* — Vol. 329(5991). — P. 538–541.
5. Flynn, L. E. The use of decellularized adipose tissue to provide an inductive microenvironment for the adipogenic differentiation of human adipose derived stem cells / L. E. Flynn // *Biomaterials.* — 2010.

Поступила 09.11.2015

УДК 612.36:612.336.3:613.26

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ В РАЦИОН ПИТАНИЯ ЦИТРУСОВОГО ПЕКТИНА

Е. В. Марцинкевич¹, С. Б. Кондрашова¹, В. А. Седякова², Т. М. Лукашенко¹¹Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск²Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова

Цель: изучить функциональное состояние толстого кишечника крыс при введении в пищевой рацион цитрусового пектина.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на самцах белых крыс (n = 45) в соответствии с правилами гуманного отношения к лабораторным животным. В исследовании использовали рекомендуемую дозу пищевых волокон, утвержденную Комитетом по гигиене РФ (2002 г.), исходя из физиологической нормы их потребления, которая составляла 1,25 г/животное/сутки, и дозу, увеличенную на 50 % — 1,875 г/животное/сутки. Микробиологические и биохимические исследования проводились по общепринятым методикам.

Результаты. Установлено, что длительное (в течение 1 месяца) употребление цитрусового пектина в дозе 1,25 г/животное/сутки не сопровождается изменением титра положительной микрофлоры, однако вызывает появление бактерий *p. Citrobacter*. Введение в рацион повышенного содержания добавки (1,875 г/животное/сутки) приводит к снижению удельной концентрации пробиотических микроорганизмов (лакто- и бифидобактерий), росту пула энтеробактерий и потенциально-патогенных грибов. В материале верифицируются бактерии *p. Citrobacter* и грибы *p. Candida*.

При применении обеих доз цитрусового пектина зафиксировано возрастание концентрации уксусной и масляной кислот, отмечена кислая реакция содержимого кишечника, о чем свидетельствует снижение значений *pH* фекалий животных.

Заключение. Экспериментальные данные позволяют констатировать, что при нормальном физиологическом состоянии регулярное длительное потребление цитрусового пектина в допустимой дозе (1,25 г/животное/сутки) не вызывает изменений пробиотической микрофлоры кишечника, но создает предпосылки для усиления колонизации условно-патогенными представителями. Превышение дозы исследуемой добавки приводит к значительному снижению значений *pH* содержимого кишечника и к усиленной пролиферации потенциально-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: пищевые волокна, цитрусовый пектин, толстый кишечник, короткоцепочечные жирные кислоты.

THE EFFECT OF CITRUS PECTIN ON THE FUNCTIONAL STATUS OF RATS' COLON

E. V. Martsynkevich¹, S. B. Kondrasheva¹, V.A. Sedakova², T. M. Lukashenko¹¹Institute of Physiology of NAS of Belarus, Minsk²Mogilev State University named after A. A. Kuleshov

Objective: to study the effect of citrus pectin on the functional status of rats' colon.

Material and methods. The experiments have been performed on male rats (n = 45) in accordance with the rules of the humane treatment of experimental animals. The doses of dietary fiber have been calculated by the physiological norm of human consumption, approved by the Committee on Health of the Russian Federation (2002) and accounted for 1.25 and 1.875 g/animal/day. Microbiological and biochemical studies have been carried out according to the conventional techniques.

Results. It has been ascertained that long-term use (for 1 month) of citrus pectin at a dose of 1.25 g/animal/day leads to changes of the titer the positive microflora, but causes emergence of *Citrobacter*. The increase of pectin to 1.875 g/animal/day leads to a decrease in the concentration of specific probiotic microorganisms (*Lactobacillus* ssp. and *Bifidobacterium* ssp.), an increase in the pool of Enterobacteriaceae and potentially pathogenic Fungi. The material verified *Citrobacter* and *Candida*, which were not found in control animals.

Applying both the doses of citrus pectin we noted an increase in the concentrations of acetic and butyric acids, acidification of the intestinal contents, as evidenced by the decrease in the *pH* of the animals' faeces.

Conclusion. The experimental data make it possible to state that regular long-term consumption of citrus pectin at the permissible dose (1.25 g/animal/day) in the normal physiological state does not cause any changes in the probiotic intestinal flora but creates preconditions for enhancing colonization by opportunistic agents. The excess dose of the studied additive results in a significant decrease of *pH* values of the intestinal contents and enhanced proliferation of potentially pathogenic microorganisms.

Key words: dietary fibers, citrus pectin, colon, short chain fatty acids.

Введение

Рацион питания, содержащий ферментируемые пищевые волокна, играет значительную роль в поддержании функции слизистой кишечника, не допуская ее атрофии и возможной бактериальной токсической транслокации из просвета кишечника в кровоток, препятствуя возникновению системных инфекций [1].

Проблеме применения растительных волокон с точки зрения влияния на микрофлору кишечника в последнее время посвящен ряд научных исследований. Некоторые авторы [2] отмечают, что нормальная и условно-патогенная микрофлора не используют пектины в качестве питательных субстратов. В то же время показано [3], что пектин в значительной степени разрушается бактериями ободочной кишки, а также рубца желудка жвачных животных.

Основными метаболитами кишечной флоры являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся из пищевых волокон, при этом важным фактором является доступность данного субстрата для ферментации [4]. Предполагают, что КЦЖК выступают в качестве маркеров относительного благополучия в кишечнике, которое обеспечивается стабильностью кишечной микрофлоры за счет поддержания оптимальных значений рН в просвете толстой кишки [4].

Поэтому актуальным направлением исследований остается поиск естественных биокорректоров, нацеленных на поддержание здоровья и регулирование состава кишечной микрофлоры.

Цель

Изучить состояние микрофлоры и спектра короткоцепочечных жирных кислот в толстом кишечнике крыс в условиях физиологической нормы при введении в рацион питания различных доз цитрусового пектина.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на самцах белых крыс ($n = 45$) в соответствии с правилами гуманного отношения к лабораторным животным. Первая (контрольная) группа ($n = 10$) получала стандартный рацион вивария (ГОСТ 28824-90). В питание второй ($n = 15$) экспериментальной группы в течение 1 месяца дополнительно включали цитрусовый пектин (ЦП), доза которого рассчитывалась, исходя из физиологической нормы его потребления, в соответствии с утвержденными Комитетом по гигиене РФ рекомендациями (2002 г.), и составляла 1,25 г/животное/сутки. В рацион третьей группы животных ($n = 15$) вводили увеличенное на 50 % (1,875 г/животное/сутки) количество ЦП. Микробиологические исследования осуществляли согласно инструкциям [5, 6]. Забор кала крыс проводился в асептических условиях, после чего готовились навески массой 100 мг, которые помещали в 0,9 % раствор стерильного изотонического раствора хлорида

натрия в соотношении 1:10. Из этой суспензии готовили последовательные 10-кратные разведения до концентрации 10^{-8} . Из полученных разведений проводили высеив материала на питательные среды. Для культивирования лактобактерий (*Lactobacillus spp.*) использовали плотную среду МРС («Биокомпас-С», РФ), бифидобактерий — Бифидум-среду (Оболенск, РФ), энтеробактерий — агар Эндо («Himedia», Индия) и тест-подложки *Rida®Count Coliformi* («R-Riopharm», Германия). Культивирование стафилококков (*Staphylococcus spp.*) осуществляли на желточно-солевом агаре и тест-подложках *Rida®Count St. aureus* («R-Riopharm», Германия), дрожжеподобных грибов и плесени — на тест-подложках *Rida®Count Yeast&Mold* и среде Сабуро («R-Riopharm», Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты принимались в расчет по числу выросших колоний с определением культуральных, морфологических (микроскопия) и тинкториальных свойств (окраска по Грамму) после истечения сроков инкубации.

Количество выделенных микроорганизмов рассчитывалось согласно формуле:

$$\text{КОЕ/г} = K \times 10 \times n,$$

где K — количество выросших колоний;

n — разведение суспензии;

10 — коэффициент пересчета на 1 см^3 суспензии при посеве $0,1 \text{ см}^3$ ($0,1 \text{ см}^3$ составляет $1/10 \text{ см}^3$).

Полученный результат переводился в десятичный логарифм числа.

Оценку функциональной активности популяции бифидобактерий проводили в соответствии с их способностью закислять среду культивирования. С помощью потенциометра со стеклянным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения («HANNA», Румыния) измеряли активную кислотность (рН) среды культивирования I генерации (в пробирках с ростом бифидобактерий на 5-е сутки выращивания) [7].

Качественное и количественное определение КЦЖК осуществляли при помощи метода капиллярной газожидкостной хроматографии. Измерения проводили на хроматографе ГАЛС-311 в изотермическом режиме с пламенно-ионизационным детектированием. Разделение смеси кислот осуществлялось в кварцевой капиллярной колонке OPTIMA FFAP («Macherey-Nagel») длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм, неподвижная фаза — пленка сополимера. Хроматографический анализ требовал следующих условий: температура термостата — $150 \text{ }^\circ\text{C}$, температура испарителя и детектора — $190 \text{ }^\circ\text{C}$. Расход газа-носителя составлял $90 \text{ см}^3/\text{мин}$, водорода — $30 \text{ см}^3/\text{мин}$, воздуха — $300 \text{ см}^3/\text{мин}$. Ввод пробы проводился с делением потока газа-носителя (коэффициент деления 1:30). Для расчета концентрации использовался метод

внутреннего стандарта, принцип которого состоит в добавлении к определенной массе исследуемого материала вещества с известной массой и известной площадью пика. Идентификацию компонентов на хроматограммах осуществляли, сравнивая времена удерживания компонентов смеси со временами удерживания индивидуальных чистых веществ в стандартных растворах. Количественный анализ проводили методом стандартной добавки по площади пика определенного компонента. Для расчета концентраций (мг/г) полученные хроматограммы обрабатывали с помощью компьютерной программы «МультиХром», 1.5.

Реакцию (pH) кала определяли с использованием универсальной лакмусовой бумаги для измерения pH от 1,0 до 10,0. Свежие фекалии собирали в пробирки с 1 мл дистиллированной воды, размешивали до получения взвеси. Лакмусовую бумагу опускали во взвесь фекалий с водой. Результаты учитывали через 2–3 мин, сравнивая развившуюся окраску поверхности лакмусовой бумаги с контрольной шкалой. Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica», 6.0. Нормальность распределения показателей проверялась при помощи теста Шапиро — Уилка. Для межгруппового сравнения использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Микробиологический анализ полостного содержимого толстого кишечника контрольной группы животных выявил наличие лактобацилл в количестве $7,7 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$ и бифидобактерий в титре и $9,0 \pm 0,01 \text{ Log КОЕ/г}$, которые обладали высокой антагонистической активностью (pH среды культивирования — $3,8 \pm 0,07$ единицы). В материале выявлялась *E. coli* с положительной ферментацией в количестве $5,7 \pm 0,04 \text{ Log КОЕ/г}$, а общее содержание энтеробактерий составляло $5,1 \pm 0,08 \text{ Log КОЕ/г}$.

Потенциально-патогенная флора была представлена *Staphylococcus ssp.* в титре $4,3 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$, а на среде Сабуро определялся рост грибов в количестве $4,1 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$. В фекалиях интактных животных не наблюдался рост гемолитических микроорганизмов (*St. aureus*, эшерихий, не ферментирующих лактозу), плесеней (рисунок 1, график 1).

Введение в рацион крыс ЦП в дозе 1,25 г/животное/сутки не приводило к количественным изменениям состава лактобактерий ($7,6 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$), бифидобактерий ($9,0 \pm 0,01 \text{ Log КОЕ/г}$), общего титра энтеробактерий ($5,1 \pm$

$0,05 \text{ Log КОЕ/г}$) и стафилококков ($4,2 \pm 0,03 \text{ Log КОЕ/г}$). Определение кислотности среды бифидобактерий хотя и выявило возрастание данного показателя до $4,02 \pm 0,02 \text{ ед. pH}$ ($P < 0,05$), однако микроорганизмы были антагонистически активны по отношению к потенциально-патогенной флоре. Удельное содержание *E. coli* имело тенденцию к увеличению и составляло $6,0 \pm 0,03 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$). Усилилась колонизация кишечника условно-патогенными представителями. Так, количество грибов было увеличено на 32 % (до $5,4 \pm 0,03 \text{ Log КОЕ/г}$, $P < 0,05$). В посевном материале двух проб обнаружались представители *p. Citrobacter* в титре $4,6 \text{ Log КОЕ/г}$. Не обнаружено гемолитических микроорганизмов (*St. aureus*, эшерихий, не ферментирующих лактозу), плесеней (рисунок 1, график 2).

При повышении количества применяемого нутриента до 1,875 г/животное/сутки наблюдались резкие изменения просветного биотопа толстого кишечника. Отмечалось снижение колоний пробиотических микроорганизмов: лактобактерий — до $7,3 \pm 0,04 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$), бифидобактерий — до $8,8 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$). Кислотность среды культивирования бифидофлоры превышала показатели, отмеченные у контрольных особей. Ее значения составили $4,2 \pm 0,02 \text{ ед. pH}$ ($P < 0,05$), что свидетельствует о наличии антагонистически активных микроорганизмов. Общий пул энтеробактерий возрос до $5,6 \pm 0,02 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$), а популяция *E. coli* — до $6,0 \pm 0,04 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$). Усилилась колонизация кишечника условно-патогенными представителями. Так, в посевном материале определялись бактерии *p. Citrobacter* в титре $4,8 \pm 0,05 \text{ Log КОЕ/г}$. Удельное содержание грибов увеличилось на 39,8 % (до $5,7 \pm 0,03 \text{ Log КОЕ/г}$), обнаружались грибы *p. Candida* в титре $4,8 \pm 0,18 \text{ Log КОЕ/г}$ ($P < 0,05$), которые не встречались в фекалиях контрольных животных и особей второй группы (рисунок 1, график 3). Также как и в предыдущих опытах не обнаружено гемолитических микроорганизмов (*St. aureus*, эшерихий, не ферментирующих лактозу), плесеней.

Анализ результатов, представленных в таблице 1, свидетельствует о том, что употребление ЦП в дозе 1,25 г/животное/сутки достоверно повышало концентрацию уксусной кислоты в 1,3 раза ($P < 0,05$), а удельное содержание масляной возросло в 3,7 раза ($P < 0,05$). Увеличение дозировки нутриента до 1,875 г/животное/сутки также сопровождалось ростом уровней уксусной и масляной кислот, которые в 1,5 и 1,9 раза, соответственно, превышали показатели животных, зафиксированные в контроле ($P < 0,05$). Изменение количества пропионовой кислоты хотя и не являлось достоверным, однако в обоих случаях отмечалось ее возрастание по отношению к контролю.

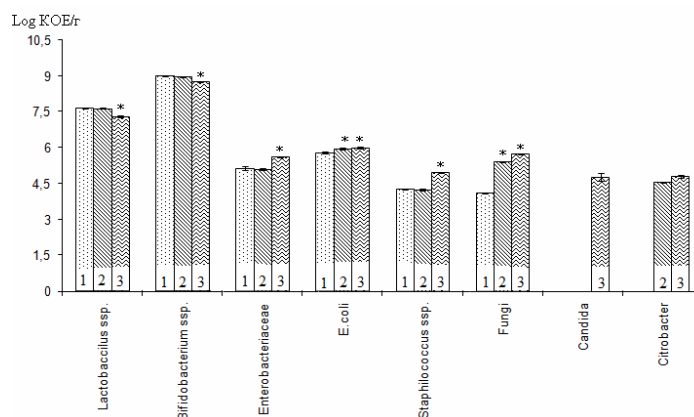


Рисунок 1 — Микробиологический статус толстого кишечника крыс в норме (1), при употреблении цитрусового пектина в дозе 1,25 г/животное/сутки (2) и 1,875 г/животное/сутки (3).
* Различия достоверны относительно показателей контрольной группы (P < 0,05)

Таблица 1 — Изменение содержания КЦЖК в фекалиях крыс при введении в рацион цитрусового пектина

Содержание КЦЖК, мг/г	Контроль	Цитрусовый пектин (1,25 г/животное/сутки) 4-я неделя	Цитрусовый пектин (1,875 г/животное/сутки) 4-я неделя
Уксусная кислота (C ₂)	8,76 ± 1,67	11,18 ± 0,17*	13,21 ± 2,97*
Пропионовая кислота (C ₃)	3,26 ± 1,13	5,48 ± 2,33	4,18 ± 2,0
Масляная кислота (C ₄)	0,43 ± 0,21	1,61 ± 0,58*	0,80 ± 0,24*
∑ (C ₂ + C ₃ + C ₄)	12,45 ± 2,00	18,27 ± 2,41*	18,19 ± 3,62*

* Различия достоверны относительно контрольных параметров (P < 0,05)

Показано снижение значений водородного показателя (*pH*) фекалий животных до 6,6 ± 0,13 (P < 0,05) при введении в рацион ЦП в дозе 1,25 г/животное/сутки против 7,0 ± 0,001 в контроле. Увеличение дозы на 50 % приводило к еще большему закислению содержимого кишечника: *pH* равнялся 6,1 ± 0,07 (P < 0,05).

Известно, что КЦЖК образуются как продукты жизнедеятельности сахаролитической микрофлоры кишечника, которая метаболизирует нерастворимые полисахариды [8], и выполняют ряд важных функций, таких как препятствие к размножению гнилостных и патогенных микробов, регулирование апоптоза, антиканцерогенное действие [9]. Тем не менее, показано, что эффекты, вызываемые КЦЖК, являются зависимыми от их содержания [10]: повышение концентрации КЦЖК сопровождается снижением осмотического давления в толстом кишечнике из-за расщепления полисахаридов [11].

Таким образом, установлен факт, что потребление большого количества пищевых волокон сопровождается снижением осмотического давления в кишечнике и, как следствие, задержкой кишечного содержимого в его полости, что создает условия для размножения гнилостных бактерий. Полученные нами результаты, демонстрирующие понижение значений *pH* до 6,1 ± 0,07, согласуются с приведенными выше литературными данными и объясняются наличием процесса бактери-

ального брожения непоглощенных углеводов и белков, и как правило, увеличением популяций потенциально-патогенной флоры и снижением титра пробиотических микроорганизмов.

Несомненно, большую роль в живом организме играет масляная кислота, обладающая широким спектром свойств [12, 13]. В проведенном исследовании установлено, что при введении в рацион ЦП в дозе 1,25 г/животное/сутки содержание масляной кислоты повышается в 2,8 раза, а при употреблении животными повышенного количества этого пектина отмечено лишь тенденция к его росту. Можно предположить, что значительный уровень бутирата в кишечнике препятствует размножению представителей гнилостной флоры и их адгезии на эпителиоциты, а при недостатке масляной кислоты, вызванном употреблением с пищей пектина в дозе, превышающей рекомендуемую, данный эффект нивелируется, так как пектин является субстратом как для нормальной флоры, так и для условно-патогенной. Это утверждение не противоречит литературным данным [14].

Анализ полученных результатов показывает, что введение в рацион крыс ЦП в дозах, превышающих физиологическую норму, сопровождается снижением титра пробиотических бактерий, обеспечивающих колонизационную резистентность ЖКТ, усилением пролиферации потенциально-патогенных микроорганизмов, сни-

жением кислотности среды, что создает условия для протекания броидильных процессов.

В условиях снижения популяций лакто- и бифидофлоры освобождающаяся экологическая ниша заселяется чаще всего условно-патогенными бактериями (включая и представителей нормобиоза), а иногда патогенными энтеробактериями [15]. Увеличение пула энтеробактерий (в частности, наличие *Citrobacter*), изменение их качественного состава, биохимических функций, характера сбраживания углеводов сопровождается накоплением газов и осмотически активных субстанций в кишечнике, ведущих к выходу жидкости в просвет кишки, что приводит к усилению действия ряда токсинов данной группы, активирующих систему аденилатциклазы эпителиальных клеток кишечника [15]. ЦП, являясь субстратом для микрофлоры как нормальной, так и потенциально-патогенной, в больших дозах и при длительном применении способен резко усиливать размножение условно-патогенных представителей. Это происходит из-за того, что рост лакто- и бифидофлоры ограничен местами адгезии на эпителиоцитах, поскольку в условиях физиологической нормы фекальный микробиоценоз уже достигает пределов своего насыщения как по числу, так и по объему составляющих его популяций [16].

Заключение

Всестороннее рассмотрение проведенных исследований позволяет сделать вывод, что регулярное длительное потребление ЦП в дозах, превышающих физиологическую норму, способно привести к нарушению микробиологических связей кишечника и повышению содержания КЦЖК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ramakrishna, B. S. Bacterial short chain fatty acids: their role in gastrointestinal disease / B. S. Ramakrishna, W. E. W. Roediger // Dig Dis. — 1990. — Vol. 8. — P. 337–345.

2. Пектины в лечении кишечника / Э. Г. Потиевский [и др.] // Журн. микробиол. — 1994. — Приложение август-сентябрь. — С. 106–109.

3. Kasperowicz, A. Comparison of utilization of pectins from various sources by pure cultures of pectinolytic rumen bacteria and mixed cultures of rumen microorganisms / A. Kasperowicz // Acta Microbiol. Pol. — 1994. — Vol. 43, Iss. 1. — P. 47–56.

4. Sun, Y. Regulation of Bacterial Pathogenesis by Intestinal short chain fatty acids / Y. Sun, M. X. D. O'Riordan // Advances in Applied Microbiology. — 2013. — Vol. 85. — P. 93–118.

5. Методические рекомендации. Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии. МЗ РСФСР от 19.12.91.

6. Методы исследования в микробиологии: учеб.-метод. пособие / Ж. Г. Шабан [и др.]. — Минск: БГМУ, 2010. — 158 с.

7. Методические указания. Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка воздействия наноматериалов на представителей микробиоценоза. — М.: Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 58 с.

8. Mortensen, P. B. The production of short-chain fatty acids in the human colon / P. B. Mortensen, I. Nordgaard // John Libbey Eurotext. — Paris, 1995. — P. 37–50.

9. Probiotics and intestinal microbiota: implication in colon cancer prevention / K. Sivieri [et al.] // Lactic acid bacteria. — R And D for food, health and livestock purposes. — 2013. — P. 217–242.

10. Бокова, Т. Д. Нарушение спектра короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением и их коррекция с помощью нормофлорина-Д / Т. Д. Бокова, Н. И. Урсова, М. Д. Ардатская // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. — 2008. — Т. 5, № 2. — [Электронный ресурс]. — <http://normoflorin.ru>.

11. Topping, D. I. Shot-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides / D. I. Topping, P. M. Clifton // Physiological Reviews. — 2001. — Vol. 81, № 3. — P. 1031–1064.

12. Review article: the role of butyrate on colonic function / H. M. Hamer [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2008. — Vol. 27, Iss. 2. — P. 104–119.

13. Interaction of dietary fatty acids with tumour necrosis factor family cytokines during colon inflammation and cancer / J. Hofmanova [et al.] // Mediators of Inflamm. — 2014. — doi: 10.1155/2014/848632.

14. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases / R. B. Canani [et al.] // World J Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, Iss. 12. — P. 1519–1528.

15. Данилевская, Н. В. Лекарственные дисбактериозы: причины и последствия / Н. В. Данилевская, В. В. Субботин // Журнал ветеринар. — 2003. — № 1. — С. 34–40.

16. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта крыс при пероральном введении пробиотических препаратов / Е. А. Богданова [и др.] // Вестник российской АМН. — 2006. — № 2. — С. 6–10.

Поступила 06.07.2015

УДК 615.281:615.322]:579.84

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ОФИЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ЭКСТРЕМАЛЬНО-АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Д. В. Тапальский¹, Ф. Д. Тапальский²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский государственный областной лицей

Цель: оценить антибактериальную активность доступных в Беларуси официальных лекарственных растений в отношении экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий.

Материалы и методы. Определены минимальные подавляющие концентрации и минимальные бактерицидные концентрации водных настоев из официальных лекарственных растений в отношении антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных изолятов грамотрицательных бактерий.

Результаты. Выявленная антибактериальная активность в отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий выявлена у 4 из 17 растений. Не обнаружено антибактериальной активности водных настоев в отношении *K. pneumoniae*.

Заключение. Выявленная антибактериальная активность позволяет рекомендовать растительные препараты для локального использования в дополнение к проводимой системной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, грамотрицательные бактерии, лекарственные растения, антибактериальная активность.

THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF OFFICINAL HERBS
IN REGARD TO EXTENSIVELY ANTIBIOTIC-RESISTANT GRAM-NEGATIVE RODSD. V. Tapalski¹, F. D. Tapalski²¹Gomel State Medical University²Gomel State Regional Lyceum

Objective: to estimate the antibacterial activity of officinal herbs available in Belarus in regard to extensively antibiotic-resistant Gram-negative bacteria.

Material and methods. Minimal inhibitory concentrations and minimal bactericidal concentrations of water infusions from officinal medicinal herbs in regards to antibiotic-resistant and antibiotic-sensitive strains of Gram-negative rods have been determined.

Results. 4 out of the 17 herbs revealed the expressed antibacterial activity in regards to Gram-negative non-fermenting rods. The herbs did not reveal any antibacterial activity of water infusions in regard to *K. pneumoniae*.

Conclusion. The revealed data on the antibacterial activity make it possible to recommend medicinal herbs for additional local application along with current systemic antibiotic therapy.

Key words: antibiotic resistance, Gram-negative bacteria, officinal herbs, antibacterial activity.

Введение

Грамотрицательные неферментирующие бактерии (ГОНФБ) являются одними из наиболее распространенных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Во всем мире отмечается увеличение устойчивости ГОНФБ к большинству антибактериальных препаратов с формированием экстремальной антибиотикорезистентности и даже панрезистентности [1]. Экстремальной резистентностью принято считать нечувствительность по крайней мере к 1 антибиотику во всех классах антимикробных препаратов за исключением 1–2 классов; панрезистентностью — нечувствительность ко всем антибиотикам во всех классах антимикробных препаратов [2]. Важным маркером экстремальной антибиотикорезистентности ГОНФБ является продукция различных карбапенемаз (метало-β-лактамаз у *Pseudomonas aeruginosa*, сериновых ОХА-карбапенемаз у *Acinetobacter baumannii*), эффективно гидролизующих большинство β-лактамных антибиотиков [3]. Колистин (полимиксин Е) часто является единственным антибиотиком резерва, эффективным в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Имеется ряд сообщений о панрезистентных штаммах ГОНФБ, устойчивых к колистину, описаны вспышки нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные такими штаммами [4, 5].

Важной проблемой здравоохранения последнего десятилетия стало формирование экстремальной антибиотикорезистентности среди энтеробактерий, связанное с продукцией метало-β-лактамазы NDM-1. Аббревиатура NDM-1 происходит от «New Delhi Metallo-beta-lactamase-1 (Нью-Дели метало-бета-лактамаза-1)», так как первый штамм, продуцирующий этот фермент, был выделен у гражданина Швеции индийского происхождения, поступившего в

больницу Нью-Дели в 2008 г. с инфекцией мочевого тракта [6]. К настоящему времени энтеробактерии (преимущественно *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*), продуцирующие NDM-1, обнаружены во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации и Республике Беларусь [7]. Энтеробактерии, продуцирующие NDM-1, устойчивы практически ко всем антибиотикам за исключением полимиксинов. Степень тяжести инфекций, вызванных штаммами с NDM-1, варьирует от легкой до тяжелой с летальным исходом.

Было показано, что отдельные «успешные» клоны экстремально-антибиотикорезистентных ГОНФБ и энтеробактерий способны быстро распространяться на обширных территориях и вызывать серьезные инфекции, трудно поддающиеся терапии [8]. Таким образом, стремительное распространение экстремальной антибиотикорезистентности среди ГОНФБ и энтеробактерий требует поиска альтернативных стратегий этиотропной терапии, способных оказывать эффективное антимикробное воздействие на устойчивые к антибиотикам штаммы микроорганизмов.

Антибактериальные свойства растений на протяжении тысячелетий используются в традиционной медицине. Растения имеют неограниченные возможности синтезировать огромный спектр вторичных метаболитов (алкалоидов, гликозидов, терпеноидов, сапонинов, флавоноидов, кумаринов, хинонов, противомикробных и противогрибковых пептидов), оказывающих повреждающее действие на бактериальную клетку и тормозящих рост и размножение бактерий [9]. Механизм действия природных антимикробных растительных веществ связан с коагуляцией клеточной стенки бактерий, блокадой эффлюксных систем экстремально-антибиотикорезистентных бактерий, нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны [10].

Поиск и описание антибактериальных веществ растительного происхождения наиболее

интенсивно ведется в последние два десятилетия в Индии, странах Ближнего Востока и Юго-Восточной Азии [11]. Разработана методология поиска и микробиологической оценки перспективных антибактериальных соединений в растительном сырье [12]. Изучается возможность применения фитотерапии для лечения инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями. Так, приемлемая антибактериальная активность в отношении штаммов *A. baumannii* обнаружена у харитакки (*Terminalia chebula*), коричника цейлонского (*Cinnamomum zeylanicum*), коптиса китайского (*Coptidis chinensis*), мирры (*Commiphora myrrha*), магнолии беловатой (*Magnolia dealbata*), шлемника байкальского (*Scutellariae baicalensis*), куркумы длинной (*Curcuma longa*), гвоздичного дерева (*Syzygium aromaticum*) [13]. При исследовании спиртовых экстрактов из 12 произрастающих на Филиппинах растений выявлена выраженная бактерицидная активность экстракта из бетеля (*Piper betle*) в отношении полирезистентных штаммов *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, продуцирующих метало- β -лактамазы [14].

Обнаружены бактерицидные свойства айована душистого (*Carum copticum*) и затарии (*Zataria multiflora*) в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих метало- β -лактамазу IMP [15]. В обзоре G. Shaik и соавт. [16] приведена информация о более 90 видах растений с антибактериальной активностью в отношении *K. pneumoniae*.

В этой связи представляют значительный практический интерес экспериментальные данные об антибактериальной активности растений, произрастающих на территории Беларуси, и в первую очередь, официальных лекарственных растений, доступных в аптечной сети нашей республики.

Цель

Дать количественную оценку антибактериальной активности доступных в Беларуси официальных лекарственных растений в отношении экстремально-антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий.

Материалы и методы исследования

Информация об образцах официальных лекарственных растений, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Официальные лекарственные растения, включенные в исследование

№ п/п	Видовое название (русск.)	Видовое название (лат.)	Часть растения	Производитель
1	Багульник болотный	<i>Ledum palustre</i>	Побеги	ООО «Падис'с», Беларусь
2	Береза белая	<i>Betula alba</i>	Почки	ООО «НПК Биотест», Беларусь
3	Брусника обыкновенная	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	Листья	ЗАО «БелАсептика», Беларусь
4	Дуб обыкновенный	<i>Quercus robur</i>	Кора	ООО «НПК Биотест», Беларусь
5	Душица обыкновенная	<i>Origanum vulgare</i>	Трава	ООО «Калина», Беларусь
6	Зверобой продырявленный	<i>Hypericum perforatum</i>	Трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
7	Календула лекарственная	<i>Calendula officinalis</i>	Цветки	ООО «Калина», Беларусь
8	Можжевельник обыкновенный	<i>Juniperus communis</i>	Плоды	ООО «НПК Биотест», Беларусь
9	Мята перечная	<i>Mentha piperita</i>	Листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
10	Подорожник большой	<i>Plantago major</i>	Листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
11	Ромашка аптечная	<i>Chamomilla recutita</i>	Цветки	ООО «НПК Биотест», Беларусь
12	Толокнянка обыкновенная	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
13	Тысячелистник обыкновенный	<i>Achillea millefolium</i>	Трава	ООО «Падис'с», Беларусь
14	Хвощ полевой	<i>Equisetum arvense</i>	Трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
15	Чабрец (тимьян ползучий)	<i>Thymus serpyllum</i>	Трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
16	Шалфей лекарственный	<i>Salvia officinalis</i>	Листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
17	Эвкалипт прутовидный	<i>Eucalyptus viminalis</i>	Листья	ООО «Алтайфарм», Россия

Настои готовили путем 10-минутного кипячения на водяной бане сухого измельченного растительного сырья и дистиллированной воды в соотношении 1:10, охлаждали при температуре 24 °С в течение 45 минут, затем процеживали через марлевый и бумажный фильтры и выполняли стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров Filtropur S 0,45 («Sarstedt», Германия). Для контроля стерильности профильтрованные настои смешивали с триптиказо-соевым бульоном в соотношении 1:10 и инкубировали при 35 °С 48 ч, после чего делали высев на ГРМ-агар

для подтверждения отсутствия микробного роста. До выполнения микробиологических исследований настои хранили при 6 °С не более 24 ч.

Из рабочей коллекции отобраны экстремально-антибиотикорезистентные клинические изоляты *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы OXA-40, MBL VIM, MBL NDM-1 и имеющие устойчивость к коммерческим препаратам бактериофагов. Кроме того, в исследование включены клинические изоляты с сохраненной чувствительностью ко

всем тестируемым препаратам антибиотиков и бактериофагов и антибиотикочувствительная стандартная культура *Escherichia coli* ATCC

25922. Информация об изолятах микроорганизмов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Панель микроорганизмов, отобранных для тестирования антибактериальной активности настоев из лекарственного сырья

Микроорганизм	Лаб. номер, место выделения	Фенотип антибиотикорезистентности*	Карбапе-немаза
<i>P. aeruginosa</i>	P-033 (г. Гомель)	FEP CAZ IMP MEM ATM CIP AN	MBL VIM
<i>P. aeruginosa</i>	P-147 (г. Гомель)	FEP CAZ IMP MEM ATM CIP AN	MBL VIM
<i>P. aeruginosa</i>	P-100 (г. Витебск)	0	Нет
<i>A. baumannii</i>	A-058 (г. Гомель)	SAM FEP CAZ IMP MEM CIP AN D	OXA-40
<i>A. baumannii</i>	A-105 (г. Могилев)	SAM FEP CAZ IMP MEM CIP AN D	OXA-40
<i>A. baumannii</i>	A-081 (г. Гомель)	0	Нет
<i>K. pneumoniae</i>	K-70 (г. Минск)	AM AMC ATM CTX IMP MEM CIP AN	MBL NDM-1
<i>K. pneumoniae</i>	K-08 (г. Могилев)	AM AMC ATM CTX IMP MEM CIP AN	OXA-48
<i>K. pneumoniae</i>	K-074 (г. Минск)	0	Нет
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	0	Нет

*AM — ампициллин; AMC — амоксициллин/клавуланат; ATM — азтреонам; CTX — цефотаксим; SAM — ампициллин/сульбактам; FEP — цефепим; CAZ — цефтазидим; IMP — имипенем; MEM — меропенем; CIP — ципрофлоксацин; AN — амикацин; D — доксициклин; «0» — чувствительность ко всем тестируемым антибактериальным препаратам.

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК) настоев из растительного сырья проводили методом микроразведений в стерильных полистироловых плоскодонных 96-луночных планшетах («Sarstedt», Германия). Готовили двукратные серийные разведения настоев в бульоне Мюллера — Хинтона (BD, США) от 1:20 (исходный настой 1:10, разведенный в 2 раза) до 1:1280. Из суточных культур тестируемых микроорганизмов, выращенных на ГРМ-агаре, в стерильном изотоническом растворе, готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 Мак-Фарланд (10^8 КОЕ/мл). По 1,5 мкл полученной суспензии вносили в лунки планшета, содержащие 150 мкл серийных разведений настоев лекарственных растений, конечная концентрация микроорганизмов составила 10^6 КОЕ/мл.

Планшеты инкубировали в шейкере-термостате 18 ч при 35 °С с постоянным низкоамплитудным встряхиванием 90 грп.

Учет МПК проводили по отсутствию видимого роста микроорганизмов, сравнивая опытные и контрольные лунки с неинокулированной питательной средой. Для определения МБК высевали 10 мкл содержимого каждой лунки на сектор плотной питательной среды (ГРМ-агара). После 24-часовой инкубации при 35 °С оценивали рост микроорганизмов на ГРМ-агаре, минимальную концентрацию, предотвращающую микробный рост, указывали как МБК.

Для некоторых настоев при определении МПК возникли затруднения, вызванные появлением в лунках коагулята или осадка в результате физико-химических взаимодействий

между компонентами питательной среды и тестируемых настоев. В этих случаях МПК указывали равными МБК.

Поскольку в большинстве публикаций МПК и МБК препаратов из растительного лекарственного сырья определялись для густых водных экстрактов, приготовленных путем выпаривания настоев лекарственных растений, для получения сопоставимых результатов было проведено изобарическое выпаривание 10 мл образцов тестируемых растворов при 44 °С в течение 12 ч с последующим взвешиванием полученных образцов густых водных экстрактов. Значения МПК и МБК пересчитывались как концентрации густого экстракта, растворенного в питательной среде (мг/мл). Экстракты из лекарственного сырья считали обладающими антибактериальным действием в отношении конкретных микробных изолятов при значениях МПК ≤ 1 мг/мл [17].

Результаты и обсуждение

В тестируемых диапазонах концентраций ни один из включенных в исследование водных настоев не проявлял антибактериальной активности в отношении изолятов *K. pneumoniae*, что может быть связано с наличием у данных бактерий мощного слизистого полисахаридного капсульного слоя, затрудняющего проникновение активных бактерицидных компонентов к клеточной стенке микроба.

Выраженная антибактериальная активность (МПК ≤ 1 мг/мл) в отношении как экстремально-антибиотикорезистентных, так и антибиотикочувствительных изолятов грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) выявлена для водного экстракта брусники обыкновенной (таблица 3).

Экстракты эвкалипта прутовидного и дуба обыкновенного проявляли выраженную антибактериальную активность в отношении клинических изолятов *P. aeruginosa* — продуцентов карбапенемаз (МПК 0,38–0,75 мг/мл). Водный экстракт толокнянки обыкновенной обладал высокой антибактериальной активностью в

отношении всех включенных в исследование изолятов *A. baumannii* (МПК 0,35–0,78 мг/мл). Все активные в отношении клинических изолятов микроорганизмов растительные экстракты также оказывали выраженное антибактериальное действие на контрольную культуру *E. coli* ATCC 25922.

Таблица 3 — Минимальные подавляющие концентрации (МПК) водных экстрактов из официальных лекарственных растений в отношении экстремально-антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных изолятов грамотрицательных бактерий, мг/мл

Видовое название	<i>P.aeruginosa</i> P-33 (MBL VIM)	<i>P.aeruginosa</i> P-147 (MBL VIM)	<i>P.aeruginosa</i> P-100	<i>A.baumannii</i> A-58 (OXA-40)	<i>A.baumannii</i> A-105 (OXA-40)	<i>A.baumannii</i> A-081	<i>E.coli</i> ATCC 25922
Багульник болотный	> 5	> 5	> 5	2,5	2,5	2,5	2,5
Береза белая	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,25	1,25
Брусника обыкновенная	0,75	0,75	1,5	0,75	0,75	0,38	0,38
Дуб обыкновенный	0,63	0,63	1,25	1,25	1,25	1,25	0,63
Душица обыкновенная	> 12	> 12	> 12	12	12	6	6
Зверобой продырявленный	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	10
Календула лекарственная	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Можжевельник обыкновенный	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Мята перечная	> 15	> 15	> 15	15	15	7,5	7,5
Подорожник большой	> 15	> 15	> 15	7,5	7,5	3,75	7,5
Ромашка аптечная	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Толокнянка обыкновенная	6	6	12	0,75	0,75	0,38	0,75
Тысячелистник обыкновенный	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	2,5	5
Хвощ полевой	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Чабрец (тимьян ползучий)	5	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5
Шалфей лекарственный	> 12	> 12	> 12	12	12	12	12
Эвкалипт прутовидный	0,75	0,75	1,5	1,5	1,5	1,5	0,38

Минимальные бактерицидные концентрации для большинства растительных экстрактов были равны МПК или отличались от нее не более чем на 1 разведение (таблица 4). Это может свидетельствовать о преимущественно бактерицидном действии веществ растительного происхождения на микробную клетку. В отношении

всех изолятов синегнойной палочки МБК экстракта из коры дуба превышали МПК в 4–8 раз (соответственно, 0,63 и 2,5 мг/мл для *P. aeruginosa* P-33; 0,63 и 5,0 мг/мл для *P. aeruginosa* P-147; 1,25 и 5,0 мг/мл для *P. aeruginosa* P-100), что указывает на преимущественно бактериостатический тип действия.

Таблица 4 — Минимальные бактерицидные концентрации (МБК) водных экстрактов из официальных лекарственных растений в отношении экстремально-антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных изолятов грамотрицательных бактерий, мг/мл

Видовое название	<i>P.aeruginosa</i> P-33 (MBL VIM)	<i>P.aeruginosa</i> P-147 (MBL VIM)	<i>P.aeruginosa</i> P-100	<i>A.baumannii</i> A-58 (OXA-40)	<i>A.baumannii</i> A-105 (OXA-40)	<i>A.baumannii</i> A-081	<i>E.coli</i> ATCC 25922
Багульник болотный	> 5	> 5	> 5	2,5	2,5	2,5	2,5
Береза белая	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,25
Брусника обыкновенная	1,5	1,5	3	0,75	1,5	0,75	0,75
Дуб обыкновенный	2,5	5	5	2,5	2,5	1,25	1,25
Душица обыкновенная	> 12	> 12	> 12	12	6	6	6
Зверобой продырявленный	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
Календула лекарственная	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Можжевельник обыкновенный	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Мята перечная	> 15	> 15	> 15	15	15	7,5	7,5
Подорожник большой	> 15	> 15	> 15	15	15	7,5	7,5

Окончание таблицы 4

Видовое название	P.aeruginosa P-33 (MBL VIM)	P.aeruginosa P-147 (MBL VIM)	P.aeruginosa P-100	A.baumannii A-58 (OXA-40)	A.baumannii A-105 (OXA-40)	A.baumannii A-081	E.coli ATCC 25922
Ромашка аптечная	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Толокнянка обыкновенная	6	12	12	0,75	0,38	0,38	0,75
Тысячелистник обыкновенный	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	5	5
Хвощ полевой	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5
Чабрец (тимьян ползучий)	5	5	5	5	5	2,5	2,5
Шалфей лекарственный	> 12	> 12	> 12	12	12	12	12
Эвкалипт прутовидный	0,75	0,75	1,5	1,5	1,5	1,5	0,75

Не выявлено значимой антибактериальной активности в отношении всех исследуемых культур микроорганизмов для настоев из зверобоя продырявленного, календулы лекарственной, ромашки аптечной, шалфея лекарственного — растений, которым традиционно приписывается выраженный антисептический эффект.

МПК растительных экстрактов в отношении экстремально-антибиотикорезистентных и антибиотикочувствительных штаммов одного вида мало различались между собой, что указывает на универсальное повреждающее действие растительных антисептиков, не зависящее от сопутствующей антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Заключение

При исследовании обнаружено, что некоторые виды растений, широко используемых в традиционной медицине в Беларуси, проявляют выраженный бактерицидный эффект в отношении как антибиотикочувствительных, так и экстремально-антибиотикорезистентных изолятов грамотрицательных неферментирующих бактерий. Минимальные подавляющие концентрации водных настоев из растительного сырья (в пересчете на концентрации густых водных экстрактов) в десятки и сотни раз превышают МПК противомикробных химиопрепаратов для антибиотикочувствительных микроорганизмов. Тем не менее в случае инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными грамотрицательными микроорганизмами, можно рассматривать возможность локального использования растительных препаратов в дополнение к проводимой системной антибиотикотерапии. Вопросом для дальнейшего изучения является перспектива использования растительных уросептиков в лечении воспалительных заболеваний мочевыделительной системы, вызванных экстремально-устойчивыми грамотрицательными возбудителями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician / S. Vasoo [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2015. — Vol. 90. — P. 395–403.

2. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. — 2012. — Vol. 18. — P. 268–281.

3. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д. В. Тапальский [и др.] // *Медицинский журнал*. — 2012. — № 2. — С. 10–15.

4. *Strateva, T.* Pseudomonas aeruginosa — a phenomenon of bacterial resistance / T. Strateva, D. Yordanov // *Journal of Medical Microbiology*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1133–1148.

5. Эффективность комбинаций антибиотиков в отношении карбапенемрезистентных госпитальных изолятов Acinetobacter baumannii / Д. В. Тапальский [и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология. Спецвыпуск в Беларуси*. — 2014. — С. 95–103.

6. *Johnson, A. P.* Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance / A. P. Johnson, N. Woodford // *Journal of Medical Microbiology*. — 2013. — Vol. 62. — P. 499–513.

7. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и металло-β-лактамазу NDM-1, выделенные в стационарах в странах балтийского региона / С. А. Егорова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 29–36.

8. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance / N. Woodford [et al.] // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — P. 736–755.

9. Antimicrobial resistance and plant-derived antimicrobials as an alternative drug line to control infections / J. Srivastava [et al.] // *Biotech*. — 2014. — Vol. 4 — P. 451–460.

10. *Silva, N. C.* Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity / N. C. Silva, J. A. Fernandes // *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. — 2010. — Vol. 16. — P. 402–413.

11. *Abdallah, E. M.* Plants: an alternative source for antimicrobials / E. M. Abdallah // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. — 2011. — Vol. 1. — P. 16–20.

12. Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends / K. Das [et al.] // *Journal of Medicinal Plants Research*. — 2010. — Vol. 4. — P. 104–111.

13. Antimicrobial active herbal compounds against Acinetobacter baumannii and other pathogens / V. Tiwari [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 618.

14. Antibacterial activities of ethanol extracts of Philippine medicinal plants against multidrug-resistant bacteria / D. Valle [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. — 2015. — Vol. 5. — P. 532–540.

15. Evaluation of Zataria multiflora Boiss and Carum copticum antibacterial activity on IMP-type metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa / F. Fallah [et al.] // *Annals of Burns and Fire Disasters*. — 2013. — Vol. 26. — P. 193–198.

16. Medicinal plants as source of antibacterial agents to counter Klebsiella pneumonia / G. Shaik [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. — 2014. — Vol. 4. — P. 135–147.

17. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials / G. Tegos [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2002. — Vol. 46. — P. 3133–3141.

УДК 616.314-007.21:616.314-77-089.843]-085.837.3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ИМПУЛЬСНОГО УЛЬТРАЗВУКА У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ*С. П. Рубникович, И. С. Хомич, Т. Э. Владимирская***Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Проведено экспериментальное исследование метода дентальной имплантации с использованием низкоинтенсивного импульсного ультразвука у животных. Изучен характер морфологических изменений в периимплантной костной ткани после контактного воздействия на имплантат и периимплантной ткани низкоинтенсивным импульсным ультразвуком. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности метода дентальной имплантации с применением комбинированного воздействия низкоинтенсивного импульсного ультразвука.

Ключевые слова: низкоинтенсивный импульсный ультразвук, остеоинтеграция, остеогенез, дентальная имплантация.

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF DENTAL IMPLANTATION USING LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND IN PATIENTS WITH PARTIAL SECONDARY ADENTIA*S. P. Rubnikovich, I. S. Khomich, T. E. Vladimirskaia***Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk**

The work presents the experimental study of the method of dental implantation using low-intensity pulsed ultrasound in animals. The nature of morphological changes in the peri-implant bone tissue after the contact exposure of low intensity pulsed ultrasound to the implant and the peri-implant tissue has been studied. The obtained results are indicative of the efficiency of the method of dental implantation using the combined effect of low-intensity pulsed ultrasound.

Key words: low-intensity pulsed ultrasound, osseointegration, osteogenesis, dental implantation.

Введение

Дентальная имплантация позволяет повысить результаты восстановления жевательной эффективности при протезировании дефектов зубного ряда, улучшить фиксацию съемных зубных протезов, а при частичном отсутствии зубов заменить их на несъемные [1–4].

С начала 1990-х годов продолжают исследовать влияния потенциальных терапевтических эффектов ультразвука на кости челюстно-лицевой области, и большинство из этих исследований показывают положительные результаты. Исследователями было доказано, что применение ультразвука увеличивает синтез связанных с ангиогенезом цитокинов, таких как интерлейкин-8, фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов. Проведенные исследования подтверждают способность ультразвуковой терапии улучшать заживление переломов и остеорадионекрозов нижней челюсти и усиливать пролиферацию остеобластов и фибробластов десны нижней челюсти человека. Благодаря своей уникальной способности ускорять костную репарацию, низкоинтенсивный импульсный ультразвук может служить перспективным методом для улучшения качества остеоинтеграции дентальных имплантатов [5–7].

Цель

Изучить характер морфологических изменений в периимплантных тканях под влиянием низкоинтенсивного импульсного ультразвука в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проводили на 77 кроликах породы шиншилла обоего пола, которых разделили на 4 группы: контрольная (5 интактных кроликов), 1-я — группа сравнения (24 кролика), 2-я и 3-я — экспериментальные группы (по 24 кролика в каждой).

В контрольной группе проводилась оценка биоптата здоровой костной ткани большеберцовой кости кролика. В 1-й группе (группа сравнения) находились лабораторные животные после установки дентальных имплантатов традиционным, рекомендованным компанией-производителем методом (без применения низкоинтенсивного импульсного ультразвука). Вторая группа состояла из лабораторных животных, на дентальные имплантаты которых контактно воздействовали низкоинтенсивным импульсным ультразвуком в процессе их установки. В 3-й группе лабораторным животным устанавливали в большеберцовую кость дентальные имплантаты, проводили их обработку низкоинтенсивным импульсным ультразвуком и последующее контактное воздействие низкоинтенсивным импульсным ультразвуком на периимплантную область. Патоморфологическую оценку биоптатов исследуемых групп выполняли через 1, 2, 4, 8 недель после имплантации.

Иссеченные участки большеберцовой кости кролика фиксировали в 10 % нейтральном формалине в течение 48 ч. Декальцинацию проводили ЭДТА (этилендиаминотетрауксусной кисло-

той) с обязательным контролем полноты декальцинации оксалатом кальция. Имплантаты удаляли из костей после декальцинации. Затем промывали в проточной воде в течение 24 ч, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96, абсолютный спирт). Далее материал проводили через спирт-хлороформ, хлороформ, хлороформ-парафин и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью микроскопа DMLS с программным обеспечением («Leica», Германия).

Результаты и обсуждение

Через 1 неделю после имплантации в 1-й группе животных по периметру имплантационной полости определялись участки некротизиро-

ванных бесструктурных масс, участки компактной материнской кости и зоны резорбции костного матрикса (рисунок 1).

Определялись небольшие участки грануляционной и фиброретикулярной ткани. Межтрабекулярные пространства были заполнены желтым костным мозгом и небольшими участками красного костного мозга с очагами его некроза. Плотность кровеносных сосудов невысокая. Выявлялась некротическая гибель единичных остеоцитов материнской кости, воспалительная инфильтрация в периосте.

Во 2-й группе у всех животных просвет между имплантатом и регенератом заполнялся соединительной тканью. Грануляционная ткань имела более зрелый характер, чем в контрольной группе, преобладал волокнистый компонент и кровеносные капилляры (рисунок 2).

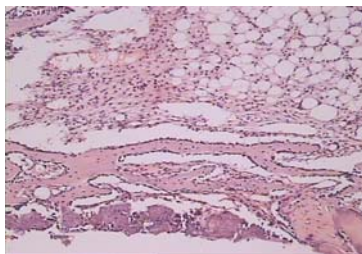


Рисунок 1 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 1-й группы через 1 неделю (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

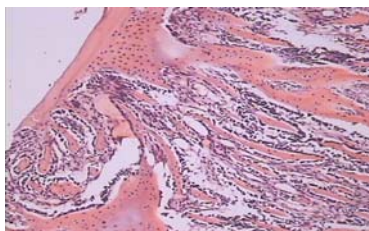


Рисунок 2 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 2-й группы через 1 неделю (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

В материнской кости определялись зоны резорбции материнской кости с заполнением лакун фиброретикулярной тканью с высокой плотностью остеогенных клеток. Остеобласты лежали однорядно, компактно. Костный матрикс материнской кости имел нормальное строение, остеоциты лежали свободно в костных лакунах, количество и форма Гаверсовых каналов не изменены.

В третьей группе животных по всему периметру имплантационной полости наблюдалось формирование соединительнотканной капсулы, содержащей участки грануляционной и фиброретикулярной ткани. Происходило замещение грануляционной ткани фиброретикулярной на значительном протяжении периметра имплантационной полости (рисунок 3).

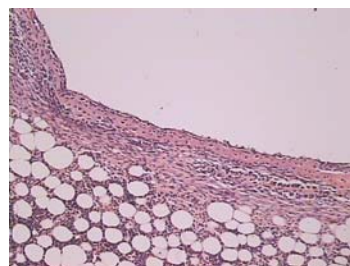


Рисунок 3 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 3-й группы через 1 неделю (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Для грануляционной ткани было характерно наличие эндотелизированных кровеносных капилляров разного диаметра. Трабекулярные полости были заполнены костным мозгом с высокой плотностью клеток фибробластного дифферона. Не отмечалось участков некроза.

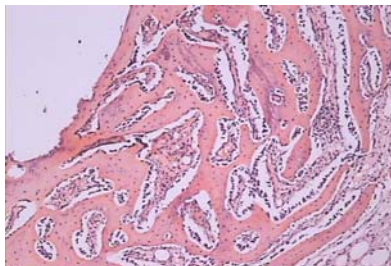


Рисунок 4 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 1-й группы через 2 недели (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Костные трабекулы располагались под различным углом и параллельно к поверхности импланта. Межтрабекулярные пространства заполнялись фиброретикулярной тканью с высокой плотностью остеобластов на поверхности костных балок. Не во всех участках новообразованной костной ткани наблюдались остеогенные клетки. Преобладала грубоволокнистая ткань.

Через 2 недели после имплантации в первой группе животных перимплантационное пространство на большом протяжении занимала новообразованная костная ткань, определялись небольшие участки грануляционной и плотной фиброзной ткани (рисунок 4).

Во 2-й группе через 2 недели после имплантации соединительнотканую капсулу вокруг импланта формировала по большей части фиброретикулярная, новообразованная костная ткань и небольшие участки зрелой грануляционной ткани. В новообразованной костной ткани трабекулы были ориентированы по большей части параллельно поверхности имплантата (рисунок 5).

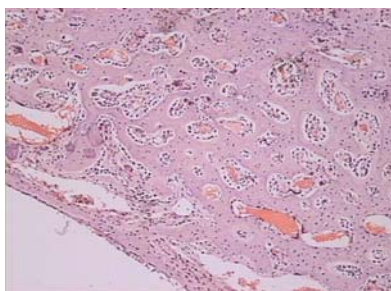


Рисунок 5 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 2-й группы через 2 недели (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

На поверхности трабекул определялись остеобласты, расположенные компактно и единичные остеоциты. В межтрабекулярном пространстве визуализировалась фиброретикулярная ткань и красный костный мозг с кровеносными сосудами.

В 3-й группе, по периметру имплантационной полости определялась новообразованная костная ткань, состоящая из остеоидных трабекул, формирующих крупнопетлистую сеть (рисунок 6).

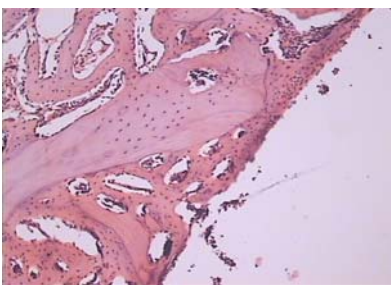


Рисунок 6 — Морфологические признаки перимплантных тканей у экспериментальных животных 3-й группы через 2 недели (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Межтрабекулярные пространства заполнены фиброретикулярной тканью и красным костным мозгом. Хорошо дифференцировались активные остеобласты на поверхности трабекул и остециты в костном матриксе. Отмечалось начало формирования пластинчатой кости.

Через 1 месяц после имплантации у животных первой группы наблюдалось наличие вокруг имплантата фиброретикулярной ткани, грубоволокнистой костной ткани, однако сохранялись небольшие очаги грануляционной

ткани, достаточно незрелой, многоклеточной и малососудистой (рисунок 7).

Межтрабекулярные пространства заполнены фиброретикулярной тканью. Отмечались очаги резорбции костных балок материнской кости, визуализировались остеокласты.

Во 2-й группе кроликов через 1 месяц наблюдалось значительное утолщение надкостницы на границе с имплантатом, усиленная пролиферация внутреннего остеогенного слоя периоста и формирование костных трабекул (рисунок 8).

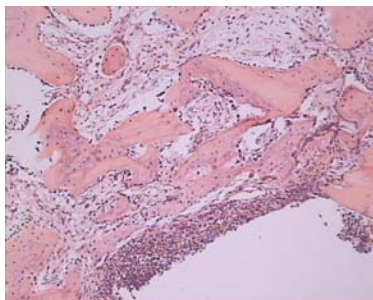


Рисунок 7 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 1-й группы через 1 месяц (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

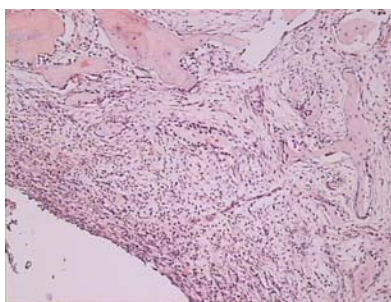


Рисунок 8 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 2-й группы через 1 месяц (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

В новообразованной кости отмечалось обилие остецитов в костном матриксе и компактно расположенных остеобластов по поверхности костных балок.

В третьей группе животных через 1 месяц на всем протяжении имплантационной полости определялась новообразованная костная ткань, преимущественно пластинчатая (рисунок 9).

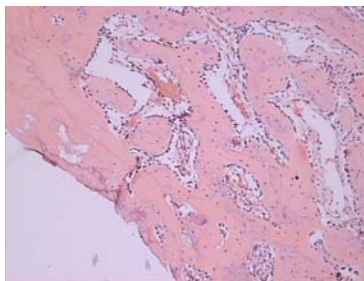


Рисунок 9 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 3-й группы через 1 месяц (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Костные трабекулы располагаются преимущественно параллельно поверхности имплантата. Четкой границы соединения с материнской костью не прослеживалось. Полости

заполнены красным костным мозгом с функционирующими кровеносными сосудами.

Через 2 месяца во второй и третьей группах животных наблюдалась компактная кость с гру-

болокнистыми трабекулами и участками пластинчатой кости. Выявлялись новообразованные остеоны. Определялись участки зрелой пластинчатой кости. В периимплантационной области формировалась сосудистая сеть с эритроцитами

в просвете новообразованных кровеносных сосудов. Не выявлялись участки фиброретикулярной ткани. В первой группе площадь периимплантационной кости визуально была меньше, чем во второй и третьей группах (рисунок 10).

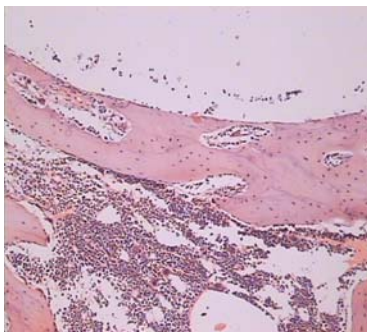


Рисунок 10 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 1-й группы через 2 месяца (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Определялись участки грубоволокнистой кости с невысокой плотностью остеогенных клеток. Визуализировались участки фиброретикулярной ткани, заполняющие межтрабекуляр-

ные полости. Во второй группе участки пластинчатой кости преобладали над участками грубоволокнистой новообразованной костной ткани (рисунок 11).

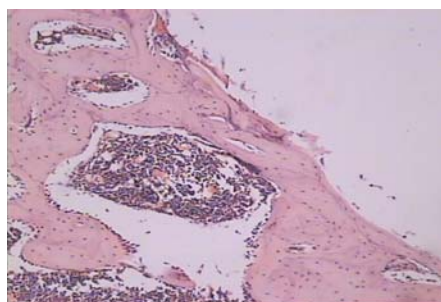


Рисунок 11 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 2-й группы через 2 месяца (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

В межтрабекулярных пространствах располагался красный костный мозг с многочисленными кровеносными капиллярами. Проматривались новообразованные остеоны, граница с матриксной костью. У животных третьей группы по большей части периметра имплантационной полости определялась сфор-

мированная пластинчатая кость нормальной гистоструктуры (рисунок 12).

По поверхности кости располагается большое количество остеоцитов. В межтрабекулярных пространствах — красный костный мозг. Граница новообразованной костной ткани с материнской на всем протяжении не прослеживалась.

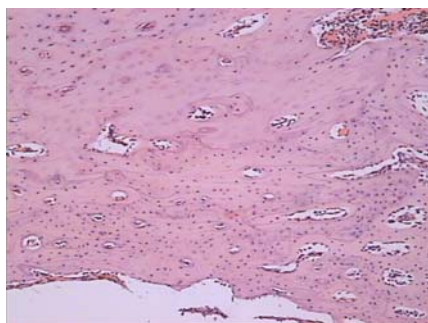


Рисунок 12 — Морфологические признаки периимплантных тканей у экспериментальных животных 3-й группы через 2 месяца (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200)

Заключение

Процессы остеоинтеграции установленных дентальных имплантатов у всех групп животных происходят без нарушения стадийности. На ранних сроках формируется грануляционная ткань, замещающаяся впоследствии фиброретикулярной и грубоволокнистой костной тканью и более зрелой — пластинчатой. Однако сроки и степень созревания костной ткани, а также показатели остеоинтеграции в группах с использованием низкоинтенсивного импульсного ультразвука и без него значительно отличаются. Так, в первой группе кроликов наблюдается задержка созревания костной ткани, о чем свидетельствует наличие зон некроза, незрелой грануляционной ткани, дефектов материнской кости в ранние сроки и преобладание грубоволокнистой костной ткани в более поздние сроки остеоинтеграции. Не отмечается полного интегрирования костного регенерата с имплантатом. Ультразвуковое воздействие на имплантаты во второй группе животных индуцирует процессы остеоинтеграции, стимулируя неоангиогенез в грануляционной и новообразованной костной ткани. Дентальная имплантация с обработкой имплантатов ультразвуком и последующим ультразвуковым воздействием на

периимплантные ткани в третьей группе способствует формированию костной ткани, приближенной по гистоструктуре к материнской кости. Отмечается полная и более прочная интеграция новообразованной костной ткани с поверхностью имплантата, чем в первой группе животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Моделирование экспериментального периодонтита у животных / С. П. Рубникович [и др.] // Медицинский журнал. — 2011. — № 1 (35). — С. 97–101.
2. Рубникович, С. П. Лечение пациентов с полной адентией верхней челюсти съёмными протезами с опорой на дентальные имплантаты / С. П. Рубникович // Стоматолог. — 2015. — № 3 (18). — С. 29–36.
3. Рубникович, С. П. Костные трансплантаты и заменители для устранения дефектов и аугментации челюстных костей в имплантологии и периодонтологии / С. П. Рубникович, И. С. Хомич // Стоматолог. — 2014. — № 1(12). — С. 77–86.
4. Хомич, И. С. Дентальная имплантация и протезирование у пациента с сахарным диабетом / И. С. Хомич, С. П. Рубникович, С. Ф. Хомич // Стоматолог. — 2014. — № 3(14). — С. 67–69.
5. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits / O. Erdogan [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. — 2006. — Vol. 64(2). — P. 180–188.
6. Low-intensity low-frequency ultrasound promotes proliferation and differentiation of odontoblast-like cells / J. Man [et al.] // Journal of Endodontics. — 2012. — Vol. 38(5). — P. 608–613.
7. VEGF and odontoblast-like cells: stimulation by low frequency ultrasound / B. A. Scheven [et al.] // Archives of Oral Biology. — 2009. — Vol. 54(2). — P. 185–191.

Поступила 09.11.2015

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2+616-056.2+616-084+616.62-003.7

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

О. З. Децик, З. Н. Мытник, Д. Б. Соломчак

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель: изучить социально-экономический статус больных мочекаменной болезнью (МКБ) и определить факторы риска возникновения и рецидивирования заболевания.

Материал и методы. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование репрезентативной выборки из 443 больных МКБ (основная группа, из них 403 без рецидивов и 40 с рецидивами) и 203 больных с другой, преимущественно острой, урологической патологией (контрольная группа), которые находились на стационарном лечении в урологических подразделениях учреждений здравоохранения Ивано-Франковской области.

Результаты. Установлено, что МКБ преимущественно поражает лиц трудоспособного возраста (75 %). С возрастом увеличивается как распространенность патологии (OR = 3,93; 95 % CI = 1,64–9,44), так и рецидивов камнеобразования (2,44; 1,21–4,93), которые встречаются у 10–20 % больных МКБ старше 40 лет. Выявлено, что больные МКБ по показателям материального благополучия, образования и занятости практически не отличаются от контрольной группы. Однако низкие уровни рассмотренных параметров среди сельских больных МКБ указывают на риск ограниченного доступа к медицинским услугам. Доказано, что при рецидивировании МКБ у больных возрастают шансы ухудшения уровня благосостояния (3,43; 1,77–6,65), незанятости (2,26; 1,14–4,45) и инвалидизации (3,93; 1,64–9,44).

Заключение. Вследствие рецидивирующего хронического течения МКБ возникает значительное социально-экономическое бремя, что определяет важность профилактики и метафилактики патологии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, социально-экономические детерминанты, профилактика, метафилактика.

THE SOCIAL AND ECONOMIC DETERMINANTS OF MORBIDITY AND RECURRENCE OF UROLITHIASIS

O. Z. Detsyk, Z. M. Mytnyk, D. B. Solomchak

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Objective: to study the social and economic status of patients with urolithiasis and to identify the risk factors of occurrence and recurrence of the disease.

Material and methods. We conducted a retrospective epidemiological study of the representative sample of 443 patients with urolithiasis (the main group of 403 patients without recurrences and 40 with recurrences) and 203 in-patients with other mainly acute urological pathology (control group) undergoing treatment at urology wards of healthcare institutions of Ivano-Frankivsk region.

Results. It was established that urolithiasis mainly affects people of the working age (75 %). The prevalence of the pathology increases with age (OR = 3.93; 95 % CI = 1.64–9.44) as well as stone formation recurrences (2.44; 1.21–4.93) occurring in 10–20 % of patients with urolithiasis over 40. It was found out that in terms of material welfare, education and employment the patients with urolithiasis did not differ from the control group. However, lower levels of these parameters among the patients with urolithiasis from rural areas points out to the risk of their limited access to medical care. It has been proved that the recurrence of urolithiasis increases the chances of worsening of the patients' well-being (3.43; 1.77–6.65), unemployment (2.26; 1.14–4.45), and disability (3.93, 1.64–9.44).

Conclusion. Urolithiasis as a result of its recurrent chronic course is a significant social and economic burden that highlights the importance of prevention and metaphylaxis of the pathology.

Key words: urolithiasis, social and economic determinants, prevention, metaphylaxis.

Введение

Актуальность социально-экономического и медицинского аспектов МКБ заключается в том, что эта болезнь является одной из самых распространенных в урологии, занимает второе место в структуре заболеваний (после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей) и встречается почти у 3 % населения [2, 5].

По данным ВОЗ, в развитых странах мира 400 тыс. из 10 млн человек болеют мочекаменной болезнью. В Украине зарегистрировано более 160 тыс. больных МКБ (2013 г.) [4].

Медико-социальное значение МКБ обусловлено еще и тем, что у двух третей пациентов она развивается в возрасте от 20 до 50 лет и в результате рецидивирующего характера заболевания приводит к инвалидизации почти 20 % заболевших. Сказанное подчеркивает значимость профилактики и метафилактики (предотвращения повторного камнеобразования) при МКБ [8, 9].

Мочекаменная болезнь является патологией обмена веществ и вызывается различными факторами: экзогенными и эндогенными. Научные данные свидетельствуют, что рост заболеваемости коррелирует с влиянием на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, особенностей современной жизни, различных климатических, географических, бытовых и профессиональных условий, наследственных факторов. Влияние экзогенных и эндогенных факторов, а также их разнообразное сочетание нарушает метаболические процессы организма, сопровождается повышением уровня веществ, участвующих в формировании камня, нарушением баланса между ингибиторами кристаллообразования. Вместе с тем, несмотря

на большое количество научных исследований, посвященных МКБ, причины и механизмы возникновения болезни продолжают оставаться актуальной и нерешенной проблемой [6, 7].

Среди факторов и детерминант нездоровья ведущее место, как известно, занимают социально-экономические, которые не только прямо, но и косвенно, через ограничение доступа к медицинской помощи, ухудшение образа и качества жизни влияют на позднее выявление и неблагоприятное течение заболеваний. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи между МКБ и социально-экономическими условиями жизни, все еще недостаточно.

Цель

Изучить социально-экономический статус больных мочекаменной болезнью и выявить соответствующие факторы риска возникновения и рецидивирования заболевания.

Материал и методы исследования

В течение 2013 г. по специально разработанной программе проведено медико-социальное исследование репрезентативной выборки из 443 больных МКБ (основная группа) и 203 больных с другой, преимущественно острой урологической патологией (контрольная группа), которые находились на стационарном лечении в урологических подразделениях учреждений здравоохранения Ивано-Франковской области, избранных как научная база исследования. В частности, в контрольную группу вошли больные острым пиелонефритом (63,1 %), острым простатитом (11,3 %), гиперплазией простаты (8,9 %), острым циститом (5,9 %) и другими (водянка оболочки яичка, фимоз, острый орхоэпидидимит, стриктура уретры — 10,8 % суммарно) урологическими заболеваниями.

Кроме этого с целью выявления факторов риска рецидивирования МКБ, в основной группе больных выделили две подгруппы: без (403 обследованных) и с рецидивами (40 пациентов).

Изучены основные социально-экономические факторы: уровни материального благосостояния, образования, занятости, социального статуса.

Поскольку по результатам исследования получены преимущественно категориальные (качественные) данные, для статистической обработки данных использовали формулы расчета частоты каждого фактора на 100 опрошенных и ошибки репрезентативности — для относительных величин, а оценку достоверности разницы полученных данных в группах сравнения проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) [3]. Учитывая, что по дизайну проведенное исследование является ретроспективным эпидемиологическим, для выявления факторов риска возникновения и рецидивирования МКБ использовали методику расчета показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и его 95 % доверительного интервала (95 % Confidential Interval, 95 % CI) [1].

Результаты и обсуждение

Основная и контрольная группа поровну были представлены больными мужского (48,3 и 50,2 % соответственно) и женского (51,7 и 49,8 %, $p > 0,05$) пола, а также жителями городских (50,6 и 47,3 %) и сельских (49,4 и 52,7 %, $p > 0,05$) населенных пунктов, однако существенно от-

личались по возрастному составу (рисунок 1). Больные МКБ — «старее», что логично, учитывая хронический характер патологии. Например, половина (50,8 %) из них — это лица в возрасте более 50 лет, а в группе сравнения таких респондентов только треть (32 %). С возрастом в 1,5–3 раза увеличиваются шансы возникновения МКБ (OR = 2,19; 95 % CI = 1,55–3,11; $p < 0,001$).

Вместе с тем две трети больных МКБ (74,5 %) — лица трудоспособного возраста (рисунок 1), что определяет медико-социальное значение заболевания и важность его профилактики, раннего выявления, адекватного лечения и диспансерного наблюдения. Рецидивы МКБ зафиксированы только у пациентов старше 40 лет (OR = 2,44; 95 % CI = 1,21–4,93; $p < 0,001$), 67,5 % из них приходятся на трудоспособный возраст (таблица 1). Их частота (интенсивный показатель) незначительно колебалась от 15,6 ± 4,1 % больных МКБ в возрасте 40–49 лет до 11,5 ± 3,0 % — в возрасте свыше 60 лет. Распространенность рецидивов была одинакова и среди мужчин, и среди женщин и не зависела от места проживания ($p > 0,05$).

Изучение уровня материального благополучия, как по данным субъективной самооценки, так и по среднемесячной сумме дохода на одного члена семьи, показало, что на момент опроса большинство респондентов оценивали свой уровень благосостояния как средний — 60,5 ± 2,3 %.

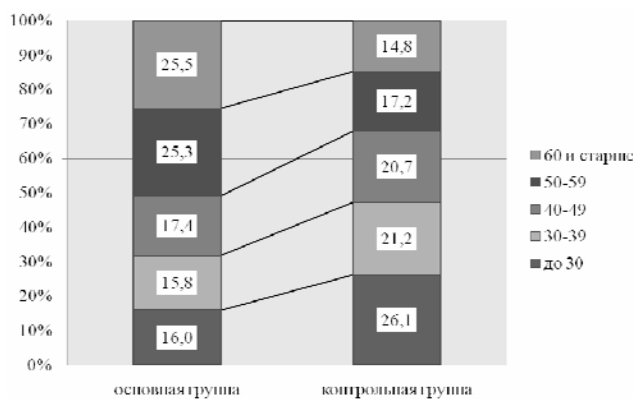


Рисунок 1 — Возрастная структура контингентов исследования

Таблица 1 — Характеристика возрастного распределения больных МКБ с и без рецидивов

Возрастная группа	МКБ без рецидивов		МКБ с рецидивами	
	%	± m	%	± m
До 30 лет	17,6	1,9	0,0	0,0
30–39 лет	17,4	1,9	0,0	0,0
40–49 лет	16,1	1,8	30,0	7,2
50–59 лет	24,1	2,1	37,5	7,7
60 и старше	24,8	2,2	32,5	7,4
Итого	100,00		100,00	

Следует отметить, что высоко оценивали свое материальное положение лишь 4 респон-

дента основной группы и еще каждый десятый (11,6 ± 1,5 %) — как выше среднего. Вместе с

тем достаточно высокой была доля опрошенных, считающих себя бедными — практически каждый четвертый респондент ($26,9 \pm 2,1 \%$).

Самооценка уровня благосостояния существенно не различалась среди больных основной и контрольных групп, а также не зависела от пола и места проживания ($p > 0,05$). Однако существенно хуже оценивали собственное благополучие больные МКБ с рецидивами

(OR = 3,43; 95 % CI = 1,77–6,65; $p < 0,01$), среди которых половина (52,5 %) считали себя малообеспеченными (рисунок 2). Очевидно, на эту разницу могли повлиять существенные расходы на лечение. Такой вывод позволяют сделать результаты анализа как возрастных особенностей рассматриваемых показателей, так и объективного состояния материального благополучия.

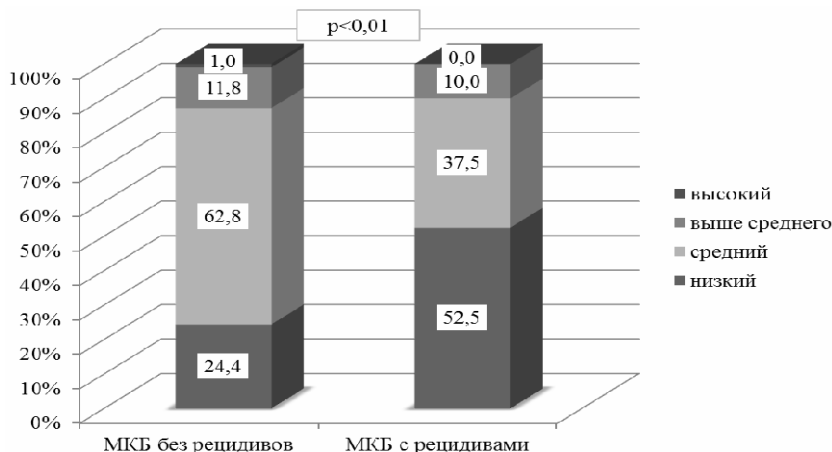


Рисунок 2 — Самооценка уровня материального благосостояния больными МКБ

Установлено, что с возрастом самооценка респондентами уровня благосостояния ухудшалась ($p < 0,05$). Так, удельный вес больных МКБ, оценивающих свое материальное положение как низкое, увеличивался с $17,4 \pm 4,6 \%$ в возрасте до 30 лет до $31,3 \pm 4,4 \%$ у лиц старше 60-летнего возраста. Очевидно, люди старше трудоспособного возраста имеют меньше возможностей для дополнительного заработка и живут только на пенсию. И наоборот — самые большие доли тех, кто оценивал свое благосостояние как выше среднего и высокое, были в возрасте 30–49 лет ($23,2–16,9 \%$).

Изучение объективного уровня материального благосостояния показало, что на момент опроса (2013 г.) у половины больных МКБ ($50,4 \pm 2,6 \%$) среднемесячный доход на одного члена семьи был ниже прожиточного минимума, то есть реальные данные были значительно ниже, чем субъективные оценки респондентов. Как уже было показано, по данным самооценки низкими свои доходы считали вдвое меньше опрошенных (четвертая часть). Объяснением этому могут быть как неучтенные дополнительные доходы, так и то, что при субъективной оценке респонденты сравнивают себя с практически аналогичными по уровню благосостояния соседями, знакомыми, родственниками. Респонденты-жители сел, по объективным данным, имели худший уровень благосостояния, чем горожане ($58,4 \pm 3,7 \%$ с доходами ниже прожиточного минимума — против $42,7 \pm 3,6 \%$ городских

респондентов, $p < 0,01$), в то время как при самооценке доходов их ответы не отличались.

В отличие от субъективных данных объективно уровни дохода больных МКБ были такими же, как в контрольной группе и не зависели от наличия рецидивов ($p > 0,05$). Это подтверждает выдвинутую выше гипотезу о более высоких затратах таких больных, что вызывает рост неудовлетворенности собственным материальным благополучием у лиц со стажем заболевания и его осложнениями.

С возрастом доля обследованных с реальными доходами меньше прожиточного уровня увеличивалась с $54,4 \%$ в возрасте до 30 лет до $65,9 \%$ — в 50–59 лет ($p < 0,001$). В пенсионном возрасте эта доля составила только 32% , что можно объяснить не ростом доходов, а различной нормой прожиточного минимума в Украине для лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста (1218 и 949 грн. соответственно).

Достаточно низкие уровни материального благосостояния указывают на опасность низкого доступа больных МКБ к необходимой медицинской помощи, и как следствие — запоздалого выявления, неадекватного лечения и реабилитации.

Анализ образованности больных МКБ показал его достаточно высокий уровень. Только $3,4 \%$ респондентов имели образование ниже среднего и четвертая часть ($25,2 \%$) — среднее общее (рисунок 3). Большинство опрошенных имели либо среднее специальное образование ($44,9 \%$), либо высшее ($26,5 \%$).

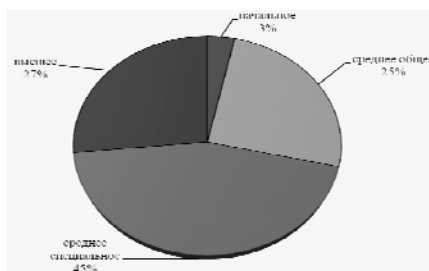


Рисунок 3 — Характеристика больных МКБ по уровню образования

Сравниваемые группы больных (основная и контрольная, с рецидивами и без) не отличались по уровню образования ($p > 0,05$). Не установлено различий и по гендерному признаку ($p > 0,05$). В целом уровень образования респондентов старше трудоспособного возраста по сравнению с младшими возрастными группами был ниже ($p < 0,001$): каждый десятый (10,8 %) имел начальное и треть (32,4 %) — среднее общее образование, а высшее — только 15,3 %.

Низким уровнем образования характеризовались и жители сел ($p < 0,001$), среди которых значительно реже встречались респонденты с высшим образованием (16,4 % против 36,5 % городских жителей), что во многом объясняет и установленную выше разницу в реальных доходах. Все это в совокупности определяет больных МКБ из сельской местности как группу риска относительно сниженного доступа к медицинским услугам.

Важными социально-экономическими характеристиками являются социальный статус и характер занятости населения.

Половина обследованных больных МКБ по профессии — представители преимущественно физического труда ($48,5 \pm 2,8$ %), остальные — умственного труда ($28,5 \pm 2,5$ %) или сферы обслуживания ($20,6 \pm 2,2$ %). Характер профессиональной деятельности по гендерному признаку отличался: представителей физического труда среди мужчин было в два раза больше, чем среди женщин — $61,3 \pm 3,9$ % против $36,1 \pm 3,7$ %, $p < 0,001$. Следует отметить, что каждый четвертый респондент ($26,4 \pm 2,1$ %) на этот вопрос не ответил, возможно, из-за значительной доли неработающих среди опрошенных ($47 \pm 2,4$ %).

В соответствии с описанными выше особенностями уровня образования, с возрастом (то есть со снижением образовательного уровня) росла доля представителей физического труда (с 22,4 % в возрасте до 30 лет, до 60 % среди пожилых людей, $p < 0,001$) и неработающих (с 33,8 до 77,9 % соответственно, $p < 0,001$).

Хотя уровень незанятости сельского населения идентичен аналогичному показателю городского населения ($p > 0,05$), среди сельских жителей значительно меньше тех, кто смог найти работу по специальности ($24,2 \pm 2,9$ % против $37,9 \pm 3,2$ %, $p < 0,01$).

Больные МКБ (с и без рецидивов) и контрольная группа больных с острыми урологическими заболеваниями по профессиональному составу и уровню занятости почти не отличались между собой ($p > 0,05$). Вместе с тем установлено, что незанятость может быть фактором риска рецидивирования МКБ ($OR = 2,26$; 95 % $CI = 1,14-4,45$; $p < 0,05$). Дизайн проведенного исследования (ретроспективное, типа «случай-контроль») не дает возможность четко утверждать, что является первопричиной: или незанятость способствует рецидивированию, или наличие рецидивов заставляет больных отказываться от работы. Также необходимо учитывать коллинеарность факторов: и уровень незанятости, и частота рецидивов увеличиваются с возрастом.

Анализ структуры причин незанятости на производстве (рисунок 4) подтверждает значительное бремя для социума больных МКБ. Из-за рецидивирующего характера заболевания практически половина (42,3 %) неработающих соответствующей группы исследования — инвалиды.

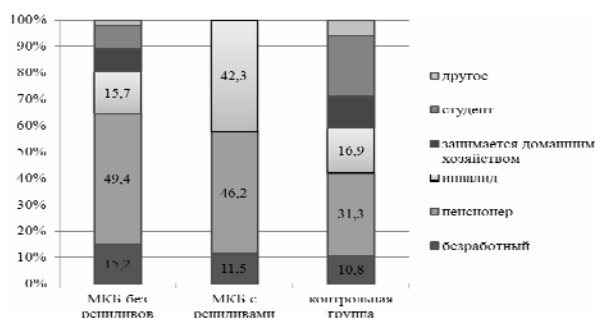


Рисунок 4 — Структура причин незанятости сравниваемых контингентов больных

Установлено, что при наличии повторного камнеобразования в почках вероятность инвалидности возрастает в 1,5–9,5 раза (OR = 3,93; 95 % CI = 1,64–9,44; $p < 0,05$).

Выводы

1. МКБ преимущественно поражает лиц трудоспособного возраста (75 %). С возрастом увеличивается как распространенность патологии (OR = 3,93; 95 % CI = 1,64–9,44), так и рецидивы камнеобразования (2,44; 1,21–4,93), возникающие у 10–20 % больных МКБ старше 40 лет.

2. По показателям материального благополучия, образования и занятости больные МКБ практически не отличаются от контрольной группы, однако низкие уровни рассмотренных параметров среди больных МКБ из сельской местности указывают на риск ограниченного их доступа к медицинским услугам.

3. Рецидивирование МКБ является значительным социально-экономическим бременем в результате увеличения у таких больных шансов ухудшения уровня благосостояния (3,43; 1,77–6,65), незанятости (2,26; 1,14–4,45) и инвалидизации (3,93; 1,64–9,44), что определяет важность профилактики и метафилактики патологии.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении будут заключаться в науч-

ном обосновании, разработке и апробации комплекса целенаправленных мер профилактики МКБ и ее рецидивирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабич, П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Украинский медицинский часопис. — 2005. — № 2 (46). — С. 113–119.
2. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби серед дорослого населення України / О. Ф. Возіанов [и др.] // Здоровье мужчины. — 2010. — № 2 (33). — С. 17–24.
3. Децик, О. З. Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень / О. З. Децик // Галицький лікарський вісник. — 2011. — Т. 18, № 2. — С. 5–8.
4. Єрмоленко, Т. І. Застосування комбінованих лікарських засобів у метафілактиці сечокам'яної хвороби / Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, В. М. Лісовий // Сучасні препарати та технології. — 2013. — № 1 (97). — С. 42–45.
5. Черепанова, Е. В. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях / Е. В. Черепанова, Н. К. Дзеранов // Эксперимент. и клин. урология. — 2010. — № 3. — С. 33–39.
6. Gaybullaev, A. Phytotherapy of calcium urolithiasis with extracts of medicinal plants: Changes of diuresis, urine pH and crystalluria / A. Gaybullaev, S. Kariev // MHSJ. — 2012. — Vol. 10. — P. 74–80.
7. Urinary Stones. Diagnosis, treatment, and Prevention of Recurrence / A. Hesse [et al.]. — 3rd revised and enlarged edition. — 2009. — 232 p.
8. Knoll, T. Epidemiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Urolithiasis / T. Knoll // European Urology Supplements. — 2010. — Vol. 9. — P. 802–806.
9. EAU Guidelines on urolithiasis / C. Türk [et al.] // European Association of Urology. — 2011. — P. 1–104.

Поступила 09.11.2015

УДК 616.895.8-036.82

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОМ ДОМЕ-ИНТЕРНАТЕ

О. В. Шилова, Р. В. Левковский

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая психиатрическая больница

Цель: оценить качество жизни у пациентов, страдающих шизофренией, находящихся на попечении интерната психоневрологического профиля.

Материалы и методы. Оценка психопатологического статуса, анкетирование с помощью опросников SDS и Q-LES-Q-SF, статистические методы.

Результаты. Пациенты отмечают умеренную удовлетворенность основными жизненными показателями, достаточно высокая доля пациентов с низкой удовлетворенностью работой и занятостью и связанным с этим благополучием.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития реабилитационных методов, основанных на занятости и использования остаточных способностей к труду.

Ключевые слова: качество жизни, шизофрения, дом-интернат.

THE QUALITY OF LIFE IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS LIVING IN AN ASYLUM

O. V. Shylova, R. V. Levkovsky

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital

Objective: to assess the quality of life in schizophrenia patients under supervision in a neuropsychiatric asylum.

Material and methods. Evaluation of the psychopathological status, survey using SDS and Q-LES-Q-SF questionnaires, statistical methods.

Results. The patients revealed moderate satisfaction with life parameters, quite a high proportion of patients with low job satisfaction and employment, and related welfare.

Conclusion. The findings are indicative of the necessity to develop rehabilitation methods based on employment and the use of the residual abilities to work.

Key words: quality of life, schizophrenia, asylum.

Введение

Психические расстройства вследствие их распространенности и обусловленного ими бремени болезни и инвалидности составляют одну из важных проблем общественного здравоохранения как в Республике Беларусь, так и во всем Европейском регионе. Такие нарушения психического здоровья, как депрессия, тревожные расстройства и шизофрения являются во многих странах главной причиной ограничений жизнедеятельности и раннего выхода на стойкую нетрудоспособность, что накладывает тяжелое бремя на экономику, а потому требуется принятие решений стратегического характера [1].

Шизофрения как хроническое психическое заболевание с началом в молодом возрасте и ранним выходом на инвалидность является одним из лидеров по количеству лет, прожитых с низким качеством жизни. В психоневрологических интернатах (стационарных учреждениях социального обслуживания психоневрологического профиля системы Министерства труда и социальной защиты) находятся инвалиды с хронически протекающими психическими заболеваниями, сопровождающимися выраженным ограничением жизнедеятельности, сужением и деформацией социального функционирования. Для пациентов, страдающих шизофренией, на данной стадии заболевания характерна выраженная социальная дезадаптация, затрагивающая различные стороны их жизни. Как правило, заболевание сопровождается нарастанием замкнутости, неуверенности в себе, страхом перед окружающей действительностью в связи с ее неадекватной оценкой, утратой эмоциональных контактов и социальных навыков [2].

Хотя ситуация многолетнего пребывания в условиях ограниченного контакта со здоровым окружением, социальной депривации приводит к усилению дефицитарных проявлений психики пациентов, параллельно происходят и другие процессы: своеобразная адаптация к условиям жизни (возможно, сродни смирению).

Жизнедеятельность пациентов, хотя и сужена своеобразным «закрытым» пространством, не лишена свойственных людям интересов, желаний, потребностей в общении и досуге. Важно, необходимо и возможно в организации медико-реабилитационных мероприятий для данной категории пациентов воздействовать на их остаточные способности осуществлять социально-бытовую и социально-средовую деятельность, для поддержания максимально возможного качества жизни [3].

Улучшение качества жизни (КЖ) пациентов с различной патологией является актуальной проблемой современного здравоохранения. КЖ — интегральный показатель, при оценке которого учитываются различные аспекты

жизни пациентов: удовлетворенность социальным функционированием и самочувствием, а также качеством оказания медицинской помощи. По определению ВОЗ, КЖ — это «восприятие людьми своего положения в жизни в зависимости от культуральных особенностей и системы ценностей и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами».

В настоящее время КЖ оценивается по разработанным на основе субъективных самооценок опросникам, адаптированным под разные задачи и различные категории пациентов. При этом параметры дополнительно по объективным критериям включаются в оценку показатели социального функционирования в различных сферах жизни, а также социального положения.

Оценка КЖ в психиатрии представляет сложную задачу. Еще несколько десятилетий назад казалось абсурдным выяснять у пациентов, страдающих психическими расстройствами, состояние удовлетворенности их своей жизнью, лечением и социальным функционированием. Но прогресс в психофармакотерапии, организации медицинской помощи и реабилитации данного контингента пациентов открывает новые перспективы и новые возможности для изменения качества оказываемой психиатрической помощи и придания ей гуманистической направленности. Задачей лечения в психиатрии все чаще становится не только купирование острых психозов, но и максимально возможная реабилитация и ресоциализация пациентов с возвращением их на работу, учебу, в семью. Пристальное внимание психиатров во всем мире приковано как к терапии, так и к улучшению качества жизни пациентов в различных сферах и при различных условиях оказания медицинской помощи [4, 5].

Цель

Оценить качество жизни у пациентов, страдающих шизофренией, находящихся на попечении интерната психоневрологического профиля.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-социологическое исследование среди пациентов, страдающих шизофренией, находящихся в стационарном учреждении социального обслуживания психоневрологического профиля, расположенного в д. Хальч.

В исследовании по оценке социального функционирования и удовлетворенности жизнью участвовали 80 пациентов. Критериями включения были: согласие принять участие в исследовании, отсутствие обострения психотической симптоматики, упорядоченность поведения. Критериями исключения были: грубый когнитивный дефект, препятствующий проведению анкетирования, а также наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний.

Клиника шизофрении на данном этапе представляла собой выраженную и умеренно выра-

женную дефицитарную симптоматику: эмоционально-волевое снижение, аутистическое отношение к действительности, когнитивные нарушения, в ряде случаев — резидуальная бредовая симптоматика.

В ходе исследования использовались опросник по оценке нетрудоспособности Давида Шихана (SDS) и краткая версия опросника по качеству жизни: оценка удовлетворенности и способности радоваться жизни (Russian version of the Q-LES-Q-SF) Джин Эндикотт. Возможность использования широко распространенного опросника SF-16 на этой популяции была очень ограничена когнитивными и астеническими проявлениями.

По шкале SDS пациентам предлагалось оценить, насколько проявления заболевания мешали выполнению домашних обязанностей/семейной жизни, работе/учебе и общению с другими людьми и проведению свободного времени. Для оценки использовались баллы: 0 — не мешало совсем, 1–3 — незначительно, 4–6 — умеренно, 7–9 баллов — значительно и 10 баллов — чрезвычайно.

В краткой версии опросника по качеству жизни предлагалось оценить в баллах степень удовлетворенности и способности радоваться жизни в целом: 1 балл — очень низкая, 2 — низкая, 3 — умеренная, 4 — высокая и 5 — очень высокая. Оценивалась удовлетворенность физическим здоровьем, настроением, работой, работой по хозяйству, отношениями с окружающими людьми, занятиями в свободное время, финансовым положением, жилищными условиями, общим ощущением благополучия, медицинскими препаратами и некоторыми другими параметрами.

Анкеты заполнял специалист, который читал пациенту вопросы и при необходимости их комментировал и уточнял. Такая необходимость периодически возникала из-за когнитивных и волевых нарушений пациентов, а также из-за неадаптированности оригинального опросника к данному контингенту пациентов.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета программ «Statistica», 10. Средние показатели считались как медиана и верхний и нижний квартили ввиду непараметрического распределения показателей.

Результаты и обсуждение

Структурно дом-интернат состоит из 9 отделений, в том числе по одному отделению — для возбужденных и для лежачих пациентов и 7 — общего типа. В отделениях проживают лица обоего пола, в каждой палате по 3–4 человека, есть возможность размещать личные вещи.

Среди 80 обследованных было 32 женщины и 48 мужчин, возраст от 26 до 76 лет (средний возраст 48 (41; 59) лет). Из них 2 человека в возрасте от 20 до 30 лет, 17 — от 30 до 40 лет, 26 — от 40 до 50 лет, 18 — 50–60 лет, 11 —

60–70 лет, 6 пациентов были старше 70 лет. Все пациенты — инвалиды 2 группы по психическому заболеванию.

Дебют заболевания у большинства пациентов (65 человек, 81 %) произошел в возрасте от 15 до 30 лет, что соответствует мировой статистике и свидетельствует о валидности группы (25 [19; 32]). У 4 пациентов расстройство дебютировало до 15 лет, у 10 — старше 30 лет. У 1 пациентки заболевание началось в 40 лет, на момент опроса ей было 63 года.

Считали себя больными (присутствует критика к наличию заболевания) 28 (35 %) пациентов. Частичная критика отмечалась у 12 (15 %), они считают, что у них «что-то не в порядке с психикой или есть какое-то заболевание». Половина пациентов не считали себя страдающими психическим заболеванием.

По образованию пациенты были представлены следующим образом: неоконченное среднее — у 9 человек (11 %), по 26 (32,5 %) пациентов имеют среднее и средне-специальное образование, 19 человек — высшее и неоконченное высшее (24 %). Семейное положение: 55 человек (69 %) холосты, 20 (25 %) разведены и 5 человек, с их слов, состоят в официальном браке.

Все пациенты получают лечение антипсихотическими препаратами: 34 человека (32,5 %) — типичными антипсихотиками, 43 (53,75 %) — атипичными, остальные — их комбинацией. Предпочтение отдается препаратам отечественного производства и недорогим. Около половины пациентов получают азапин и его комбинацию с препаратами пролонгированного действия. Трое из данной группы пациентов находятся на лечении только пролонгированными препаратами.

Степень удовлетворенности своим физическим состоянием 10 пациентов из данной группы (12,5 %) оценили как «низкую» и «очень низкую», 48 (60 %) — как «высокую» и «очень высокую». Остальные оценили ее как «умеренную».

Свое настроение как «хорошее» и «очень хорошее» оценили 49 пациентов (61 %), как «плохое» и «очень плохое» — только 6 человек (7,5 %). Остальные 25 пациентов считали свое настроение умеренным.

Учитывая отсутствие официальной работы у пациентов, при оценке позиции «работа» им предлагалось указать степень своей удовлетворенности занятостью в сельскохозяйственном комплексе при доме-интернате. Из всего количества опрошенных только 9 человек не принимали участия в этих работах. Как «очень плохую» и «плохую» оценили степень удовлетворенности такой деятельностью 15 пациентов (20 %), как «хорошую» и «очень хорошую» — 40 (50 %), остальные 16 (40 %) были умеренно удовлетворены, что свидетельствует в целом о высокой готовности к посильному труду. При

оценке удовлетворенности по позиции «работа по хозяйству» ответы были такими же, что очевидно: официальной работы у пациентов нет, «работа» для них — это работа по хозяйству.

Таблица 1 — Показатели качества жизни у пациентов с шизофренией

Показатель	Me (25 %; 75 %)	% с низкой удовлетворенностью	% с высокой удовлетворенностью
Оценка физического здоровья	4 (3; 4)	10 (12,5 %)	48 (60 %)
Оценка настроения	4 (3; 4)	6 (7,5 %)	49 (61 %)
Оценка работы	3,5 (2; 4)	15 (20 %)	40 (50 %)
Оценка работы по хозяйству	3,5 (2; 4)	15 (20 %)	40 (50 %)
Оценка отношений с окружающими	4 (3; 4,5)	14 (11,25 %)	56 (67 %)
Оценка семейных отношений	3,5 (2; 4)	12 (15 %)	40 (50 %)
Оценка занятий в свободное время	4 (3; 5)	4 (5 %)	57 (71 %)
Оценка способности справляться с повседневной деятельностью	5 (4; 5)	—	78 (97,5 %)
Оценка сексуального интереса/активности	2 (1; 4)	52 (62,5 %)	21 (26,25 %)
Оценка финансового положения	4 (1; 5)	23 (29 %)	46 (57,5 %)
Оценка жилищной ситуации	4 (3; 4)	16 (17,5 %)	46 (57,5 %)
Оценка выраженности головокружения	5 (4; 5)	—	66 (83 %)
Оценка зрения	4 (3; 5)	7 (9 %)	54 (67,5 %)
Оценка ощущения благополучия	3 (3; 4)	18 (22 %)	27 (34 %)
Оценка удовлетворенности препаратами	4 (3; 5)	14 (17 %)	59 (74 %)
Оценка жизни в целом	4 (3; 4)	4 (5 %)	52 (66,25 %)

Степень удовлетворенности отношениями с окружающими распределилась в данной группе пациентов следующим образом: «высокая» и «очень высокая» — у 56 (67 %), «очень плохая» и «плохая» — у 14 (11,25 %), у остальных 10 пациентов — умеренная.

По поводу удовлетворенности семейными отношениями 9 (11,25 %) человек отметили их отсутствие. Из оставшихся 9 человек считали их «очень плохими», 3 — «плохими». Умеренную удовлетворенность семейными отношениями отметили 19 (23,75 %) пациентов, считали их хорошими 27 (33,75 %) человек, а очень хорошими — 13 (16,25 %). Последнее кажется непонятным потому, что не эта подгруппа не отличается от основной по возрасту, полу, возрасту дебюта заболевания. Возможно, эти ответы отражают болезненные переживания.

Занятиями в свободное время были удовлетворены и оценили их как «хорошие» и «очень хорошие» 57 (71 %) пациентов, как «плохие» и «очень плохие» — только 4 (5 %) человека. Остальные 19 пациентов считают уровень занятий умеренным.

Большинство пациентов (78 (97,5 %) человек), оценили свою способность справляться с повседневной активностью как «хорошую» и «очень хорошую».

Опросник включает оценку пациентами удовлетворенности своими характеристиками сексуальной активности и интереса, и мы решили не исключать эти вопросы из анкеты. Неожиданным оказалось, что 26,25 % пациентов (21 человек) оценивают свою активность в

этой сфере как «хорошую» и «очень хорошую». 52 (62,5 %) пациента считают ее «низкой» и «очень низкой», еще 9 человек — «умеренной».

Пациенты-подопечные дома-интерната лишены дееспособности и не могут сами распоряжаться денежными средствами, их пособие по инвалидности (1500.000 белорусских рублей) поступает в бюджет организации. Часть средств доступна для личных нужд. При оценке удовлетворенности своим финансовым положением 46 (57,5 %) пациентов охарактеризовали его как «хорошее» и «очень хорошее». Как «плохое» и «очень плохое» оценили его 23 (29 %) человека, 11 — как «умеренное».

При сравнимых условиях проживания в 3- или 4-местных палатах дали оценку своим жилищным условиям — «хорошие» и «очень хорошие» 57,5 % (46 пациентов). «Плохими» и «очень плохими» назвали их только 16 (17,5 %) человек, оставшиеся 18 пациентов считали их умеренно удовлетворительными. Очевидно, невысокий уровень притязаний и адаптация к сложившимся условиям позволяет пациентам не испытывать глубокого дискомфорта в таких условиях проживания.

При оценке выраженности головокружения как фактора, ухудшающего самочувствие и качество жизни, большинство пациентов отрицали его влияние: 66 (83 %) человек по этому фактору считают свое состояние «хорошим» и «очень хорошим».

Степень удовлетворенности состоянием зрения у 54 (67,5 %) была «высокой» и «очень высокой», у 19 (24 %) — «умеренной», только 7 (9 %) человек считают состояние зрения «плохим» и «очень плохим».

По ощущению общего благополучия преобладали пациенты, в целом удовлетворенные своим состоянием, только 18 (22 %) человек считают его «плохим» и «очень плохим». Как «хорошее» и «очень хорошее» оценили его 27 (34 %) пациентов, как умеренное — 35 (44 %).

При оценке жизни в целом за последние 7 дней удовлетворенность ею отметили 53 (66 %) пациента, «плохой» и «очень плохой» — только 5 % из данной группы пациентов, остальные 29 % отмечали умеренный уровень удовлетворенности.

По поводу удовлетворенности медикаментозным лечением и подобранными препаратами ответы пациентов распределилась следующим образом: 74 % (59 человек) человек считают их «хорошими» и «очень хорошими», 14 пациентов (17 %) — «плохими» и «очень плохими».

По опроснику SDS на вопрос «насколько проявления заболевания мешали работе?» 28 пациентов ответили, что «не мешали совсем», 16 — что мешали незначительно, 25 — что мешали «значительно или чрезвычайно», остальные отмечали умеренный уровень.

На вопрос о степени затруднения в общении из-за заболевания 33 (41 %) пациента ответили, что «не мешает совсем», это может быть обусловлено низкой потребностью в общении и эмоционально-волевыми нарушениями. 13 человек считали, что заболевание мешает «значительно», остальные — что мешает «умеренно» и «незначительно».

Почти половина пациентов данной группы (41,5 %) считали, что заболевание совсем не затрудняет их способность справляться с повседневными (домашними, семейными — в оригинале опросника) делами. 28 (35 %) — что заболевание умеренно мешает выполнению домашних дел, 12 (16 %) — что заболевание сильно влияет на данный вид деятельности.

Большинство пациентов считает, что при имеющемся уровне активности и востребованности их заболевание не снижает их трудоспо-

собности: 79 % пациентов отмечали отсутствие дней со сниженной трудоспособностью в течение текущей недели, еще 18 % указали 1–3 таких дня, только 8 % пациентов ответили, что всю текущую неделю их трудоспособность была снижена. Пропущенных для обычной занятости дней не отметили 87 % пациентов.

Заключение

В целом пациенты с шизофренией, находящиеся в доме-интернате психоневрологического профиля, отмечают умеренную удовлетворенность основными жизненными показателями. Некоторые показатели являются достаточно высокими, это: способность справляться с повседневными жизненными проблемами, удовлетворенность препаратами и жизнью в целом. Данные факты, вероятно, обусловлены сочетанием дефицитарной психопатологической симптоматики и способностью адаптироваться. Достаточно высокая доля пациентов с низкой удовлетворенностью работой, занятостью и связанным с этим благополучием свидетельствует о необходимости развития реабилитационных методов, основанных на занятости и использовании остаточных способностей к труду.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Европейский план действий по охране психического здоровья. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. — Чешме, Турция, 16–19 сентября 2013 г. (оригинал англ.) — 26 с.
2. Дементьева, Н. Ф. Социальная адаптация в системе реабилитации лиц с отклонениями в психическом здоровье, находящихся в психоневрологических интернатах / Н. Ф. Дементьева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2008. — № 3. — С. 32–34.
3. Демчева, Н. К. Новые подходы к оценке показателей качества жизни и социального функционирования психически больных и возможности их применения в эпидемиологических исследованиях / Н. К. Демчева // Российский психиатрический журнал. — 2005. — № 5. — С. 30–38.
4. Березанцев, А. Ю. Качество жизни больных шизофренией в различных группах населения (клинико-социальный и гендерный аспекты) / А. Ю. Березанцев, О. И. Митрофанова // Российский психиатрический журнал. — 2009. — № 3. — С. 26–34.
5. Ritsner, M. S. Predicting 10-year quality-of-life outcomes of patients with schizophrenia and schizoaffective disorders / M. S. Ritsner, A. Lisker, A. Grinshpoon // Psychiatry Clin Neurosci. — 2014. — Jan 9. doi: 10.1111/pcn.12135.

Поступила 13.05.2015

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616-002.17-002.191-053.2/.6

МУКОВИСЦИДОЗ У ДЕТЕЙ

С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо, Л. А. Хмылко, И. Ф. Зимелихина

**Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая больница**

Работа посвящена актуальным вопросам одного из наиболее частых наследственных заболеваний у детей — муковисцидозу. Приведенные данные о частоте муковисцидоза в Белоруссии, критериях диагностики, патофизиологических аспектах, лечении. Рассмотрены современные направления в заместительной ферментотерапии, борьбе с нарушениями бронхолегочной системы. Приведен случай из практики.

Ключевые слова: кистозный фиброз, муковисцидоз, дети.

MUCOVISCIDOSIS IN CHILDREN

S. S. Ivkina, L. V. Krivitskaya, T. A. Latoho, L. A. Hmylko, I. F. Zimelikhina

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Hospital

The work is dedicated to the topical questions of one of the most prevalent children's inherited diseases — mucoviscidosis. It gives data on the mucoviscidosis incidence rate in Belarus, diagnostic criteria, pathophysiological and therapeutic aspects, and treatment. The paper covers current trends in replacement enzyme therapy, management of bronchopulmonary disorders, gives a clinical case.

Key words: cystic fibrosis, mucoviscidosis, children.

Введение

Муковисцидоз или кистозный фиброз поджелудочной железы или болезнь Ландштейнера-Фанкони. Это наследственная системная экзокринопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся ранней манифестацией клинических проявлений с преимущественным поражением органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и ряда других органов и систем.

Муковисцидоз встречается с частотой 1 случай на 2 тыс. новорожденных. В РБ 129 человек страдают этой болезнью. В Гомельской области 27 человек наблюдаются по поводу муковисцидоза, из них 21 ребенок до 18-летнего возраста.

Этиология и патогенез муковисцидоза

В 1989 г. был выявлен ген муковисцидоза, который расположен в середине длинного плеча 7 аутосомы. В настоящее время известно более 500 мутаций этого гена, который регулирует синтез особого белка, так называемого трансмембранного регулятора. Чаще других встречается ген Δ F508. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза составляет 3–4 %. В России насчитывается более 5 млн. носителей этого гена, а во всем мире – 275 млн. [1, 4]. Патологический белок (МВТР) при муковисцидозе нарушает работу хлоридного канала, расположенного в апикальной (верхушечной) части клеток экзокринных желез, в результате чего из просвета выводных протоков органов внутрь клетки устремляются ионы натрия, а за натрием следует вода. Таким образом, в результате потери воды из просветов экзокринных желез повышается вязкость их секретов и это приводит к обтурации органов и нарушению их функций. Именно этот процесс и лежит в основе патоморфоза муковисцидоза.

Симптомы муковисцидоза

Заболевание муковисцидозом чаще проявляется в грудном возрасте. Несмотря на полиморфизм клинических проявлений, типична триада синдромов: респираторный, кишечный (с типичным стулом) и дистрофический (по типу гипотрофии).

При осмотре у этих больных выражена дистрофия (у 90 %), задержка роста (у 60 %), блед-

ность кожных покровов, цианоз, вплоть до акроцианоза, большой вздутый живот, деформация грудной клетки. Нередко имеется деформация пальцев рук («барабанные палочки») и ногтей («часовые стекла»), как следствие тяжелой хронической гипоксии. Типичен обструктивный синдром, коклюшеподобный кашель. Увеличена печень и селезенка, характерно выпадение прямой кишки. Стул у больных муковисцидозом жидкий, обильный, частый, зловонный. В копрограмме — выражена стеаторея, креаторея и очень низкая активность трипсина кала.

В настоящее время диагноз «Муковисцидоз» основывают на следующих критериях, предложенных di Sanl'Agnese:

- хронический бронхолегочный процесс;
- характерный кишечный синдром;
- повышенное содержание электролитов в поте;
- семейный анамнез (наличие братьев и сестер, больных муковисцидозом).

Достаточно сочетания любых 2 признаков. Разработаны и предложены для внедрения новые критерии диагностики муковисцидоза, включающие 2 блока:

- один из характерных клинических симптомов, либо случай муковисцидоза в семье, либо положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину;
- повышенная концентрация хлоридов пота (> 60 ммоль/л), или 2 идентифицированные мутации, или значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 мВ [1, 3].

Диагноз считают подтвержденным, если имеет место хотя бы один критерий из каждого блока.

Для диагностики муковисцидоза используют ряд методов, различающихся по информативности и трудоемкости. К ним относят определение концентрации натрия и хлора в поте, копрологическое исследование, ДНК-диагностику, измерение разности назальных потенциалов, определение активности эластазы-1 в кале.

Основанием для постановки диагноза «Муковисцидоз», как правило, становятся типичные клинические проявления заболевания в сочетании с высоким содержанием хлорида натрия в секрете потовых желез.

Анамнез

Большое значение для диагностики муковисцидоза придается семейному анамнезу, в ходе сбора которого необходимо уточнить наличие:

- установленного диагноза или симптомов муковисцидоза у родных братьев или сестер;
- схожих клинических проявлений у близких родственников;
- смертей детей на первом году жизни.

Физикальное обследование

При тщательном обследовании пациентов можно обнаружить учащенное дыхание, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и слабо-выраженное, но стойкое втяжение нижних межреберных мышц. При аускультации можно выслушать сухие и влажные мелко- и крупнопузырчатые хрипы. Нередко патологических изменений при аускультации легких обнаружить не удается.

Лабораторные исследования

Потовая проба — наиболее специфичный диагностический тест муковисцидоза. По стандартной методике пробу пота берут после предварительного проведения ионофореза с пилокарпином на исследуемом участке кожи. Концентрация хлорида натрия в секрете потовых желез в норме не превышает 40 ммоль/л. Результат проведения потовой пробы считают положительным, если концентрация хлорида натрия в исследуемом образце превышает 60 ммоль/л. Потовую пробу следует провести повторно, если первая потовая проба:

- положительная;
- сомнительная;
- отрицательная, но клинические проявления позволяют с высокой вероятностью предполагать наличие муковисцидоза.

Для окончательной постановки диагноза необходимо получить положительные результаты при проведении 2–3 потовых проб. Ложноотрицательные результаты проведения потовой пробы чаще всего связаны с:

- проведением потовой пробы у новорожденных;
- техническими ошибками медперсонала, допущенными при проведении пробы, неаккуратностью при сборе и транспортировке пота, очистке кожных покровов, взвешивании и определении концентрации электролитов (чаще всего подобные ошибки возникают в лабораториях, редко проводящих анализ потовых проб);
- взятием образцов пота у пациентов с гипопропротеинемическими отеками или гипопропротеинемией (у пациентов с муковисцидозом потовая проба становится положительной после исчезновения отеков).

Копрологическое исследование. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, выражающаяся в крайне низкой активности или полном отсутствии панкреати-

ческих ферментов (липазы, амилазы и трипсина) в двенадцатиперстной кишке, характерна для абсолютного большинства больных муковисцидозом. При этом в ходе простого копрологического исследования можно обнаружить выраженную стеаторею (вплоть до обнаружения в кале капель нейтрального жира) [3, 6].

Инструментальные исследования

Рентгенография грудной клетки. При анализе рентгенограмм грудной клетки можно выявить уплотнение стенок бронхов, а также различной степени уплотнение или повышенную воздушность легочной ткани. Кроме того, можно обнаружить признаки ателектазов сегментов и долей легких, причем поражение правой верхней доли — один из важных критериев диагностики муковисцидоза.

Исследование функции внешнего дыхания. ФВД — один из основных критериев тяжести поражения дыхательной системы. У больных муковисцидозом ее используют и как ранний объективный критерий оценки эффективности лечения. У детей старше 5–8 лет исследование ФВД имеет значительно большую диагностическую ценность. Исследование ФВД позволяет определить реакцию бронхов на бронходилататоры и выявить больных, которым назначение данных препаратов будет целесообразно [3, 5].

У детей с муковисцидозом иногда появляется гиперреактивность бронхов. По мере прогрессирования хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе снижается объем форсированного выдоха за 1 с, жизненная емкость легких и форсированная жизненная емкость легких. Деструкция паренхимы легких и нарастание рестриктивных расстройств приводят к резкому снижению этих показателей на поздних стадиях заболевания.

Измерение разности назальных потенциалов. Это информативный метод дополнительной диагностики муковисцидоза у детей старше 6–7 лет и взрослых. Он направлен на выявление основного дефекта, обуславливающего развитие муковисцидоза. Суть метода состоит в измерении разности биоэлектрического потенциала слизистой оболочки носа и кожи предплечья. Показатели разности потенциалов у здоровых людей варьируют от -5 до -40 мВ, у больных муковисцидозом — от -40 до -90 мВ.

Генетический анализ

Проведение генетических тестов на все известные мутации (обнаружено уже более 1000 мутаций, обуславливающих развитие муковисцидоза) нецелесообразно из-за слишком высокой стоимости каждого исследования. Кроме того, при исключении 10 наиболее часто встречающихся в данном регионе мутаций вероятность наличия муковисцидоза у данного пациента значительно снижается.

Пренатальная диагностика

Вероятность повторного рождения больного муковисцидозом ребенка довольно высока — 25 %. ДНК-диагностика позволяет выявить это заболевание еще на этапе внутриутробного периода. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает семья, однако до наступления беременности следует провести ДНК-диагностику всем ее членам (ребенку с муковисцидозом, обоим родителям) и проконсультироваться у врача-генетика. При возникновении каждой новой беременности семье следует обратиться в центр дородовой диагностики не позднее восьмой недели беременности. Для диагностики муковисцидоза у плода можно провести генетическое (на 8–12 нед. беременности) либо биохимическое (на 18–20 нед. беременности) исследование. Отрицательные результаты тестов позволяют в 96–100 % случаев гарантировать рождение здорового ребенка [2, 6].

Неонатальная диагностика

Неонатальный период у больных муковисцидозом нередко протекает бессимптомно (даже при его тяжелом течении в последующем) или клиническая картина настолько смазана, что не позволяет врачу заподозрить это заболевание.

В 70-е годы XX в. ученые обнаружили, что в плазме крови больных муковисцидозом повышена концентрация иммунореактивного трипсина. Это открытие позволило разработать и внедрить программу массового скрининга новорожденных на муковисцидоз.

На первом этапе скрининга определяют концентрацию иммунореактивного трипсина в высушенной капле крови новорожденного. Тест, проведенный в течение первой недели жизни обследуемого, весьма чувствителен (85–90 %), но неспецифичен. Поэтому повторный тест, позволяющий исключить ложноположительный результат первого, проводят на 3–4-й нед. жизни обследуемого. «Золотой стандарт» прижизненной диагностики муковисцидоза — проведение потовой пробы используют в качестве основного этапа неонатального скрининга в подавляющем большинстве протоколов.

К сожалению, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении муковисцидоза, при развитии клинической картины заболевания на первом году жизни, своевременно диагноз ставят лишь трети всех пациентов.

Протокол скрининга на муковисцидоз включает четыре этапа, причем только первые три являются обязательными:

- первое определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- повторное определение концентрации иммунореактивного трипсина;
- проведение потового теста;
- ДНК-диагностика.

Для проведения потовой пробы успешно применяют 2 системы, позволяющие измерить электрическую проводимость пота. Система для сбора и анализа пота «Макродакт» в комплексе с потовым анализатором «Sweat-Chek» фирмы «Вексор» (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории (время сбора пота составляет 30 мин), успешно применяется у детей с первых месяцев жизни. Специально для обследования новорожденных фирмой «Вексор» был разработан аппарат «Нанодакт». Благодаря минимальному количеству необходимой для теста потовой жидкости — всего 3–6 мкл, этот аппарат незаменим при обследовании новорожденных в рамках массового скрининга.

При положительном результате потовой пробы (менее 40 ммоль/л при классическом методе Гибсона-Кука и (или) 60 ммоль/л при работе с потовыми анализаторами) ребенка в течение первого года жизни наблюдают по месту жительства с диагнозом «Неонатальная гипертрипсиногенемия» для исключения случаев гиподиагностики. При получении пограничных результатов потового теста (40–60 ммоль/л по методу Гибсона-Кука и 60–80 ммоль/л при использовании потовых анализаторов) потовую пробу следует повторить 2–3 раза. Кроме того, для подтверждения диагноза в таких случаях целесообразно провести ДНК-диагностику. При положительном результате потовой пробы, а также при обнаружении мутаций гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (при пограничном результате потовой пробы) ребенку ставят диагноз «Муковисцидоз».

Для надлежащего контроля за состоянием больных муковисцидозом, в том числе без симптомов заболевания необходимо регулярное наблюдение их специалистами Центра муковисцидоза. Новорожденных младше 3 мес. следует осматривать каждые 2 нед., до достижения ребенком 6 мес. — 1 раз в месяц, до завершения грудного возраста — 1 раз в 2 мес., в более старшем возрасте — ежеквартально. Регулярные осмотры позволяют динамически оценивать прибавку массы тела и следить за темпами физического развития, с необходимой частотой проводить лабораторные исследования:

- копрологическое — не реже 1 раза в месяц в течение первого года жизни ребенка;
- определение концентрации панкреатической эластазы-1 в кале — 1 раз в 6 мес. при изначально нормальных результатах;
- микроскопическое исследование мазков из ротоглотки — 1 раз в 3 мес.;
- клинический анализ крови — 1 раз в 3 мес.

При развитии хронического инфекционно-воспалительного процесса в легких необходимо более углубленное обследование (рентгенография грудной клетки или КТ, липидограмма кала, биохимический анализ крови, протеинограмма и др.).

Дифференциальная диагностика муковисцидоза

Муковисцидоз необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, при которых может быть положительна потовая проба:

- псевдогипоальдостеронизм;
- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- недостаточность функции надпочечников;
- гипотиреоз;
- гипопаратиреоз;
- нефрогенный несахарный диабет;
- синдром Мориака;
- нервная анорексия;
- гликогеноз II типа;
- недостаточность глюкозо-6-фосфатазы;
- атопический дерматит;
- СПИД;
- синдром Дауна;
- синдром Клайнфелтера;
- семейный холестатический синдром;
- фукозидоз;
- мукополисахаридоз;
- хронический панкреатит;
- гипогаммаглобулинемия;
- целиакия.

Среди клинических форм муковисцидоза хорошо изучены 3 типичные формы: легочная — 43 %, кишечная — 12 % и смешанная — 45 %.

Клиническая картина

Легочная форма муковисцидоза — клинически протекает как тяжелая хроническая пневмония, непрерывно рецидивирующая, с выраженным синдромом обструкции дыхательных путей. Рецидивирующее течение бронхолегочной патологии обусловлено развитием так называемого порочного круга. Суть его в том, что накапливаемый в просвете дыхательных путей вязкий секрет приводит к obturации дыхательных путей, которая, в свою очередь, способствует развитию хронического воспаления. Склонность к хроническому воспалению объясняется нарушением гуморального иммунитета у этих больных (снижение уровня секреторного иммуноглобулина А) и клеточного. Следствием нарушения бронхиальной проходимости и воспаления являются ателектазы, хроническая эмфизема, деформация бронхов, бронхоэктазы. В микробном пейзаже легких доминирует золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочки. Предполагается, что дефектный белок при муковисцидозе (МВТР), кодируемый геном, влияет на состав сахаров на поверхности клеток дыхательных путей, что создает благоприятные условия для колонизации микробов и особенно синегнойной палочки. Плохим прогностическим признаком является хроническая колонизация *P. сарапа* и особенно *P. аер*.

Кишечная форма муковисцидоза — характеризуется диспептическим синдромом с ти-

пичным стулом (полифекалия, стеаторея, креаторея). Это связано с выраженной ферментативной недостаточностью поджелудочной железы: дефицитом липазы, трипсина, амилазы. Из других клинических проявлений может быть выпадение прямой кишки, гастроэзофагальный рефлюкс. Моносимптомным проявлением муковисцидоза является мекониальный илеус или мекониальная непроходимость. Возникновение мекониальной непроходимости связано с низкой скоростью продвижения вязкого мекония по кишечной трубке (вязкость мекония повышена за счет большого количества белка в каловых массах).

Мекониальная непроходимость встречается у детей периода новорожденности с частотой от 1,5 до 5 %. На 2–3-й день жизни у ребенка появляется беспокойство, вздутие живота, срыгивание, рвота после первых 4–6 кормлений, наблюдается отсутствие мекония. При пальпации живота в кишечнике определяются каловые массы, выражен сосудистый рисунок на коже живота, при перкуссии — тимпанит, при аускультации — отсутствие перистальтики. Развивается токсикоз с эксикозом, адинамией. В диагностике мекониального илеуса, наряду с клинической симптоматикой, имеют значение данные рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта: определяется уровень жидкости в расширенной кишечной петле с медленным изменением его (при смене положения тела ребенка). При рентгеноконтрастном исследовании толстой кишки выявляется симптом тонкой-толстой кишки, то есть уменьшение толстой кишки в диаметре. Окончательный диагноз муковисцидоза ставится при обнаружении высокой концентрации хлоридов пота.

Редкие моносимптомные формы муковисцидоза:

— Отечно-анемическая форма — у детей периода новорожденности, проявляющаяся отеками, выраженной бледностью кожи и слизистых, желтухой, увеличением печени, несколько позже присоединяются кишечные расстройства.

— Дистрофическая форма — у детей дошкольного возраста значительное отставание в физическом развитии, дистрофия, анорексия при отсутствии явных поражений желудочно-кишечного тракта и органов дыхания.

— Коллаптоидная форма — обусловлена нарушениями водно-электролитного баланса и развитием метаболического алкалоза. В клинике — судороги, гипертермия, нарушение сознания, рвота, гипонатриемия, гипохлоремия.

— Печеночная форма — сопровождается клиникой гепатита, цирроза печени.

— Септикоподобная форма — сочетание сепсиса с муковисцидозом. У 30 % детей раннего возраста муковисцидоз сопровождается сеп-

тическими проявлениями. Эта форма представляет наибольшие трудности в диагностике и нередко выявляется только на аутопсии [2, 5].

— Латентная форма — выявляется у сибсов больных детей при медико-генетическом консультировании. У этих больных наблюдается удовлетворительное физическое развитие и отсутствуют какие-либо жалобы. В то же время показатели хлоридов пота высокие — более 60 мэкв/л.

Учитывая большую распространенность гена муковисцидоза, следует целенаправленно обследовать на муковисцидоз следующие группы больных:

— с бронхолегочными поражениями: повторными и рецидивирующими пневмониями с затяжным течением, абсцедирующими пневмониями, особенно у детей грудного возраста, хроническими пневмониями, особенно двухсторонними, бронхиальной астмой, рефрактерной к традиционной терапии, рецидивирующими бронхитами и бронхиолитами;

— с изменениями желудочно-кишечного тракта: мекониевыми илеусом, синдромом нарушенного кишечного всасывания неясного генеза, желтухой обструктивного типа с затяжным течением у новорожденных детей, циррозом печени, сахарным диабетом, гастроэзофагальным рефлюксом, холелитиазом, привычными выпадениями прямой кишки;

— с изменениями других органов и систем: нарушениями роста и развития, задержкой полового развития, мужским бесплодием, полипами носа, сибсами из семьи больных муковисцидозом [2, 3].

Лечение муковисцидоза у детей

Основу лечения составляет диетотерапия. Общим положением диетотерапии детей с муковисцидозом является активное увеличение энергообеспечения, достижение хорошего нутритивного статуса. Это достигается увеличением калорийности пищи на 20–25 %.

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавлением креона во время каждого кормления. При смешанном и искусственном вскармливании обязательно добавление в рацион белкового Энпита или Унипита. Пища прикорма может вводиться несколько раньше (с 3–4 мес.). В качестве первого прикорма лучше всего подходит каши как более калорийная пища, затем овощное пюре, мясо, с 10 мес. 3–4 яйца в неделю. У детей более старшего возраста увеличивается частота приема высококалорийной пищи (5–6 раз в день): два завтрака, обед, полдник, ужин и пища перед сном — с обязательным приемом ферментов. Детей надо поощрять съедать больше, чем едят их здоровые сверстники. Необходимо помнить и о дополнительном подсаливании пищи (от 1 до 5 г) [3, 4].

Старшим детям обязательны в рационе молоко или кисломолочные продукты (500–

800/сут.). Энергетический дефицит восполняется за счет углеводов (каши, фрукты, картофель). Традиционные подходы к диетотерапии при муковисцидозе включают ограничения в рационе жира, однако современные рекомендуют увеличивать количества жира, добавляя в пищу сливки, сливочное масло. Такая диета, богатая белками и жирами, способствует компенсации стеатореи, нормализации стула, ассимиляции жира.

Базисная медикаментозная терапия муковисцидоза основана на применении ферментных препаратов. В настоящее время рекомендуется прием инкапсулированных, микрогранулированных лекарственных форм ферментов, таких как панцитрат, панкреаза, зимаза, пролипаза, креон. Ферменты следует давать при каждом кормлении, непосредственно перед приемом пищи. Дозы ферментов очень вариабельны — от 2000 до 5000 ЕД (в среднем 3000) на кг/сут. Более высокие дозы этих ферментов могут вызвать осложнение — стриктуру толстой кишки или колит. Следует отказываться от таких ферментов, как панкреатин (для коррекции ферментного статуса требуется очень большие дозы панкреатина, что сопряжено с поражением желудка, почек в результате развития гиперурикемии).

В лечении микробно-воспалительных процессов при муковисцидозе требуется применение резервных антибиотиков нового поколения — фторхинолоны, карбапенемы, аминогликозиды в максимальных дозах, муколитические средства — АЦЦ и др., а также глюкокортикоиды, НПВС (при обострении процесса).

Об эффективности комплексной терапии свидетельствует улучшение нутритивного статуса, удовлетворительная прибавка массы тела.

Научные разработки в лечении муковисцидоза: во Франции при лечении легочной формы муковисцидоза применяется трансплантация органов (легкие – сердце), проводятся исследования в области генной терапии [2, 3].

Случай из практики

Ребенок, девочка Ксения, родилась 21.05.2009 г., находилась на стационарном лечении в детском гастроэнтерологическом отделении (с 11.04.2014 по 30.04.2014 гг.) и детском пульмонологическом отделении (с 04.06.2014 по 24.06.2014 гг.).

Ребенок от первой неотягощенной беременности, вес при рождении 2750 г. Находился на грудном вскармливании, после введения прикорма (гречневая каша) появился жирный стул. Амбулаторно проводилось исследование кала на дисбиоз и копрологию: расценено как явления кишечного дисбиоза и синдром мальабсорбции, назначены биопрепараты, ферменты, после чего стул нормализовался. В последующем мать отмечает склонность к учащенному послабляющему стулу, в копрологии —

нейтральный жир. На первом году жизни ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом, масса тела в 1 год — 10 кг.

С полутора лет ребенок проживал в РФ, где и находился под наблюдением. Из медицинской документации: за второй год жизни перенесла острый бронхит, в 1 год 10 месяцев и в 2 года — бронхиолит, сохранялся длительный кашель. С 2 лет отмечается неустойчивый мазевидный стул до 8 раз в день, вздутие, боли в животе, в копрограмме — стеаторея, задержка физического развития. Диагностика муковисцидоза не проводилась.

В возрасте 5 лет ребенок поступил под наблюдение детской поликлиники г. Гомеля, откуда был направлен на консультацию к детскому гастроэнтерологу областной консультативной поликлиники, после чего ребенка госпитализировали.

При поступлении: вес 16 кг, рост 96 см; ребенок вялый, сонливый, аппетит снижен, кожные покровы землисто-бледные, подкожно-жировая клетчатка истончена, периорбитальные тени, язык густо обложен белым налетом, влажный, периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет, грудная клетка несколько вздута, живот увеличен в объеме, по передней брюшной стенке выражена венозная сеть. Над легкими легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно: дыхание жесткое равномерно проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. ЧД — 24–27 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5 точке. ЧСС — 110–120 в минуту. Перкуторно границы сердца не расширены. При пальпации: живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, печень — +1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул — 8 раз в сутки, мазевидный, плохо смывается со стенок унитаза. Диурез достаточный.

Было проведено обследование.

Общий анализ крови 15.04.2014 г.: Л — $8,7 \times 10^9$ /л, Эр — $4,02 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, гипохромия умеренно выражена, Нб — 63 г/л, Тг — 394×10^9 /л, п — 2 %, с — 71 %, э — 2 %, м — 3 %, л — 22 %, СОЭ — 18 мм/ч; 30.04.2014 г.: Л — $8,3 \times 10^9$ /л, Эр. — $4,94 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, гипохромия умеренно выражена, Нб — 105 г/л, Тг — 194×10^9 /л, п — 4 %, с — 61 %, э — 2 %, м — 4 %, л — 29 %, СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи 14.04.2014 г.: светло-желтая, прозрачная, реакция щелочная, относительная плотность — 1029, белок — отр., глюкоза — отр., эпителий — 0–1–2, Л — 0–1–2, Эр — 0 в поле зрения; 30.04.2014 г.: светло-желтая, прозрачная, реакция кислая, относительная плотность — 1013, белок — отр., глюкоза — отр., эпителий — 0, Л — 1–2–3, Эр — 0 в поле зрения.

Копрограмма 15.04.2014 г.: кал неоформленный желтый кашицеобразный, рН — 5,0, мышечные волокна — 0–1, нейтральный жир —

значительное количество, мыла — значительное количество, крахмальные зерна — 1–2, неперевариваемая клетчатка 0–1, перевариваемая клетчатка 0–1. 25.04.2014 г. — кал неоформленный желтый кашицеобразный, рН 6,0, мышечные волокна 0–1, нейтральный жир 0, мыла — значительное количество, крахмальные зерна 1–2, неперевариваемая клетчатка — 0–1, перевариваемая клетчатка 0–1.

Исследование фекалий на дисбактериоз 17.04.14 г.: патогенные микроорганизмы — не обнаружены, *E. Coli* — 10^8 , золотистый стафилококк — $1,3 \times 10^5$, бифидобактерии — 10^8 , лактобактерии — 10^7 ; 05.06.2014 г.: кишечная палочка — 10^8 , цитробактер — 10^2 , бифидобактерии — 10^8 , лактобактерии — 10^6 .

Монотест кала 15.04.2014 г.: кальпротектин — отр., скрытая кровь — резко положительная; 21.04.2014 г.: кальпротектин — отр., скрытая кровь — резко положительная;

Мульти тест кала 25.04.2014 г.: кальпротектин + лактоферрин — слабоположительная, трансферрин + скрытая кровь — положительная.

Биохимический анализ крови 14.04.14 г.: общ. белок — 67,3, мочевины — 5,7, общ. билирубин — 9,0, АЛТ — 60, АСТ — 71, щелочная фосфатаза — 247, ГГТП — 21, ЛДГ — 452, амилаза — 7,3, глюкоза — 4,0, СРБ — отр., холестерин — 2,6, ЛПВП — 0,78, ЛПНП — 1,4, ЛПОНП — 0,34, триглицериды — 0,75, коэффициент атерогенности — 2,3.

Протеинограмма 14.04.2014 г.: альбумины — 61,43 % (44,85 г/л), альфа-1-глобулины — 2,23 % (1,63 г/л), альфа-2-глобулины — 9,04 % (6,60 г/л), бета-глобулины — 13,18 % (9,62 г/л), гамма-глобулины — 14,12 % (10,13 г/л).

Иммунограмма 15.04.2014 г.: IgA общий — 1,8 мг/мл (норма 1,3–3,0), IgG общий — 10,3 мг/мл (норма 9,33–15,27), IgM общий — 1,4 мг/мл (норма 1,17–2,09), IgE общий — 37,577 мг/мл (норма 0–25), ЦИК — 38 ед.

Исследование на гормоны щитовидной железы 25.04.2014 г.: TSH — 3,232 (0,23–3,4), FT4 — 16,43 (10,0–23,2), А-ТРО — 47,667 (0–30).

УЗИ внутренних органов 17.04.2014 и 06.06.2014 г.: умеренные диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы.

УЗИ щитовидной железы 17.04.2014 г.: щитовидная железа не увеличена, обычной экоструктуры.

ЭХО-КГ 09.06.2014 г.: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена. Камеры сердца не расширены. Ложная хорда ЛЖ.

Рентгенография кистей 21.04.2014 г.: костный возраст соответствует 3–3,5 года.

Рентгенография органов грудной клетки 17.04.2014 г.: в прикорневых зонах с двух сторон, больше слева, и нижне-медиальных отделах усилен и деформирован легочный рисунок. Корни расширены. Диафрагма в норме. Сердце в норме. Заключение: картина может соответствовать ОРВИ.

Компьютерная томография легких, средостения 6.06.2014 г.: пневмотизация легочных полей мозаична за счет обширных участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и также обширных участков повышенной воздушности. Просвет трахеи и главных бронхов свободен. Заключение: КТ-картина может соответствовать интерстициальному заболеванию легких (пневмонит?).

Исследование ФВД 06.06.2014 г.: ЖЕЛ — 84 %, ФЖЕЛ — 60 %, ОФВ1 — 65 %, ПОСВ — 42 %, индекс Тиффно — 73 %, МОС25 — 66 %, МОС50 — 60 %, МОС75 — 189 %. Заключение: умеренные смешанные нарушения.

Проба с беродуалом 10.06.2014 г.: умеренные рестриктивные нарушения; 13.06.2014 г.: проба с салбутамолом слабоположительная.

С целью исключения муковисцидоза проведено:

Потовый тест 17.04.2014 г.: количество пота (мг) — 83; концентрация ионов хлора (мМоль/л) — 77; 24.04.2014 г.: количество пота (мг) — 81; концентрация ионов хлора (мМоль/л) — 74,07.

Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза: по результатам ДНК-анализа от 22.05.2014 г. установлено гомозиготное носительство мутаций dF508 в гене CFTR, что подтверждает диагноз муковисцидоза.

С целью исключения целиакии проведено:

ИФА сыворотки крови на *Anti-Gliadin (IgG)* — 1,585 (норма 0–9,6), *Anti-tissue Transglutaminase (IgA)* — 3,012 (норма 0–12), ANA (IgA, IgG, IgM) — 1,328 (норма 0–1), ASCA (IgG) — 41,6 (норма 0–10).

ФГДС 14.04.2014 г.: органической патологии не выявлено.

Консультации:

Эндокринолог 25.04.2014 г.: Задержка физического развития. Дефицит соматотропного гормона. Первичный субклинический гипотироз.

Гематолог 16.04.2014 г.: Анемия смешанного генеза, тяжелой степени.

Гастроэнтеролог ГУ «Республиканский детский центр целиакии» 11.06.2014 г.: Муковисцидоз, преимущественно кишечная форма, аутосомно-рецессивный тип наследования. Полип в области ануса.

В результате проведенных исследований был выставлен клинический диагноз: «Муковисцидоз, смешанная форма, аутосомно-рецессивный тип наследования (гомозиготное носительство мутаций dF508 в гене CFTR). Вторичный бронхолегочный процесс, стадия обострения с клиническими проявлениями хронического бронхита. ДН 0. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы. Гепатопатия. Полип в области ануса. Железодефицитная анемия тяжелой степени тяжести. МАРС: ложная хорда левого желудочка. НК 0».

Назначено лечение:

Аглютенная диета, креон 10000 ЕД 5 капсул в сутки, урсокапс, лацидофил, трижды отмы-

тые эритроциты В(III) группы, RH(+) — 150 цефотаксим, амброксол, ингаляции беродуала, АЦЦ, ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, постуральный дренаж.

На фоне лечения состояние ребенка улучшилось: девочка активна, аппетит сохранен, кашель редкий, отмечается положительная динамика прироста массы тела (за 2 месяца она увеличилась на 1,5 кг), дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, живот уменьшился в объеме, стул — 2–3 раза в сутки, кашицеобразный, менее вязкий, переваренный; лабораторные данные: в общем анализе крови — купирование анемического и воспалительного синдромов, в биохимическом — сохраняется повышение активности аминотрансфераз, в копрограмме — стеаторея, мультитест кала — кальпротектин + лактоферрин — отрицательный, трансферрин + скрытая кровь — слабоположительный.

При выписке были даны рекомендации:

1. Наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

2. Диета с повышенным калоражем — до 150 % от возрастной нормы за счет повышенного содержания белков и жиров, ограничение легкоусвояемых углеводов.

3. Избегать контакта с инфекционными больными и больными ОРВИ.

4. Продолжить прием: креон — 10000 МЕ 8 капсул в сутки (4500 МЕ/кг/сут. в 6 приемов), урсосан — 250 мг по 1 капсуле на ночь.

5. Поливитамин с обязательным содержанием жирорастворимых (витамин А — 10000 МЕ/сут., витамин Д — 500 МЕ/сут., витамин Е — 100 МЕ/сут., витамин К — 10 мг/сут. (при наличии геморрагического синдрома);

6. ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки ежедневно в домашних условиях.

7. Контроль общего анализа крови, мочи, копрограмма ежеквартально, а также при появлении жирного стула или его учащении.

В настоящее время ребенок находится под динамическим наблюдением участкового педиатра, пульмонолога, гастроэнтеролога, принимает заместительную и поддерживающую терапию. Отмечается положительная динамика в общем состоянии, весе, физическом развитии, лабораторных данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Рос. журнал «Врач». — 2012. — № 2. — С. 5.
2. Болезни детского возраста от А до Я / О. И. Симонова [и др.]. — М., 2014. — Вып. 5.
3. Саванович, И. И. Целиакия у детей и подростков: пособие для врачей / И. И. Саванович. — Минск: ДокторДизайн, 2010. — С. 40.
4. WHO/HGN/ICF(M)A // Guidelines for the Diagnosis and Management of CF. — Geneva, 1996. — P. 59.
5. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов, С. В. Рачинский. — М., 1995. — 188 с.
6. Hodson, M. Cystic Fibrosis-Chapman. — L., 1995. — P. 439.

Поступила 30.06.2015

УДК 616.132.2-008.6-036.11:616.12/.24-036.882-08

**СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ
У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ***Д. В. Осипенко, А. Л. Боровик, О. В. Крук***Гомельский областной клинический кардиологический центр**

Представлен случай успешной сердечно-легочной реанимации длительностью более 90 минут с благоприятным неврологическим исходом у пациента с острым коронарным синдромом. На конкретном примере описаны новые протоколы проведения реанимационных мероприятий и ведения пациента после эффективного восстановления сердечной деятельности.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, острый коронарный синдром.

**A CASE OF PROLONGED CARDIOPULMONARY RESUSCITATION
IN A PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME***D. V. Osipenko, A. L. Borovik, O. V. Kruke***Gomel Regional Clinical Cardiologic Center**

The article presents a clinical case of successful cardiopulmonary resuscitation lasting for more than 90 minutes with a favorable neurological outcome in a patient with acute coronary syndrome. New resuscitation protocols and patient supervision methods after successive restoration of cardiac activity have been described on the particular example.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, acute coronary syndrome.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — это неожиданная смерть от сердечных причин, произошедшая в течение часа от появления симптомов у пациента с известным заболеванием сердца или без него [1]. ВСС остается весьма актуальной проблемой. Так, в Российской Федерации от внезапной сердечной смерти погибают 250 тыс., в Европе — 350 тыс., в США — 300 тыс. человек в год [2, 3].

Уровень выживаемости при развитии внезапной сердечной смерти существенно не изменялся в течение последних 30 лет с момента внедрения методик сердечно-легочной реанимации (СЛР) и составлял 6,7–8,4 % [4].

С 2005 г. мероприятия и принципы проведения СЛР значительно изменились [5]. Это привело к росту числа благоприятных исходов остановки сердца и увеличению выживаемости пациентов до 11–30 % [6, 7].

Цель

Описание клинического случая успешной сердечно-легочной реанимации длительностью более 90 минут.

Материал и методы исследования

Пациент В, мужчина 1955 г. рождения 12.04.2015 г. был доставлен в учреждение здравоохранения «Гомельский клинический кардиологический центр» в состоянии клинической смерти с диагнозом: «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» от 12.04.2015 г. Со слов сотрудников скорой медицинской помощи (СМП), пациент обратился за медицинской помощью с жалобами на сжимающие боли за грудиной, беспокоящие его в течение часа, на ЭКГ отмечались подъемы сегмента ST в отведениях V1–V6 (рисунок 1.). Во время транспортировки пациент внезапно потерял сознание, перестал реагировать на обращение, отсутствовала пульсация сонных артерий. Врачом СМП диагностирована остановка кровообращения, немедленно начата базовая сердечно-легочная реанимация (СЛР), заключающаяся в проведении непрямого массажа сердца и искусственной вентиляции легких. В ГОККЦ по телефону сообщено о поступлении пациента в состоянии клинической смерти.

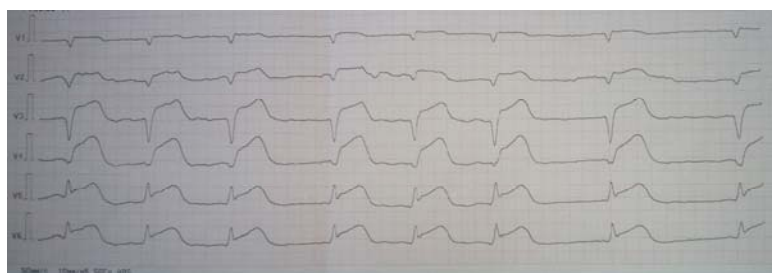


Рисунок 1 — Исходная электрокардиограмма пациента В. от 12.04.2015 г.

По прибытии в стационар машину СМП встречала бригада реаниматологов. При осмотре: пациент без сознания, пульсация сонных артерий не определяется; по монитору дефибриллятора диагностирована фибрилляция желудочков (ФЖ), нанесен разряд дефибриллятора — 150 Дж (использовался бифазный дефибриллятор), продолжены непрямой массаж сердца и ИВЛ 100 % O₂ в соотношении 30:2. Через 2 минуты проведена оценка эффективности дефибрилляции: сохранялась ФЖ. Нанесен разряд в 200 Дж, продолжена СЛР, одновременно выполнена установка внутривенного катетера. Через 2 минуты проведения СЛР сохранялась ФЖ, проведена электроимпульсная терапия (ЭИТ) разрядом 200 Дж, продолжена СЛР, выполнена интубация трахеи. Еще через 2 минуты оценен сердечный ритм: сохранялась ФЖ, внутривенно введено 300 мг амиодарона и 1,8 мг адреналина гидротартрата. После проведения в течение 2 минут СЛР и выполнения ЭИТ восстановления ритма добиться не удалось. Пациент был транспортирован в отделение реанимации на фоне проведения непрямого массажа сердца и ИВЛ.

После поступления в отделение реанимации и подключения пациента к аппарату ИВЛ непрямой массаж сердца проводился непрерывно с частотой сжатия грудной клетки 100 раз в минут и глубиной вдавливания грудины 5 сантиметров двумя врачами-анестезиологами-реаниматологами, сменявшими друг друга каждые 5 минут. В качестве контроля эффективности непрямого массажа сердца использовали количественную оценку выдыхаемого CO₂ (не ниже 20 мм рт. ст.). Учитывая рецидивирующую ФЖ, каждые 2 минуты выполняли электроимпульсную терапию, каждые 5 минут вводили внутривенно 150 мг амиодарона и 1,8 мг адреналина гидротартрата, однократно вводили магния сульфат 2 г. Через 35 минут после поступления в отделение реанимации у пациента была зафиксирована асистолия, реанимационные мероприятия продолжались. Для восстановления коронарного кровотока, на фоне проведения реанимационных мероприятий, была выполнена тромболитическая терапия раствором стрептокиназы в дозе 1 500 000 МЕ. Еще через 30 минут проведения сердечно-легочной реанимации зафиксирован рецидив фибрилляции желудочков, после проведения ЭИТ — зарегистрировано резкое повышение уровня выдыхаемого CO₂ до 45 мм рт. ст., на ЭКГ-мониторе появился сердечный ритм с частотой 45 в мин, ощущался пульс над сонными артериями, АД — 70/35 мм рт. ст., SpO₂ — 93 % на фоне проведения ИВЛ 100 % кислородом. Общая длительность СЛР у пациента (включая догоспитальный этап) составила более 90 минут.

Учитывая сохраняющуюся брадикардию менее 40 ударов в минуту, обусловленную ат-

риовентрикулярной блокадой 3 степени, через *v. subclavia dextra* установлен эндокардиальный биполярный баллонный электрод, навязан ритм временного кардиостимулятора с ЧСС 80 в минуту. Артериальное давление — 88/50 мм рт. ст. поддерживалось с помощью внутривенного введения растворов адреналина (0,4 мкг/кг/мин) и норадреналина (0,3 мкг/кг/мин).

Пациент был транспортирован в операционную для проведения экстренного рентгенэндоваскулярного вмешательства. Коронарография выявила окклюзию передней межжелудочковой ветви в проксимальном сегменте без дистального контрастирования — TIMI 0 (по шкале Trombolysis In Myocardial Infarction) и 60 % стеноз огибающей ветви в бассейне левой коронарной артерии (рисунок 2). Также обнаружен стеноз 75 % в проксимальном сегменте и 80 % — в среднем сегменте правой коронарной артерии. Стеноз до 80 % в проксимальном сегменте задней межжелудочковой ветви. Выполнена экстренная реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование окклюзии передней межжелудочковой ветви, получен оптимальный кровоток TIMI 3 (рисунок 3). Учитывая сохранение явлений кардиогенного шока, через правую бедренную артерию установлена система внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) под рентгенологическим контролем. Начата процедура контрпульсации в автоматическом режиме с синхронизацией по ЭКГ в соотношении 1:1. После проведения вышеперечисленных манипуляций отмечена стабилизация гемодинамики (АД — 100/60 мм рт. ст.) и уменьшены дозы вводимых иннотропных препаратов (адреналин — 0,08 мкг/кг/мин, норадреналин — 0,07 мкг/кг/мин). Через час после проведения рентгенэндоваскулярного вмешательства по данным ЭКГ наблюдалось снижение сегмента ST более чем на 50 % от исходного, отмечен рост MB фракции креатинфосфокиназы с 49,0 до 209 Ед/л, по данным УЗИ сердца фракция выброса составила 58 %, выявлены нарушения сократимости миокарда — гипокинез среднего передне-перегородочного и верхушечного сегмента (рисунок 4).

В первые сутки пациенту для уменьшения повреждения головного мозга проводили седацию, умеренную гипотермию (до 34,5 °С), среднее артериальное давление поддерживалось на уровне более 65 мм рт. ст. Для проведения антитромбоцитарной терапии использовали клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту (введение через назогастральный зонд), для антикоагулянтной терапии применяли внутривенное титрование нефракционированного гепарина. В первые сутки у пациента отмечен эпизод генерализованных судорог, купированный диазепамом.

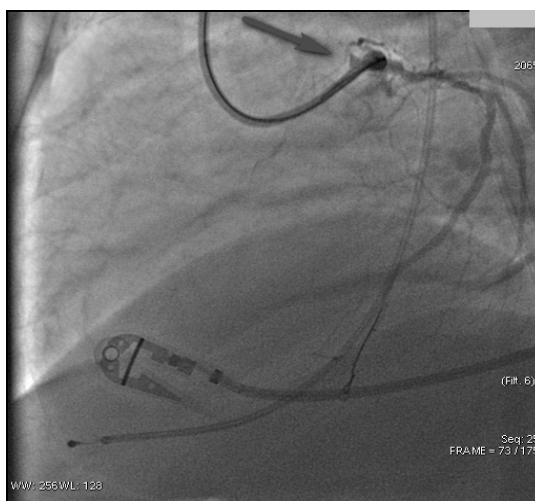


Рисунок 2 — Левая боковая проекция левой коронарной артерии, имеется окклюзия передней межжелудочковой ветви в проксимальном сегменте без дистального контрастирования (указана стрелкой)

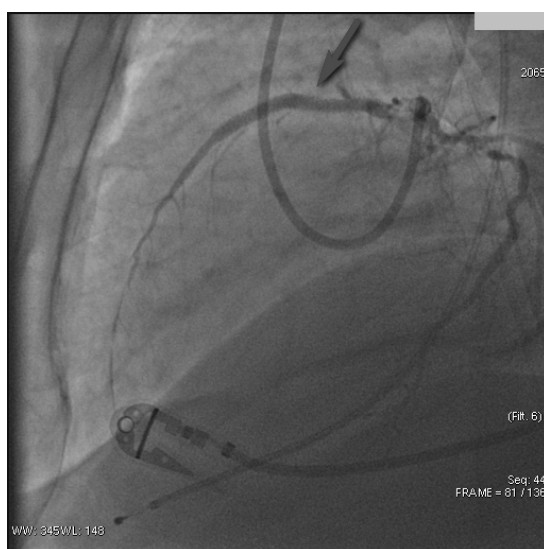


Рисунок 3 — Левая боковая проекция левой коронарной артерии после проведения баллонной ангиопластики и стентирования передней межжелудочковой ветви (указана стрелкой)

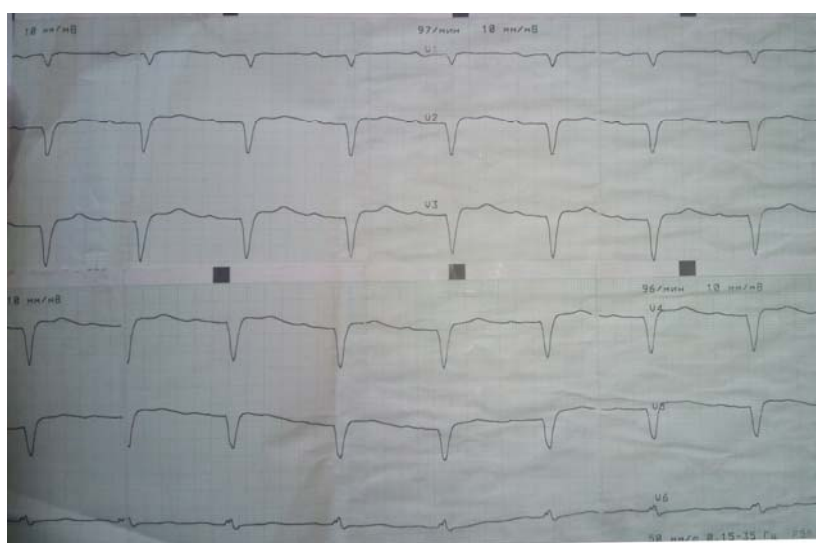


Рисунок 4 — Электрокардиограмма пациента В. через час после проведения реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии

Уровень сознания в первые трое суток составил 8–9 баллов по шкале ком Глазго (на фоне седации).

На 4-е сутки пациент пришел в сознание (13 баллов по шкале ком Глазго), при неврологическом осмотре очаговой симптоматики не выявлено. Однако явления респираторного дистресс-синдрома (индекс PaO_2/FiO_2 120) потребовали продолжения искусственной вентиляции легких.

Через 8 суток отключена и удалена система ВАБК. Учитывая повышение уровня мочевины до 32,5 ммоль/л и креатинина до 354 мкмоль/л, наличие явлений олигурии (0,2 мл/кг/час в течение 12 часов), пациенту начато проведение непрерывного продленного вено-венозного гемодиализа. Почечно-заместительная терапия продолжалась в течение 3-х суток.

На 10-е сутки отмечено снижение индекса PaO_2/FiO_2 до 100, ухудшение рентгенологической картины, рост уровня прокальцитонина до 3,4 мг/мл, пациенту выполнена трахеостомия. После выделения из мокроты *Acinetobacter baumannii*, чувствительного только к колистину, проведена смена антибактериального препарата на колистин 4 000 000 ЕД в сутки.

На 20-е сутки пациент отключен от аппарата ИВЛ, на 21-е — удалена трахеостомическая трубка.

Дальнейшее лечение было продолжено в кардиологическом отделении. Спустя 40 суток от момента поступления в учреждение здравоохранения «Гомельский клинический кардиологический центр» пациент был выписан домой в стабильном состоянии без неврологического дефицита.

Пациент повторно осмотрен через месяц после выписки из стационара, состояние осталось стабильным, он смог вернуться к повседневной деятельности.

Результаты и обсуждение

Особенностью представленного случая является чрезвычайно большая длительность проведения реанимационных мероприятий (90 минут), в ходе которых удалось избежать необратимых повреждений головного мозга.

В 80 % случаев этиологическим фактором внезапной остановки кровообращения является ишемическая болезнь сердца, при этом приблизительно у половины пациентов ВСС или инфаркт миокарда могут быть ее первым клиническим проявлением [1]. Основным механизмом прекращения кровообращения — ФЖ [8].

Как правило, длительность реанимационных мероприятий более 30 минут связана с низкой вероятностью выживаемости пациента или неблагоприятным неврологическим исходом [9]. В доступных нам литературных источниках описано не более 5-ти случаев успешной СЛР длительностью более одного часа без повреждения функций центральной нервной системы [10].

В последние годы рост числа успешных реанимаций связан с внедрением новых протоколов и методик по проведению реанимационных мероприятий, разработанных Американской Ассоциацией Сердца и Европейским советом по реанимации [5].

Ключевыми моментами в данных рекомендациях являются: скорейшее распознавание остановки сердца и вызов бригады СМП; своевременная СЛР с упором на компрессионные сжатия; своевременная дефибрилляция; эффективная и комплексная интенсивная терапия после остановки сердца.

Изменена последовательность основных мероприятий по поддержанию жизнедеятельности при проведении СЛР с А-В-С (освобождение дыхательных путей, искусственное дыхание, компрессионные сжатия) на последовательность С-А-В (компрессионные сжатия, освобождение дыхательных путей, искусственное дыхание). Рекомендована частота компрессии не менее 100 раз в минуту, соотношение сжатия грудной клетки к ИВЛ — 30:2, как можно более раннее нанесения однократного разряда дефибриллятора. Также отмечена необходимость в обеспечении эффективной интенсивной терапии и лечении основного заболевания, вызвавшего остановку кровообращения. Данный подход применяется у всех групп пациентов (за исключением новорожденных) и позволяет значительно улучшить результаты проведения реанимации.

Использование тромболитической терапии при проведении реанимационных мероприятий, обусловленных тромбоэмболией легочной артерии или инфарктом миокарда, описаны в научных публикациях и могут быть полезны [11].

В Республике Беларусь схожие рекомендации по проведению базовой и расширенной СЛР законодательно закреплены в постановлении Министерства здравоохранения № 117 от 30.12.2014 г., это позволяет отечественным врачам с успехом использовать их в повседневной клинической практике.

Заключение

В представленном случае проведение комплексной СЛР с упором на непрямой массаж сердца обеспечило достаточный уровень мозгового и коронарного кровообращения в течение 90 минут. Это позволило применить специфические методы лечения острого коронарного синдрома, как непосредственной причины остановки кровообращения, и добиться выздоровления пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кардиология: национальное руководство / Ю. Н. Беленкова [и др.]; под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 848 с.
2. Сердечно-легочная и церебральная реанимация / В. В. Мороз [и др.]; под ред. В. В. Мороз. — М.: НИИ ОП РАМН, 2011. — 8 с.
3. Cardiopulmonary resuscitation alone vs. cardiopulmonary resuscitation plus automated external defibrillator use by non-

healthcare professionals: A meta-analysis on 1583 cases of out-of-hospital cardiac arrest / S. Tomasso [et al.] // Resuscitation. — 2008. — Vol. 76, № 2. — P. 226–232.

4. Predictors of Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Sasson [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. — 2010. — № 3. — P. 63–81.

5. Обзор рекомендаций АНА по СЛР и неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях от 2010 года / сайт The American Heart Association [Электронный ресурс]. — 2015 — Режим доступа: http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@ecc/documents/downloadable/ucm_317344.pdf. — Дата доступа: 26.08.2015.

6. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States / P. S. Chan [et al.] // Circulation. — 2014. — № 21. — P. 1876–1882.

7. Clinical Outcomes in Cardiac Arrest Patients Following Prehospital Treatment with Therapeutic Hypothermia / E. Cortez [et al.] // Prehosp Disaster Med. — 2015. — № 16. — P. 1–5.

8. История электрической дефибрилляции с древнейших времен и до наших дней / А. Ю. Ладеев [и др.] // Новости хирургии. — 2014. — Т. 22, № 2. — С. 513–525.

9. Relationship between duration of prehospital resuscitation and favorable prognosis in ventricular fibrillation / T. Arima [et al.] // Am J Emerg Med. — 2015. — Vol. 33, № 5. — P. 677–681.

10. A Case of Survival after Cardiac Arrest and 3½ Hours of Resuscitation / D. M. Nusbaum [et al.] // Tex Heart Inst J. — 2014. — Vol. 41, № 2. — P. 222–226.

11. Thrombolysis and other drugs during cardiopulmonary resuscitation / F. Spöhr [et al.] // Curr Opin Crit Care. — 2008. — Vol. 14, № 3. — P. 292–298.

Поступила 15.09.2015

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 621.59

МЕТОДИКА ГАЗОДИНАМИЧЕСКОГО РАСЧЕТА АЗОТНОГО КРИОХИРУРГИЧЕСКОГО АППАРАТА

Хасан Весам Анвар Али

Одесская национальная академия пищевых технологий
Учебно-научный институт холода, криотехнологий и экоэнергетики
им. В. С. Мартыновского, г. Одесса, Украина

Рассмотрена типичная схема азотного криохирurgical аппарата и выделены основные узлы расчета: контейнер с азотом, капилляры, подводящие жидкий азот и отводящие пары азота, криозонд и рабочий наконечник. Приведены методы расчета гидравлических потерь по длине капилляров, в местных сопротивлениях и идущих на преодоление высоты уровня жидкого азота в контейнере и в криозонде. Определено максимальное и минимальное давление азота в контейнере.

Ключевые слова: криохирurgical, азот, капилляры, контейнер, криозонд, потери давления.

THE METHOD OF GAS-DYNAMIC CALCULATION OF NITROGEN CRYOSURGICAL APPARATUS

Vesam Anwar Ali Hasan

Odessa National Academy of Food Technologies
Institute of Refrigeration, Cryotechnology and Ecoenergetics
named after V. S. Martynovsky, Odessa, Ukraine

The article considers the typical scheme of a nitrogen cryosurgical apparatus and describes the apparatus units such as the container with liquid nitrogen, capillaries to supply liquid and discard vapor phase of nitrogen, cryoprobe and operational tips. Methodologies for calculating hydraulic losses along the capillaries, local hydrodynamic resistances and level differences of the liquid phase of nitrogen in the container and cryoprobe have been reported. The maximum and minimum values of nitrogen pressure in the container have been calculated.

Key words: cryosurgery, nitrogen, capillary container, cryoprobe, pressure losses.

Введение

В настоящее время разработано и применяются на практике большое количество криохирurgical аппаратов различных типов. Многие из них работают по открытому циклу на разнообразных холодильных агентах, таких как жидкий азот, углекислота, фреоны и дают возможность проводить операции

с использованием различных температурных уровней (250К – 190К). Имеются также автономные аппараты с герметичным контуром, базирующиеся на компрессорах, обеспечивающих низкие температуры при помощи смесей холодильных агентов.

Большинство аппаратов разработаны на основе на экспериментальных данных и имеют слабую

теоретическую базу. В частности, отсутствует газодинамический анализ аппаратов, работающих по открытому циклу, что не дает возможность оценить массу аппаратов и их компактность.

В статье приводятся результаты газодинамического анализа наиболее широко используемых азотных криохирургических аппаратов и дается оценка требуемого избыточного давления, обеспечивающего необходимую циркуляцию азота и холодопроизводительность аппарата.

Газодинамический анализ аппарата

На рисунке 1 показана известная схема азотного криохирургического аппарата [1]. Он состоит из теплоизолированного цилиндрического внутреннего контейнера (2), в котором хранится жидкий азот, кризонда (3), облегчающего доступ к обрабатываемому органу, и съемного полого рабочего наконечника (4), с помощью которого проводится криооперация. Остальные элементы аппарата указаны на рисунке.

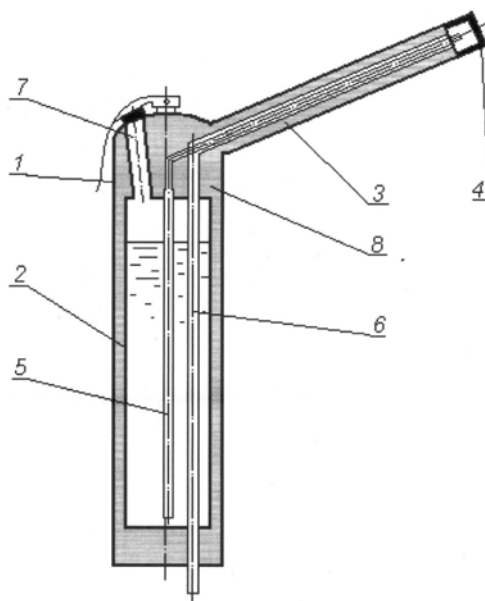


Рисунок 1 — Схема криохирургического аппликатора, работающего на жидком азоте: 1 — внешний корпус аппарата; 2 — контейнер жидкого азота; 3 — кризонда; 4 — рабочий наконечник; 5 — жидкостной капилляр; 6 — пароводводящая трубка; 7 — заправочная горловина; 8 — теплоизоляция

Жидкий азот поступает из контейнера по микрокапилляру через кризонду к рабочему наконечнику, в котором он кипит и охлаждает объект. Микрокапилляр состоит из двух частей. Та из них, которая проходит через кризонду, имеет меньший диаметр, что связано с необходимостью улучшить условия создания кольцевого канала для обратного потока пара. Образующиеся пары отводятся в окружающую среду.

Газодинамический расчет аппарата сводится к определению избыточного подъема давления азота во внутреннем контейнере криохирургического аппарата, необходимого для проталкивания жидкого азота из контейнера по капилляру в рабочий наконечник. Кроме гидравлических сопротивлений следует учитывать также и сопротивление, необходимое на преодоление высоты жидкого азота во внутреннем контейнере и кризонде.

Будем считать, что в капиллярах аппарата имеет место равномерное и одномерное движение азота. Капилляры могут быть отнесены к категории коротких и потери напора движущихся в них потоков сопоставимы с местными сопротивлениями. Не будем учитывать сжимаемость жидкого азота и пренебрегаем вязкими силами в

жидкости, то есть будем рассматривать жидкий азот как идеальную жидкость. При расчете примем также ряд следующих допущений:

- по прямому капилляру движется только жидкость, а не парожидкостная смесь;

- в рабочем наконечнике жидкий азот полностью испаряется и, таким образом, в обратном потоке находится только пар азота.

При движении прямого и обратного потоков имеются следующие гидравлические потери [2]:

- потери давления жидкости и пара по длине капилляров;

- местные потери из-за внезапного сужения или расширения жидкостного и парового потоков при их переходе в трубки иного диаметра;

- потери, связанные с поворотом капилляров;

- кроме гидравлических сопротивлений следует учитывать также и сопротивление, необходимое на преодоление высоты жидкости в контейнере и кризонде.

Таким образом, гидравлические потери в азотном криохирургическом аппарате — ΔP_{Σ} составляют:

$$\Delta P_{\Sigma} = \Delta P_{\text{дл}}^{\text{ж}} + \Delta P_{\text{дл}}^{\text{п}} + \Delta P_{\text{м}} + \Delta P_{\text{h}} \quad (1)$$

где: $\Delta P_{\text{дл}}^{\text{ж}}$ и $\Delta P_{\text{дл}}^{\text{п}}$ — гидравлические потери по длине жидкостного и парового каналов;

$\Delta P_{\text{м}}$ — местные потери в каналах жидкости и пара;

ΔP_{h} — потери, связанные с преодолением высоты жидкости.

Определим составляющие в уравнении (1).

Потери давления по длине капилляров найдем по формуле Дарси — Вейсбаха:

$$\Delta P = \lambda \frac{l}{d} \cdot \frac{\rho \cdot V_{\text{ср}}^2}{2}, \quad (2)$$

где: λ — коэффициент трения или коэффициент Дарси (зависит от числа Рейнольдса и относительной шероховатости поверхности капилляра — Δ/d); для нержавеющей стали, обычно применяемой в криохирургических аппаратах, величина абсолютной шероховатости Δ равна, приблизительно, 0,001мм;

l и d — длина и внутренний диаметр капилляра;

ρ — плотность жидкости или пара;

$V_{\text{ср}}$ — средняя скорость потоков жидкости или пара.

Найдем скорости прямого $V_{\text{пр}}$ и обратного $V_{\text{об}}$ потоков в каждом капилляре:

$$\begin{aligned} V_{\text{пр1}} &= \frac{M}{\rho_{\text{ж}} \cdot f_{\text{пр1}}}; & V_{\text{пр2}} &= \frac{M}{\rho_{\text{ж}} \cdot f_{\text{пр2}}}; \\ V_{\text{об1}} &= \frac{M}{\rho_{\text{п}} \cdot f_{\text{об1}}}; & V_{\text{об2}} &= \frac{M}{\rho_{\text{п}} \cdot f_{\text{об2}}} \end{aligned} \quad (3)$$

где: M — массовый расход азота;

$\rho_{\text{ж}}$ и $\rho_{\text{п}}$ — плотности жидкости и пара;

$f_{\text{пр}}$ и $f_{\text{об}}$ — площади поперечных сечений каждой части — 1 и 2 прямого и обратного капилляров.

Определим λ для капилляров прямого и обратного потоков. Для этого вначале найдем критерий Рейнольдса для каждого участка капилляров. Общая формула для критерия Рейнольдса такова:

$$\text{Re} = \frac{V \cdot l_k}{\nu} \quad (4)$$

где: ν — кинематическая вязкость потоков;

l_k — характерный размер.

Скорость жидкости по прямому капилляру мала и расчеты показывают, что для жидкости поток течения ламинарный. В этом случае капилляр можно считать гладким, его гидравлика не зависит от шероховатости и коэффициент трения можно рассчитать по формуле Пуазейля:

$$\lambda = \frac{64}{\text{Re}} \quad (5)$$

Обратный поток идет по кольцевому сечению в криозонде и по капилляру во внутреннем контейнере. Для кольцевого сечения площадь сечения и характерный размер l_k равны:

$$f_{\text{к}} = \frac{\pi}{4} (d_2^2 - d_1^2) \quad (6)$$

$$l_{\text{к}} = \frac{4f_{\text{к}}}{\Pi} \quad (7)$$

где: Π — смоченный периметр проходного сечения;

d_1 и d_2 — диаметр жидкостного капилляра и внутренний диаметр парового кольцевого канала в криозонде.

Поток пара в кольцевом сечении и в контейнере турбулентный, и коэффициент определим по формуле Блазиуса [3]:

$$\lambda_n = \frac{0,316}{\text{Re}^{0,25}} \quad (8)$$

Таким образом, в соответствии с рисунком 1, потери давления по жидкостному и паровому капиллярам равны:

$$\begin{aligned} \Delta P &= \lambda_{\text{жс1}} \frac{l_{\text{жс1}} \rho_{\text{жс}} \cdot V_{\text{пр1}}^2}{2} + \lambda_{\text{жс2}} \frac{l_{\text{жс2}} \rho_{\text{жс}} \cdot V_{\text{пр2}}^2}{2} + \\ &+ \lambda_{\text{п}} \frac{l_{\text{п1}} \rho_{\text{п}} \cdot V_{\text{об1}}^2}{2} + \lambda_{\text{п}} \frac{l_{\text{п2}} \rho_{\text{п}} \cdot V_{\text{об2}}^2}{2} \end{aligned} \quad (9)$$

В формуле (9) обозначены:

$l_{\text{жс1}}$, $l_{\text{жс2}}$, и $l_{\text{п1}}$, $l_{\text{п2}}$ — длины участков жидкостного и парового капилляров в контейнере и в криозонде;

d — диаметр парового канала в контейнере.

Расчет местных потерь находим по формуле Вейсбаха:

$$\Delta P_{\text{м}} = \xi \frac{\rho \cdot v^2}{2}, \quad (10)$$

где: ξ — коэффициент местного сопротивления, зависящий от режима потока и вида местного сопротивления:

$$\xi = \xi_1 + \xi_2 + \xi_3 \quad (11)$$

где: ξ_1 — местное сопротивление от сужения потока;

ξ_2 — местное сопротивление от расширения потока;

ξ_3 — потери от поворота канала.

Суммируя все вышеприведенные значения, определим потери по длине жидкостного и парового капилляров, а также местные потери — ΔP_{Σ} .

Определим давление в жидкостном капилляре, необходимое для преодоления высоты столба жидкости в контейнере. Заметим, что при эксплуатации аппарата его работа протекает в двух крайних режимах (рисунок 2): режим с минимальным давлением в контейнере P_{min} (жидкий азот полностью заполняет контейнер) и режим с максимальным давлением P_{max} (азот находится на дне контейнера:

$$P_{\text{min}} = \rho \cdot g \cdot h_{\text{min}} + \Delta P_{\Sigma}; \quad (12)$$

$$P_{\text{max}} = \rho \cdot g \cdot h_{\text{max}} + \Delta P_{\Sigma}; \quad (13)$$

Таким образом, для подачи жидкого азота к рабочему наконечнику необходимо поднять дав-

ление в контейнере и преодолеть все рассмотренные выше гидравлические сопротивления.

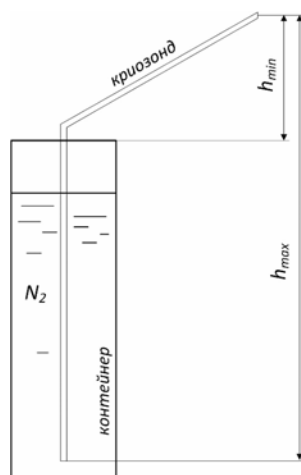


Рисунок 2 — Расчетная схема определения подъема жидкости

Приведем пример газодинамического расчета азотного криохирургического аппарата, изображенного на рисунке 1, для постоянного массового расхода азота $M = 0,2$ г/с. При длительности криооперации 3–5 минут этот расход соответствует полезной холодопроизводительности аппарата, равной 25–30 Вт, что достаточно для проведения многих видов операций (оториноларингология, дерматология, офтальмология и др.).

Необходимые для расчета размеры аппарата следующие:

- высота контейнера — 270 мм;
- длина криозонды — 210 мм;
- длина парового капилляра, проходящего по контейнеру — 270 мм;
- внутренний и внешний диаметры жидкостного капилляра в контейнере и в криозонде — 1,5 и 2 мм;
- внутренний диаметр кольцевого парового капилляра в криозонде 4 мм и в контейнере — 3 мм;
- характерный размер парового кольцевого зазора в криозонде — 2,03 мм.
- длина капилляра в криозонде — 210 мм, длина капилляра в контейнере — 270 мм, общая длина жидкостного капилляра — 480 мм.

$$h_{max} = 380 \text{ мм}; \quad h_{min} = 110 \text{ мм}.$$

Теплофизические свойства рабочего тела:

- плотность жидкого азота — 809 кг/м^3 ;
- плотность пара азота — $4,6 \text{ кг/м}^3$;
- кинематическая вязкость жидкого и пара азота — $2,0 \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ и $12,84 \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$.

Проведенные расчеты дали такие результаты:

- скорость движения жидкого азота в капилляре, проходящем в контейнере и в криозонде, — 0,14 м/с;
- скорости движения пара в кольцевом зазоре — 4,56 м/с и по трубке, проходящей по контейнеру — 6,09 м/с.

Коэффициенты Рейнольдса — Re и коэффициенты трения:

— в капилляре жидкого азота — $Re = 1050$; $\lambda = 0,06$;

— в паровом кольцевом канале криозонды — $Re = 7209$; $\lambda = 0,0343$ и в паровой трубке, проходящей в контейнере — $Re = 14200$; $\lambda = 0,0289$.

Коэффициенты местных сопротивлений [3]:

— при внезапном сужении $\xi_1 = 0,5$ (в криозонде имеется одно сужение в прямом потоке, два — в обратном);

— при внезапном расширении $\xi_2 = 1,0$ (в криозонде имеются два расширения в обратном потоке и одно — в прямом);

— при плавном повороте потоков $\xi_3 = 0,14$ (в криозонде имеются два поворота).

При расчете считаем, что прямой поток жидкого азота движется по единому каналу, проходящему в контейнере и в криозонде, а обратный поток пара проходит по разным каналам в криозонде и в контейнере.

Результаты расчетов:

— потери давления в жидкостном канале — $\Delta P_{ж} = 153 \text{ Па}$;

— потери давления в двух обратных каналах пара — $\Delta P_{п} = 172 + 221 = 393 \text{ Па}$;

— общие потери давления от трения — $\Delta P_{тр} = 546 \text{ Па}$;

местные сопротивления в прямом потоке —

$$\Delta P_{м}^{пр} = 13 \text{ Па};$$

местные сопротивления в обратном потоке —

$$\Delta P_{м}^{об} = 270 \text{ Па},$$

общие местные сопротивления $\Delta P_{м} = 283 \text{ Па}$.

Таким образом, общие потери давления от трения равны $\Delta P_{\Sigma} = 829 \text{ Па}$

Потери, связанные с преодолением высоты жидкости (рисунок 2 и уравнения 12 и 13):

$$P_{\max} = 3015 \text{ Па};$$

$$P_{\min} = 872 \text{ Па}.$$

С учетом потерь на преодоление высоты жидкости в аппарате общие потери составят: максимальные потери давления в аппарате — $\Delta P_{\Sigma \max} = 3844 \text{ Па}$, а минимальные — $\Delta P_{\Sigma \min} = 1700 \text{ Па}$.

Чтобы преодолеть эти потери следует в контейнере подогреть жидкий азот на 3–4 град. по сравнению с температурой насыщенных паров при давлении окружающей среды. Если давление в контейнере поднимется выше необходимого, то хирург путем открытия запорочной горловины может его сбросить.

Выводы

1. В настоящее время разработано большое количество типов криохирургических аппаратов. Наибольшее распространение получили аппараты, работающие на жидком азоте. Они ис-

пользуются в гинекологии и в других областях медицины. Однако расчеты таких аппаратов еще далеки от совершенства.

2. Проведенный газодинамический анализ показывает, что азотные криохирургические аппараты работают при сравнительно небольших избыточных давлениях азота.

3. Небольшие давления рабочего агента (азота) позволяют изготавливать азотные аппараты из тонкостенных элементов, делают их легкими, компактными и удобными в эксплуатации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наер, В. А. Криохирургические аппараты — аккумуляторы холода / В. А. Наер, А. В. Рожнецев, Хасан Весама Анвар Али // Холодильная техника и технология. — 2014. — № 6.
2. Штеренлихт, Д. В. Гидравлика / Д. В. Штеренлихт: кн. 1. — М.: Энергоатомиздат, 1981.
3. Дейч, М. Е. Гидрогазодинамика / М. Е. Дейч, А. Е. Зарянкин. — М.: Энергоатомиздат, 1984.

Поступила 26.05.2015

УДК 616-073.75

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Н. М. Ермолицкий

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: систематизация и аналитический обзор научных публикаций по указанной теме с акцентированием внимания на практическое применение методов молекулярной визуализации в лучевой диагностике.

Материалы. Доступные литературные источники о молекулярной визуализации в лучевой диагностике.

Результаты. Определены возможности и преимущества современной молекулярной визуализации в практике лучевой диагностики.

Заключение. Применение методов молекулярной лучевой визуализации значительно повышает качество изображения и качество диагноза, открывает широкие перспективы диагностики во многих областях медицины при сохранении неинвазивности исследований.

Ключевые слова: молекулярная визуализация, молекулярные изображения в лучевой диагностике, молекулярный зонд.

MOLECULAR VISUALIZATION IN DIAGNOSTIC RADIOLOGY

N. M. Ermolitsky

Gomel State Medical University

Objective: systematization and analytical review of scientific publications dealing with the stated topic with accentuation of attention to practical application of the methods of molecular visualization in diagnostic radiology.

Material. The available literary sources covering molecular visualization in diagnostic radiology.

Results. Possibilities and advantages of modern molecular visualization in the practice of diagnostic radiology have been defined.

Conclusion. The application of methods of molecular diagnostic visualization considerably raises the quality of the image and the diagnosis, opens wide prospects of diagnostics in many areas of medicine in preservation of non-invasive researches.

Key words: molecular visualization, molecular images in diagnostic radiology, molecular probe.

Введение

Все чаще в научной литературе встречаются обозначения «молекулярные изображения», «молекулярное отображение» и «молекулярная визуализация». В то же время в доступной форме отсутствуют фундаментальные

руководства, разъясняющие границы, составляющие и терминологию нового направления.

Молекулярная визуализация (молекулярные методы отображения) — это быстро развивающаяся область диагностики, новая генерация технологий, целью которой является изуче-

ние *in vivo* молекулярных и клеточных функций (количественное определение концентрации биомолекул, взаимодействие внутриклеточных белков и ферментов, работа генома и функционирование рецепторов в норме и при заболеваниях, метаболизм лекарств и многое другое) [1–5].

Современные лучевые методы визуализации, такие как ультразвуковая диагностика, МРТ, КТ и скинтиграфия малочувствительны в выявлении ранних стадий опухоли и дают ограниченную информацию относительно стадии процесса, в связи с этим происходит постоянный поиск путей улучшения диагностики [1]. Применительно к лучевой диагностике молекулярная визуализация в настоящее время входит в некоторые разделы: эхографию, радионуклидную диагностику, КТ и МРТ.

Цель

Систематизация и аналитический обзор научных публикаций по данной теме с акцентированием внимания на практическое применение методов молекулярной визуализации в лучевой диагностике.

Материалы исследования

Доступные литературные источники о молекулярной визуализации в лучевой диагностике, современные русско- и англоязычные публикации, посвященные вопросам молекулярных методов изучения в радионуклидной диагностике, сонографии, магнитно-резонансной томографии, рентгеновской компьютерной томографии, а также гибридных (совместных) технологий КТ-МРТ диагностики.

Результаты и обсуждение

Общие принципы молекулярных изображений. Большинство методов получения молекулярных изображений осуществляется при помощи использования и введения в исследуемые ткани молекулярной пробы-датчика. Идея метода заключается в доставке к исследуемому органу молекулярного зонда, связывающегося с зоной интереса клетки. Устройство формирования изображения обнаруживает зонд (агент визуализации) и создает картину распределения в организме [2, 6]. Такая схема получения молекулярных изображений помогает четко различать, насколько хорошо функционируют органы и ткани. Когда заболевание прогрессирует, патологическая клеточная активность начинает влиять на структуру тканей тела и в результате анатомические изменения могут определяться при диагностике (например, с потерей клеток головного мозга общий объем мозга может уменьшиться или патологические участки могут отличаться структурой и функцией; некроз или фиброз миокарда приводит к изменению анатомических и функциональных показателей).

Молекулярная визуализация позволяет обнаружить клеточные изменения, которые про-

исходят в начале течения заболевания, часто задолго до того, когда структурные изменения можно увидеть методами КТ и МРТ, то есть предоставляет информацию, которая недостижима другими технологиями получения изображений или требует большей инвазии. Методы получения молекулярных изображений предлагают уникальный взгляд на функции организма, который позволяет врачам персонализировать уход за пациентами. В качестве инструмента для оценки и управления процессом лечения пациентов молекулярные изображения помогают в клинике:

- определить степень и тяжесть заболевания, в том числе и распространенность процесса;
- выбрать наиболее эффективную терапию на основе уникальных биологических особенностей пациента и молекулярных свойств опухоли или другого заболевания;
- определить реакцию пациента на конкретные лекарственные препараты;
- точно оценить эффективность схемы лечения;
- адаптировать план лечения быстро и в соответствии с изменениями патологического процесса на клеточном уровне;
- оценить скорости прогрессирования заболевания или выздоровления [1, 3].

Технологии диагностической визуализации, используемые для методов построения молекулярных изображений. Молекулярная визуализация базируется на основных методах лучевой диагностики: радионуклидной (одnofотонно-эмиссионной и позитронно-эмиссионной томографии), КТ, вариантах МРТ и эхографии.

В радионуклидных исследованиях изображения создаются с использованием меченых радиоизотопами соединений, участвующих в биохимических процессах в клеточных системах органов, то есть отражают состояние клеточных систем на молекулярном уровне [7]. В одnofотонно-эмиссионной томографии (ОФЭКТ) используются радиоизотопы с γ -активностью и гамма-камера, детектор которой вращается вокруг пациента для обнаружения радиофармпрепарата в организме. Работая в комплексе с компьютерной техникой, методы ОФЭКТ создают послойные и трехмерные изображения области изучения. В позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) применяются радиоизотопы с $+\beta$ -активностью (позитронной активностью), устройство формирования изображения (ПЭТ-сканер) и радиофармпрепараты на основе специфических радионуклидов. Методы ПЭТ характеризуются высокой чувствительностью, формируют функциональные (томографические и трехмерные) изображения, которые отражают патофизиологические или патобиохимические изменения.

В КТ используется передовое рентгеновское оборудование для создания послойных

или трехмерных изображений, часто применяются контрастные вещества для повышения точности исследования. Разработки последних лет привели к созданию принципиально новых мультимодальных комплексов: аппаратов ПЭТ-КТ, способных интегрировать молекулярные детали ПЭТ- или ОФЭКТ-сцинтиграфии с невысокой разрешающей способностью в анатомический формат КТ-сканов высокого разрешения, что оказалось важным для молекулярной визуализации в условиях клиники [2, 5]. ПЭТ-КТ-комплекс производит чрезвычайно детализированные диагностические изображения (называемые гибридными, интегрированными или комбинированными изображениями). Комбинированные исследования ПЭТ-КТ способны обеспечить высокое разрешение как в анатомической информации, так и в функциональных показателях органов или тканей. Это достигается путем наложения с учетом точной локализации аномальной метаболической активности ПЭТ-скана на подробное анатомическое изображение КТ.

В магнитно-резонансной томографии (МРТ) используют магнитные поля, радиоволновую энергию и компьютерную технику для создания детальных изображений исследуемых отделов организма человека. При МРТ регистрируют изменения в возбуждении/релаксации протонов/ядер молекул различных метаболитов (холин, пируват, лактат, липиды, многоамины и другие) [1, 7]. Многие из параметров оценки атомов, используемых в методиках МРТ (диффузно взвешенных изображений на основе молекулярного движения воды и МР-спектроскопии), могут применяться и для исследования молекулярного состава тканей [7].

Комплексы ПЭТ-МРТ комбинируют достоинства отличного пространственного разрешения МРТ с высокой метаболической чувствительностью ПЭТ. Улучшенная диагностика и стадирование заболеваний может достигаться также посредством нового направления — объединения молекулярных изображений, полученных при КТ и МРТ [7].

В традиционном ультразвуковом исследовании применяются звуковые волны высокой частоты. Многие методы получения сонографических изображений основаны на использовании широкого ряда контрастных веществ с различными свойствами и тропностью [8]. Применение контрастного усиления при ультразвуковой диагностике в части случаев является вариантом молекулярной визуализации. Эта модификация комбинирует технологию УЗИ с применением контрастирования для оценки биологических процессов на молекулярном уровне. Молекулярные контрастные вещества для УЗИ — это нано- или микрочастицы (микросферы) с молекулярными маркерами на их поверхности.

После внутривенного введения контрастное вещество концентрируется в специфических тканях, усиливая ультразвуковой отраженный сигнал. Контрастные вещества для молекулярной сонографии могут включать антитела или пептиды, распознаваемые клеточными рецепторами, и могут отражать различные процессы в течении болезни. Молекулярные УЗИ с контрастным усилением — очень привлекательная стратегия молекулярных изображений, так как эта модификация комплексно сочетает преимущества обоих направлений. С целью повышения чувствительности в выявлении заболеваний используются несколько новых технологий в комбинации со стандартной УЗД, включая доплеровское исследование с контрастом и применение гармоник диагностического сигнала. Объединенная со специализированными методиками УЗД и новейшими аппаратными разработками, молекулярная ультразвуковая визуализация позволяет проводить количественную оценку различных клеточных процессов с высокой чувствительностью, открывает совершенно новые направления, включая раннюю диагностику болезней, таких как рак, атеросклероз, а также контроль механизмов действия лекарственных веществ на молекулярном уровне и другие [1, 9]. Кроме того, при использовании специальных микросфер для контрастирования с последующей активацией терапевтическими дозами ультразвуковой энергии в месте фиксации контраста можно осуществлять варианты лечения, например, лизис тромбов любой локализации (сразу после этапа визуализации тромба) [9].

Заключение

В диагностике *in vivo* у молекулярных методов получения изображений есть большой потенциал для широкого внедрения в медицину. Молекулярная визуализация может быть применена ко всем направлениям медицинского обслуживания: ранней диагностике/скринингу, постановке диагноза, пониманию основных причин заболевания, осуществлению/контролю терапии [1].

В то время как преимущественно анатомическая диагностическая информация играла главную роль в медицинской визуализации до сегодняшних дней, быстро развивающаяся область молекулярных визуализаций уже сейчас улучшает специфичность и количественную оценку параметров пациента для скрининга и раннего диагноза, для фокусированной и персонализированной терапии, а также для более раннего начала лечения. Есть надежда, что эти новые стратегии раннего диагноза и непосредственный контроль лечения улучшат качество терапии болезней с высокой летальностью (сердечно-сосудистых, злокачественных опухолей), обеспечат более конкретное лечение ряда заболеваний (например,

неврологических расстройств, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других).

Молекулярные технологии визуализации также играют существенную роль в развитии следующих направлений:

— создание новых и более эффективных лекарственных препаратов, уточнение их механизмов действия и оценка методов лечения с новыми препаратами;

— широкое внедрение персонализированной медицины, в которой лечение основано на уникальном генетическом профиле пациента [1].

Будущее молекулярной визуализации. В ближайшем времени ожидаются следующие изменения молекулярного отображения:

— более широкое использование интегрированных или гибридных методов, когда две или несколько технологий визуализации объединяются для получения одного изображения;

— внедрение новых молекулярных зондов для визуализации опухолей;

— развитие методов молекулярно-генетических изображений.

Практически все врачи любой специализации постоянно используют результаты лучевой диагностики. Средства визуализации развиваются стремительно, необходимо своевременно ориентироваться в возрастающем потоке диагностической информации и в прогрессивных методах исследования для проведения надлежащего современного лечения.

Выводы

Новое развивающееся направление — молекулярное отображение, использует также и базу лучевой диагностики, что позволяет формировать качественные изображения процессов, происходящих в организме на молекулярном и клеточном уровне.

Молекулярная визуализация дает возможность использовать уникальные параметры функций организма и персонализацию при ведении пациентов.

Внедрение в практику методов получения молекулярных изображений в сочетании с подходами лучевой диагностики дает большие преимущества, в частности, это — получение дополнительной ценной диагностической информации в естественных условиях, способность характеризовать измененные ткани без инвазии, высокие показатели пространственных и временных разрешений, а также перспективны для дальнейшего развития.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Molecular imaging: current status and emerging strategies / M. A. Pysz [et al.] // *Clinical radiology*. — 2010. — Vol. 65. — P. 500–516.
2. Molecular imaging: Principles and practice / R. Weissleder [et al.] // People's medical publishing house, 2010. — 1357 p.
3. Handbook of experimental pharmacology. Molecular imaging I / W. Semmler [et al.] // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. — Vol. 185. — 280 p.
4. Molecular imaging with reporter genes / S. Gambhir [et al.] // Cambridge university press, New York, 2010. — 321 p.
5. Сергиенко, В. Б. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда / В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес // *Кардиологический вестник*. — 2010. — № 2. — С. 76–82.
6. Современные технологии и протоколы молекулярной визуализации (molecular imaging) в практике эндохирургии / М. Е. Саутин [и др.] // *Русский медицинский журнал*. — 2013. — № 15. — С. 793.
7. An introduction to functional and molecular imaging with MRI / F. A. Gallagher [et al.] // *Clinical radiology*. — 2010. — Vol. 65. — P. 557–566.
8. Ермолицкий, Н. М. Эхография с контрастированием: теоретическое приложение, или практическая необходимость? / Н. М. Ермолицкий // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2014. — № 2 (40). — С. 31–35.
9. Molecular ultrasound imaging: current status and future directions / N. Deshpande [et al.] // *Clinical radiology*. — 2010. — Vol. 65. — P. 567–581.

Поступила 24.09.2015

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 21 пункт (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.