



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 1 (47) 2016  
(январь – март)

*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

- С. В. Тименова**  
Биомаркеры крови и спинномозговой жидкости в диагностике и прогнозировании исходов нетравматического внутримозгового кровоизлияния ..... 4
- Л. И. Друян, А. Л. Калинин, Н. Б. Кривелевич**  
Пропедевтические аспекты понимания атриовентрикулярной проводимости и ее электрокардиографического отображения ..... 7
- А. Л. Калинин**  
Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов ..... 13

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- О. А. Романива**  
Клинико-иммунологические предикторы эффективности глюкозаминилмурамилдипептида у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией ..... 18
- А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь, А. И. Курочкина**  
Морфологическая оценка реакций микроглии белого вещества головного мозга при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С ..... 22
- Е. Л. Красавцев, Е. И. Романова**  
Изменение структуры заболеваемости пациентов с хроническими формами гепатита в вирусной инфекции и оценка эффективности разных схем его лечения ..... 27
- И. В. Дударева, А. С. Ластовка, А. И. Кушников**  
Сопоставление макро- и сонографической структуры аденолимфомы. Ретроспективный анализ ..... 31

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА  
И БИОЛОГИЯ

- Ю. Н. Кутовый, Н. А. Мохорт**  
Исследование способности производных имидазо[1,2-а]азепина к прекодиционированию миокарда на модели изолированного сердца крысы ..... 35
- В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова,  
В. А. Игнатенко, А. К. Довнар**  
Сравнительная характеристика адсорбционных свойств энтеросорбентов ..... 41
- Е. В. Воропаев, А. А. Зятьков, О. В. Осипкина,  
О. Ю. Баранов, Н. В. Галиновская, В. Н. Доценко**  
Метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной и митохондриальной ДНК ..... 46
- С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров,  
А. И. Грицук, С. В. Зыблева**  
Роль мочевой кислоты в системе антиоксидантной защиты организма ..... 50

- В. А. Мельник, С. Н. Мельник**  
Половозрастная динамика антропометрических показателей и типов телосложения у городских школьников в период полового созревания ..... 55
- М. Н. Стародубцева, И. Е. Стародубцев,  
Д. Р. Петренёв, Н. И. Егоренков**  
Геометрические и физико-механические параметры фибробластов и раковых клеток человека линий А549 и НЕР-2с, оцененные с помощью атомно-силовой микроскопии ..... 60
- А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Д. Р. Петренев,  
Б. Б. Осипов, С. Л. Ачинович**  
Пострезекционная регенерация печени при ретросиндуцированном поражении ..... 66

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ  
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- М. П. Каплиева, А. А. Каплиев**  
Служба скорой медицинской помощи Гомельской области в 1944–1950-х гг. .... 42
- В. Н. Бортновский, А. М. Буздакина,  
К. Н. Буздакин**  
Гигиеническая оценка ингаляционного поступления радионуклидов в результате пожаров в Гомельской области ..... 75

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Н. В. Василевич, А. В. Коротаев**  
Сложные нарушения сердечного ритма в сочетании с многочисленной сопутствующей патологией в практике врача-терапевта: клиническое наблюдение ..... 78
- Ю. А. Лызикова, Т. Н. Захаренкова, С. Е. Мальцева,  
С. Н. Коваль, Т. Н. Лукьяненко**  
Опыт ведения беременности и родов у пациентки с тромбозом болей легочной артерии ..... 81
- В. В. Яскевич**  
Применение паравerteбральной блокады при выполнении паллиативной мастэктомии ..... 84
- Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков, В. Я. Латышева,  
Н. В. Галиновская, В. Я. Курман, А. В. Скачков**  
Случай центрального pontинного миелинолиза у молодой женщины на фоне острого панкреатита ..... 87
- И. Ф. Шалыга, А. В. Мишин, Т. В. Козловская,  
Л. А. Мартемьянова, С. Ю. Турченко, Н. Н. Шибалева**  
Идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена — Геллерстедта) ..... 90

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Ю. А. Лызикова, С. Е. Мальцева, В. Г. Семак**  
Опыт использования антигестагенных средств с целью родоподготовки ..... 95
- В. В. Коваленко**  
Использование метода компьютерной анимационной визуализации при гистологическом исследовании двенадцатиперстной кишки новорожденных ..... 99

## CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

*S. V. Timenova*

Biomarkers of the blood and cerebrospinal fluid in the diagnosis and prognosis of non-traumatic intracerebral hemorrhage..... 4

*L. I. Druyan, A. L. Kalinin, N. B. Krivelevich*

Propedeutics aspects of understanding of atrioventricular conduction and its electrocardiographic reflection..... 7

*A. L. Kalinin*

The morphological and pathophysiological features of the liver in elderly patients..... 13

## CLINICAL MEDICINE

*O. A. Romaniva*

The clinical and immunological predictors of efficacy of glucosaminylmuramildipeptidum treatment in patients with herpes virus infection ..... 18

*A. M. Maybogin, M. K. Nedzvedz, A. I. Kurochkina*

The morphologic evaluation of microglial reactions in white matter of the brain in patients with chronic HCV infection..... 22

*E. L. Krasavtsev, E. I. Romanova*

Changes of the incidence structure of patients with chronic viral forms of hepatitis B and assessment of efficacy of its different treatment schemes..... 27

*I. V. Dudareva, A. S. Lastovka, A. I. Kushnirov*

The comparison of the macro- and sonographic structure of adenolymphoma. Retrospective analysis ..... 31

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

*Yu. N. Kutovyi, M. A. Mokhort*

The study of the ability of imidazo [1,2-a]azepinium derivatives for myocardium preconditioning on the isolated rat heart..... 35

*V. A. Filippova, A. V. Lysenkova,*

*V. A. Ignatenko, A. K. Dovnar*  
The comparative description of the adsorption properties of enterosorbents ..... 41

*E. V. Voropayev, A. A. Ziatskov, O. V. Osipkina,*

*O. Y. Baranov, N. V. Galinovskaya, V. N. Dotsenko*  
The method of molecular and genetic diagnosis of the process of cell senescence based on quantitative analysis of nuclear and mitochondrial DNA genes ..... 46

*S. L. Zyblev, Z. A. Dundarov, A. I. Gritsuk, S. V. Zybleva*

The role of uric acid in the antioxidant defense system of organism ..... 50

*V. A. Melnik, S. N. Melnik*

The gender and age dynamics of anthropometric parameters and body types in city schoolchildren at puberty .... 55

*M. N. Starodubtseva, I. E. Starodubtsev,*

*D. R. Petrenyov, N. I. Yegorenkov*  
The geometrical and physical and mechanical parameters of human fibroblasts and A549 and HEP-2c cancer cells estimated with an atomic-force microscopy ..... 60

*A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, D. R. Petrenyov,*

*B. B. Osipov, S. L. Achinovich*  
Post-resection regeneration of the liver in case of retorsin-induced lesion ..... 66

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE,  
HYGIENE*M. P. Kapliyeva, A. A. Kapliyev*

The ambulance service of Gomel region over 1944–1950..... 72

*V. N. Bortnovsky, A. M. Buzdalkina, K. N. Buzdalkin*

The hygienic assessment of inhalation of radionuclides as a result of fires in Gomel region..... 75

## CLINICAL CASE

*N. V. Vasilevich, A. V. Korotayev*

Severe cardiac rhythm disorders combined with numerous co-morbidities in the practice of the therapist: clinical observation ..... 78

*Yu. A. Lyzikova, T. N. Zakharenkova, S. E. Maltseva,*

*S. N. Koval, T. N. Lukyanenko*  
The experience of managing pregnancy and labor in a patient with pulmonary thromboembolism..... 81

*V. V. Yaskevich*

The application of paravertebral blockade during palliative mastectomy..... 84

*N. N. Usova, L. A. Lemeshkov, V. Ya. Latysheva,*

*N. V. Galinovskaya, V. I. Kurman, A. V. Skachkov*  
A case of central pontine poliomyelitis in a young woman with acute pancreatitis ..... 87

*I. F. Shalyga, A. V. Mishin, T. V. Kozlovskaya,*

*L. A. Martemyanova, S. Y. Turchenko, N. N. Shibayeva*  
Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Gelen — Gelerstedt syndrome) ..... 90

## NEW TECHNOLOGIES

*Yu. A. Lyzikova, S. E. Maltseva, V. G. Semak*

The experience of the application of antigestagens for the preparation for delivery ..... 95

*V. V. Kovalenko*

The application of the computer animation visualization method in histological study of the duodenum of newborns ..... 99

---

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

---

УДК 616.831–005.1–07:612.12

**БИОМАРКЕРЫ КРОВИ И СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ  
В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО  
ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ***С. В. Тименова***Гродненский государственный медицинский университет**

В обзоре представлены основные наиболее перспективные биомаркеры внутримозгового кровоизлияния (ВМК) крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Описана их потенциальная роль в диагностике, лечении и прогнозировании нетравматического ВМК.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, биомаркеры, спинномозговая жидкость.

**BIOMARKERS OF THE BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID IN THE DIAGNOSIS  
AND PROGNOSIS OF NON-TRAUMATIC INTRACEREBRAL HEMORRHAGE***S. V. Timenova***Grodno State Medical University**

The article presents the most prospective biomarkers of intracerebral hemorrhage (ICH) of the blood and cerebrospinal fluid (CSF) and describes their potential role in the diagnosis, treatment, and prognosis of non-traumatic ICH.

Key words: intracerebral hemorrhage, biomarkers, cerebrospinal fluid.

Современные исследования показывают, что измерение уровня биомаркеров крови и СМЖ на разных этапах повреждения головного мозга при ВМК может помочь при острой диагностике и прогнозировании данного заболевания. Биомаркеры — это измеримые продукты, отражающие здоровые или патологические процессы в организме. В идеале измерение биомаркеров должно быть простым, быстрым, проводиться в легкодоступных для исследования тканях и предпочтительно недорогим [1]. Многочисленные биомаркеры крови связаны с различными патофизиологическими изменениями при ВМК и являются инструментом для диагностики, мониторинга, лечения, стратификации риска.

Выделяют несколько типов биомаркеров:

- 1) диагностические;
- 2) этиологические;
- 3) прогностические.

Диагностические биомаркеры позволяют достоверно провести различие между пациентами с ВМК, инфарктом мозга и инсультимирующими состояниями (эпилептические припадки, мигрень, синкопе, метаболические расстройства) [2]. Этиологические биомаркеры позволяют дифференцировать внутримозговые кровоизлияния вследствие различных причин: артериальной гипертензии, амилоидной ангиопатии, кровоизлияния вследствие длительного приема антикоагулянтов. Прогностические био-

маркеры являются потенциальными предикторами осложнений, смертности, неблагоприятных функциональных исходов при ВМК [3].

К основным биомаркерам диагностики ВМК крови относят глиальный фибриллярный кислый белок, S100B/RAGE, ApoC-III,  $\beta$ -амилоид.

Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) вырабатывается астроцитами и эндимальными клетками. Его концентрация значительно увеличивается в сыворотке крови пациентов в результате некротического разрушения клеток головного мозга. Небольшое количество этого белка обнаружено в контрольной группе здоровых людей. Повышение его концентрации в плазме крови отмечается у пациентов с инфарктом мозга, но наиболее высокая его концентрация обнаружена у лиц с ВМК в остром периоде [4].

S100B — относится к семейству димерных кальций-связывающих белков, RAGE — рецептор конечных продуктов глубокого гликозилирования является представителем супергенного семейства молекул иммуноглобулинов и играет главную роль в процессах развития и прогрессирования атеросклероза и сосудистого воспаления. Последнее крупное научное исследование показало возможности панели биомаркеров S100B/RAGE в диагностике геморрагического и ишемического инсультов. В образцах крови пациентов через 6 ч после начала

клинической симптоматики белок S100B был выше, тогда как уровень RAGE был ниже у пациентов с ВМК по сравнению с имеющими инфаркт мозга [5].

АроС-III — член семейства аполипопротеинов, вырабатываемых в печени. Он встречается в основном при очень низкой плотности липопротеина и связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В небольшом исследовании «случай-контроль» у пациентов с инфарктом мозга через 6 ч от начала симптоматики в плазме крови была обнаружена относительная избыточная экспрессия АроС-III по сравнению с пациентами с ВМК [6].

К основным диагностическим биомаркерам ВМК в СМЖ относят белок S100B, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина ( $\alpha$ -Inx), белки нейрофиламентов, нейронспецифическая энолаза (NSE),  $\beta$ - и  $\gamma$ -синуклеины ( $\beta$ ,  $\gamma$ -Syn).

Нейронспецифическая энолаза (NSE) — изоформа фермента энолазы, необходимого для осуществления гликолиза. В норме NSE присутствует в больших количествах центральной и периферической нервной системы. Ее концентрация повышается при повреждении нервной ткани. S100B и NSE — это наиболее широко исследованные нейромаркеры. Значительное повышение их концентрации в образцах СМЖ отмечается у пациентов с ВМК и субарахноидальным кровоизлиянием [7, 8, 9].

Основной белок миелина — это один из главных компонентов внутреннего слоя оболочки миелина. Концентрации основного белка миелина и GFAP показали значительные различия в образцах СМЖ пациентов с ВМК и инфарктом мозга. Значительное повышение их концентрации обнаружено у пациентов с ВМК [10].

Белки нейрофиламентов — промежуточные филаменты нервных клеток, состоят из трех белков, очень сходных между собой и отличающихся только длиной С-концевого домена. Повышение концентрации обнаружено у пациентов с ВМК [11].

$\beta$ - и  $\gamma$ -синуклеины относятся к семейству синуклеиновых белков.  $\beta$ -синуклеин экспрессируется в основном в головном мозге и локализуется в пресинаптических нервных окончаниях. Последние исследования показали их повышение в СМЖ у пациентов с ВМК [10].

К этиологическим биомаркерам относят  $\beta$ -амилоид. Это амилоидный белок, который откладывается в виде бляшек в артериях малого и среднего калибра головного мозга пациентов. Последние исследования показали, что у пациентов с ВМК, связанным с церебральной амилоидной ангиопатией, уровень амилоидного белка достоверно выше по сравнению с показателем в контрольной группе [12].

К основным прогностическим биомаркерам крови и СМЖ относят матричные металлопротеиназы (MMP-9), В-тип натрийуретического пептида (BNP), белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1), глутамат, растворимый Fas белок (S-Fas), белок S100B, нейронспецифическая энолаза (NSE), цитокины, уровень глюкозы в крови, LDL-холестерин.

Матричная металлопротеиназа 9 (ММП-9) представляет собой протеазу, индуцированную тромбином крови, что увеличивает проницаемость капилляров, нарушает ГЭБ и является нейротоксичным в результате разрушения эндотелия базальной мембраны и внеклеточного матрикса. С другой стороны, ММП-9 способствует с помощью стимуляции ангиогенеза реконструкции, миграции клеток и фагоцитозу. В небольшом когортном исследовании было установлено повышение MMP-9 после ВМК [13]. В случае глубокого кровоизлияния MMP-9 достоверно коррелирует с размером отека и неврологического ухудшения. Другими большими когортными исследованиями обнаружено, что высокий уровень MMP-9 коррелирует с ростом гематомы [14].

В-тип натрийуретического пептида (BNP) является гормоном, вырабатываемым в гладкомышечных клетках сердца при сокращении. Последние исследования показывают, что BNP играет роль в прогрессировании нейрональных повреждений, включая повреждения при ВМК. В небольшом когортном исследовании показано, что уровень BNP в крови пациентов коррелирует с оценкой ВМК и является независимым предиктором исходов при их выписке из стационара [15].

Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) принадлежит к семейству семикарбазид-чувствительных аминов оксидазы (SSAO), фермент участвует в процессе миграции клеток иммунной системы. Его можно обнаружить на клеточной поверхности или растворенным в сыворотке. Низкий уровень VAP-1 независимо предсказывает неврологическое ухудшение через 48 ч после начала ВМК [16].

Глутамат является важным нейромедиатором здоровой центральной нервной системы и становится патологическим, вырабатываемым в экзитоотоксическом количестве некротическими астроцитами при наступлении ВМК. Недавними исследованиями установлено, что он является независимым предиктором неблагоприятного неврологического исхода через 3 месяца после начала ВМК и положительно коррелирует с редуцированным размером полости [14].

Растворимый Fas (S-Fas) является вариантом молекулярного срачивания продуктов сигналов апоптоза Fas-рецептора/лиганда, принадлежит к семейству фактора некроза опухоли. Исследования показали, что S-Fas достоверно

ниже у пациентов с ВМК, чем у здоровых людей в течение 24 ч после начала симптомов. Кроме того, исходно низкий S-Fas оказался независимым прогностическим фактором роста отека вокруг опухоли [17].

В небольшом исследовании «случай-контроль» плазменный S100B был достоверно выше у пациентов с ВМК в течение 3 суток с момента развития клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой и являлся независимым прогностическим фактором 1-недельной летальности. Кроме того, еще одно когортное исследование показало, что S100B может быть независимым предиктором неврологического функционального исхода при выписке у пациентов с ВМК [18].

Повышение белка S100B и нейронспецифической эналазы (NSE) в образцах СМЖ коррелирует с неблагоприятным исходом у пациентов с ВМК [10].

Крупное когортное исследование показало существенную связь между уровнем глюкозы в крови при поступлении и 30-дневной смертностью. Даже после исключения пациентов с сахарным диабетом из исследования уровень глюкозы в крови у них оказался независимым фактором риска для 30-дневной смертности. Уровень глюкозы повторно измеряли в течение 30 дней и обнаружили увеличение долгосрочной смертности с каждым квартилем глюкозы. Эти результаты означают важность раннего измерения и необходимость мониторинга уровня глюкозы у пациентов с ВМК и у всех тяжелобольных пациентов [19].

К прогностическим биомаркерам относят также маркеры воспаления. Являясь частью воспалительного ответа, цитокины (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, и IL-11), белки острой фазы, иммунные клетки (периферические лейкоциты), ICAM (член семейства иммуноглобулинов) и высокомолекулярный белок группы В1 (HMGB) играют переменную роль в развитии ВМК, будучи вовлеченными в разрыв сосудов, дальнейшее кровоизлияние и некроз, а в последующем также содействующие восстановлению. Следовательно, многие из них коррелируют с тяжестью инсульта в острой фазе. Высокий уровень TNF $\alpha$ , IL-6, ICAM, HMGB-1 в плазме является независимым прогностическим фактором раннего роста гематомы у пациентов с ВМК и связан с повышенным риском смертности и плохого функционального исхода через 3 месяца [14, 20], IL-10 — специфичный и независимый предиктор неблагоприятного 30-дневного функционального исхода [21]. В большом когортном исследовании установлено, что повышение в крови С-реактивного белка (CRP) было независимо связано с повышением 30-дневной летальности после ВМК и даже улучшило на 8 % точность оценки по модели Хемфилла [22].

Недавнее когортное исследование продемонстрировало независимую корреляцию между низким уровнем липопротеидов низкой плотности в крови и ростом гематомы через 24 ч и между ранним неврологическим ухудшением и смертностью через 3 месяца. В более ранних исследованиях было показано, что низкий уровень LDL-холестерина и общего холестерина также прогнозируют высокий риск смертности после ВМК [23].

Несмотря на активный интерес исследователей и клиницистов к проблеме биомаркеров ВМК, вопрос об установлении их перечня, пригодного для применения в повседневной клинической практике, остается нерешенным. Так, в последних версиях рекомендаций Европейской организации по борьбе с инсультом [24] и Американской ассоциации по борьбе с инсультом [25] отсутствуют указания об использовании биомаркеров при ведении пациентов с ВМК. В ряде случаев это связано со сложностью выполнения соответствующего биохимического анализа вне исследовательского центра; в других случаях — с недостаточной чувствительностью и специфичностью предлагаемого метода. Поиск новых биомаркеров ВМК для внедрения в клиническую практику остается актуальной проблемой.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Henley, S. Biomarkers for neurodegenerative diseases / S. Henley, G. Bates, S. Tabrizi // *Curr. Opin. Neurol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 698–705.
2. Tuntiyatorn, L. Identification of stroke mimics among clinically diagnosed acute strokes // L. Tuntiyatorn, P. Saksornchai, S. Tunlayadechanont // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2013. — Vol. 96. — P. 1191–1198.
3. Bettermann, K. Biomarkers for stroke: in search of fingerprints / K. Bettermann // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 20. — P. 173–176.
4. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke / F. Dvorak [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27. — P. 173–176.
5. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway / J. Montaner [et al.] // *Proteomics.* — 2009. — Vol. 75. — P. 4785–4765.
6. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke / L. Allard [et al.] // *Proteomics.* — 2009. — Vol. 4. — P. 2242–2251.
7. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage / S. Moritz [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 22. — P. 21–23.
8. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern / A. Petzold [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 61(3). — P. 281–285.
9. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage / P. Delgado [et al.] // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37(11). — P. 2837–2839.
10. Identification of Novel Biomarkers of Brain Damage in Patients with Hemorrhagic Stroke by Integrating Bioinformatics and Mass Spectrometry-Based Proteomics / E. Martinez-Morillo [et al.] // *J. Proteome Res.* — 2014. — Vol. 14. — P. 969–981.
11. Axonal pathology in subarachnoid and intracerebral hemorrhage / A. Petzold [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2005. — Vol. 22(3). — P. 407–411.
12. Plasma beta-amyloid levels in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke / M. Hernandez-Guillamon [et al.] // *Neurodegener. Dis.* — 2012. — Vol. 10. — P. 320–323.

13. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage / S. Abilleira [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 99. — P. 65–70.
14. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage / Y. Silva [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 86–92.
15. Svirni, G. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury / G. Svirni, J. Soustiel, M. Zaaroor // *Acta Neurochir (Wein).* — 2006. — Vol. 148. — P. 529–533.
16. VAP-1/SSAO plasma activity and brain expression in human hemorrhagic stroke / M. Hernandez-Guillamon [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 33. — P. 55–63.
17. Fas system activation in perihematomal areas after spontaneous intracerebral hemorrhage / P. Delgado [et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 1730–1734.
18. S100B and brain natriuretic peptide predict functional neurological outcome after intracerebral haemorrhage. M. James [et al.] // *Biomarkers.* — 2009. — Vol. 14. — P. 388–394.
19. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study / S. Lee [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 429–434.
20. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage / J. Castillo [et al.] // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58. — P. 624–629.
21. Molecular biomarker of inflammatory response is associated with rebleeding in spontaneous intracerebral hemorrhage / K. Wang [et al.] // *Eur. Neurol.* — 2011. — Vol. 66. — P. 322–327.
22. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score / M. Di Napoli [et al.] // *Eur. Neurol.* — 2012. — Vol. 5. — P. 52–57.
23. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma growth and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage / D. Rodriguez-Luna [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 2447–2452.
24. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage / T. Steiner [et al.] // *Int. J. Stroke.* — 2014. — Vol. 9. — P. 840–855.
25. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Morgenstern [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 2108–2129.

Поступила 02.04.2015

УДК 616.126.4: 616.12-073.97

## ПРОПЕДЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОНИМАНИЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПРОВОДИМОСТИ И ЕЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ОТОБРАЖЕНИЯ

*Л. И. Друян, А. Л. Калинин, Н. Б. Кривелевич*

Гомельский государственный медицинский университет

Предлагаются два варианта трактовки и понимания атриовентрикулярной проводимости в процессе обучения студентов электрокардиографии. Рассматривается электрокардиографическое отображение проведения импульса возбуждения по проводящей системе и миокарду.

**Ключевые слова:** атриовентрикулярная проводимость, электрокардиограмма, сердечные блокады.

## PROPEDEUTICS ASPECTS OF UNDERSTANDING OF ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION AND ITS ELECTROCARDIOGRAPHIC REFLECTION

*L. I. Druyan, A. L. Kalinin, N. B. Krivelevich*

Gomel State Medical University

The work offers two variants of explanation and understanding of atrioventricular conduction while teaching students how to interpret electrocardiography and considers the electrocardiographic reflection of the transmission of the excitation impulse throughout the cardiac conduction system and the myocardium.

**Key words:** atrioventricular conduction, electrocardiogram, heart blocks.

В разных пособиях [1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 13], руководствах [9], учебниках по пропедевтике внутренних болезней [2, 4, 6, 14, 15] имеются некоторые различия в трактовке атриовентрикулярной (АВ) проводимости. На ранних этапах изучения клинической электрокардиографии это вызывает у студентов трудности. Поэтому имеется необходимость их разъяснения на пропедевтическом уровне, что будет содействовать облегчению понимания электрокардиографического метода исследования.

Общеизвестно, что биоэлектрический импульс из синоатриального (синусового) узла распространяется сначала на правое, а затем на левое предсердие, охватывая их возбуждением, проходит атриовентрикулярный узел и

далее по пучку Гиса и его ножкам, волокнам Пуркинью достигает миокарда желудочков сердца (рисунок 1).

В миокарде желудочков возбуждение распространяется от эндокарда к эпикарду. Скорость движения импульса по предсердиям составляет 1 м/с, по атриовентрикулярному узлу — 0,2 м/с, ножкам пучка Гиса — до 3–4 м/с и в волокнах Пуркинью — до 5 м/с. По миокарду желудочков эта скорость составляет 0,8–0,9 м/с.

Распространение импульса по проводящей системе сердца отражается на электрокардиограмме (ЭКГ) зубцами, сегментами и интервалами (рисунок 2). Следует отметить, что активация синусового узла на ЭКГ ничем не проявляется.



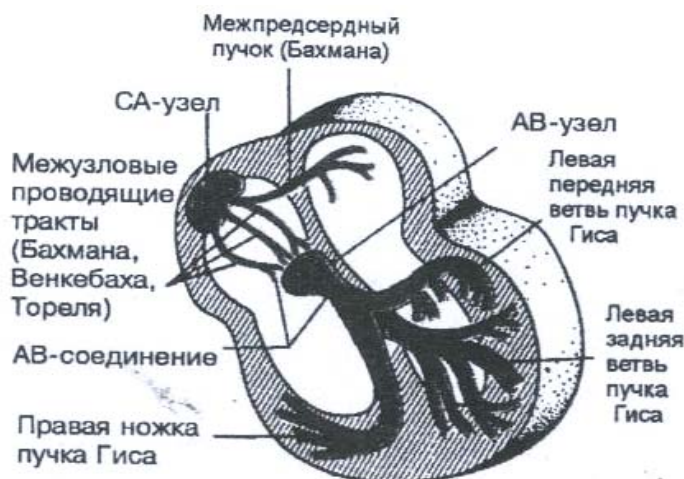


Рисунок 1 — Проводящая система сердца

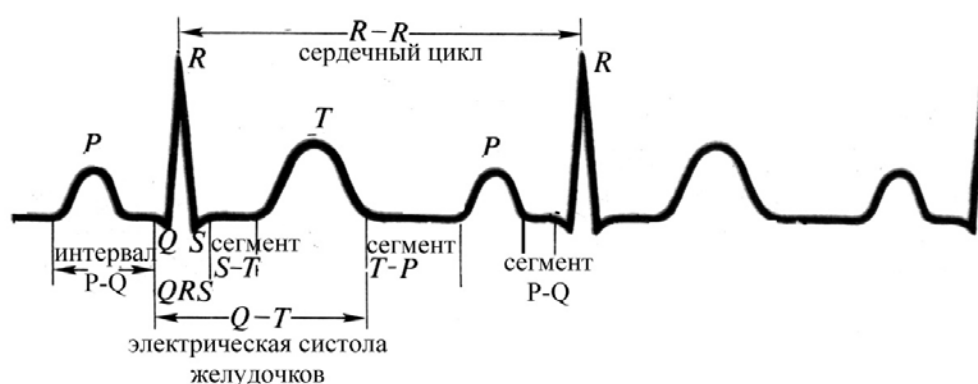


Рисунок 2 — Основные элементы нормальной электрокардиограммы

Зубец P отражает деполяризацию предсердий. Первая его половина до вершины отражает возбуждение правого предсердия, а вторая — левого предсердия.

Сегмент PQ — это горизонтальный отрезок линии ЭКГ от окончания зубца P до начала комплекса QRS. Сегмент PQ отражает распространение возбуждения по АВ-соединению, пучку Гиса и его разветвлениям. Величина разности потенциалов в сердце в этот период очень мала, поэтому на электрокардиограмме записывается изоэлектрическая линия.

С этого момента возникает первое затруднение, так как ранее у студента формировалось представление, что интервал P-Q включает время прохождения импульса возбуждения от синусового узла по предсердиям до атриовентрикулярного узла включительно, то есть с анатомической точки зрения до желудочков сердца, отражая атриовентрикулярную проводимость. Но чуть выше мы говорили, что интервал P-Q соответствует времени распространения возбуждения по предсердиям, АВ-узлу (соединению), пучку Гиса, волокнам Пуркинье. Возбуждение предсердий отражается на электрокардиограмме зубцом P, а от АВ-соединения до миокарда же-

лудочков — сегментом PQ. Есть точка зрения, что на ЭКГ прохождение импульса по АВ-узлу совпадает с последней третью зубца P и первой половиной сегмента PQ. С позиций рассмотрения АВ-узла как АВ-соединения это вполне логично. Вторая половина сегмента PQ отражает прохождение импульса по пучку Гиса и его ножкам, волокнам Пуркинье, которые расположены в эндокардиальном слое миокарда.

Следующий элемент ЭКГ — это комплекс QRS, являющийся начальной частью желудочкового комплекса QRST. Он отражает продолжительность внутрижелудочкового проведения возбуждения, начиная от эндокарда до эпикарда. На ЭКГ он измеряется от начала зубца Q (R) до конца зубца S.

С этого момента возникает второе затруднение у студента: внутрижелудочковые блокады обычно ассоциируются с блокадой ножек пучка Гиса, что сопровождается характерными изменениями желудочкового комплекса QRST (рисунок 3), но в то же время различают внутрижелудочковый вариант АВ-блокад дистального вида, которые также характеризуются уширением и изменениями комплекса QRS (рисунок 5 Д).



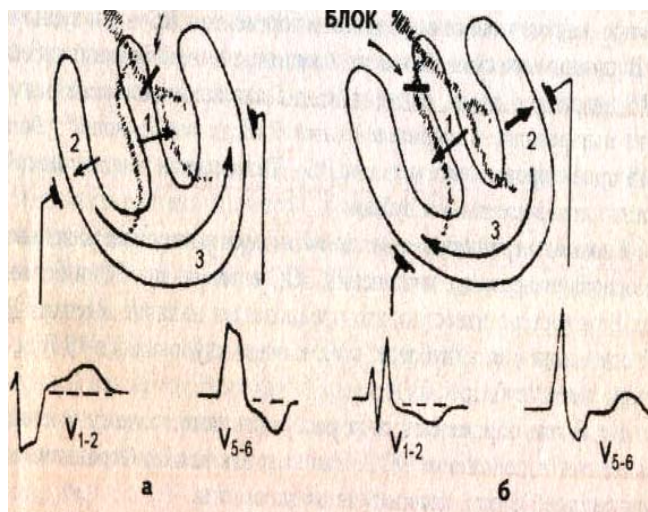


Рисунок 3 — Схема распространения волны возбуждения и форма желудочковых комплексов в грудных отведениях при полной блокаде левой (а) и правой (б) ножек пучка Гиса

Как в данной ситуации сформировать у студента медицинского университета на разных этапах обучения правильное и в то же время простое представление об атриовентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости? Мы предлагаем два варианта подхода к объяснению соотношений АВ-проводимости и ее электрокардиографического отображения.

*Первый вариант.* Атриовентрикулярный путь распространения возбуждения следует рассматривать на протяжении от синусового узла до конечных разветвлений волокон Пуркинью. На ЭКГ этот путь отражается интервалом P-Q (от начала зубца P до начала зубца Q, при его отсутствии — до начала зубца R).

Внутрижелудочковый путь распространения возбуждения следует рассматривать на протяжении от эндокарда до эпикарда. На ЭКГ

этот путь отражается комплексом QRS. Таким образом, в этом варианте речь идет, главным образом, об электрофизиологическом, а не анатомическом подходе в пояснении этих явлений.

Второй вариант. Здесь атриовентрикулярный путь распространения возбуждения с определенной долей условности можно рассматривать на протяжении от синусового узла до атриовентрикулярного соединения включительно (рисунок 4), считая, что на ЭКГ он отражен интервалом P-Q. В этом случае внутривентрикулярный путь движения импульса возбуждения рассматривается на протяжении от АВ-соединения (зоны Nodus-His) до конечных разветвлений волокон Пуркинью, включая сам миокард. Таким образом, в основу этого варианта в большей степени положен анатомический подход.



Рисунок 4 — Схема проводящей системы сердца, поясняющая второй вариант трактовки АВ-проводимости (окрашена в черный цвет)

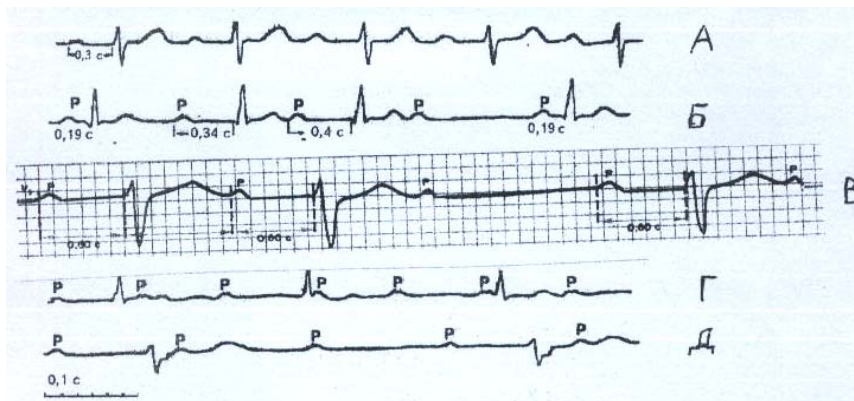
На первых этапах клинического изучения электрокардиографии вполне допустим второй вариант. Он более простой и легко соотносится

с анатомией сердца и параметрами ЭКГ. Например, атриовентрикулярная блокада — это блокада в АВ-узле, внутривентрикулярная —

ниже АВ-узла, то есть в ножках пучка Гиса, которые расположены в желудочках сердца.

Отдельные положения классификации атриовентрикулярных блокад и механизм их развития нуждаются в пояснении для студентов. Сущность этих блокад заключается в нарушении АВ-проводимости, причиной которой является целый ряд заболеваний: острые и хро-

нические формы ИБС, миокардиты, электролитные нарушения и др. В зависимости от выраженности нарушения проводимости выделяют три вида (степени) АВ-блокад. I и II степень называют неполными, III — полной АВ-блокадой. Блокады на уровне АВ-узла называют проксимальными, а на уровне системы Гиса-Пуркинье — дистальными (рисунок 5).



**Рисунок 5 — ЭКГ при атриовентрикулярных блокадах:**  
 А — АВ-блокада I степени; Б — АВ-блокада II степени с периодикой Венкебаха-Самойлова (тип Мобитца I); В — АВ-блокада II степени (тип Мобитца II); Г — АВ-блокада III степени проксимальной локализации, Д — АВ-блокада III степени дистальной локализации

АВ-блокада I степени характеризуется удлинением интервала P-Q более 0,2 с (рисунок 5 А).

При этом зубец P имеет нормальную продолжительность, то есть удлинение интервала P-Q происходит за счет удлинения сегмента PQ. В этом случае АВ-блокада обусловлена нарушением проведения импульса в самом АВ-узле. Комплекс QRS при этом не изменяется. При использовании первого способа представления об АВ-блокаде необходимо разъяснить, что АВ-блокада I степени может отражать проведение импульса и по стволу пучка Гиса. В этом случае комплекс QRS также не изменяется или уширяется не более 0,11 с. При использовании второго способа трактовки АВ-проводимости никаких пояснений для понимания этого вида блокады не требуется.

При АВ-блокаде II степени отдельные импульсы, идущие от синусового узла и прошедшие предсердия, не доходят до желудочков из-за его блокады в АВ-узле, поэтому за некоторыми зубцами P выпадает комплекс QRST. При значительном ухудшении проведения комплекс QRST может выпадать после каждого второго зубца P или после двух и более зубцов P подряд.

Выделяют три разновидности АВ-блокады II степени:

- типа Мобитца I (с периодикой Самойлова-Венкебаха);
- типа Мобитца II;
- далеко зашедшая блокада или неполная АВ-блокада высокой степени.

АВ-блокада II степени типа Мобитца I (рисунок 5 Б) заключается в постепенном удлинении интервала P-Q с последующим выпадением комплекса QRST.

Такое удлинение интервала P-Q называется периодами Самойлова-Венкебаха. Первый интервал P-Q, появившийся после выпадения комплекса QRST, имеет нормальную продолжительность, но затем периодика Самойлова-Венкебаха вновь возобновляется. Здесь необходимо отметить, что изменение интервалов P-Q в пределах периодики иногда бывает нестабильным, то есть вначале укорачиваются, а потом удлиняются, сопровождаясь выпадением комплекса QRST. Комплекс QRS чаще всего не расширен. Студентам необходимо разъяснить, что соотношение зубцов P и комплексов QRS бывает различным и это обозначается как отношение первого ко второму, например, 3:2, то есть на 3 предсердных зубца приходится только два комплекса QRST. В данном примере каждый третий желудочковый комплекс выпадает.

АВ-блокада II степени типа Мобитца II (рисунок 5 В) — это более тяжелое нарушение АВ-проводимости и почти всегда обусловлена органическим поражением сердца. В отличие от Мобитца I периодическое выпадение желудочкового комплекса QRST происходит на фоне постоянного интервала P-Q, который может быть удлиненным или нормальной продолжительности.

Чаще всего блокирование импульса возбуждения происходит на уровне ножек пучка Гиса, поэтому комплекс QRS расширен и деформирован. Эту блокаду называют дистальной и считают, что она связана с периодическим увеличением длительности абсолютного рефрактерного периода АВ-соединения.

Далеко зашедшая блокада или неполная АВ-блокада высокой степени является наиболее тяжелой разновидностью АВ-блокады II степени. Это приводит к блокированию следующих подряд двух или более комплексов QRS. Отношение зубцов Р к комплексам QRS составляет 3:1, 4:1 и т. д. Сокращения желудочков в этих случаях ритмичные, но если пауза в сокращениях желудочков становится длительной, то клинически это может проявиться приступами Морганьи-Эдемса-Стокса, а на ЭКГ могут появиться выскальзывающие комплексы.

Особого внимания заслуживает АВ-блокада II степени типа Мобитц II при соотношении предсердных и желудочковых комплексов 2:1, когда выпадает каждый второй комплекс QRS. Это может симулировать синусовую брадикардию. Установить правильный диагноз помогает подробный анамнез и динамическое электрокардиографическое наблюдение, использование физической нагрузки или введение атропина.

АВ-блокада III степени или полная АВ-блокада характеризуется полным прекращением проведения синусовых импульсов через АВ-соединение к желудочкам.

Возникает диссоциация в деятельности предсердий и желудочков. Предсердия возбуждаются, как правило, из синусового узла. Желудочки возбуждаются из АВ-соединения, тогда говорят о проксимальном типе блокады (рисунок 5 Г), если же водитель желудочкового ритма находится в ножках пучка Гиса или в самом миокарде, то говорят о дистальном типе полной АВ-блокады (рисунок 5 Д). Для этого типа блокады характерна выраженная брадикардия, так как желудочковые водители ритма имеют низкий уровень автоматизма.

Комплекс QRS расширен и деформирован, так как импульс возбуждения желудочков проходит необычным путем: искажена последовательность деполяризации желудочков сердца.

При полной АВ-блокаде проксимальной локализации водителем ритма желудочков являются участки АВ-соединения, расположенные ниже места блокады, но выше разветвления общего ствола пучка Гиса на ножки. В этой ситуации импульс возбуждения желудочков идет обычным путем, поэтому комплекс QRS не изменен. Автоматизм АВ-соединения составляет 45–60 в 1 минуту. Клинически такая патология может проходить без тяжелых последствий.

На ЭКГ интервал Р-Р чаще всего одинаковый, также определяется правильный ритм желудочковых сокращений. Интервал Р-Р может быть неправильным при наличии синусовой аритмии, а интервал R-R также может отличаться нестабильностью с развитием аритмии сокращений желудочков.

АВ-блокада III степени предрасполагает к развитию желудочковой пароксизмальной тахикардии или мерцанию желудочков. При этой блокаде увеличивается электрическая систола желудочков (Q-T). Различают постоянную, переходящую (транзиторную) и интермиттирующую формы полной АВ-блокады.

Сочетание полной АВ-блокады с фибрилляцией предсердий называется синдромом Фредерика, который следует дифференцировать от брадисистолической формы мерцательной аритмии.

При изучении нарушений функции проводимости вслед за разделом АВ-блокад следует раздел внутрижелудочковых блокад, обусловленных блокадой ножек пучка Гиса, которые в данной статье не рассматриваются. Но есть важные моменты, на которые следует обратить внимание студентов, так как упомянутые блокады могут иметь на ЭКГ схожую картину. Данный акцент необходимо сделать, если сущность АВ-блокад трактуется по первому варианту. Поскольку при дистальных АВ-блокадах на уровне деления общего ствола пучка Гиса и ниже нарушаются процессы деполяризации, комплекс QRS будет уширен и деформирован (рисунок 5 Д). Аналогичная электрокардиографическая картина будет при блокадах одной из ножек пучка Гиса (рисунок 3). В данной ситуации речь идет фактически о внутрижелудочковой блокаде, но если на ЭКГ имеются признаки АВ-блокады II степени (выпадение комплекса QRST, удлинение интервала P-Q, уширение комплекса QRS до 0,12 с и более), то электрокардиографическое заключение формулируется следующим образом: АВ-блокада II степени типа Мобитц II дистальный вариант на уровне ножки пучка Гиса (указывается какой).

В случаях, когда принят второй вариант трактовки АВ-проводимости, заключение необходимо формулировать так: АВ-блокада II степени типа Мобитц II, блокада ножки (указывается какой) пучка Гиса.

Несколько различное понимание АВ-проводимости практического значения для определения лечебных мероприятий не имеет.

Коснемся еще одного важного обстоятельства, связанного с полной АВ-блокадой дистального типа и блокадой ножек пучка Гиса. В обоих случаях комплекс QRS деформирован и уширен (рисунки 5 Д и 3), так как нарушен процесс деполяризации желудочков. Но здесь

имеется только внешнее сходство комплексов QRS, так как при полной АВ-блокаде комплекс

QRS изменяется по механизму развития желудочковой экстрасистолы (рисунок 6).

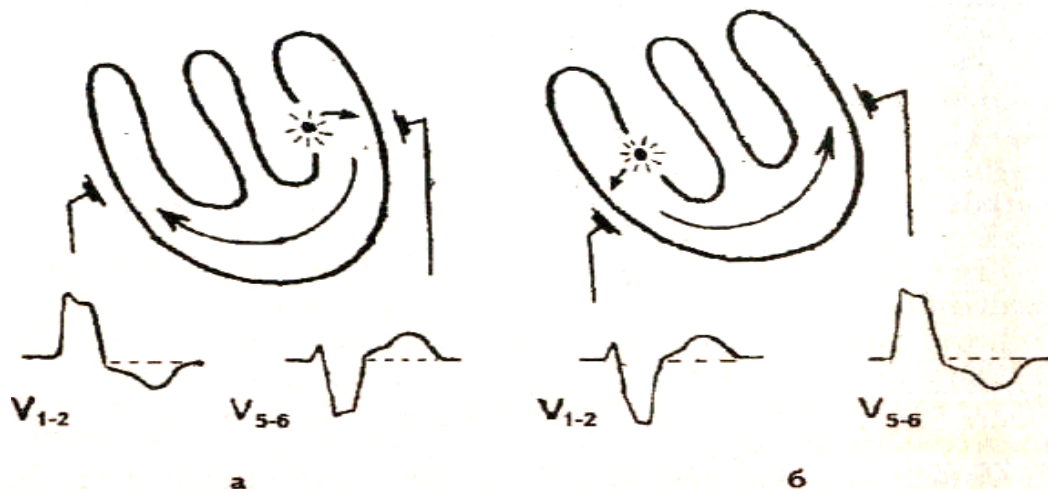


Рисунок 6 — Схема распространения волны возбуждения и формирование ЭКГ-комплексов в грудных отведениях при левожелудочковой (а) и правожелудочковой (б) экстрасистоле

В этом случае источник желудочкового ритма располагается в одной из ножек пучка Гиса, а желудочковой блокады, как таковой, нет. Имеется только поперечная блокада, когда синусовый импульс не проводится через АВ-соединение.

Например, если водитель ритма желудочков находится в правой ножке пучка Гиса, то электрокардиографическая картина будет напоминать блокаду левой ножки пучка Гиса. При этом частота сердечных сокращений будет находиться в пределах автоматизма центра Ш порядка. При наличии только блокады одной из ножек пучка Гиса частота сердечных сокращений будет в пределах нормы, если нет других видов сердечных аритмий.

#### Заключение

Таким образом, при обучении студентов электрокардиографии на начальных этапах клинической подготовки предлагается рассматривать атриовентрикулярную проводимость на протяжении от синусового узла до атриовентрикулярного узла включительно. Считать, что на ЭКГ этот путь движения импульса отображается интервалом P-Q.

Внутрижелудочковую проводимость рассматривать на протяжении от конца АВ-соединения (нодально-пучковая зона) до мышечных волокон миокарда желудочков включительно. Считать, что на ЭКГ данный путь движения импульса отображается комплексом QRS.

Положительный аспект предлагаемой методики обучения в том, что она помогает устранить затруднения (путаницу) в понимании внутрижелудочковой блокады, обусловленной блокадой ножек пучка Гиса, от внутрижелу-

дочковой дистального типа АВ-блокады. В основу данной трактовки положен анатомический подход: пути проведения импульса от синусового узла до АВ-узла находятся на уровне предсердий до желудочков сердца, а дальнейший путь проведения находится в желудочках. Поэтому разные уровни блокирования импульса на этом пути будут называться внутрижелудочковыми. Мы полагаем, что допустимость такого педагогического приема является приемлемым. Это подготавливает студента к использованию электрофизиологического подхода в понимании атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости на последующих этапах клинической подготовки.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Вечерский, Г. А.* Справочник по клинической электрокардиографии / Г. А. Вечерский, Л. Г. Баранов, В. Г. Лисютин. — Минск: Беларусь, 1985. — 79 с.
2. *Гребенев, А. Л.* Пропедевтика внутренних болезней: учебник. / А. Л. Гребенев. — 5-е изд., перераб и доп. — М.: Медицина, 2001. — С. 199–209.
3. *Зюженков, М. В.* Основы практической электрокардиографии: учеб. пособие / М. В. Зюженков. — Минск: Выш. шк., 1998. — 93 с.
4. *Ивашкин, В. Т.* Пропедевтика внутренних болезней: практикум / В. Т. Ивашкин, В. К. Султанов. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — С. 328–354.
5. *Кушаковский, М. С.* Аритмии и блокады сердца (атлас электрокардиограмм) / М. С. Кушаковский, Н. Б. Журавлева. — Л.: Медицина, 1981. — 340 с.
6. *Лис, М. А.* Пропедевтика внутренних болезней: учебник / М. А. Лис, Ю. Т. Солоненко, К. Н. Соколов. — 2-е изд. — Минск: Изд-во Гревцова, 2012. — С. 167–177.
7. *Мешков, А. П.* Азбука клинической электрокардиографии: учеб. пособие / А. П. Мешков. — Н. Новгород: НГМА, 1998. — 150 с.
8. *Мурашко, В. В.* Электрокардиография / В. В. Мурашко, А. В. Струтынский. — М.: МЕД пресс-информ, 2005.
9. *Орлов, В. Н.* Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 528 с.



10. *Осколкова, М. К.* Электрокардиография у детей / М. К. Осколкова, О. О. Куприянова. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.

11. *Романьков, Л. В.* Пропедевтико-диагностическая оценка электрокардиограммы и фонокардиограммы: учеб.-метод. пособие / Л. В. Романьков, Л. И. Друян. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — С. 5–59.

12. *Струтынский, А. В.* Электрокардиограмма: анализ и интерпретация: учеб. пособие / А. В. Струтынский. — М.: МЕДпресс, 1999. — 224 с.

13. *Хэмптон, Д. Р.* Основы ЭКГ / Д. Р. Хэмптон; пер. с англ. — М.: Мед.лит., 2006. — 224 с.

14. *Шамов, И. А.* Пропедевтика внутренних болезней: учебник / И. А. Шамов. — М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2005. — С. 167–177.

15. *Шишкин, А. Н.* Внутренние болезни. Распознавание, семиотика, диагностика / А. Н. Шишкин. — 2-е изд. стер. Серия «Мир медицины». — СПб.: Лань, 2000. — С. 120–125.

*Поступила 25.08.2015*

**УДК 616.36.-092-053.9**

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

*А. Л. Калинин*

**Гомельский государственный медицинский университет**

С возрастом печень претерпевает различные изменения, которые могут приводить к особенностям клинической картины ее заболеваний. Объем печени и печеночный кровоток существенно снижаются с увеличением возраста. Эти изменения и снижение активности цитохрома P450 могут приводить к изменению в метаболизме лекарств, повышать восприимчивость к лекарственным поражениям печени. Иммунный ответ к антигенам и неопластическим клеткам печени снижается с возрастом и возникает предрасположенность к аутоиммунным реакциям вследствие нарушения созревания дендритных клеток и снижения количества регуляторных Т-клеток. Эти изменения в иммунных механизмах могут оказывать влияние на патогенез вирусных гепатитов, аутоиммунных болезней печени, а также приводить к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. В результате у пожилых пациентов развиваются различные морфологические и патофизиологические нарушения в печени и других органах, которые изменяют у них клинические проявления и течение болезней печени.

Ключевые слова: возраст, морфологические и патофизиологические изменения, печень, заболевания печени.

## **THE MORPHOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF THE LIVER IN ELDERLY PATIENTS**

*A. L. Kalinin*

**Gomel State Medical University**

The liver experiences various changes with aging that could affect clinical characteristics and outcomes in patients with liver diseases. Both liver volume and blood flow decrease significantly with age. These changes and decreased cytochrome P450 activity can affect drug metabolism, increasing susceptibility to drug-induced liver injury. Immune responses against pathogens or neoplastic cells are lower in the elderly, although these individuals may be predisposed to autoimmunity through impairment of dendritic cell maturation and reduction of regulatory T cells. These changes in immune functions could alter the pathogenesis of viral hepatitis and autoimmune liver diseases, as well as the development of hepatocellular carcinoma. Collectively, aged patients show various changes of the liver and other organs that could affect the clinical characteristics and management of liver diseases in these patients.

Key words: aging, immunology, liver disease, physiology.

У пожилых людей классическая симптоматика заболеваний органов системы пищеварения встречается редко, поэтому распознать болезнь, особенно на ранней стадии, довольно трудно и даже невозможно без проведения соответствующего лабораторного и инструментального исследований [1]. В Беларуси за последние 10 лет численность людей пожилого возраста увеличилась на 74,8 тыс. человек, или на 4,2 %. В соответствии со шкалой демографического старения ООН население считается старым, если доля лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 7 % и более. На начало 2014 года в республике доля этой возрастной группы населения достигла 13,9 %. В Республике Бе-

ларусь, как и во всем мире, наблюдается процесс старения населения. В настоящее время в нашей стране проживает около 2 млн. человек в возрасте старше 60 лет. Каждый четвертый пожилой уже перешагнул 75-летний рубеж [2].

Морфологическое строение и функциональная способность печени, также как и других органов изменяется с возрастом. Понимание этих изменений важно для лечения болезней печени у пожилых людей. Возрастная инволюция печени приводит к уменьшению числа гепатоцитов, что является основой снижения функционального состояния печени [3, 4]. Патогенез многих болезней печени является иммуноопосредованным и иммунная система

также изменяется с возрастом, что приводит к изменению клинической картины заболеваний печени у пожилых пациентов.

### **Цель**

Проанализировать изменения в морфологическом строении и в функциональной способности печени у пожилых пациентов.

### **Изменения в морфологии печени и функциональной способности печени с возрастом**

Печень является органом, относительно медленно стареющим. Это обусловлено морфофункциональной полноценностью гепатоцитов и сохранностью иммунной системы, наблюдающихся в течение длительного периода. Начиная со зрелого возраста, печень человека претерпевает ряд структурных изменений, часть которых носит компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивает удовлетворительное функционирование органа в процессе старения.

Возрастная атрофия печени сопровождается уменьшением ее размеров и массы. К 75–80 годам масса печени уменьшается на 30–50 %, или на 150–200 г. Атрофия печени отмечается лишь к 80 годам, значительно варьирует у отдельных лиц. Объем печени с возрастом снижается на 20–40 %, причем более выраженные изменения наблюдаются у женщин (снижение более чем на 44 %), чем у мужчин [5]. Поверхность печени может быть неровной, узловатой, что обычно не имеет отношения к цирротической трансформации. Такая возрастная нодулярная протрузия печеночной ткани часто возникает в связи с неравномерной возрастной слабостью диафрагмальной мышцы.

Отмечено уменьшение общего числа гепатоцитов приблизительно на 6 клеток в поле зрения у людей в возрасте 45–50 лет, на 3–4 клетки — в возрасте 75–89 лет и на 5 клеток — у долгожителей в возрасте старше 90 лет. У лиц 60–89 лет преобладают гепатоциты нормальной величины, выявляются печеночные клетки меньшего и большего размера. У долгожителей старше 90 лет преобладают гепатоциты, уменьшенные в размерах; значительно снижается численность гипертрофированных клеток за счет цитоплазмы гепатоцитов и ядер, что обусловлено, по-видимому, эндомитозом и является результатом компенсаторных процессов.

Показателем снижения физиологической регенерации печени с возрастом является уменьшение количества гепатоцитов. Митотические фигуры в гепатоцитах становятся редкими, а их очаговые повреждения встречаются часто. Преимущественная локализация повреждений — перивенулярные отделы. Изменения гепатоцитов разнообразны: цитоплазма становится эозинофильной, базофильной или вакуолизируется (гидропическая или жировая дегенерация), содержание гликогена в гепатоцитах сни-

жается, нарушается структура ядер, нередко они пикнотичны. Начальные возрастные изменения обычно проявляются возрастанием объема отдельных гепатоцитов, что отражается на характеристике ультраструктур.

При электронно-микроскопическом исследовании выявляется меньшее чем обычно количество митохондрий, рибосом, а также снижение удельного объема мембран гладкой эндоплазматической сети, также как и содержание микросом и активности микросомальных ферментов (монооксигеназы, глюкозо-6-фосфатазы). У пожилых пациентов наблюдается повышение количества гепатоцитов с увеличенной пloidией ядер. В гепатоцитах наблюдается снижение количества митохондрий, но увеличивается объем некоторых из них, хотя нарушения функций отдельных митохондрий не выявлено. Удельный объем лизосом в гепатоцитах увеличивается, соответственно возрастает активность входящих в их состав гидролаз.

В старческом возрасте и при атрофии печени в гепатоцитах обнаруживается накопление липофусцина (классическая «бурая атрофия печени»). Часто его называют пигментом «изнашивания». При старении обнаружено повышенное включение липофусцина в гепатоцитах центральных долек с тенденцией к атрофии этих клеток [6]. Содержание липофусцина в ткани печени повышается при ряде заболеваний ЖКТ, наследственных пигментных гепатозах (синдроме Жильбера) [7]. Гепатоциты у пожилых пациентов содержат включения плотных телец, таких как вторичные лизосомы и липофусцин чаще, чем у более молодых пациентов. Накопление липофусцина связывают с окислительным стрессом и нарушением деградации поврежденных и денатурированных протеинов. Вероятно, липофусцин вмешивается в клеточные механизмы, благодаря их способности улавливать катионы металлов и способствовать последующему формированию кислородных радикалов [8].

Вследствие редукции сосудистой стенки печени при морфометрии наблюдается уменьшение сосудисто-паренхиматозных соотношений.

Выявляются некоторые органнне особенности возрастной регрессивной перестройки системы микроциркуляции печени. Разрастание паравазального коллагенового каркаса печени связывается с уменьшением притока крови и снижением транспорта. После 40 лет неуклонно снижаются диаметры синусоидных капилляров, которые не превышают в старческом возрасте 10 мкм, их плотность на 1 мм<sup>2</sup> после 60 лет уменьшается в 3–4 раза, выявлена синхронность инволютивных изменений синусоидов и гепатоцитов.

В печени пожилых и старых людей также происходит постепенная редукция русла лим-

фомикроциркуляции, которая в большей мере сохраняется вокруг сравнительно крупных артерий и вен.

Редукция кровеносных и лимфатических микрососудистых путей сопровождается уменьшением количества и изменениями состояния тканевых базофилов, выстраивающихся вдоль сосудов [9].

Вакуолизация ядрышек гепатоцитов ассоциируется с сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени. Вероятно, вакуолизованные ядрышки гепатоцитов в выраженной степени представлены в стареющих гепатоцитах, экспрессирующих p21,  $\gamma$ H (2) AX, в связи с чем их считают маркерами старения гепатоцитов [10]. Вероятно, увеличенный размер ядрышек гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) сочетается с укорочением теломеров и нарушением p21 регуляции, что подтверждает увеличение размеров ядрышек как маркера старения гепатоцитов [11].

Клеточное старение ассоциируется с абберрантной активацией онкогена, и стареющие предопухолевые гепатоциты секретируют цитокины и хемокины в свое окружение, что приводит к иммуноопосредованному клиренсу этих клеток. Нарушение иммунной толерантности приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [12]. Такие иммунологические изменения объясняют преимущественное развитие ГЦК у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями печени независимо от этиологии этих болезней [13]. Недавно было показано, что резистин и адипокин ингибируют фосфорилирование AMP-активированной протеинкиназы и модулируют инсулинорезистентность, индуцируют ассоциированную с возрастом  $\beta$ -галактозидазу в гепатоцитах мыши. Резистин активируется ингибированием функции сиртуина 1 — одного из 7 членов семейства сиртуин-гистоновых деацетилаз, которые выступают как решающие обратные регуляторы процесса старения [14].

Молекулярные механизмы, действующие во время старения гепатоцитов, должны быть прояснены во многих деталях в ближайшем будущем. Идентификация вызывающих старение факторов может быть полезной в предотвращении ассоциированных со старением заболеваний печени.

Кровоток в печени оценивается сниженным на 35–50 % в старости и может быть ответственным за связанное с возрастом снижение печеночного объема [15]. При использовании доплеровского ультразвукового исследования с целью оценки портального кровотока получено снижение скоростных показателей, что, по-видимому, обусловлено развитием атеросклероза брыжеечных артерий и снижением

сердечного выброса. У лиц старше 65 лет отмечено снижение этого показателя на 30–40 % по сравнению с молодыми [16]. Печеночный кровоток, оцениваемый по клиренсу индоцианина, снижается приблизительно на 35 % после 65 лет, а печеночная перфузия (печеночный кровоток на единицу объема) — на 10–12 % [19].

#### **Печеночные функциональные тесты**

Функциональные пробы печени относительно хорошо сохранены у пожилых людей, хотя есть индивидуальные различия. Печеночные ферменты и холестерол липопротеидов высокой плотности могут быть повышены, а уровень билирубина может снижаться вследствие атрофии мышечной массы и концентрации гемоглобина [17]. Вероятно, существует взаимосвязь между повышением возраста и снижением альбумина и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и увеличением концентрации билирубина с учетом пола, употребления алкоголя и компонентов метаболического синдрома, свидетельствующих, что печеночные функции могут быть снижены у таких пожилых людей [18].

Имеются сообщения, что концентрация аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) снижается с возрастом и у мужчин, и у женщин независимо от наличия компонентов метаболического синдрома. Эти данные свидетельствуют, что необходимо идентифицировать оптимальную точку разделения для нормальной АЛТ для пожилых пациентов [18].

К 80 годам в связи со снижением синтетической функции печени отмечается уменьшение на 10–20 % содержания альбумина, альфалипопротеидов, активности псевдохолинэстеразы. Уровень  $\alpha$ 2-,  $\beta$ -, и  $\gamma$ -глобулинов повышается в результате накопления атипических белковых фракций — парапротеинов и сывороточных антител. Полагают, что с возрастом замедляется метаболизм белка, а также происходит накопление «агрессивных» ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, НАДФ-редуктазы, цитохрома C, катепсина D, супероксиддисмутаза и др.

У лиц в возрасте старше 75 лет повышается активность щелочной фосфатазы вследствие снижения секреторной функции печени и нарушения метаболизма костной ткани.

С возрастом печень секретирует желчь с увеличенной литогенностью, возможно, в связи со снижением синтеза холестерина в печени [19].

#### **Метаболизм лекарств**

У пожилых пациентов, по имеющимся сообщениям, первая фаза печеночного метаболизма лекарств снижена, возможно, в связи со снижением объема печени и печеночного кровотока.

Предшествующие сообщения свидетельствуют, что метаболизм лекарств снижен на 30 % после 70 лет и что снижение в печени цито-



хрома Р 450 также способствует снижению метаболизма лекарств. Активность цитохрома Р 450 на 32 % снижена у пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами в возрасте 20–29 лет. Сочетанное употребление алкогольсодержащих напитков и лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, может приводить к резкому угнетению функционального состояния и развитию серьезных побочных эффектов, поскольку вследствие изменений региональной гемодинамики значительно снижается метаболизм этих веществ.

При наличии сниженного кровотока, нарушений ферментативной активности, почечной экскреции лекарственные средства людям пожилого возраста необходимо назначать в более низких дозах (на 30–40 %) [16].

#### **Регенерация печени**

Имеются сообщения, что регенераторная способность печени снижается с возрастом. Механизмы, лежащие в основе ее снижения, сложны. Один из механизмов, вовлеченных в снижение концентрации циркулирующего эпидермального фактора роста, связан с тем, что ответ гепатоцитов на циркулирующий эпидермальный фактор роста снижается вследствие связанного с возрастом дефицитом EGF рецепторов или снижения передачи сигнала после связи EGF с его рецептором [20, 21]. Другой — со снижением пролиферативной способности гепатоцитов вследствие подавления циклин-зависимых киназ взаимодействием с хроматином, ремоделированным протеином Vim, которые экспрессируются в стареющих гепатоцитах. С возрастом вместе со снижением регенераторной способности снижается длина теломеров особенно у пациентов с болезнями печени [22].

#### **Иммунная система**

Многие болезни печени опосредованы иммунной системой хозяина, поэтому изменения в иммунных функциях могут нарушать клиническую картину многих болезней печени. В иммунной системе пожилых пациентов может наблюдаться ряд изменений.

**Врожденный иммунитет.** Многие иммунокомпетентные клетки участвуют во врожденном иммунитете, и с возрастом наблюдается снижение их функциональной активности, например, моноцитов/макрофагов и натуральных киллеров (NK) [23]. С возрастом процент и количество CD56<sup>bright</sup>NK клеток постепенно снижается, а процент и количество CD56<sup>dim</sup>NK клеток прогрессивно увеличивается [24]. Наблюдаются существенные функциональные изменения с возрастом в функциональной активности наиболее мощных антигенпрезентирующих дендритных клеток. Дендритные клетки играют важную роль в развитии и регуляции адаптивного иммунного ответа и контроле за

толерантностью к собственным антигенам [25]. Незрелые дендритные клетки содействуют толерантности через индукцию регуляторных Т-клеток (T-reg), тогда как зрелые — стимулируют эффекторные клетки. Выявлено нарушение созревания дендритных клеток у пожилых в ответ на инфекции и повреждения тканей, которые могут развиваться вследствие нарушения баланса между толерантными и иммуногенными функциями дендритных клеток и стимулируют развитие аутоиммунных болезней [26].

**Приобретенный иммунитет.** Количество Т-клеток и их разнообразие снижены, дифференцировка и интенсивность ответа снижаются с возрастом. Количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток снижено, тогда как количество CD8<sup>+</sup> Т-клеток повышено. Экспрессия молекул CD28 на Т-клетках снижена, нарушена их способность к пролиферации и секреции интерлейкина-2 [27]. Т-клеточные регуляторные функции снижаются после 50 лет, что ассоциируется с повышением аутоиммунных реакций [28].

Количество В-клеток прекурсоров в костном мозге снижается с возрастом (пре-В клетки), также как и количество периферических клеток. Напротив, концентрация иммуноглобулинов с возрастом увеличивается, но уровни специфических антител и разнообразие В-клеток снижены [29].

Таким образом, иммунный ответ против чужеродных антигенов и опухолевых клеток, по-видимому, нарушается с увеличением возраста вследствие снижения количества и функций многих иммунокомпетентных клеток. Снижение Т-регуляторных клеток и нарушение созревания дендритных клеток может вызывать предрасположенность к аутоиммунитету.

Детальные исследования показали, что аутоантитела чаще выявляют у лиц преклонного возраста. Это относится к определению ревматоидного и антинуклеарного факторов, а также антител, выявляемых в реакции Вассермана. У 70-летних лиц аутоантитела обнаруживают, по крайней мере, в 60 % случаев (без соответствующих клинических проявлений) [30].

#### **Заключение**

Физиологические изменения, возникающие в печени у пожилых пациентов вызывают патологические изменения заболеваний печени. С увеличением возраста у пожилых людей снижается объем печени, печеночный кровоток, метаболизм лекарств и регенераторная способность, возникают нарушения в иммунных функциях. Изменения в ультраструктуре гепатоцитов, их регенерации, иммунных реакциях могут влиять на патогенез вирусных гепатитов и аутоиммунных болезней печени, а также способствуют развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев, П. Я. Клиническая гастроэнтерология / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. — М.: Медицинское информационное агенство, 2004. — 768 с.
2. Медицинское и социальное обслуживание пожилых людей в Республике Беларусь / Л. А. Жилевич [и др.] Вопросы гериатрии в практическом здравоохранении: Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной дню пожилых людей «Вопросы гериатрии в практическом здравоохранении». — Минск: БелМАПО, 2014. — С. 54–57.
3. Валенкевич, Л. Н. Гастроэнтерология в гериатрии / Л. Н. Валенкевич. — Л.: Медицина, 1987. — 240 с.
4. Пальцев, И. В. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у пациентов молодого и пожилого возраста с хроническими гепатитами / И. В. Пальцев, А. Л. Калинин, Л. В. Романьков // Проблемы экологии и здоровья. — 2012. — № 1 (31). — С. 105–108.
5. Schmucker, D. L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? / D. L. Schmucker // Exp Gerontol. — 2005. — Vol. 40. — P. 650–659.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей: рук-во для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2002. — 416 с.
7. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. — 846 с.
8. Schmucker, D. L. Quantifying dense bodies and lipofuscin during aging: a morphologist's perspective / D. L. Schmucker, H. Sanchez // Arch Gerontol Geriatr. — 2002. — Vol. 34. — P. 249–261.
9. Руководство по геронтологии и гериатрии в 4-х т. / под ред. акад. РАМН проф. В. Н. Ярыгина, проф. А. С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Т. 1: Основы гериатрии. Общая гериатрия. — С. 223–224.
10. Vacuolation in hepatocyte nuclei is a marker of senescence / A. Aravinthan [et al.] // J Clin Pathol. — 2012. — № 65. — P. 557–560.
11. Nuclear size measurement is a simple method for the assessment of hepatocellular aging in non-alcoholic fatty liver disease: Comparison with telomere-specific quantitative FISH and p21 immunohistochemistry / T. Nakajima [et al.] // Pathol Int. — 2010. — № 60. — P. 175–183.
12. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development / T. W. Kang [et al.] // Nature. — 2011. — № 479. — P. 547–551.
13. Greater age and hepatocellular aging are independent risk factors for hepatocellular carcinoma arising from non-B non-C non-alcoholic chronic liver disease / T. Nakajima [et al.] // Pathol Int. — 2011. — № 61. — P. 572–576.
14. Resistin impairs SIRT1 function and induces senescence-associated phenotype in hepatocytes / A. Yu [et al.] // Mol Cell Endocrinol. — 2013. — № 377. — P. 23–32.
15. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man / H. A. Wynne [et al.] // Hepatology. — 1989. — № 9. — P. 297–301.
16. Лазебник, Л. Б. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты) / Л. Б. Лазебник, Л. Ю. Ильченко // Клиническая геронтология. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 3–8.
17. Tietz, N. W. Laboratory values in fit aging individuals—sexagenarians through centenarians / N. W. Tietz, D. F. Shuey, D. R. Wekstein // Clin Chem. — 1992. — № 38. — P. 1167–1185.
18. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study / M. H. Dong [et al.] // PLoS One. — 2010. — № 5. — P. 14254.
19. Gholson, C. F. Essentials of clinical hepatology / C. F. Gholson, B. R. Bacon. — Mosby – Year Book, 1993. — 285 p.
20. Schmucker, D. L. Liver regeneration and aging: a current perspective / D. L. Schmucker, H. Sanchez // Curr Gerontol Geriatr Res. — 2011. — P. 526379.
21. Iakova, P. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest / P. Iakova, S. S. Awad, N. A. Timchenko // Cell. — 2003. — № 113. — P. 495–506.
22. Telomere shortening with aging in human liver / K. Takubo [et al.] // J. Gerontol A BiolSci Med Sci. — 2000. — № 55. — P. 533–536.
23. Aging, immunity, and cancer / T. Fulop [et al.] // Discov Med. — 2011. — № 11. — P. 537–550.
24. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people / F. Borrego [et al.] // Exp Gerontol. — 1999. — № 34. — P. 253–265.
25. Iwasaki, A. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system / A. Iwasaki, R. Medzhitov // Science. — 2010. — № 327. — P. 291–295.
26. Agrawal, A. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity / A. Agrawal // Expert Rev Clin Immunol. — 2012. — № 8. — P. 73–80.
27. Kaltoft, K. Cytokine-driven immortalization of in vitro activated human T lymphocytes. CD28 expression correlates inversely with cell population doublings // Exp Clin. Immunogenet. — 1998. — № 15. — P. 84–89.
28. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity / A. Agrawal [et al.] // Expert Rev Clin. Immunol. — 2012. — № 8. — P. 73–80.
29. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status / K. L. Gibson [et al.] // Aging Cell. — 2009. — № 8. — P. 18–25.
30. Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т. / под ред. Л. Йегера; пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1990. — 560 с.

Поступила 16.09.2015

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.523-002.6:612.017.1-085-037

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

О. А. Романива

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

**Цель:** разработать подходы к прогнозированию эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмура-милдипептидом у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) тяжелого течения.

**Материалы и методы.** Выполнено комплексное клинико-иммунологическое обследовано 79 пациен-тов с часто рецидивирующим герпесом. В период ремиссии инфекции проведена иммунокоррекция глюко-заминилмураминилдипептидом (ГМДП), через 12 месяцев после которой оценен клинический эффект имму-нопрофилактики.

**Результаты.** При сравнительном анализе клинико-иммунологических параметров среди пациентов с РГИ выявлены различия исходных клинических и лабораторных показателей у лиц с эффективной и неэф-

фективной иммунопрофилактикой глюкозаминилмурамилдипептидом. Отобраны предикторы и разработана шкала значимости выявленных параметров для прогноза эффективности иммунокоррекции ГМДП.

**Заключение.** Разработана шкала прогнозирования эффективности иммунопрофилактики ГМДП в межрецидивный период у больных с РГИ, которая позволяет учитывать совместное влияние клинико-лабораторных признаков. Так, анализ выраженности обострений, относительного количества  $CD3^+CD4^+$ -,  $CD19^+$ - и  $CD3^+4^+25^+$ -лимфоцитов у конкретного пациента с РГИ согласно разработанной шкале позволяет с вероятностью, равной 79,7 %, прогнозировать наличие или отсутствие позитивного эффекта иммунокоррекции.

**Ключевые слова:** рецидивирующий герпес, иммунокоррекция, глюкозаминилмурамилдипептид, эффективность, прогнозирование.

## THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF EFFICACY OF GLUCOSEMINYLMURAMILDIPEPTIDUM TREATMENT IN PATIENTS WITH HERPES VIRUS INFECTION

*O. A. Romaniva*

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objective:** to develop approaches for predicting the efficacy of glucoseminylmuramildipeptidum treatment in patients with severe recurrent herpes infection (RHI).

**Materials and methods.** The clinical and immunological examination of 79 patients with frequently recurrent herpes infection was done. The patients underwent the immune correction with glucoseminylmuramildipeptidum (GMDP) during the remission period and after 12 months the clinical effect of immunization was evaluated.

**Results.** The comparative analysis of the clinical and immunological parameters in the patients with RHI revealed differences of initial clinical and laboratory parameters in the patients with effective and ineffective immunoprophylaxis with glucoseminylmuramildipeptidum treatment. Predictors have been selected and the scale of significance identified parameters for prognosis of efficacy of immune correction with GMDP has been developed.

**Conclusion.** The scale predicting the efficacy of immunization during the GMDP interrecurrent period in patients with RHI has been developed. The analysis of the severity of the aggravation and the relative number of  $CD3^+CD4^+$ -,  $CD19^+$ - and  $CD3^+4^+25^+$ -lymphocytes in an individual patient with RHI according to the developed scale makes it possible to predict the presence or absence of a positive effect of immune correction with 79.9 % probability.

**Key words:** recurrent herpes infection, immunotherapy, efficacy of glucoseminylmuramildipeptidum treatment, prediction.

### **Введение**

Одной из клинических и социальных проблем рецидивирующей герпетической инфекции является низкая эффективностью существующих методов терапии [1]. Стандартная противовирусная терапия не решает проблемы рецидивирования, так как лекарственных средств, обеспечивающих полную элиминацию вируса герпеса из организма человека, пока не существует [2]. Учитывая важнейшую роль иммунной системы в контроле репликации и диссеминации вируса [1, 3], с целью предупреждения манифестирования герпетической инфекции широко используются иммуотропные препараты различного действия, в том числе средства микробного происхождения и их аналоги [1, 4]. Среди множества препаратов данной группы наибольший интерес вызывают иммунокорректоры на основе глюкозаминилмурамилдипептида — компонента клеточной стенки практически всех бактерий. Благодаря наличию высококонсервативных структур — патоген-распознающих молекулярных паттернов (образов), ГМДП через образ-распознающие рецепторы (в частности, NOD2) эффективно стимулирует защитные механизмы макроорга-

низма, в первую очередь, звенья врожденного иммунитета, в максимальной степени имитируя естественный ход иммунного ответа [5, 6]. Накапливающиеся в настоящее время данные о механизмах действия этих препаратов требуют рассматривать их как перспективные средства для лечения и профилактики вирусных инфекций [7]. Подтверждением тому служит факт, что французский аналог мурамилдипептида — мурабутид уже зарекомендовал себя как стимулятор противовирусного иммунитета [8]. Однако даже при использовании современных иммунных препаратов в 15–50 % случаев добиться выраженного и стойкого эффекта не удастся [9]. Одной из причин этого является эмпирическое назначение иммуотропных препаратов, без учета клинических и иммунологических особенностей пациента. Поэтому дальнейшая разработка тактики иммунопрофилактики рецидивов герпесвирусной инфекции не теряет своей актуальности.

### **Цель исследования**

Разработать подходы к прогнозированию эффективности иммунокоррекции глюкозаминилмурамилдипептидом у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

### Материалы и методы

Обследовано 79 пациентов, из них 14 (18 %) мужчин и 65 (82 %) женщин в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст наблюдаемых составил  $33,9 \pm 8,8$  года) с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет. Критерием тяжелого течения была частота обострений в год не менее 6 раз [10]. Из 79 пациентов 56 (71 %) страдали герпетической инфекцией внегенитальной локализации (лабиальный, назальный герпес, герпес кожи щек, подбородка, век), 16 (20 %) человек — герпесвирусной инфекцией аногенитальной области, 7 (9 %) обследуемых — сочетанием первых двух форм. Пациенты госпитализировались в отделение иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с целью иммунокоррекции, для исключения первичного иммунодефицита, возможных причин вторичной иммунологической недостаточности (онкопатологии, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ), при необходимости — коррекции сопутствующей соматической патологии. Иммунотропная терапия проводилась глюкозаминилмурамилдипептидом по 2,5 мг (таблетки по 10 мг, по  $\frac{1}{4}$  таблетки) сублингвально 3 раза в неделю в течение 3 недель (3 таблетки на курс) [11]. До начала лечения в период ремиссии, а также во все периоды динамического наблюдения (через 3, 6, 12 и 24 месяца после завершения иммунокорректирующей терапии) пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, оценка иммунограммы методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител линии «IOTest» (Beckman Coulter, США), меченных FITC (флюоресцеина изотиоцианат). Контролем служили результаты обследования 40 здоровых лиц, сходных по гендерно-возрастным признакам. Для мониторинга и анализа клинико-иммунологических данных пациентов использовались специально разработанные анкеты [12]. Клиническую эффективность иммунотерапии оценивали по четырем общепринятым клиническим показателям: снижение частоты рецидивов в 1,5 и более раза, уменьшение продолжительности и выраженности обострений, удлинение межрецидивного периода в 2 и более раза [13]. Иммунокоррекция расценивалась как эффективная, если хотя бы один из четырех клинических показателей, характеризующих течение РГИ, был с положительной динамикой при отсутствии отрицательных изменений остальных клинических признаков. Иммунокоррекция считалась неэффективной, если ни один из оцениваемых параметров не изменялся.

В зависимости от эффективности терапии через 12 месяцев после окончания курса терапии ГМДП пациентов разделили на 2 группы: I груп-

па — положительный клинический эффект ( $n = 63$ ) и II группа — отсутствие такового ( $n = 16$ ).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы «Statistica», 6.0 и SPSS-13.0. При оценке полученных данных использовались описательные и непараметрические методы вариационной статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона), критерий  $\chi^2$  и Фишера в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ , пошаговый дискриминантный анализ, ROC-анализ, регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) с оценкой качества с помощью бинарной логистической регрессии. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Числовые значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %).

### Результаты и обсуждение

Сравнение пациентов с эффективной и неэффективной иммунокоррекцией по клиническим признакам позволило установить, что у лиц с эффективной иммунокоррекцией сыпь чаще была более обильной (60 % vs 19 %,  $p = 0,003$  с поправкой Фишера), сопровождалась парестезиями (51 % vs 19 %,  $p = 0,019$  с поправкой Фишера) и носила постоянно рецидивирующий характер (46 % vs 19 %,  $p = 0,041$  с поправкой Фишера).

По исходным показателям иммунограммы пациенты сравниваемых групп различались по содержанию НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD16/CD56^+$ ). Так, у лиц с неэффективной иммунокоррекцией относительное количество НКТ-клеток составило 5,9 (3,9; 7,4) %, абсолютное —  $0,12 (0,09; 0,23) \times 10^9/л$ , что превышало число  $CD3^+CD16/CD56^+$ -лимфоцитов как у здоровых лиц (3,5 (2,5; 5,8) %,  $p = 0,019$ ,  $0,07 (0,05; 0,11) \times 10^9/л$ ,  $p = 0,003$ ), так и у пациентами с эффективной иммунокорректирующей терапией ( $0,09 (0,04; 0,12) \times 10^9/л$ ,  $p = 0,038$ ). Известно участие этих клеток в противовирусной защите, хотя их функция точно не определена. В экспериментальных и клинических работах было показано, что при дефиците НКТ-киллеров повышается восприимчивость организма к вирусу простого герпеса. НКТ-лимфоциты являются клетками первой линии реагирования иммунной системы при инфекционном процессе, способными в течение нескольких часов после активации синтезировать Th1- и Th2-цитокины, оказывая важную иммуномодулирующую функцию в развитии последующего адаптивного иммунного ответа [14]. Возможно, выявленное нами у пациентов с неэффективным ответом на иммунокоррекцию повышение количества НКТ-лимфоцитов является компенсаторным в ответ на их функциональную неполноценность.

Кроме этого только у лиц с положительным клиническим эффектом показатели имму-

нограммы до назначения иммунокоррекции в сравнении со здоровыми донорами характеризовались сниженным относительным содержанием CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (21,7 (17,1; 24,5) против 23,6 (20,8; 26,8),  $p = 0,020$ ), повышенными значениями ИРИ (2,1 (1,7; 2,8) против 1,8 (1,4; 2,1),  $p = 0,004$ ), более низкой концентрацией IgG (11,82 (10,50; 12,46) г/л против 12,53 (11,27; 14,43) г/л,  $p = 0,025$ ). Повышенное содержание лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-, высокие значения НСТ спонтанного были характерны для всех пациентов вне зависимости от эффективности терапии.

Частотный анализ позволил установить, что положительный эффект иммунокоррекции ГМДП значимо чаще наблюдался у пациентов с исходно повышенным количеством В-лимфоцитов в периферической крови (96 % vs 73 %,  $p = 0,015$ ), с невысокой степенью повышения CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лимфоцитов (в 88 % vs 61 %, точный критерий Фишера  $p = 0,012$ ), а также у лиц с максимально высокими значениями спонтанного НСТ (84 % vs 39 %,  $p = 0,040$ ).

Таким образом, предварительный анализ показал, что эффект иммунотерапии ГМДП зависит от исходных клинико-иммунологических параметров, что послужило основанием для поиска предикторов эффективности иммунокоррекции.

Мы провели пошаговый дискриминантный метод с включением основных клинико-иммунологических показателей до иммунотерапии (таблица 1). В качестве зависимой переменной был определен эффект иммунокорригирующей терапии.

Мы провели пошаговый дискриминантный метод с включением основных клинико-иммунологических показателей до иммунотерапии (таблица 1). В качестве зависимой переменной был определен эффект иммунокорригирующей терапии.

Таблица 1 — Итоги дискриминантного анализа клинико-иммунологических показателей пациентов с РГИ в зависимости от эффективности иммунокоррекции

Показатель, единицы измерения	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-исключения
Выраженность обострений (баллы)	0,926755	0,899199	8,183335
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	0,856310	0,973172	2,012428
CD19 <sup>+</sup> , %	0,861604	0,967193	2,476172
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	0,859257	0,969835	2,270529
НСТст	0,845043	0,986148	1,025398

Примечание. Всего шагов — 5, переменных в модели — 5, лямбда Уилкса = 0,83, прил. F = 2,92 при  $p < 0,019$ .

В число потенциальных предикторов вошли: один клинический показатель (выраженность обострений как интегральный показатель, суммирующий 8 клинических признаков, характеризующих рецидив герпеса и оцененный в баллах [15]) и четыре показателя иммунограммы (относительное количество Т-хелперов, В-лимфоцитов, лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> и значения стимулированного НСТ-теста).

Для анализа чувствительности и специфичности отобранных показателей в программе SPSS 13.0 были построены ROC-кривые с оценкой площади под кривой (AUC — Area Under Curve). Это позволило определить круг предварительно отобранных независимых переменных (в конечную модель включались признаки с предсказательной ценностью со-

гласно шкале значений площади под ROC-кривой не ниже среднего,  $AUC \geq 0,6$ ) и перевести непрерывные количественные данные в дихотомические для удобства дальнейшей интерпретации и применения в ежедневной врачебной практике. Таким образом, из предварительно отобранных 5 клинико-лабораторных показателей в конечную модель вошли 4 признака: 1 клинический (выраженность обострений в баллах) и 3 лабораторных (относительное количество CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов). Исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности количественных признаков были определены пороговые значения прогностически значимых признаков, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Пороговые значения прогностически значимых показателей

Показатель, значение	Пороговое значение
Выраженность обострений (баллы)	14
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	44,9
CD19 <sup>+</sup> , %	10,0
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	6,95

При этом в случае значений выраженности обострений и относительного количества и

CD19<sup>+</sup>-клеток, равно или выше пороговых, а относительного числа CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-

ниже пороговых прогнозируется эффективная иммунокоррекция ГМДП, в противном случае предполагается отсутствие эффекта.

После получения значимых независимых дихотомических переменных была предпринята попытка изучения их совместного влияния на оценку развития положительного эффекта иммунокоррекции ГМДП. Наиболее адекватной для этой цели можно считать регрессионную модель с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) [15].

Результаты статистического анализа CATREG представлены в таблице 3.

Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы. Для каждого из 4-х включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел с последующей суммацией баллов. Таким образом, была создана шкала, которая представлена в таблице 4.

Таблица 3 — Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов эффективной иммунокоррекции ГМДП

Предикторы	Стандартизованные коэффициенты		Коэффициент важности	Баллы
	бета	стандартная ошибка		
Выраженность обострений (баллы)	0,304	0,108	0,412	41
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	-0,183	0,115	0,228	23
CD19 <sup>+</sup> , %	0,239	0,114	0,180	18
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	-0,212	0,123	0,180	18

Таблица 4 — Шкала значимости предикторов эффективности иммунокоррекции ГМДП

Показатель	Баллы	
Выраженность обострений (баллы)	≥ 14	41
	< 14	0
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	≥ 44,9	0
	< 44,9	23
CD19 <sup>+</sup> , %	≥ 10,0	18
	< 10,0	0
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup> , %	≥ 6,95	0
	< 6,95	18
Сумма баллов	0–100	

Исходя из точки оптимального баланса специфичности и чувствительности было определено пороговое значение суммарного балла, позволяющее разделить пациентов на две группы. Так, для суммарного балла оптимальная точка отсечения — 50 (чувствительность — 75 %, специфичность — 81 %, AUC = 0,808 при ДИ (0,695–0,921)).

Таким образом, при суммарном балле, равном или выше 50, прогнозируется эффективность иммунокоррекции ГМДП, при сумме баллов меньше 50 — отсутствие эффекта.

Для оценки степени влияния суммарного балла (независимая переменная) на развитие

клинического эффекта (зависимая переменная) иммунокоррекции пациентов с РГИ глюкозаминилмурамилдипептидом был проведен анализ с помощью бинарной логистической регрессии с построением уравнения, которое применительно к нашей модели имело следующий вид:

$$P = 1 / (1 + \exp^{(-0,857+0,063 \cdot \text{сумму баллов})}).$$

Путем сравнения прогнозируемых значений зависимой переменной (эффекта иммунокоррекции), рассчитанных по уравнению регрессии, с фактическими наблюдениями проведен анализ адекватности полученной регрессионной модели (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты адекватности классификации с помощью регрессионной модели

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты		% верных предсказаний	Общий % верных предсказаний
	эффекта ИКТ нет	эффект ИКТ есть		
Эффекта ИКТ нет	0	16	0,0	79,7
Эффект ИКТ есть	0	63	100,0	

Полученная величина верных классификаций (79,7 %) является высоким показателем,

что говорит о хорошей прогностической способности данной регрессионной модели.

При проведении кросс-проверки адекватности модели на обследуемой выборке была подсчитана фактическая частота случаев наличия эффективной иммунокоррекции у пациентов с РГИ в группе высокого расчетного прогноза по вышепредставленной шкале (суммарный балл  $\geq 50$ ). Так, в наблюдаемой нами группе из 79 пациентов среди 40 человек с прогнозируемым положительным эффектом иммунокоррекции ГМДП (суммарный балл  $\geq 50$ ) фактически эффективность терапии наблюдался у 38 (95 %), а среди 39 пациентов с прогнозируемым отсутствием эффекта (суммарный балл  $< 50$ ) фактическая эффективность иммунокоррекции наблюдался только в 64 % случаев (25 человек) ( $p = 0,001$  с поправкой Фишера). Таким образом, фактическое наличие положительного эффекта иммунокоррекции ГМДП у пациентов с суммой баллов  $\geq 50$  определялось в 95 % случаев, что свидетельствует о хорошей прогностической способности разработанной шкалы в прогнозировании позитивного эффекта иммунокорректирующей терапии ГМДП.

#### Выводы

1. Определены наиболее значимые для прогнозирования эффективности иммунокоррекции глицозаминилмурамилдипептидом клинико-иммунологические показатели (выраженность обострений в баллах, относительное количество  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD4^+CD25^-$  и  $CD19^+$ -лимфоцитов), на основании которых разработана шкала значимости предикторов эффективности иммунокоррекции.

2. При суммарном балле отобранных клинико-лабораторных показателей, равном или выше 50, прогнозируется эффективность иммунокоррекции ГМДП, при сумме баллов меньше 50 — отсутствие эффекта. Разработанная шкала позволяет с вероятностью, равной 79,7 %, прогнозировать наличие или отсутствие позитивного эффекта иммунокоррекции, что дает возможность обоснованного использования неспецифической иммунокоррекции ГМДП у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией тяжелого течения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Халдин, А. А. Простой герпес: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. А. Халдин, Д. В. Игнатъев, А. Н. Васильев // Consilium Medicum. Приложение «Дерматология». — 2009. — № 1. — С. 35–39.
2. Абрамова, Т. В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова // TERRA MEDICA. — 2012. — № 1. — С. 27–33.
3. Aurelian, L. Herpes Simplex Virus Type 2 Vaccines: New Ground for Optimism? / L. Aurelian // Clinical and diagnostic laboratory immunology. — 2004. — Vol. 11. — P. 437–445.
4. Патогенетические аспекты лечения и профилактики хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции / А. А. Коростелев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 36–40.
5. Козлов, И. Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра / И. Г. Козлов, М. А. Тимаков // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 140–149.
6. Gill, N. The role of tolllike receptor ligands/agonists in protection against genital HSV-2 infection / N. Gill, E. J. Davies, A. A. Ashkar // Am J Reprod Immunol. — 2008. — № 59. — P. 35–43.
7. Половинкина, В. С. Иммуноадьювантные свойства мурамилдипептида / В. С. Половинкина, Е. Ю. Марков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 1. — С. 149–153.
8. Prophylactic and therapeutic effects of Murabutide in OF1 mice, infected with influenza A/H3N2 (A/Texas/1/77) virus / J. J. Chomel [et al.] // J Biol Response Mod. — 1988. — № 7. — P. 581–586.
9. Шабалин, А. Р. Влияние комплексной терапии на показатели иммунного статуса и клинику урогенитального герпеса / А. Р. Шабалин, Е. А. Шадохина, А. И. Конопля // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 2. — С. 48–50.
10. Дидковский, Н. А. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н. А. Дидковский, И. К. Малашенкова, Ж. Ш. Сарсания // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 5–14.
11. Романива, О. А. Клинико-иммунологическая эффективность применения ликопида по пролонгированной схеме у пациентов с герпес-вирусной инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Рецепт. — 2013. — № 5(19). — С. 54–62.
12. Романива, О. А. Мониторинг клинической эффективности иммунокорректирующей терапии у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / О. А. Романива, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. — 2011 — № 3(29). — С. 82–86.
13. Вдовиченко, Ю. П. Противовирусный препарат нового поколения Аллокин-альфа в терапии герпетической инфекции / Ю. П. Вдовиченко, Е. Н. Гопчук, Е. С. Кошлакова // Здоровье женщины. — 2010. — № 5 (51). — С. 200–208.
14. NKT cell-plasmacytoid dendritic cell cooperation via OX40 controls viral infection in a tissue-specific manner / J. Diana [et al.] // Immunity. — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 289–299.
15. Шперлинг, Н. В. Клинико-иммунологические особенности и рациональная терапия рецидивирующего генитального герпеса / Н. В. Шперлинг // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». — 2008. — № 2. — С. 23–26.
16. Herrington, R. Research and Statistical Support (RSS) [Electronic resource] / R. Herrington, J. Starkweather. — University of North Texas, 2015. — Mode of access: <http://www.unt.edu/rss/FAQ.htm>. — Date of access: 18.10.2015.

Поступила 03.11.2015

УДК 616.36–071–091.85:611.811.018

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕАКЦИЙ МИКРОГЛИИ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

А. М. Майбогин<sup>1</sup>, М. К. Недзьведь<sup>2</sup>, А. И. Курочкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Федерального агентства в сфере здравоохранения и социального развития, г. Москва, Российская Федерация

Расстройства центральной нервной системы, наблюдаемые при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), связывают с эксайтотоксическим поражением нейронов, обусловленным инфли-



цированными вирусом клетками микроглии. Несмотря на повышенный интерес к этой проблеме, морфологические изменения инфицированной микроглии остаются практически не изученными. В статье представлены результаты морфологического исследования реакций микроглии белого вещества головного мозга при хронической HCV-инфекции на материале 40 секционных наблюдений. Были установлены структурные и количественные изменения инфицированной микроглии в различных отделах мозга, возникающие вследствие активации этих клеток вирусом гепатита С.

**Ключевые слова:** микроглия, вирус гепатита С, головной мозг, морфология.

## THE MORPHOLOGIC EVALUATION OF MICROGLIAL REACTIONS IN WHITE MATTER OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV INFECTION

*A. M. Maybogin<sup>1</sup>, M.K. Nedzvedz<sup>2</sup>, A.I. Kurochkina<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>3</sup>Central Scientific Research Institute of organization and informatization  
of Health of the Federal Agency of Health and Social Development,  
Moscow, Russian Federation

Disorders of the central nervous system observed in patients with chronic HCV infection seem to be associated with excitotoxic lesion of neurons caused by infected microglial cells. Despite the high interest in this problem, the morphological changes of infected microglia remain uninvestigated. The paper presents the results of the morphologic study of microglial reactions in white matter of the brain in 40 patients who died of chronic HCV-infection. The study found the structural and quantitative changes of infected microglia in different parts of the brain, which is caused by the activation of these cells by HCV.

**Key words:** microglia, hepatitis C virus, brain, morphology.

### **Введение**

Активное изучение изменений центральной нервной системы (ЦНС) при хронической инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), началось около 15 лет назад после обнаружения репликации вируса в головном мозге [1, 2]. В настоящее время особый интерес у исследователей вызывает микроглия, являющаяся основным субстратом вирусной нейроринвазии [3]. Как известно, клетки микроглии имеют миеломонокитарное происхождение и являются резидентными иммунокомпетентными клетками ЦНС. В зрелом веществе мозга выделяют три морфофункциональных типа микроглии: рамифицированную (покоящуюся), активированную и амeboидную (фагоцитирующую). Содержание этих клеток в белом веществе ЦНС взрослого человека составляет около 8–13 % от общего количества глиальных клеток [4, 5]. Повышение содержания микроглиоцитов наблюдается при различных патологических процессах и называется микроглиоз.

Установлено, что инфицированные HCV клетки микроглии имеют метаболические и иммунологические отличия и характеризуются избыточным синтезом интерлейкинов, нейротоксичных молекул и оксида азота (NO). Этим обуславливается эксайтотоксическое поражение нейронов, с которым связывают возникновение когнитивных расстройств и других психоневрологических нарушений, наблюдаемых при хронической HCV-инфекции [6, 7].

В то время как большинство существующих исследований посвящено функциональным особенностям инфицированной микроглии, работы по морфологии этих клеток при изучаемой патологии практически не встречаются.

### **Цель работы**

Изучить морфологические изменения микроглии белого вещества головного мозга при хронической HCV-инфекции.

### **Материал и методы**

В исследование включено 40 (мужчин — 29, женщин — 11) умерших от цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Средний возраст составил  $47,85 \pm 12,04$  года. Диагноз вирусного гепатита С во всех случаях первично был установлен клинически и подтвержден прижизненными молекулярно-генетическими исследованиями, согласно существующим клиническим протоколам. Все случаи из исследуемой группы характеризовались обнаружением антигена HCV (вирусный протеин NS3) в головном мозге и в печени. В исследование не включали пациентов с наличием антител к вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатитов А, В и D, а также с сопутствующей психической патологией, алкогольной зависимостью, системными аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями эндокринной системы. Контрольную группу составили 20 пациентов (17 мужчин, 3 женщины), умерших в исходе острой коронарной недостаточности (11), гипертонической энцефалопатии (6), субарах-

ноидального кровоизлияния (2), автомобильной травмы (1) и механической асфиксии (1). Средний возраст составил  $49,60 \pm 14,38$  года. Материал для исследования был набран на базе ГУЗ «Гомельское областное клиническое патолого-анатомическое бюро» и прокуратуры Государственной службы судебных экспертиз Управления по Гомельской области.

Объектом исследования являлся головной мозг умерших в исходе хронической HCV-инфекции. Для гистологического исследования вырезали кусочки белого вещества из 5 различных отделов мозга: симметрично из лобных и височных долей, ствола мозга, мозжечка и гиппокамп (с сохранением в срезах слоя Alveus, молекулярного слоя аммонова рога и зубчатой фасции), которые подвергали стандартной проводке и заливке в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Клюверу и Баррера на миелин, и методом серебрения по Миягава-Александровской. Иммуногистохимические исследования осуществляли на срезах толщиной 3–4 мкм с применением полимерно-протеиново-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием первичных антител к вирусному протеину NS3 и CD 68 [3, 8]. Данный раздел исследования был выполнен в Московской городской онкологической больнице № 62.

Подсчет клеток микроглии, окрашенных на CD68, а также остальных клеток глиального фенотипа в белом веществе проводили на гистологических срезах в 10 случайных полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$  и определяли значение микроглиоза как отношение числа иммунопозитивных клеток к общему числу клеток глии, выражаемое в процентах.

Результаты оценивали следующим образом: отсутствие микроглиоза (0 баллов) — при наличии менее 15 % иммунопозитивных клеток; слабовыраженный микроглиоз (1 балл) — от 15 до 30 % иммунопозитивных клеток; умеренновыраженный микроглиоз (2 балла) — от 30 до 40 % и выраженный микроглиоз — при наличии более 40 % иммунопозитивных клеток [9].

Также во всех исследованных отделах определяли наличие экспрессии вирусных антигенов (NS3) и демиелинизации.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica», 6.0. При анализе полученных данных были применены методы описательной статистики, для расчета достоверности различий применялись непараметрический критерий  $\chi^2$ , корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену (коэффициент ранговой корреляции  $r$ ), логистический регрессионный анализ. Обсуждаются результаты со значимостью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $p < 0,1$ .

#### Результаты и обсуждение

Микроглиоз обнаруживался во всех исследованных отделах мозга в 100 % секционных наблюдений из исследуемой группы. В контрольной группе повышение количества микроглиальных клеток в белом веществе не обнаруживалось. Было установлено, что значения микроглиоза статистически значимо различаются в исследованных отделах мозга ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

В целом в исследуемой группе превалировал выраженный микроглиоз (68,5 % от общего количества наблюдений). Максимальные его значения наблюдались в белом веществе лобной (19 %) и височной доле (18 %), а также стволе мозга (14 %), минимальные — в мозжечке (11 %) и гиппокампе (6,5 %) (таблица 1).

Таблица 1 — Степень выраженности микроглиоза ( $p < 0,001$ )

Локализация	Степень выраженности микроглиоза в баллах							
	0		1		2		3	
	частота встречаемости признака (n)	% наблюдений*	частота встречаемости признака (n)	% наблюдений*	частота встречаемости признака (n)	% наблюдений*	частота встречаемости признака (n)	% наблюдений*
Лобная доля	0	0	0	0	2	5	38	95
Височная доля	0	0	0	0	4	10	36	90
Ствол мозга	4	10	2	5	6	15	28	70
Мозжечок	12	30	2	5	4	10	22	55
Гиппокамп	10	25	2	5	15	37,5	13	32,5

\*Максимально возможное значение  $n = 40$

Поскольку микроглиоз зачастую сопровождается различными воспалительными и дегенеративными процессами в нервной ткани, была проанализирована связь между его

частотой встречаемости, а также частотой экспрессии вирусных антигенов в белом веществе мозга и частотой демиелинизации (таблица 2).

Таблица 2 — Частота встречаемости изменений в отделах головного мозга при хронической HCV-инфекции

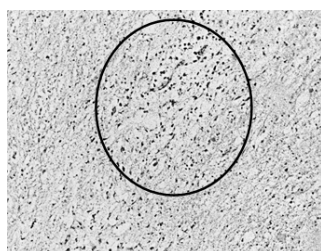
Локализация	Экспрессия вирусного протеина NS3 (%)	Демиелинизация (%)	Микроглиоз (%)
Лобная доля	100	100	100
Височная доля	100	100	100
Ствол мозга	100	80	90
Мозжечок	87,5	65	70
Гиппокамп	85	70	75

Были установлены корреляционные связи между частотами микроглиоза и вирусного поражения ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ); микроглиоза и демиелинизации ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ) и между частотами вирусного поражения и демиелинизации ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). При этом наибольшие значения частоты микроглиоза сопровождалось в исследуемых отделах максимальными значениями частот демиелинизации и экспрессии вирусных антигенов. Полученные данные указывают на существующую в белом веществе мозга зависимость частоты возникновения морфологических изменений от распространенности вирусного поражения. Кроме того, они позволяют сделать вывод о неравномерной интенсивности активации микроглии, опосредуемой HCV, в различных отделах мозга, что согласуется с результатами предыдущих исследований [2, 7].

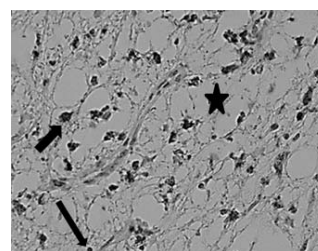
Количественные изменения микроглии сопровождалось рядом морфологических особенностей. Как в исследуемой группе, так и в контрольной эти клетки были представлены 4 основными морфологическими типами: рамифицированной, амeboидной, палочковидной и круглой микроглией, что соответствует современным представлениям [1, 3]. Однако во всех случаях из исследуемой группы в белом веществе обнаруживались гиперплазированные амeboидные клетки, которые составляли более 50 % всей популяции микроглии. Амeboидные микроглиоциты характеризовались более крупными размерами, развитой цитоплазмой с неправильными очертаниями, содержащей многочисленные органеллы и вакуоли, а также глыбчатые включения, зачастую с полным отсутствием отростков — явлениями клазматодендроза. Палочковидная микроглия была пред-

ставлена мелкими клетками с узким ободком цитоплазмы, палочковидным или подковообразным ядром, заполненным конденсированным хроматином и 1–2 тонкими отростками. В исследуемой группе этот морфофункциональный тип встречался преимущественно в белом веществе гиппокампа, где составлял до 1/2–2/3 общей глиальной популяции. Амeboидные клетки при этом встречались редко. В то же время у лиц из контрольной группы в гиппокампе микроглиальные клетки были представлены в разном соотношении рамифицированными, амeboидными и круглыми клетками, а также единичными клетками палочковидного типа. Круглые микроглиальные клетки имели правильную круглую форму с очень узким ободком цитоплазмы, иногда с тонким коротким отростком или псевдоподией. Для рамифицированной микроглии также были характерны узкий ободок цитоплазмы с наличием единичных органелл и овального ядра с гладкими контурами. Последние два типа микроглиальных клеток имели относительно равномерное распределение и невысокую частоту встречаемости в белом веществе в исследуемой и контрольной группе.

Распределение микроглии в белом веществе при хронической HCV-инфекции имело диффузно-очаговый характер, с формированием скоплений по типу глиальных узелков микро- и олигодендроглиального состава. Наиболее часто эти структуры определялись в подкорковых отделах и стволе мозга и в большинстве случаев сочетались с очагами деструкции миелиновых волокон и разряжения белого вещества. Клеточный состав узелков носил полиморфный характер с преобладанием клеток амeboидного типа (рисунок 1).



а)

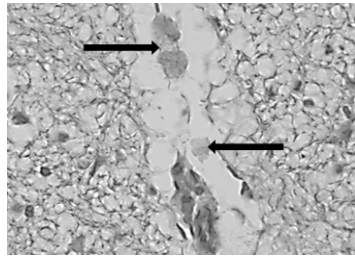


б)

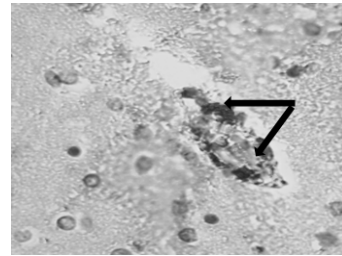
Рисунок 1 — Ствол мозга: а) микроглиальный узелок с деструкцией белого вещества (обведено); б) (фрагмент) полиморфизм клеток микроглии (указано стрелками); разряжение белого вещества (указано звездочкой). Окраска: иммуногистохимическая реакция с Ат к CD68. Увеличение:  $\times 100-400$

Почти во всех случаях в глиальных узелках встречались зернистые шары, представляющие собой конечную стадию трансформации активированной микроглии и обладающие выраженными резорбтивными свойствами. Ядра этих клеток имели продолговато-вытянутую форму и

центральное расположение. В ряде случаев периваскулярно обнаруживались зернистые шары, нагруженные липидными включениями, что указывало на протекающую деструкцию миелина и активную роль микроглии в его резорбции и элиминации (рисунок 2а).



а)

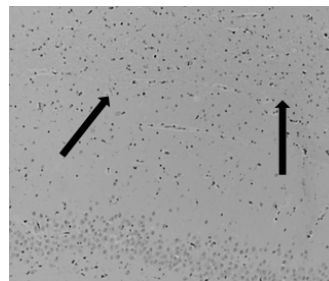


б)

**Рисунок 2** — Подкорковое белое вещество височной доли: а) в периваскулярном пространстве определяются зернистые шары, нагруженные продуктами деструкции миелина (указаны стрелками). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 400$ ; б) гиперплазия клеток микроглиального иммунофенотипа (указаны стрелками) в стенке микрососуда. Окраска: иммуногистохимическая реакция с Ат к CD68. Увеличение:  $\times 400$

Зачастую в стенках микрососудов обнаруживалась гиперплазия клеток глиального иммунофенотипа, что, вероятно, связано с повышенным содержанием вирусных антигенов в этих зонах (рисунок 2б). Особенно

стями иммунной активации очевидно обуславливалось и повышенное содержание клеток микроглии в перивентрикулярных зонах в продолговатом мозге и слое alveus гиппокампа (рисунок 3).



**Рисунок 3** — Аммонов рог. Поле СА3. Микроглиоз с преобладанием палочковидных форм в зоне Alveus (указано стрелками). Внизу снимка – фрагмент пирамидного слоя. Иммуногистохимическая реакция с Ат к CD68. Увеличение:  $\times 400$

### Заключение

В результате проведенного исследования была впервые выявлена морфологическая реакция микроглии белого вещества головного мозга при хронической HCV-инфекции, представляющая собой выраженный анизоморфный диффузно-очаговый микроглиоз, максимально выраженный в белом веществе подкорковых отделов полушарий и стволе мозга. Частота наблюдаемого микроглиоза статистически значимо различалась в различных отделах мозга и коррелировала с частотами вирусного поражения и демиелинизации.

Морфологическими особенностями микроглиоза при хронической HCV-инфекции являются выраженная гиперплазия и полимор-

физм клеток микроглии с формированием амeboидных форм и зернистых шаров и наличие микроглиальных узелков, наиболее характерных для подкоркового белого вещества и ствола мозга, а также повышенное содержание палочковидных форм в гиппокампе. Обнаруженные изменения являются структурным эквивалентом активации инфицированной HCV микроглии и могут быть использованы в дальнейших функциональных и морфологических исследованиях в этом направлении.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication / Marek Radkowski [et al.] // J Virol. — 2002. — Vol. 76, № 2. — P. 600–608.

2. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants / D. M. Forton [et al.] // Journal of Virology. — 2004. — Vol. 78, № 10. — P. 5170–5183.
3. Hepatitis C Virus Neuroinvasion: Identification of Infected Cells / J. Wilkinson [et al.] // Journal of Virology. — 2009. — Vol. 83, № 3. — P. 1312–1319.
4. Васильев, Ю. Г. Гомеостаз и пластичность мозга: монография / Ю. Г. Васильев, Д. С. Берестов. — Ижевск: ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2011. — 216 с.
5. Guillemin, G. J. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification / G. J. Guillemin, B. J. Brew // J. Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 75, № 3. — P. 388–397.
6. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: A magnetic resonance spectroscopy study / D. M. Forton [et al.] // J. Hepatol. — 2008. — Vol. 49, № 3. — P. 316–322.
7. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment / K. Weisenborn [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55, № 11. — P. 1624–1630.
8. Immunohistochemical Detection of HCV in Nerves and Muscles of Patients with HCV Associated Peripheral Neuropathy and Myositis / Layla K. Younis [et al.] // International Journal of Health Sciences. — 2007. — Vol. 1, № 12. — P. 195–202.
9. Метод морфологической диагностики микроглиоза в белом веществе головного мозга: инструкция по применению № 059-0614; утв. 11.11.2014 г. / А. М. Майбогин, М. К. Нездзьведь, Г. М. Карапетян.

Поступила 28.09.2015

УДК 616.36-0020036.12-08

## ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГЕПАТИТА В ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ СХЕМ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

*Е. Л. Красавцев, Е. И. Романова*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** изучить изменения структуры заболеваемости пациентов с хроническими формами гепатита В вирусной инфекции, состоящих на диспансерном учете в кабинетах инфекционных заболеваний поликлиник г. Гомеля в 2015 г., по сравнению с 2002 г., оценить эффективность разных схем лечения хронического вирусного гепатита В, сделать выбор предпочтительной терапевтической стратегии в лечении хронических форм HBV-инфекции.

**Материал и методы.** По данным карт диспансерного наблюдения в 2015 году в 3 поликлиниках наблюдалось 115 носителей HBsAg и 121 пациент с ХВГВ. В 2002 году в 6 поликлиниках находились под наблюдением 554 носителя HBsAg и 350 пациентов с ХВГВ. Проведен анализ эффективности лечения хронических форм HBV-инфекции препаратами ПегИФН, аналогами нуклеоз(т)идов — 32 пациентов. Для сравнения использовались методы непараметрической статистики (таблица 2×2, критерий  $\chi^2$ ).

**Результаты.** В 2015 году стало меньше носителей HBsAg (17,9 %, в 2002 г. — 28,8 %,  $p < 0,01$ ) и больных ХВГВ (11,9 %, в 2002 г. — 16,4 %,  $p < 0,01$ ). Представляет интерес увеличение доли выявленных при донорственосителей HBsAg — с 30,9 % в 2002 г. до 42,6 % в 2015 г. и снижение доли медицинских работников среди пациентов ХВГВ — с 5,7 % в 2002 г. до 1,3 % в 2015 г.

Полный ответ зарегистрирован лишь у 1 пациента из 4 после лечения ПегИФН. У 10 пациентов из 18, получавших ламивудин, регистрировалось развитие резистентности в те или иные сроки. Через 6 месяцев у всех пациентов, принимавших тенофовир, достигнут полный вирусологический ответ.

**Заключение.** Среди пациентов с хроническими вирусными поражениями печени и с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете в КИЗах поликлиник г. Гомеля, стало меньше носителей HBsAg и больных хроническим вирусным гепатитом В в 2015 г. по сравнению с 2002 г. Отмечается низкая эффективность ламивудина как препарата противовирусной терапии HBV-инфекции. Наилучшие результаты лечения были достигнуты при назначении тенофовира.

**Ключевые слова:** носитель HBsAg, хронический вирусный гепатит В, диспансерное наблюдение, аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, препараты интерферона- $\alpha$ .

## CHANGES OF THE INCIDENCE STRUCTURE OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL FORMS OF HEPATITIS B AND ASSESSMENT OF EFFICACY OF ITS DIFFERENT TREATMENT SCHEMES

*E. L. Krasavtsev, E. I. Romanova*

Gomel State Medical University

**Objective:** to study changes of the incidence structure in patients with chronic viral forms of hepatitis B being under observation in infectious diseases rooms of out-patient clinics of Gomel in 2015 and to compare them to those in 2002, to assess the efficacy of different schemes of treatment for chronic viral hepatitis B, to choose the preferable therapeutic strategy in the treatment for HBV-infection.

**Material and methods.** There were 115 HBsAg carriers and 121 patients with chronic viral hepatitis being under observation in 3 out-patient clinics in 2015. In 2002 there were 554 HBsAg carriers and 350 patients with chronic viral hepatitis in 6 out-patient clinics. We have analyzed the efficacy of the treatment for chronic forms of HBV-infection with PEGylated interferon drugs, nucleoside analogues in 32 patients. For comparison methods of non-parametric statistics were used (table 2×2, criterion  $\chi^2$ ).

**Results.** In the year of 2015 there were fewer HBsAg carriers (17.9 %, in 2002 — 28.8%,  $p < 0.01$ ) patients with chronic viral hepatitis (11.9 %, в 2002 — 16.4 %,  $p < 0.01$ ). The higher ratio of HBsAg carriers revealed among donors — from 30.9 % in 2002 up to 42.6 % in 2015 and lower ration of medical workers among patients with chronic viral hepatitis — from 5.7 % in 2002 till 1.3 % in 2015.

Only 1 patient out of 4 recorded the full response after the PEGylated interferon treatment. 10 patients out of 18 taking Lamivudine detected development of resistance at these or those terms. All the patients having taken Tenofovir achieved the full virological response.

**Conclusion.** Among patients with chronic viral lesions of the liver and detected markers of parenteral viral hepatitis being under observation in infectious diseases rooms in out-patient clinics of Gomel there were fewer HBsAg carriers and patients with chronic viral hepatitis in 2015 if compared to those in 2002. The efficacy of Lamivudine as an antiviral drug for HBV-infection has been assessed as low. The best results of the treatment were achieved in the Tenofovir therapy.

**Key words:** HBsAg carrier, chronic viral hepatitis B, observation, analogs of nucleosides and nucleotides, interferon- $\alpha$  drugs.

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины вследствие его значительной распространенности (350–400 млн. инфицированных и большого риска (25–30 %) развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Фактически речь идет о пандемии, которая по масштабу в 5 раз превосходит зараженность вирусом СПИДа [1, 2, 3]. В связи с введением вакцинации против гепатита В значительно снизилась заболеваемость его острой формой, но отмечается рост хронических форм как гепатита С, так и В [1–6].

В настоящее время целью лечения ХВГВ являются улучшение качества жизни пациента и предотвращение неблагоприятных исходов заболевания, а не элиминация вируса из организма. Это связано с тем, что полная элиминация вируса из организма практически невозможна из-за внедрения вирусной ДНК в ядро гепатоцита. Достижение этой цели возможно при длительном поддержании авиремии [3, 4, 5, 7]. Параллельное подавлению репликации вируса уменьшение гистологической активности ХВГВ снижает риск цирроза печени и ГЦК [5]. Таким образом, можно говорить о переходе от краткосрочной терапии к длительному контролю над заболеванием [3, 4, 7, 8].

За последние 10 лет не появилось новых препаратов для лечения ХВГВ. В клинической практике используются препараты интерферона- $\alpha$  (ИФН/ПЭГ-ИФН в течение фиксированного 48-недельного курса) или аналоги нуклеозидов или нуклеотидов. Пока надежно спрогнозировать продолжительность терапии аналогами нуклеозидов или нуклеотидов не удастся и применение этих препаратов назначается, как правило, на неопределенный срок. Лечение рекомендуется при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровня виремии более 2000 МЕ/мл и при умеренном или выраженном фиброзе печени ( $> F1$  по METAVIR). У больных циррозом печени лечение проводят при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ [3, 4, 5, 7, 8].

В настоящее время для противовирусной терапии (ПВТ) ХВГВ зарегистрированы 3 аналога нуклеозидов (ламивудин, телбивудин и энтекавир) и 2 аналога нуклеотидов (адефовир и тенофовир). Препаратами первого ряда признаются энтекавир и тенофовир, которые характеризуются наиболее выраженным противовирусным действием и минимальным риском развития резистентных к лечению штаммов вируса [7–11].

**Критерии эффективности терапии** [3, 4, 5, 7, 8]

Терапия должна обеспечить такую степень подавления вируса, которая ведет к нормализации биохимических показателей, улучшению гистологической картины и предотвращению осложнений. В идеале лечение должно приводить к исчезновению HBsAg, которое при использовании противовирусных средств, доступных в настоящее время, достигается нечасто.

Среди ответов на терапию можно выделить биохимический, серологический, вирусологический и гистологический [7, 8]. Эти варианты ответа на терапию следует оценивать несколько раз во время и после лечения.

**Биохимический ответ** определяется как снижение значения АЛТ до нормального уровня. В связи с тем, что активность АЛТ часто колеблется, для подтверждения стойкого биохимического ответа требуется наблюдение не менее 1 года после окончания терапии с определением активности АЛТ каждые 3 месяца.

**Серологический ответ по HBeAg** оценивается только у пациентов с HBeAg-положительным ХВГВ и определяется как исчезновение HBeAg и сероконверсия с появлением анти-HBe.

**Серологический ответ по HBsAg** оценивается у всех пациентов с ХВГВ и определяется как исчезновение HBsAg и сероконверсия с появлением анти-HBs.

**Вирусологический ответ на терапию ИФН/ПЭГ-ИФН:**

• вирусологическим ответом считается концентрация ДНК HBV  $< 2000$ МЕ/мл. Обычно этот показатель оценивается через 6 месяцев и

в конце лечения, а также через 6 и 12 месяцев после окончания лечения;

- стойким вирусологическим ответом после окончания терапии считается уровень ДНК HBV < 2000 МЕ/мл не менее 12 месяцев после прекращения лечения.

*Вирусологический ответ на нуклеозидные / нуклеотидные аналоги:*

- первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК HBV < 1 log 10 МЕ/мл от первоначального через 3 месяца после начала терапии;

- вирусологический ответ определяется как отсутствие ДНК HBV по данным высокочувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Этот ответ обычно оценивается каждые 3–6 месяцев.

*Гистологический ответ* определяется как снижение активности воспалительно-некротического процесса ( $\geq 2$  баллов по шкале NAFL или системе Ishak) без усиления выраженности фиброза по сравнению с исходными данными.

*Полный ответ* определяется как стойкий вирусологический ответ после окончания лечения в сочетании с исчезновением HBsAg.

#### **Цель работы**

Изучить изменения структуры заболеваемости пациентов с хроническими формами гепатита В вирусной инфекции (ХВГВ и носителей HBsAg), состоящих на диспансерном учете в кабинетах инфекционных заболеваний (КИЗах) поликлиник г. Гомеля в 2015 г., по сравнению с 2002 г., оценить эффективность разных схем лечения ХВГВ, сделать выбор предпочтительной терапевтической стратегии в лечении хронических форм гепатит В вирусной инфекции.

#### **Материал и методы**

В 2015 г. в 3 поликлиниках наблюдалось 115 носителей HBsAg и 121 пациент с ХВГВ. В 2002 г. в 6 поликлиниках находились под наблюдением 554 носителя HBsAg и 350 пациентов с ХВГВ.

Проведен анализ эффективности лечения хронических форм HBV-инфекции препаратами ПегИФН, аналогами нуклеоз(т)идов 32 пациентов.

Для сравнения использовались методы непараметрической статистики (таблицы  $2 \times 2$ , критерий  $\chi^2$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

В 2015 г. стало меньше носителей HBsAg (17,9 %, в 2002 г. — 28,8 %,  $p < 0,01$ ) и больных ХВГВ (11,9 %, в 2002 г. — 16,4 %,  $p < 0,01$ ) среди пациентов с хроническими вирусными поражениями печени с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете в КИЗах поликлиник г. Гомеля. В тоже время уменьшилась доля носителей HBsAg среди пациентов с HBV-инфекцией — с 61,3 до 48,7 % и, соответст-

венно, увеличилась доля пациентов с ХВГВ — с 38,7 до 51,3 % ( $p < 0,05$ ).

Среди носителей HBsAg в 2015 г. несколько уменьшилась доля мужчин — 48,7 %, в 2002 г. — 53,4 % ( $p > 0,05$ ). В этой же группе уменьшилась доля молодых (16–29 лет) — с 26,4 % в 2002 г. до 7,8 % в 2015 г. ( $p < 0,001$ ), возросла доля лиц в возрасте 50–59 лет — с 12,4 до 26,1 % ( $p = 0,001$ ) и старше 60 лет — с 7,4 до 19,1 % ( $p < 0,01$ ).

Среди пациентов с ХВГВ доля мужчин, наоборот, возросла с 58,6 до 61,2 % ( $p > 0,05$ ), уменьшилась доля пациентов старше 60 лет — с 19,4 % в 2002 г. до 5,1 % в 2015 г. ( $p < 0,01$ ).

Представляет интерес увеличение доли выявленных при донорстве носителей HBsAg — с 30,9 % в 2002 г. до 42,6 % в 2015 г. ( $p < 0,01$ ). Особо необходимо отметить снижение доли медицинских работников среди пациентов ХВГВ — с 5,7 % в 2002 г. до 1,3 % в 2015 г., а среди носителей HBsAg — с 9,6 до 4,4 %. Отмечается значительное снижение неработающих среди пациентов с ХВГВ — с 35,7 до 12,7 %. Потребители инъекционных наркотиков наблюдались в единичных случаях как в 2002 г., так и в 2015 г.

Эффективность лечения оценивалась у 32 пациентов с хроническими формами HBV-инфекции. ПегИФН получали 4, ламивудин — 18, тенофовир — 10 человек. У 8 пациентов определен генотип вируса гепатита В: у 3 — генотип D3, у 2 — генотип D2, у 3 — генотип A2.

Все пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, получавшие ПегИФН (3 женщины и 1 мужчина, возраст 20–40 лет), были позитивны по HBeAg, имели умеренную биохимическую активность и высокую вирусную нагрузку. Сроки приема препарата колебались от 12 до 48 недель. 1 пациенту через 12 недель терапия была отменена в связи с отсутствием биохимического и вирусологического ответов и сероконверсии. У 2 пациентов, получающих ПегИФН в течение 24 недель, удалось достичь биохимического ответа и сероконверсии по HBeAg, но не был достигнут вирусологический ответ. У 1 пациента через 12 недель приема препарата достигнуты биохимический, вирусологический ответы и сероконверсия по HBeAg, а через 48 недель — сероконверсия и по HBsAg, которая сохранялась через 6, 12, 18 и 24 месяца после отмены терапии, что позволило констатировать полный ответ.

В группу пациентов, получающих в качестве противовирусной терапии ламивудин, входили 18 человек, среди них женщин — 5, мужчин — 13. В возрасте до 10 лет наблюдался 1 человек, 10–20 лет — 2, 20–30 лет — 1, 30–40 лет — 5, 40–50 лет — 4, 50–60 лет — 4 и старше 60 лет — 2 человека.



Диагноз «Хронический гепатит вне биохимической активности» регистрировался у 3 человек, «Хронический гепатит с минимальной биохимической активностью» — у 6 человек, «с умеренной биохимической активностью» — у 5 человек, «с высокой биохимической активностью» — у 2 человек. HBe-положительными были 12 человек, HBe-негативными — 6 человек. У 2 пациентов на момент старта ПВТ выставлен диагноз: «Цирроз печени вирусной этиологии В, класс тяжести А по Чайлд-Пью».

У 2 пациентов, получающих противовирусную терапию ламивудином, зарегистрирована первичная резистентность к препарату, что проявилось отсутствием биохимического, серологического и вирусологического ответов спустя 12 недель, что послужило поводом для прекращения терапии. У 16 человек отмечен биохимический, серологический и вирусологический ответ на 12 и 24 неделях лечения. У 2 пациентов терапия прекращена спустя 48 недель в связи с развитием резистентности, что проявилось так называемым вирусологическим прорывом. Еще у 4 пациентов терапия отменена по той же причине спустя 60 недель и 72 недели. У обоих пациентов выявленным циррозом, получающих ПВТ, через 30 и 48 недель констатирована гепатоцеллюлярная карцинома, что послужило причиной смерти.

Таким образом, у 10 пациентов ламивудин был отменен в связи с неэффективностью и развитием резистентности в те или иные сроки, что подтверждает наличие низкого генетического барьера ламивудина.

Противовирусную терапию тенофовиrom на сегодняшний день получают 10 человек в возрасте 17–60 лет. У 1 пациента на момент старта установлен диагноз: «цирроз печени вирусной этиологии В, класс тяжести В по Чайлд-Пью», у 1 пациента — диагноз: «Затяжное течение острого вирусного гепатита В». У остальных пациентов установлен диагноз ХВГВ: вне биохимической активности — 2 человека, с минимальной биохимической активностью — 3 человека, с умеренной биохимической активностью — 3 человека. Из 10 пациентов, начавших терапию тенофовиrom, 7 человек серопозитивны по HBeAg и 3 серонегативны по HBeAg.

У 6 пациентов через 3 месяца применения терапии достигнут биохимический ответ, через 6 месяцев — у всех пациентов. Из 7 серопозитивных по HBeAg пациентов сероконверсия достигнута через 3 месяца у 5 пациентов и через 6 месяцев — у 7. Вирусологический ответ через 3 месяца достигнут у 7 из 10 пациентов (отсутствие ДНК по результатам ПЦР), у 3 пациентов — частичный вирусологический ответ. Через 6 месяцев у всех пациентов достигнут полный вирусологический ответ. Пациент

с циррозом печени умер от осложнений (кровотечение изварикозно расширенных вен пищевода), остальные 9 пациентов продолжают терапию тенофовиrom.

#### **Заключение**

Среди пациентов с хроническими вирусными поражениями печени и с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете в КИ-Зах поликлиник г. Гомеля, в 2015 г стало меньше носителей HBsAg и больных хроническим вирусным гепатитом В. по сравнению с 2002 г. Среди носителей HBsAg уменьшилась доля молодых (16–29 лет), возросла доля лиц 50–59 лет. Среди пациентов с ХВГВ уменьшилась доля пациентов старше 60 лет. Представляет интерес увеличение доли выявленных при донорстве среди носителей HBsAg с 30,9 % в 2002 г. до 42,6 % в 2015 г. и снижение доли медицинских работников среди пациентов ХВГВ с 5,7 % в 2002 г. до 1,3 % в 2015 г.

Полный ответ зарегистрирован лишь у одного пациента из 4 получивших курс лечения-ПегИФН. Отмечается низкая эффективность ламивудина в качестве противовирусной терапии HBV-инфекции в связи с высокой частотой развития резистентности к препарату (в сроки от 6 месяцев до 1,5 лет) у 12 человек из 18 (67 %).

Наилучшие результаты лечения были достигнуты при назначении тенофовира (нуклеотидный аналог с высоким порогом развития резистентности): сероконверсия через 6 месяцев у 7 HBe-положительных пациентов из 7 получающих тенофовир, через 6 месяцев у всех пациентов достигнут полный вирусологический ответ.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Хронический вирусный гепатит: прошлое, настоящее и будущее / В. В. Нечаев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 3. — С. 4–8.
2. Медицинская помощь больным с хроническими вирусными гепатитами в г. Москве — основные аспекты (по данным Консультативно-диагностического центра Инфекционной клинической больницы № 1) / Е. А. Нурмухаметова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2014. — № 4. — С. 88–98.
3. Жданов, К. В. Новые рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита В: прогнозируем эффективность терапии, следуя «дорожной карте» / К. В. Жданов // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 49–56.
4. Жданов, К. В. Современные аспекты лечения больных хроническим гепатитом В, позитивных по HBeAg и ранее не получавших противовирусную терапию / К. В. Жданов // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 94–101.
5. Данилов, Д. Е. Тактика ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В / Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Здравоохранение. — 2012. — № 5. — С. 63–67.
6. Красавцев, Е. Л. Структура больных хроническими вирусными поражениями печени и лиц с выявленными маркерами парентеральных вирусных гепатитов, состоящих на диспансерном учете / Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура // Медицинские новости. — 2004. — № 1. — С. 87–88.
7. Гепатит В (хронический). Диагностика и тактика ведения хронического гепатита В у детей, лиц молодого возраста и взрослых. Клинические рекомендации Национального института здоровья и качества медицинской помощи (НИСЭ), июнь, 2013 г. № 265 // Клиническая инфектология и паразитология. — 2014. — № 3(10). — С. 107–117.

8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B // Journal of Hepatology. — 2012. — № 57. — P. 167–185.

9. *Ridruejo, E.* Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir / E. Ridruejo // World J. Hepatology. — 2014. — № 20(23). — P. 7169–7180.

10. *Lampertico, P.* Discontinuation of nucleoside analogues in hepatitis B viral infection / P. Lampertico // Gastroenterol. Hepatology. — 2013. — № 9(10). — P. 656–658.

11. Long-in patientstermentecavir treatment reduces hepatocellular carcinomaincidencewiththehepatitis B viral infection / T. Hosaca [et al.] // Hepatology. — 2013. — № 58(1). — P. 98–107.

Поступила 11.01.2016

**УДК 616.316-089.163-07**  
**СОПОСТАВЛЕНИЕ МАКРО- И СОНОГРАФИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ АДЕНОЛИМФОМЫ.**  
**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ**

*И. В. Дударева<sup>1</sup>, А. С. Ластовка<sup>1</sup>, А. И. Кушниров<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Приведены данные обследования 22 пациентов с аденолимомами слюнных желез, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии № 1, в возрасте от 36 до 72 лет. В предоперационном периоде всем пациентам проводились ультразвуковое исследование, рентген-компьютерная и (или) магнитно-резонансная томография слюнных желез. Выделены группы пациентов в зависимости от вариантов макроскопического строения опухоли, а также описаны основные и дополнительные признаки ультразвуковой диагностики каждого из вариантов аденолимфом. Выявлены соответствия результатов различных лучевых методов исследования данной опухоли. Полученные результаты позволяют в предоперационном периоде предположить наличие у пациентов аденолимфомы слюнных желез.

Ключевые слова: аденолимома, слюнные железы, ультразвуковое исследование.

**THE COMPARISON OF THE MACRO- AND SONOGRAPHIC STRUCTURE**  
**OF ADENOLYMPHOMA. RETROSPECTIVE ANALYSIS**

*I. V. Dudareva<sup>1</sup>, A. S. Lastovka<sup>1</sup>, A. I. Kushnirov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The article presents the data of 22 patients with adenolymphoma of the salivary glands having undergone treatment in the Maxillo-Facial Surgery Ward No.1 at the age 36–72. In the preoperative period, all the patients were performed ultrasound, X-ray computer and / or magnetic resonance imaging of the salivary glands. We singled out groups of patients depending on the types of the macroscopic structure of the tumor and described basic and advanced features of ultrasound diagnosis of each variant of adenolymphomas. The received results will make it possible to predict the development of adenolymphoma of salivary glands during the preoperative period.

Key words: adenolymphoma, salivary glands, ultrasound.

Аденолимома (АЛ) является второй по частоте доброкачественной опухолью слюнных желез и по данным различных авторов составляет от 1,7 до 30 % [3, 11] среди всех опухолей слюнных желез. Как правило, АЛ локализуется в поверхностном отделе околоушной железы (ОЖ), иногда (5–14 %) может иметь место двустороннее поражение и мультицентрический рост (12–20 %) [8]. Заболевание протекает, как правило, бессимптомно, болевой синдром встречается только в 9 % случаев при наличии метаплазии. [9, 11, 12, 14]. Опухоль в большинстве случаев имеет вид одиночного узла с гладкой или крупнобугристой поверхностью, располагающегося в околоушно-жевательной области. Цвет кожных покровов не изменен. При наличии кистозной формы определяются очаги флюктуации, пунктат

содержит серовато-бурую жидкость, похожую на гной или содержимое эпидермоидной кисты. После пункции и аспирации жидкости опухоль уменьшается в размерах, но в отличие от истинных кист полностью не исчезает. Лицевой нерв в процесс не вовлекается. Слизистая оболочка полости рта физиологической окраски, из устья выводного протока в достаточном количестве выделяется прозрачная слюна [3, 7, 9]. Из-за возможности двустороннего поражения необходимо обследование обеих ОЖ [16].

Макропрепарат классической формы АЛ представляет собой узел в плотной оболочке, тканевой компонент которого рыхлый, пористый, имеющиеся кистозные полости различной величины, связаны друг с другом и заполнены мутным гнойным буровато-желтоватым содержимым [7, 15]. Однако в клинической практике

хирурги сталкиваются со значительным многообразием макроскопических вариантов строения АЛ.

В предоперационной диагностике данной патологии используется ультразвуковое исследование (УЗИ), рентген-компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), в последнее время — ПЭТ/КТ [10, 17, 18, 20].

Чувствительность УЗИ в диагностике опухолей слюнных желез составляет 95,8 %, точность — 93–95,1 %, специфичность — 100 %. [2, 16]. Благодаря своей простоте и доступности, метод получил широкое распространение при обследовании мягких тканей головы и шеи [7, 11] и рекомендуется как первый метод обследования пациентов. Однако частота ошибок может достигать 7–46 %, так как практически все опухоли и опухолеподобные образования слюнных желез имеют изоэхогенную или неоднородную по сравнению с окружающей паренхимой структуру [6, 9]. Обычно оцениваются следующие параметры: наличие или отсутствие опухоли, локализация (внутри- или внежелезистая), размер опухоли, эхогенность (понижена, повышена), эхоструктура (однородная, неоднородная), контуры (ровные, неровные), границы (четкие, нечеткие).

В литературных источниках встречается описание АЛ как опухолевого узла с ровными, часто полициклическими контурами, характеризующегося в основном пониженной эхогенностью и неоднородной эхоструктурой, что связано с наличием кистозного компонента [16, 20]. При этом описывается так называемая классическая АЛ и указания на такие варианты, как кистозные и солидные отсутствуют [1].

РКТ обладает высокой информативностью и позволяет достаточно полно оценить топографо-анатомическое расположение опухоли и степень ее распространенности. Чувствительность составляет 55,6 %, специфичность — 98,2 %, точность — 87,6 % [5]. К недостаткам данного метода относится значительная лучевая нагрузка, плохая визуализация лицевого нерва, возможность обнаружения выводного протока только после дополнительного введения в него рентгеноконтрастного вещества [4]. РКТ-картина АЛ представлена одно- или многоузловым бугристым образованием с четкими контурами повышенной плотности (+26–44 едН) и неоднородной структурой за счет центрального кистозного компонента. Четкая выраженность капсулы указывает на доброкачественность образования [4, 7, 13].

МРТ также широко используется при диагностике АЛ. Чувствительность метода составляет 81 %, специфичность — 92 %, точность — 89 %, а для АЛ чувствительность — 45,5 %, специфичность — 93 % и точность — 85 % [13, 19]. По данным МРТ-исследований, АЛ подразделяются на три формы: в первом

случае определяется солидный узел относительно однородной тканевой структуры, во втором — опухоль с четкой двухкомпонентностью либо мозаичным характером структуры, в третьем — полостное образование с пристеночным компонентом [11, 13, 19].

#### **Цель исследования**

Систематизировать топические признаки АЛ, выявляемые при лучевой диагностике. Проанализировать описания макропрепаратов аденолимфом, выявить существующие макроскопические формы аденолимфом, определить УЗ-признаки каждой из макроскопических форм АЛ.

#### **Материалы и методы**

В исследование вошли пациенты, у которых диагноз АЛ был установлен при гистологическом исследовании удаленной опухоли. С 2009 по 2012 гг. на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии № 1 УЗ «11-я городская клиническая больница» г. Минска находились 22 человека. Среди обследованных было 18 мужчин (у 2 из них имело место двустороннее поражение) и 4 женщины (4,5:1) в возрасте от 36 до 70 лет. Средний размер опухоли составил 29,9×19,9×21,9 мм.

Дооперационное обследование включало УЗИ, пункционную биопсию, РКТ и (или) МРТ слюнных желез.

Описание УЗ-картины происходило по указанным ранее признакам: локализация, размер опухоли, эхогенность, эхоструктура, контуры, границы. При неоднородности эхоструктуры дополнительно отмечали следующие признаки: превалирование тканевого или жидкостного компонента, наличие перегородок и (или) пристеночных разрастаний.

При МРТ-исследованиях (10 пациентов) на T1 и T2 взвешенных изображениях оценивалось наличие капсулы, ровность и четкость ее контуров, наличие включений и степень их интенсивности. Применялись импульсные последовательности: T2\_SF\_T2W\_Flair\_SE; в некоторых случаях применялось внутривенное введение омнискана (20 мл).

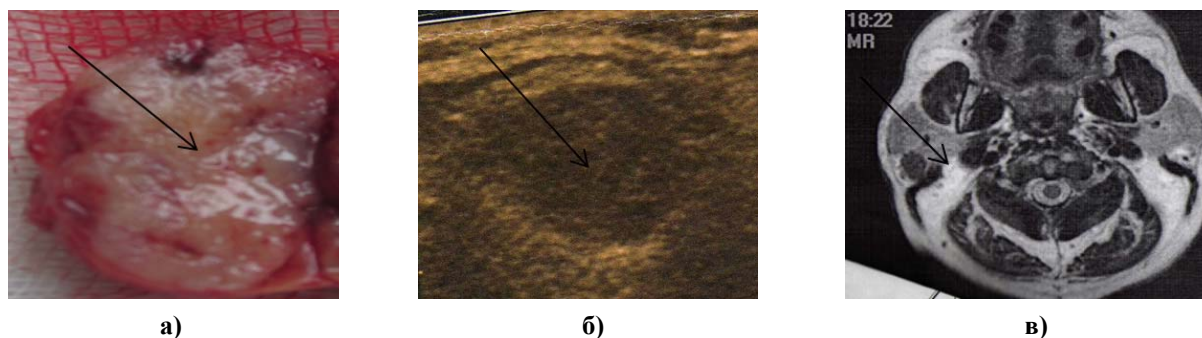
РКТ-исследования (12 пациентов) проводились в аксиальной проекции при времени сканирования 2,0–5,0 с, толщина среза 1,25–2,0 мм. Оценивалась четкость контуров, плотность и однородность структуры.

Послеоперационный диагноз АЛ был гистологически верифицирован у всех пациентов.

#### **Результаты и их обсуждение**

По результатам макроскопической характеристики удаленных опухолей пациенты были распределены в 3 группы.

В первую группу вошли 4 пациента, у которых опухоль представляла собой солидный, относительно однородный узел с жировым блеском или тканью, несколько напоминающую лимфоидную (рисунок 1а).



**Рисунок 1 — Сравнительная характеристика макроскопического строения и данных методов лучевой диагностики у пациентов первой группы: а) макропрепарат — тканевой компонентом с жирным блеском; б) УЗИ — гипоехогенное неоднородное, солидное образование с четким неровным контуром; в) МРТ — образование с четкими контурами повышенной плотности**

При УЗИ образования имели четкие границы, неровные контуры (таблица 1). Гипоехогенность и неоднородность описывались во всех случаях. МРТ (n = 2): на T1 (T1W1) взвешенных изображениях определялись образования с четкими контурами средней интенсивности (более интенсивная, чем мышечная ткань), на T2 (T2W2) взвешенных изображениях сигнал был средний или гетерогенный. КТ-картина (n = 2): образование повышенной плотности — до +40–44 едН с четкими контурами (рисунок 1 б,в).

Во второй группе (12 пациентов) макроскопически в опухоли присутствовали тканевой и кистозный компоненты в различных соотношениях. Кистозные полости различной величины и связанные друг с другом были заполнены мутным гнойным буровато-желтоватым содержимым. При УЗИ определялось образование пониженной эхогенности, неправильной формы с четкими ровными наружными контурами, внутренние контуры в половине случаев были нечеткими (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты анализа ультразвукового исследования пациентов

Параметры образования		Макроскопические варианты			
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Границы	Четкие	4 (100 %)	12 (100 %)	6 (100 %)	
	Нечеткие	—	—	—	
	Ровные	4 (100 %)	6 (50 %)	5 (83,3 %)	
Внутренние контуры	Неровные	—	6 (50 %)	1 (16,7 %)	
	Однородная	—	—	—	
Эхоструктура	Неоднородная	Преимущество тканевого компонента	4 (100 %)	3 (25 %)	—
		Преимущество жидкостного компонента	—	9 (75 %)	6 (100 %)
	Неоднородная	Наличие пристеночного компонента	—	3 (25 %)	4 (66,7 %)
		Наличие перегородок	—	9 (75 %)	2 (33,3 %)
		Гипоехогенное	4 (100 %)	11 (92,3 %)	6 (100 %)
Эхогенность	Гиперэхогенное	—	1 (7,7 %)	—	
	Анэхогенное	—	—	—	

Неоднородность структуры сопровождалась наличием полостей и включений неправильной формы, перегородок и пристеночных тканевых разрастаний (кистозно-солидное образование) (рисунок 2а, а').

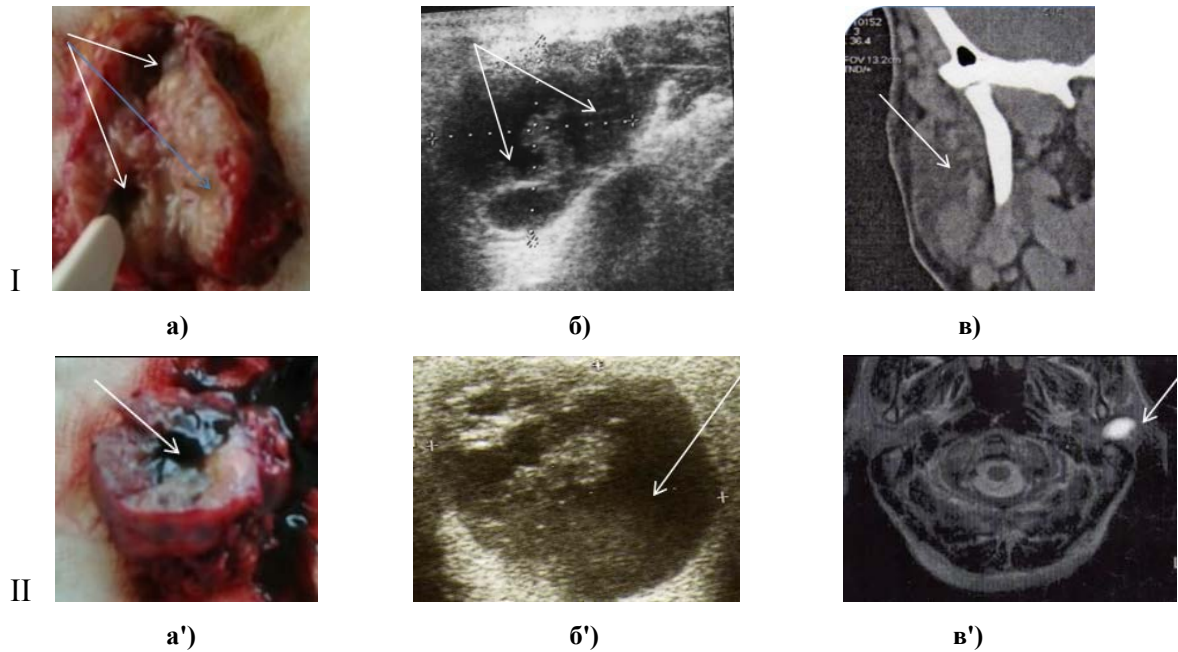
В 3 (25 %) наблюдениях в структуре опухоли преобладал тканевой компонент, в остальных 9 (75 %) — жидкостной компонент. При этом МРТ-картина (n = 5) соответствовала узловому объемному образованию с чет-

кими контурами на фоне гомогенной среднеинтенсивной части. Имелись высокоинтенсивные включения различной формы с неровными, местами нечеткими контурами на T1 взвешенных изображениях. В 2 случаях указывалось на прохождение лицевого нерва по контуру образования и в 2 — на интимное прилегание сосудов. КТ-картина (n = 5): образование с четкими контурами, со стенками, накапливающимися контрастное вещество, с

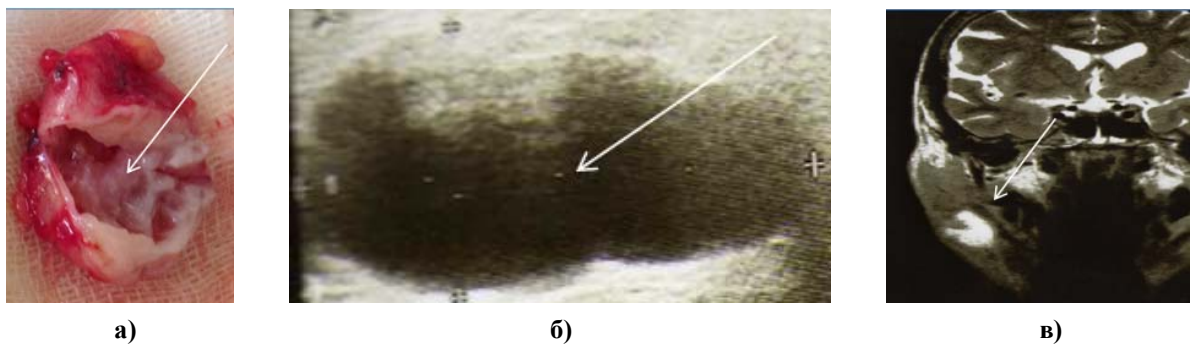
наличием гиподенсной части плотностью до 22 едН (рисунок 2б, б', в, в').

В третьей группе (6 пациентов) полостной компонент значительно превалировал над тканевым (рисунок 3а). При УЗИ выявлялась киста с жидкостным содержимым, ровными внутренними контурами (83%), внутренними структурными разрастаниями и (или) наличием перегородок (таблица 1). При МРТ исследовании

(n = 3) патологическое образование на T1 взвешенных изображениях описывалось, как хорошо визуализируемое, с четкими границами и солидными пристеночными разрастаниями. КТ-картина (n = 3): образование, плотностью в нативную фазу 30–33 едН, с четкими ровными наружными контурами, при контрастировании тонкая стенка образования накапливала контрастное вещество (рисунок 3б, в).



**Рисунок 2** — Сравнительная характеристика макроскопического строения и данных методов лучевой диагностики у пациентов второй группы: I — с превалированием тканевого компонента; II — с превалированием кистозного компонента; а, а' — макропрепарат — множество кистогенных полостей, связанных друг с другом; б, б' — УЗИ — объемное образование солидно-кистозной структуры; в, в' — МРТ — объемное образование, узловое, с четкими контурами



**Рисунок 3** — Сравнительная характеристика макроскопического строения и данных методов лучевой диагностики у пациентов третьей группы: а) — макропрепарат — полостное образование с жидким желтоватым содержимым; б) УЗИ — жидкостное образование местами с внутренними структурными разрастаниями; в) МРТ — патологическое неоднородной структуры образование с четким наружным контуром

Таким образом, макроскопически АЛ могут быть представлены солидным образованием: опухолевым узлом, в котором тканевой и кистозный компоненты представлены в различных соотношениях, и кистозной формой, при этом содержимое полостей вязкое, мутное гнойное буровато-желтоватое.

На основании анализа полученных данных УЗИ с использованием дополнительных параметров были выявлены следующие закономерности: общими для всех форм АЛ были четкость границ, пониженная эхогенность, гетерогенность эхоструктуры. Эти признаки являлись основными для первой группы. Во второй груп-



пе имелись дополнительные характеристики, такие как различное соотношение тканевого и жидкостного компонентов, наличие включений неправильной формы и перегородок. Для третьей группы, представленной кистозными формами опухолей, дополнительными признаками являлись пристеночные компоненты и перегородки. МРТ-изображения соответствовали картине УЗИ, но описание взаимоотношения образования с окружающими его структурами было более детальным, с указанием прохождения сосудов, ствола лицевого нерва и выводного протока ОЖ, что позволяет хирургу определиться с объемом и тактикой хирургического лечения. Поэтому, несмотря на то, что некоторыми авторами [20] указывается, что КТ- и МРТ-исследования должны применяться по ограниченным показаниям, мы считаем проведение их в предоперационном периоде необходимым.

#### Заключение

Вариабельность макроскопического строения АЛ необходимо учитывать при проведении лучевых методов исследования в предоперационном периоде.

Для кистозно-солидных и солидных форм АЛ характерно наличие таких УЗ- и МРТ-признаков, как различное соотношение тканевого и жидкостного компонентов, включений неправильной формы и перегородок. Это позволяет в предоперационном периоде предположить у пациентов АЛ слюнной железы и вместе с данными морфологического исследования, определить тактику хирургического лечения.

При кистозной форме образования данные лучевых методов диагностики не позволяют говорить об АЛ с большой степенью вероятности и в этих случаях объем хирургического вмешательства должен быть расширен.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Варшавский, А. И.* Клиника, диагностика и лечение аденолимфомы околоушной железы / А. И. Варшавский // *Стоматология*. — 2004. — № 3. — С. 33–37.

2. *Дробомыслова, Н. А.* Лучевая диагностика новообразований слюнных желез / Н. А. Дробомыслова // *Вопросы онкологии*. — 2000. — № 4. — С. 472–476.

3. *Карапетян, И. С.* Опухоли, опухолеподобные поражения и кисты слюнных желез / И. С. Карапетян [и др.]; под ред. И. С. Карапетяна. — М., 2004. — С. 48–67.

4. *Ластовка, А. С.* Диагностика и хирургическое лечение аденолимфом околоушной желез / А. С. Ластовка // *Стоматологический журнал*. — 2007. — № 2. — С. 136–139.

5. *Недзьведь, Т. М.* Структура и распределение наиболее частых эпителиальных опухолей слюнных желез / Актуальные проблемы современной медицины 2000: материалы конференции. — Минск: БГМУ, 2000. — 29 с.

6. *Юдин, Л. А.* Лучевая диагностика заболеваний слюнных желез / Л. А. Юдин, С. А. Кондрашин. — М.: ВИДАП, 1995. — 120 с.

7. *Cardesa, A., Pieter, J.* Slootweg. Pathology of the Head and Neck. — 2006. — 26 p.

8. Pathology and Genetics Head and Neck Tumors / L. Barnes [et al.]; ed. by L. Barnes. — Lyon, 2005. — 435 p.

9. Synchronous tumours of the unilateral parotid gland: rare or undetected / J. Z. Clark [et al.] // *J. Craniomaxillofacial Surg.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 62–66.

10. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls / J. Ewa [et al.] // *Radiographics*. — 2006. — Vol. 26. — P. 745–763.

11. Warthin tumor a curious entity – case report and review of literature / A. Faur [et al.] // *Romane Journal of Morphology and Embriology*. — 2009. — Vol. 50, № 2. — P. 269–273.

12. Multifocal synchronous ipsilateral Warthin tumors: case report and review of the literature / J. E. Hall [et al.] // *Ear Nose Throat J.* — 2010. — Vol. 89, № 9. — P. 1–3.

13. Capsule of parotid gland tumor: evaluation by 3.0 T magnetic resonance imaging using surface coils / M. Ishibashi [et al.] // *Acta Radiol.* — 2010. — Vol. 51, № 10. — P. 103–110.

14. Papillary cystadenoma lymphomatosum / P. Karthikeya [et al.] // *Indian Journal of Dental Research*. — 2005. — Vol. 16, № 4. — P. 153–158.

15. Sonographic Features of Salivary Gland Tumours / M. Al-Tamami [et al.] // *Med Princ Pract.* — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 201–212.

16. Sonography of the salivary glands / N. Gritzmam [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 1989. — Vol. 153, № 1. — P. 161–166.

17. *Pietniczka-Zaleska, M.* Parotid tumors: a two-year experience of Otolaryngology Department at MSS Hospital in Warsaw / M. Pietniczka-Zaleska, Dabrowska-Bieñ // *J. Otolaryngol Pol.* — 2009. — Vol. 63, № 7. — P. 43–46.

18. Parotid gland masses: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlations / J. M. Prades [et al.] // *Morphologie*. — 2007. — Vol. 91(292). — P. 44–51.

19. Ultrasound of salivary gland / K. T. Wong [et al.] // *Asum ultrasound bulletin*. — 2003. — Vol. 6, № 3. — P. 75–82.

20. *Welkoborsky, H. J.* Current aspects in ultrasonography of the salivary glands / H. J. Welkoborsky // *HNO*. [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: <http://bp21.org.by/ru/art/a041031.html>. — Дата доступа: 02.02.2006.

Поступила 06.11.2015

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 577.35; 612.17; 615.31

### ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-А]АЗЕПИНИЯ К ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЮ МИОКАРДА НА МОДЕЛИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

*Ю. Н. Кутовый, Н. А. Мохорт*

Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины, г. Киев, Украина

**Цель:** изучить способность 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния к прекондиционированию ишемических повреждений миокарда на модели изолированного сердца крысы.

**Материалы и методы.** 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния; нелинейные белые крысы; перфузия изолированного сердца крысы при постоянном давлении; измерение сократительной активности сердца с помощью латексного баллончика, введенного в левый желудочек.

**Результаты.** Производные IFT\_000280 и IFT\_000281 дозозависимо повышали давление в левом желудочке на 20–80 %. Эти же соединения проявляли значительную коронародилататорную активность, которая превышала активность препарата сравнения — активатора АТФ-зависимых калиевых каналов флокалина. Также в концентрациях  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, они значительно (в 2–3 раза) увеличивали продолжительность сокращения изолированных сердец в условиях тотальной ишемии по сравнению с другими исследуемыми соединениями и на 32–38 % по сравнению с контролем.

**Заключение.** Исходя из полученных результатов, мы решили целесообразным выделить соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 как самые активные в плане preconditionирования миокарда и провести их углубленное исследование.

**Ключевые слова:** preconditionирование миокарда, АТФ-зависимые калиевые каналы, ишемия/реперфузия, изолированное сердце.

## THE STUDY OF THE ABILITY OF IMIDAZO [1,2-A]AZEPINIUM DERIVATIVES FOR MYOCARDIUM PRECONDITIONING ON THE ISOLATED RAT HEART

*Yu. N. Kutovyi, M. A. Mokhort*

**Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine**

**Objective:** to study the ability of imidazo [1,2-a]azepinium derivatives for myocardium preconditioning.

**Material and methods.** 9 imidazo [1,2-a]azepinium derivatives, purebred laboratory rats, perfusion technique of the isolated rat heart in constant pressure, measuring of the contractile activity of the heart using a latex cylinder introduced into the left ventricle.

**Results.** The derivatives IFT\_000280 and IFT\_000281 raised the left ventricular pressure by 20–80 % depending on the dose. These derivatives showed considerable coronarodilatative activity that exceeded that for phloclaline (reference compound, ATP-dependent potassium channels activator). Used at the concentrations of  $1 \times 10^{-5}$  mole/l, they considerably (twice/thrice as much) increased the duration of contraction of isolated hearts in total ischemia in comparison with other studied compounds by 32–38 % compared to the control group.

**Conclusion.** Taking into account our results, we decided to choose the compounds IFT\_000280 and IFT\_000281 as the most promising for the myocardium preconditioning and to carry out further investigation.

**Key words:** myocardium preconditioning, ATP-dependent potassium channels, ischemia/reperfusion, isolated heart.

### **Введение**

Кратковременные периоды ишемии уменьшают повреждение миокарда, которые возникают в результате последующих длительных периодов ишемии. Этот кардиопротекторный эффект называют ишемическим preconditionированием [1]. Ранняя фаза preconditionирования продолжается в течение 1–3 ч, поздняя — 12–72 ч после запуска защитных механизмов [2]. Также установлено, что феномен preconditionирования запускается не только в ответ на ишемию, но и под действием фармакологических агентов. Такой вид preconditionирования назвали фармакологическим. Некоторые фармакологические агенты имеют подобное кардиопротекторное действие [1]. Хотя процессы триггерной и медиаторной стадий preconditionирования на сегодня еще точно не известны, исследованиями установлено, что важную роль во время ранней фазы preconditionирования играют протеинкиназы С и В, MAPK-, PI3K-, ERK1/2-сигнальные пути, NO-синтаза,  $\alpha$ 1-адренорецепторы [3]. Дальнейшие исследования выявили участие  $\alpha$ 1-адренорецепторов в процессах раннего и позднего preconditionирования [4]. Было установлено, что

митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ) также вовлечены в механизмы preconditionирования [5]. Например, их активатор диазоксид проявляет действие, подобное ранней фазе ишемического preconditionирования [6], а применение 5-гидроксидеканоата (5HD), блокатора данных каналов, делает невозможными кардиопротекторные эффекты раннего ишемического и фармакологического preconditionирования [7]. Предполагается, что митохондриальные  $K_{ATP}$  участвуют во внутриклеточной передаче сигнала во время запуска ранней фазы preconditionирования, вызванной активацией  $\alpha$ 1-адренорецепторов [8].

Фторсодержащие активаторы  $K_{ATP}$ , такие как флоаклин и тиофлокалин вызывают гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток коронарных сосудов, что приводит к их расширению, усилению кровообращения и снабжения миокарда питательными веществами и кислородом, а также снижают внутриклеточную концентрацию кальция [9]. В эксперименте это выразилось увеличением коронарного кровотока и повышением давления в левом желудочке [10].

В отделе фармакологии сердечно-сосудистых средств ГУ «Институт фармакологии и



токсикологии НАМН Украины» ведутся поиски эффективных соединений, способных пре-кондиционировать миокард, среди производных имидазо[1,2-а]азепиния, синтезированных в том же институте в отделе синтеза физиологически активных веществ под руководством доктора фарм. наук, проф. А. М. Демченко [11]. Предыдущие исследования показали, что ряд синтезированных соединений эффективно снижал тонус сосудов на фоне гиперкалиевой констрикции в условиях *in vitro* [12]. С учетом предыдущих исследований *in silico* нами было сделано предположение, что вазодилаторная активность выделенных производных может быть связана с их воздействием на митохондриальные  $K_{ATP}$ . Можно предположить, что производные имидазо[1,2-а]азепиния будут вызывать процесс пре-кондиционирования миокарда. В данной работе приведены результаты скрининга способности выбранных соединений пре-кондиционировать миокард на модели изолированного

сердца крысы. Исследовались следующие показатели: давление в левом желудочке, ЧСС,  $dp/dt_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$ , объемная скорость коронарного кровообращения, продолжительность сокращения изолированного сердца во время ишемии.

#### Цель исследования

Изучить влияние 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния на функционирование изолированного сердца крыс в норме и в условиях глобальной ишемии для оценки их способности пре-кондиционировать ишемические повреждения миокарда.

#### Материалы и методы

В эксперименте использовали 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния под шифрами IFT\_000271, -273, -274, -275, -276, -278, -279, -280, -281. Структурные формулы соединений представлены на рисунке 1. В качестве препарата сравнения использовали активатор  $K_{ATP}$  флокалин в тех же концентрациях и тем же способом, что и исследуемые соединения.

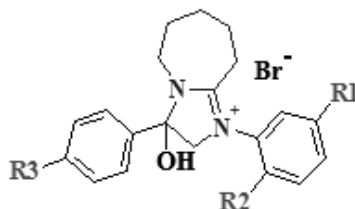


Рисунок 1 — Структурная формула производных имидазо[1,2-а]азепиния.

Для IFT\_000271: R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = OCH<sub>3</sub>, R3 = H; IFT\_000273: R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = Cl;  
IFT\_000274: R1 = H, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000275: R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000276:  
R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; IFT\_000278: R1 = Cl, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000279: R1 = OEt, R2 = H,  
R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000280: R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000281: R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H

Исследования проводили на изолированных сердцах нелинейных белых крыс обоих полов массой 150–300 г, разведения ООО «Биомодельсервис», согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей [13]. Животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения уретана из расчета 1,5 г/кг. Дополнительно проводили инъекцию гепарина (1000 МО) для предотвращения тромбообразования в коронарных сосудах при удалении сердца. Грудную полость вскрывали поперечным разрезом на уровне диафрагмы и удаляли сердце, которое сразу помещали в ледяной раствор Кребса-Хензеляйта, содержащий (ммоль/л): NaCl — 116,8, NaHCO<sub>3</sub> — 25, KCl — 5,9, MgSO<sub>4</sub> — 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2, CaCl<sub>2</sub> — 1,7, глюкозу — 12, pH = 7,4. Сердца подсоединяли к установке перфузии изолированного сердца путем канюлирования восходящей аорты. Перфузию проводили под постоянным давлением 60 мм рт. ст. раствором Кребса-Хензеляйта, который насыщали газовой смесью 95 % O<sub>2</sub> и 5 % CO<sub>2</sub>. Температуру перфузионного

раствора поддерживали на уровне 37 °С. В левый желудочек вводили латексный баллончик, соединенный с датчиком давления Ohmeda (США).

После стабилизационного периода продолжительностью 15 мин до перфузионного раствора в течение 5 мин добавляли исследуемые соединения, предварительно растворенные в ДМСО и разведенные в буфере Кребса-Хензеляйта таким образом, чтобы их концентрация в перфузионном растворе составляла для различных серий экспериментов:  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, после чего сразу моделировали глобальную ишемию миокарда путем прекращения подачи перфузата. Способность исследуемых соединений изменять сократительную активность миокарда определяли по изменениям пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим давлением в левом желудочке), ЧСС, а также по скорости сокращения ( $dp/dt_{max}$ ) и расслабления ( $dp/dt_{min}$ ) левого желудочка. Коронародилаторную активность оценивали путем измерения оттока перфузионного раствора через коронарные артерии. Замеры производили за 5 мин до введения и на 3-й мин введения исследуемого

вещества; во время ишемии установить этот показатель было невозможно в связи с перекрытием подачи перфузата. Для оценки устойчивости сердца к ишемии измеряли время от начала прекращения подачи перфузата до полной остановки сердца. Данные записывали в персональный компьютер с применением программы DataTrax2 и аналогово-цифрового преобразователя LabTrax-4/16 (World Precision Instruments).

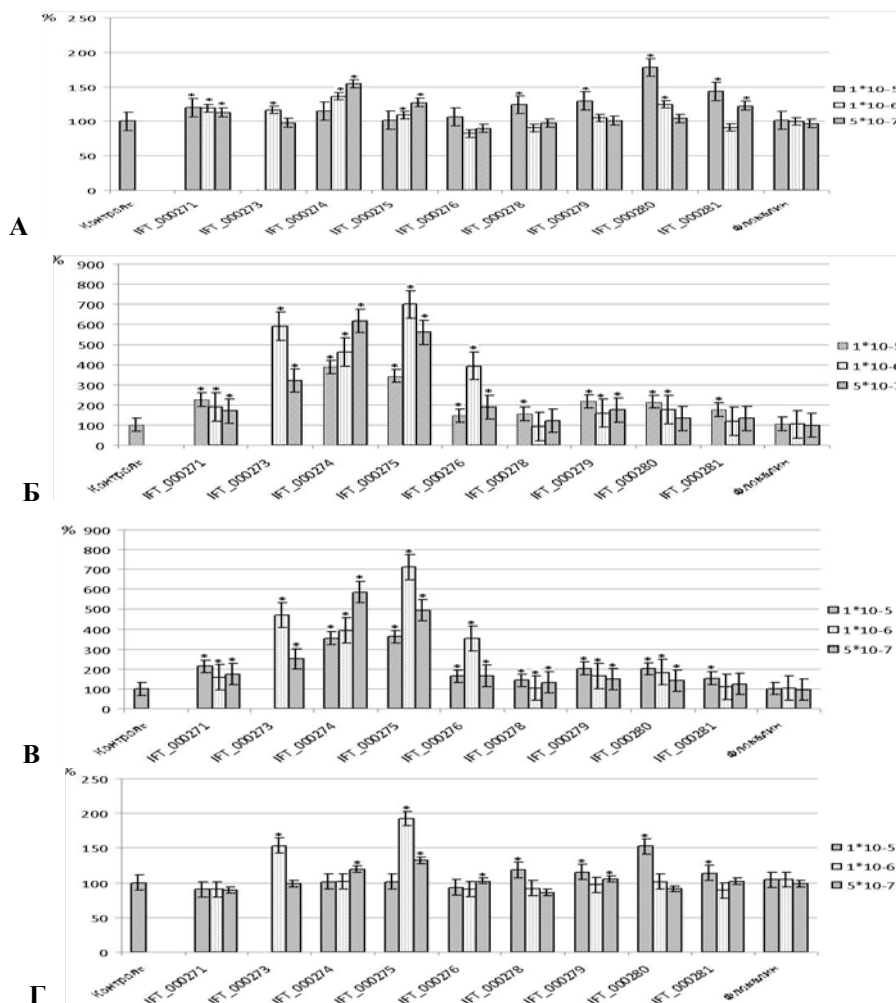
Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica», 6.0 [14]. Достоверными считались значения при  $p < 0,05$ . Результаты, представленные на рисунках, приведены в виде изменений ( $y$  %) относительно контроля.

**Результаты и обсуждение**

**1. Влияние исследуемых соединений на сократительную активность изолированных сердец**

Сократительная активность изолированных сердец в нашем исследовании оценивалась по таким показателям, как давление в левом желудочке, ЧСС,  $dp/dt_{max}$  и  $dp/dt_{min}$ . Известно, что фармакологические индукторы преконди-

ционирования, а именно активаторы  $K_{ATP}$  незначительно влияют на ЧСС, увеличивают скорость расслабления миокарда ( $dp/dt_{min}$ ), несколько повышают пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим давлением в левом желудочке). Анализ результатов, полученных при действии исследуемых веществ, и сравнение их с препаратом сравнения — флокалином показал, что адекватное влияние проявляют соединения IFT\_000280 и IFT\_000281. Они повышали давление в левом желудочке на 20–80 % для разных концентраций. Их действие было дозозависимым, наиболее эффективной оказалась концентрация  $1 \times 10^{-5}$  моль/л. Похожие результаты в расслаблении миокарда показали соединения IFT\_000273, IFT\_000274, IFT\_000275, которые в разы увеличивали значение  $dp/dt_{min}$ , но это явление сопровождалось также значительным повышением  $dp/dt_{max}$  и ЧСС, то есть значительно возрастала скорость сокращений, а это не является свидетельством кардиопротекции (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Показатели сократительной активности изолированных сердец под действием исследуемых веществ (\*  $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ ):**  
**А — показатели пульсового давления под действием исследуемых соединений; Б — показатели  $dp/dt_{max}$  под действием исследуемых соединений; В — показатели  $dp/dt_{min}$  под действием исследуемых соединений; Г — показатели ЧСС под действием исследуемых соединений**

### 2. Коронародилататорная активность

Способность исследуемых соединений расширять коронарные сосуды оценивали путем измерения объема сердечного эффуэнта (жидкости, которая оттекает от сердца) за единицу времени до и во время действия соединений. Активация  $K_{AT\Phi}$  гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов вызывает расширение коронарных сосудов и увеличение кровоснабжения сердца. Расширение коронарных сосудов улучшает снабжение миокарда питательными веществами, кислородом, выводит продукты обмена веществ. В результате это повышает устойчивость миокарда к ишемии и

является важным следствием прекондиционирования. Поскольку на основе предыдущих исследований [12] мы предполагаем, что исследуемые соединения могут быть активаторами  $K_{AT\Phi}$ , то увеличение коронарного кровообращения было бы важным доказательством этого предположения. И действительно, наблюдалось увеличение коронарного кровообращения. Наиболее активным соединением оказалось IFT\_000281. Большую активность проявили соединения IFT\_000271 и IFT\_000280, причем их действие значительно превосходило влияние известного активатора  $K_{AT\Phi}$  — флокалина (рисунок 3).

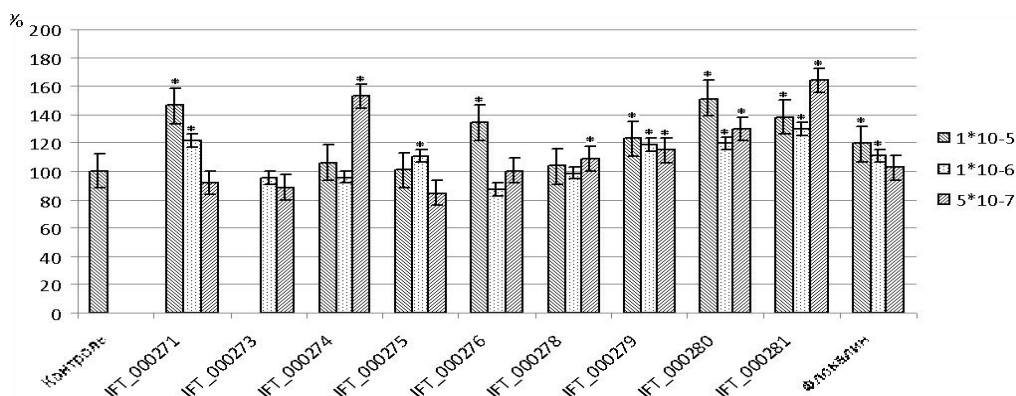


Рисунок 3 — Значения коронарного кровотока под действием исследуемых соединений (\* $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ )

### 3. Влияние соединений на продолжительность сокращения изолированных сердец во время ишемии

Наглядной характеристикой положительного эффекта прекондиционирования является продолжительность сокращения изолированного сердца от начала ишемии до его полной остановки. Чем лучше функциональное состояние миокарда, чем больше запасы питательных веществ и эффективный метаболизм, тем дольше сердце будет сокращаться при отсутствии кровообращения. Данный показатель рассматривался нами

как главный при определении способности исследуемых соединений к прекондиционированию миокарда. Как и следовало ожидать, соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 в концентрациях  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, которые к тому же оказали значительное коронародилататорное действие и улучшали сократимость миокарда, значительно (в 2–3 раза) увеличивали продолжительность сокращения изолированных сердец в условиях тотальной ишемии по сравнению с другими исследуемыми соединениями и на 32–38 % — по сравнению с контролем (рисунок 4).

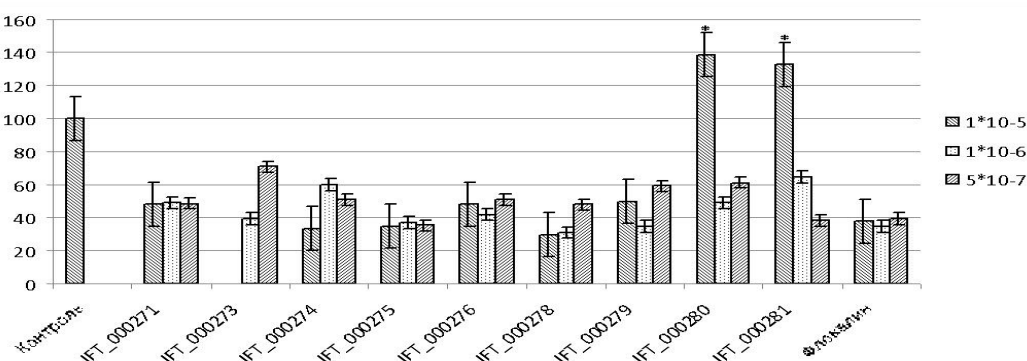


Рисунок 4 — Значения длительности работы сердца во время тотальной ишемии (\* $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ )

Очень важным является выбор оптимальных доз активаторов  $K_{ATP}$  с целью коррекции или предупреждения повреждений миокарда, вызванных ишемией-реперфузией. Как оказалось, положительный или отрицательный эффекты  $K_{ATP}$  зависят от дозы и места действия активатора [15]. Большие дозы могут вызвать угнетение сократительной активности миокарда. Это можно было наблюдать на примере соединения IFT\_000273, когда концентрация  $1 \times 10^{-5}$  моль/л вызвала прекращение сокращения изолированных сердец, тогда как меньшие концентрации ( $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$  моль/л) оказывали положительные эффекты. Такая жесткая зависимость положительного и отрицательного эффектов от дозы в значительной степени определяется типом  $K_{ATP}$ , на который преимущественно действует соединение.  $K_{ATP}$  локализируются в клетках различных органов, а внутри кардиомиоцитов — в сарколемме и митохондриях. Если положительный характер активации митохондриальных  $K_{ATP}$  у большинства исследователей не вызывает сомнения, потому что приводит к стимуляции процессов дыхания в электронтранспортной цепи, сохранению и запасанию АТФ и уменьшению перегрузки ионами  $Ca^{2+}$ , то активация сарколеммальных  $K_{ATP}$  может повлечь негативные последствия в связи с резким уменьшением времени потенциала действия и рефрактерного периода, что может закончиться нарушением ритма и даже фибрилляцией желудочков [16]. Большинство исследователей протекторные свойства приписывают  $K_{ATP}$  именно митохондриального типа, а использование активаторов  $K_{ATP}$  плазматеммы в клинике довольно проблематично, ведь они кроме негативного влияния на потенциал действия кардиомиоцитов препятствуют освобождению инсулина с панкреатических  $\beta$ -клеток (что недопустимо при диабете), могут усиливать освобождение катехоламинов, вызывать гипотонию [15, 16].

Хотя неизвестно, какой тип  $K_{ATP}$  активируют производные имидазо[1,2-а]азепиния (для этого нужно провести дополнительные исследования), полученные результаты позволяют зафиксировать положительное влияние некоторых из выбранных соединений (прежде всего, IFT\_000280 и IFT\_000281) на показатели функционирования изолированного сердца крысы.

Исходя из полученных результатов, целесообразно выделить соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 как самые активные в плане preconditionирования миокарда и провести

их углубленное исследование с целью установления их наиболее эффективной концентрации, их влияния на размер зоны инфаркта и биохимические показатели.

### Выводы

В результате скрининговых исследований способности 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния к preconditionированию ишемических повреждений миокарда на модели изолированного сердца крысы были отобраны для дальнейших исследований 2 соединения, проявлявшие максимальную кардиопротекторную активность — IFT\_000280 и IFT\_000281.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms / M. Zaugg [et al.] // Brit. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 91. — P. 551–565.
2. Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of alpha1-adrenoreceptors and mitochondrial K ATP channels / A. Imani [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2008. — Vol. 19. — P. 309–315.
3. Alpha-1-adrenoceptor subtype selective regulation of connexin 43 expression in rat cardiomyocytes / D. M. Rojas Gomez [et al.] // Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol. — 2008. — Vol. 377. — P. 77–85.
4. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels / K. G. Rajesh [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 96. — P. 41–49.
5. Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart / Y. L. Shen [et al.] // Acta. Pharmacol. Sin. — 2004. — Vol. 25. — P. 22–28.
6. A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart / O. Tsukamoto [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 338. — P. 1460–1466.
7. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo / D. Obal [et al.] // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 101. — P. 1252–1260.
8. Gao, H. Activation of alpha1B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial  $Ca^{2+}$  overload in cardiomyocytes / H. Gao, L. Chen, H. T. Yang // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 75. — P. 584–595.
9. Мойбенко, О. О. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / О. О. Мойбенко, В. Э. Досенко, О. М. Пархоменко. — К.: Наукова думка, 2008. — 520 с.
10. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів / Р. Б. Струтинський [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 16–23.
11. Патент на полезную модель № 73591 «Похідні 1-феніл-3-арил-3-гідрокси-2,3,6,7,8,9-гексагідро-5H-імідазо[1,2-А]азепінію, що проявляють міотропну спазмолітичну активність». З. № u 2012 04579, от 25.09.2012.
12. Геращенко, І. Токोलітична активність похідних імідазо[1,2-]азепінію / І. Геращенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2012. — Т. 31, № 6 — С. 37–41.
13. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях. [Электронный ресурс] — Режим доступа: [http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137).
14. Ланач, С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Ланач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морион, 2002. — 640 с.
15. Coetzee, W. A. ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia: why do they open? / W. A. Coetzee // Cardiovasc. Ther. — 1992. — Vol. 6. — P. 201–208.
16. Bratnagar, A. Modulation of  $K_{ATP}$  channels to protect the ischemic myocardium: clinical implications / A. Bratnagar, R. Bolli // Exp Clin Cardiol. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P. 20–22.

Поступила 07.07.2015

УДК 543.54

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
АДСОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ***В. А. Филиппова, А. В. Лысенкова, В. А. Игнатенко, А. К. Довнар***Гомельский государственный медицинский университет**

**Цель:** изучение сравнительной характеристики адсорбционной емкости и селективности энтеросорбентов различных поколений.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись энтеросорбенты, широко применяемые в клинической практике. Они относятся к различным поколениям и отличаются как адсорбционной активностью, так и суточной дозой употребления.

**Результаты.** Установлено, что энтеросорбенты отличаются друг от друга и от поколения к поколению все более совершенными и разнообразными адсорбционными свойствами. Доказано, что энтеросорбенты четвертого поколения, в частности, белый уголь, основным компонентом которого является диоксид кремния, имеют высокоразвитую активную поверхность, обладают высокой адсорбционной способностью по отношению к остро токсичным тяжелым металлам при сведенной к минимуму возможности потери организмом полезных компонентов (в частности, биометаллов и витамина С).

**Заключение.** Энтеросорбент четвертого поколения «Белый уголь» обладает высокой адсорбционной способностью по отношению к тяжелым металлам при сведенной к минимуму потери организмом полезных компонентов, в частности, биометаллов и витамина С.

**Ключевые слова:** энтеросорбенты, адсорбционная емкость, селективность, площадь активной поверхности.

**THE COMPARATIVE DESCRIPTION  
OF THE ADSORPTION PROPERTIES OF ENTEROSORBENTS***V. A. Filippova, A. V. Lysenkova, V. A. Ignatenko, A. K. Dovnar***Gomel State Medical University**

**The aim of research:** comparative study of adsorption capacity and selectivity of enterosorbents of different generations.

**Material and methods.** The subject of the study is enterosorbents widely applied in clinical practice. They belong to different generations and exhibit different adsorption capacities and different doses of daily application.

**Results.** It was found out that enterosorbents differed from one another and the latest generation had more perfect and diverse adsorption properties. The experimental data confirmed that enterosorbents of the fourth generation, in particular white carbon, whose main component is silicon dioxide exhibited a highly developed active surface and high adsorption capacity relative to highly toxic heavy metals, while its ability to bind and remove useful components (biometals and vitamin C) in organism was negligibly low.

**Conclusions.** The enterosorbent of the fourth generation «White coal» possess high adsorption capacity toward heavy metals and simultaneously are characterized by negligibly low capacity to bind and remove bioactive compounds such as biometals and vitamin C.

**Key words:** enterosorbents, adsorption capacity, selectivity, area of interface surface.

**Введение**

Энтеросорбенты — лекарственные препараты различной структуры, связывающие экзо- и эндогенные вещества в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, абсорбции, реакций ионного обмена и комплексообразования. Энтеросорбция — это выведение из организма различных веществ, попадающих в него из окружающей среды или образующихся в самом организме [1].

История применения энтеросорбентов берет свое начало в глубокой древности. Так, в Древнем Египте, Индии, Греции уже применяли древесный уголь, глину при лечении отравлений, дизентерии, желтухи и других заболеваний. Лекари Древней Руси использовали с этой целью березовый или костный уголь. Авиценна в своих трудах впервые предложил

использовать методы энтеросорбции не только с лечебной, но и с профилактической целью.

В настоящее время не существует общепринятой классификации энтеросорбентов. Чаще всего в основе их классификации лежат следующие характеристики [2]:

- лекарственная форма — гранулы, порошок, таблетки, пасты, пищевые добавки;
- химическая структура — угольные сорбенты, алюмосиликаты, силикагели, цеолиты, оксиды и гидроксиды некоторых металлов, пищевые волокна;
- механизм сорбции — адсорбенты, абсорбенты, ионообменные смолы, комплексообразователи;
- селективность — селективные (моно-, би-, полифункциональные), неселективные (угли

активированные, природные препараты — лигнин, хитин, целлюлоза).

Энтеросорбенты делят на четыре поколения по времени их создания. К современным энтеросорбентам предъявляются высокие требования [3]: нетоксичность, отсутствие повреждающего (механического, химического) действия на слизистую оболочку полости рта, пищевода, желудка, кишечника, высокая биосовместимость с тканями и другими биосубстратами организма, хорошая эвакуация из кишечника и отсутствие обратных эффектов, высокая адсорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам, селективная сорбция токсических метаболитов, отсутствие десорбции веществ в процессе эвакуации и изменения

pH среды, удобная фармацевтическая форма препарата, позволяющая применять его в течение длительного времени, отсутствие отрицательных органолептических свойств сорбента, благоприятное влияние или отсутствие негативного воздействия на процессы секреции и биоценоз пищеварительного канала.

#### **Цель исследования**

Изучить адсорбционную емкость и селективность энтеросорбентов различных поколений.

#### **Материалы и методы**

Объектом исследования являлись энтеросорбенты различных поколений, широко применяемые в клинической практике [4]. В таблице 1 приведены их состав и рекомендованная суточная доза.

Таблица 1 — Суточные дозы энтеросорбентов различных поколений

Поколение энтеросорбентов	Представители поколения	Суточная доза, г
1	Угольные сорбенты	20–30
2	Полимерные сорбенты и сорбенты из природных глин	9–12
3	Кремниевые, в том числе гидрогелевые	до 45
4	Кремниевые сверхвысокодисперсные	2–12

Как следует из данных таблицы 1, создание энтеросорбентов новых поколений, за некоторым исключением, идет по пути уменьшения рекомендованной суточной дозы. Кроме того, исследуемые сорбенты различаются как по свойствам, так и по механизму действия.

С целью изучения особенности сорбционных процессов на энтеросорбентах различных поколений были исследованы:

- адсорбция тяжелых высокотоксичных металлов (ртути, свинца и никеля);
- адсорбция биометаллов (кальция, магния и меди);
- адсорбция биологически активных соединений (витамина С и холестерина).

Адсорбция тяжелых металлов (свинца, ртути и никеля), а также биометаллов (кальция, магния и меди) выполнялась из растворов с различной начальной концентрацией их ионов (0,05; 0,10; 0,15 и 0,20 моль/л). Масса адсорбента соответствовала рекомендуемым дозировкам, используемым в лечебном процессе. Время завершения эксперимента устанавливалось по времени достижения адсорбционного равновесия. Кинетика сорбционного процесса изучалась путем отбора проб через фиксированные отрезки времени с последующим анализом концентрации катионов никеля, ртути и свинца, кальция, магния и меди в отобранных пробах. Содержание катионов ртути, свинца, никеля, кальция и магния определялось методом комплексонометрического титрования, а содержание ионов меди — методом иодометрии [5].

Адсорбция холестерина изучалась из его водно-спиртовых дисперсий с исходными концентрациями 1,64; 1,94; 2,41 ммоль/л. Растворы готовились методом ультразвукового диспергирования. Содержание холестерина определялось фотометрическим методом [5]. Изучение сорбции витамина С проводилось из модельных водных растворов с исходными концентрациями.

Полученные кинетические данные легли в основу расчетов адсорбционной емкости и селективности энтеросорбентов по отношению к изучаемым адсорбатам. Адсорбция катионов металлов, а также аскорбиновой кислоты из модельных растворов, протекающая при комнатной температуре (20–22 °С), удовлетворительно описывается уравнением Ленгмюра [6]:

$$a = a_{\max} \frac{Kc}{Kc + 1}$$

где:  $a_{\max}$  — адсорбционная емкость, характеризующая максимальное количество адсорбата, поглощаемое 1 граммом адсорбента, моль/г;

$K$  — константа равновесия адсорбции, характеризующая сродство данного адсорбируемого вещества к данному сорбенту;

$c$  — концентрация адсорбата, ммоль/л.

Линейное преобразование уравнения Ленгмюра позволило рассчитать его параметры графическим методом. Эксперименты по определению адсорбционных характеристик проводили не менее пяти раз *in vitro*. Относительная неопределенность всего эксперимента не превышала 5 %. Неопределенность эксперимен-

тальных данных как составная часть всего эксперимента, включающих спектрометрию, комплексометрическое титрование металлов, метод иодометрии, приготовление растворов и др., рассчитывались с учетом нормального закона распределения.

### Результаты и обсуждение

Одной из важнейших характеристик энтеросорбентов является площадь их активной поверхности, во многом определяющая ад-

сорбционную емкость сорбента и являющаяся решающим фактором для определения суточной дозы употребления препарата. Данные об активных поверхностях сорбентов — объектах исследования в настоящей работе приведены в таблице 2 [2].

Адсорбционная емкость и селективность исследуемых энтеросорбентов по отношению к таким высокотоксичным металлам, как ртуть, свинец и никель приведены в таблице 3.

Таблица 2 — Физико-химические характеристики исследуемых энтеросорбентов

Энтеросорбент	Состав	Активная поверхность, м <sup>2</sup> /г
1. Активированный уголь	Углерод	500–1500
2. Микроцеллюлоза	Пищевые волокна, выделенные из клетчатки	до 100
3. Полифепан	Лигнин	до 100
4. Энтеросгель	Метил-кремниевая кислота	180–300
5. Белый уголь	Диоксид кремния	400

Таблица 3 — Адсорбция тяжелых металлов на энтеросорбентах различных поколений

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость × 10 <sup>3</sup> , моль/г			Константа адсорбции × 10 <sup>3</sup>		
	ртуть	свинец	никель	ртуть	свинец	никель
Активированный уголь	55,6	21,0	12,5	22,5	14,1	0,92
Микроцеллюлоза	8,33	20,0	3,6	0,80	13,1	0,60
Полифепан	10,9	4,21	1,4	12,5	4,70	0,30
Энтеросгель	16,7	12,5	2,6	17,0	8,23	0,36
Белый уголь	42,7	17,0	3,7	13,8	12,5	0,63

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная неопределенность составила менее 5 %

Как следует из приведенных данных, адсорбционная емкость и селективность взаимосвязаны: чем больше селективность, тем выше адсорбционная емкость.

Анализ влияния активной поверхности энтеросорбентов на их адсорбционную емкость позволил установить следующую закономерность: увеличение активной поверхности приводит к росту адсорбционной емкости энтеросорбентов.

На рисунке 1 представлена зависимость адсорбционной емкости энтеросорбентов от площади их активной поверхности, свидетельствующая, что адсорбционная емкость сорбента определяется не только величиной его активной поверхности, но и природой самого адсорбата. В частности, показано, что чем больше молярная масса тяжелого металла, тем легче протекает его адсорбция на поверхности исследуемых энтеросорбентов.

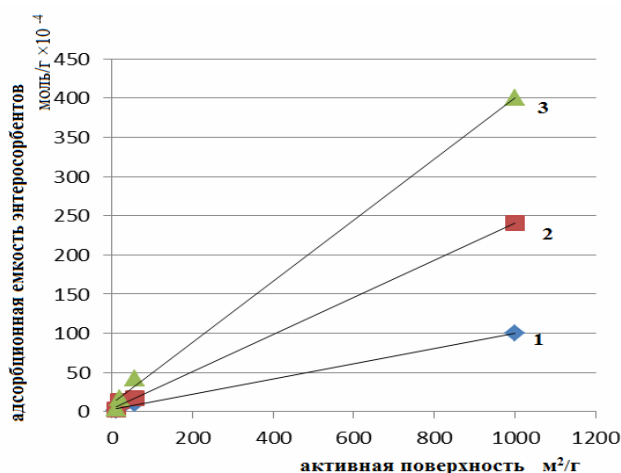


Рисунок 1 — Зависимость адсорбционной емкости энтеросорбентов от площади их активной поверхности: 1 — адсорбция никеля; 2 — адсорбция ртути; 3 — адсорбция свинца



Наиболее активными энтеросорбентами, имеющими наибольшее сродство к ртути, свинцу и никелю, являются активированный уголь (энтеросорбент первого поколения) и белый уголь (энтеросорбент четвертого поколения). Однако их приблизительно одинаковая эффективность по связыванию и выведению тяжелых металлов обеспечивается воздействием разных суточных доз указанных энтеросорбентов. Так, средняя суточная доза белого угля в несколько раз меньше, чем угля активированного (2–12 и 20–30 г соответственно). Таким образом, применение белого угля при отравлении тяжелыми металлами имеет неоспоримые преимущества перед использованием энтеросорбентов более ранних поколений.

Увеличение адсорбционной емкости и селективности энтеросорбентов с ростом их активной поверхности наблюдается и при адсорбции меди. Как и в случае с тяжелыми металлами, активированный и белый уголь имеет наибольшую адсорбционную емкость по отношению к данному биометаллу.

Результаты изучения адсорбции катионов  $\text{Cu}^{2+}$  из модельных растворов, а также адсорб-

ция ионов кальция и магния представлены в таблице 4. Экспериментально установлено, что характер адсорбции кальция и магния на энтеросорбентах разных поколений существенно отличается от адсорбции меди.

Адсорбция кальция и магния, являющихся электронными аналогами, подчиняется общей закономерности: они прекрасно адсорбируются на энтеросорбентах второго поколения — микроцеллюлозе и полифепане и значительно хуже — на активированном и белом угле. Можно сделать вывод о том, что не только развитая площадь активной поверхности, но и другие факторы в ряде случаев определяют адсорбционную емкость сорбента.

Например, высокую адсорбционную емкость энтеросорбентов второго поколения по отношению к кальцию и магнию можно объяснить мощным ион-дипольным взаимодействием, возникающим между ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , с одной стороны, и макромолекулами целлюлозы и лигнина — с другой. Что касается активированного и белого угля, то их адсорбционная емкость по отношению к данным биометаллам незначительна, несмотря на более развитую площадь активной поверхности (рисунок 2).

Таблица 4 — Адсорбция биометаллов кальция, магния и меди на энтеросорбентах различных поколений

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость $\times 10^3$ , моль/г			Константа адсорбции $\times 10^3$		
	магний	кальций	медь	магний	кальций	медь
Активированный уголь	8,33	20,0	9,98	13,8	14,1	2,00
Микроцеллюлоза	25,0	38,9	4,67	22,5	13,1	18,8
Полифепан	10,1	66,7	2,50	12,5	4,70	9,00
Энтеросгель	8,51	47,2	3,10	17,0	8,23	11,2
Белый уголь	7,35	2,70	6,20	0,80	12,5	13,5

*Примечание.* При экспериментальном определении адсорбции каждого металла проводили 5 измерений. Относительная неопределенность составила менее 5 %.

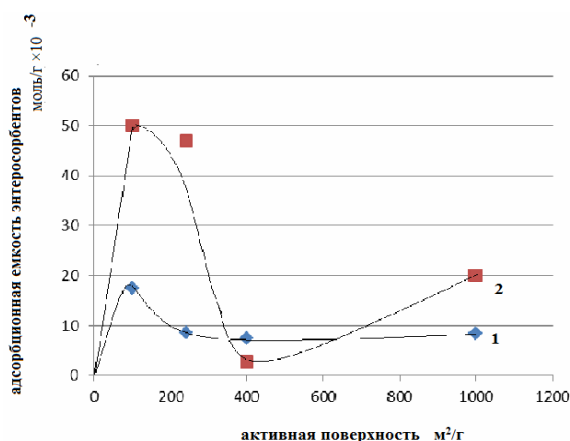


Рисунок 2 — Зависимость адсорбционной емкости энтеросорбентов от площади их активной поверхности: 1 — адсорбция магния; 2 — адсорбция кальция

Связывание и выведение ионов кальция и магния из ЖКТ и биологических жидкостей человека рассматривается как побочный и крайне нежелательный эффект воздействия энтеросорбен-

тов на организм человека. Поскольку данное побочное воздействие активированного и особенно белого угля крайне незначительно, можно сделать вывод о том, что именно белый уголь отвечает

одному из главных требований, предъявляемых к энтеросорбентам. Его отличает высокая адсорбционная емкость по отношению к токсичным компонентам химуса при сведенной к минимуму возможности потери организмом полезных компонентов (в частности, биометаллов).

Результаты изучения адсорбции биологически активных веществ (холестерина и витамина С) приведены в таблице 5 и на рисунке 3. Адсорбция холестерина подобно адсорбции тяжелых металлов зависит, главным образом, от активной поверхности энтеросорбентов.

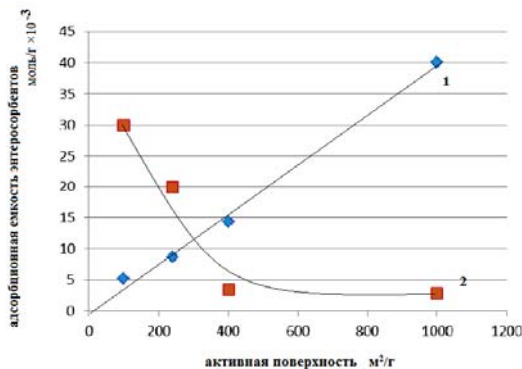


Рисунок 3 — Зависимость адсорбционной емкости энтеросорбентов от площади их активной поверхности: 1 — адсорбция холестерина; 2 — адсорбция витамина С

Максимальная адсорбционная емкость по холестерину наблюдается у активированного угля, а минимальная — у энтеросорбентов второго поколения (микроцеллюлозы и полифепана). Эта особенность активированного угля объясняет его широкое применение для лечения и профилактики атеросклероза [7].

Одним из достоинств использования активированного угля для понижения концентрации холестерина в биологических жидкостях человека является его низкая адсорбционная

емкость по отношению к витамину С. Как показал эксперимент, на адсорбцию витамина С влияет не только площадь активной поверхности, но и другие факторы, в частности, наличие или отсутствие межмолекулярных взаимодействий адсорбент-адсорбат. Вероятно, наличие межмолекулярного взаимодействия обуславливает высокую адсорбционную емкость энтеросорбентов второго и третьего поколений (микроцеллюлоза, полифепан и энтеросгель) по отношению к витамину С (таблица 5).

Таблица 5 — Адсорбция биоактивных соединений на энтеросорбентах различных поколений

Энтеросорбенты	Адсорбционная емкость × 10³, моль/г		Константа адсорбции × 10³	
	холестерин	витамин С	холестерин	витамин С
Активированный уголь	40,0	2,94	41,0	0,37
Микроцеллюлоза	4,00	35,0	24,0	46,9
Полифепан	6,50	25,0	25,1	50,0
Энтеросгель	8,70	20,0	26,1	39,6
Белый уголь	14,3	3,42	28,3	0,41

Примечание. При экспериментальном определении адсорбции проводили 5 измерений. Относительная неопределенность составила менее 5 %.

Несмотря на то, что максимальная адсорбция холестерина на белом угле приблизительно в четыре раза ниже, чем на угле активированном, белый уголь также может быть использован для профилактики и лечения атеросклероза. А вот использование энтеросорбентов второго и третьего поколений нежелательно из-за наличия ярко выраженных побочных эффектов: высокой селективности и адсорбционной емкости по отношению к биометаллам и витамину С.

**Выводы**

1. Исследуемые энтеросорбенты отличаются друг от друга и от поколения к поколе-

нию все более совершенными и разнообразными адсорбционными свойствами. Совершенствование энтеросорбентов происходит по различным направлениям, в том числе по увеличению площади активной поверхности, по возрастанию их селективности и уменьшению побочных эффектов, связанных с выведением из организма биологически активных соединений.

2. Экспериментально показано, что энтеросорбенты четвертого поколения, в частности, белый уголь, основным компонентом которого является диоксид кремния, имеющий высокоразвитую активную поверхность (400 м²/г), обла-

дают более высокой адсорбционной способностью по отношению к токсичным тяжелым металлам. Например, его адсорбционная емкость по ртути в 5 раз больше, чем у микроцеллюлозы, в 4 раза больше, чем у полифепана и в 2,5 раза — чем у энтеросгеля.

3. Использование белого угля позволяет свести к минимуму потери организмом полезных компонентов. Так, его адсорбционная емкость по магнию в 3 раза меньше, чем у микроцеллюлозы, в 1,5 раза — чем у полифепана и в 1,2 раза — чем у энтеросгеля. Белый уголь поглощает кальций в 14 раз меньше, чем микроцеллюлоза, в 25 — чем полифепан и 18 раз — чем энтеросгель. Адсорбция витамина С белым углем в 6–10 раз меньше, чем энтеросорбентами более ранних поколений.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Энтеросорбция / под ред. Н. А. Белякова. — Л., 1991. — 336 с.
2. Мурзина, Э. А. Обоснование применения энтеросорбентов в комплексной терапии хронических аллергодерматозов / Э. А. Мурзина // Мистецтво лікування. — 2013. — № 2–3. — С. 50–53.
3. Бондарев, Е. В. Применение энтеросорбентов в медицинской практике / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, С. Б. Дырявый // Провизор. — 2008. — № 13. — С. 45–49.
4. Беляков, Н. А. Энтеросорбция — механизм лечебного действия / Н. А. Беляков, А. В. Соломенников // Эфферентная терапия. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 15–19.
5. Основы аналитической химии: учебник: в 2-х кн. Кн. 2. Методы химического анализа / под ред. Ю. А. Золотова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высш. шк., 2000. — С. 494.
6. Евстратова, К. И. Физическая и коллоидная химия: учеб. для фарм. вузов и факультетов / К. И. Евстратова, Н. А. Купина, Е. Е. Малахова; под ред. К. И. Евстратовой. — М.: Высш. шк., 1990. — 487 с.
7. Теоретические основы адсорбционной терапии атеросклероза / А. В. Лысенкова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. ГомГМУ. — 2010. — № 1 (23). — С. 101–104.

Поступила 06.10.2015

УДК 575.113:611.018.1

### МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ГЕНОВ ЯДЕРНОЙ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Е. В. Воропаев<sup>1</sup>, А. А. Зятков<sup>1</sup>, О. В. Осипкина<sup>1</sup>, О. Ю. Баранов<sup>1</sup>,  
Н. В. Галиновская<sup>1</sup>, В. Н. Доценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

**Цель:** апробировать метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов ядерной (яДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК).

**Материалы и методы.** Выборка пациентов составила 81 человек, материал для исследований — цельная кровь. Количественный анализ мтДНК проведен с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) по протоколу TaqMan. Оценка значимости различий средних величин отношения мтДНК/яДНК возрастных групп проведена методом однофакторного дисперсионного анализа.

**Результаты.** Различия средних величин отношения мтДНК/яДНК возрастных групп статистически значимо на уровне  $p < 0,05$ , сила влияния фактора возраста составляет 46 %.

**Заключение.** Апробированный метод, основанный на расчете отношения числа копий локусов мтДНК (mtND1) к яДНК (RPPH1) с применением стандартов, может быть использован для количественного анализа мтДНК как генетического маркера возраст-ассоциированных изменений.

**Ключевые слова:** отношение тДНК/яДНК, возраст-ассоциированные заболевания, группы риска.

### THE METHOD OF MOLECULAR AND GENETIC DIAGNOSIS OF THE PROCESS OF CELL SENESCENCE BASED ON QUANTITATIVE ANALYSIS OF NUCLEAR AND MITOCHONDRIAL DNA GENES

E. V. Voropayev<sup>1</sup>, A. A. Ziatskov<sup>1</sup>, O. V. Osipkina<sup>1</sup>, O. Y. Baranov<sup>1</sup>,  
N. V. Galinovskaya<sup>1</sup>, V. N. Dotsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Emergency Hospital

**Objective:** to test the method of molecular and genetic diagnosis of cellular senescence based on quantitative analysis of nuclear genes (nDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA).

**Material and methods.** The sample of patients was 81, the material for the study — whole blood. The quantitative analysis of mtDNA was carried out using the method of polymerase chain reaction in real time (RT-PCR) protocol TaqMan. The differences of average values of the relation of mtDNA/nDNA age groups were assessed by one-way ANOVA.

**Results.** The difference between the average value of the ratio of mtDNA / nDNA age groups is statistically significant at  $p < 0.05$ , the strength of the influence of the age factor is 46 %.

**Conclusion.** The proven method based on the calculation of the ratio of mtDNA copy number loci (mtND1) to nuclear DNA (RPPH1) with the application of the standards can be used for the quantitative analysis of mtDNA as a genetic marker of age-related changes.

**Key words:** the ratio of mtDNA/nuclear DNA, age-associated disease risk.

### Введение

Выявление генетических механизмов и показателей (маркеров) сенесценции (старения) клеток и тканей, которые оказывают влияние на продолжительность жизни организма в целом, является основной задачей эволюционной генетики и молекулярной геронтологии. Длина теломер хромосом различных клеток организма является одним из маркеров, позволяющих оценивать общее состояние здоровья пациента [1]. Однако механизмы сенесценции организма достаточно многообразны и подразумевают не только генетические особенности структуры и функционирования ядерной ДНК (ядНК), но и ДНК-содержащих цитоплазматических органелл, в частности, митохондрий. 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 и окислительное фосфорилирование. Митохондрии также выполняют важную роль во внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, а также в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов [2]. Количество митохондрий в клетках различных тканей сильно варьирует. Средний размер митохондриальной ДНК (мтДНК) человека составляет 16569 пар оснований, кодирующие последовательности представлены 2 генами рибосомальной РНК, 22 генами транспортной РНК, 13 генами, детерминирующими ферменты, участвующие в процессах дыхания, репликации мтДНК, транскрипции и трансляции [3]. Генетическая система митохондрий характеризуется кодом, отличающимся от универсального [4]. Особенности мтДНК животных и человека являются: отсутствие интронов; связи с белками-гистонами, несовершенство системы репарации мтДНК;

более простая организация и, как следствие, восприимчивость к повреждению [5]. Данные факторы лежат в основе того, что частота мутаций в мтДНК выше, чем в яДНК. Причастность митохондрий к дегенеративным болезням выявлена в 1988 г. [5]. Деградация мтДНК обуславливает снижение основных функций митохондрий, уменьшение их количества, что, в свою очередь, приводит к сенесценции клетки в целом [6]. Таким образом, деградация и уменьшение количества мтДНК может служить в качестве биомаркеров различных возраст-ассоциированных заболеваний.

### Цель работы

Апробировать метод молекулярно-генетической диагностики процессов клеточной сенесценции на основе количественного анализа генов яДНК и мтДНК.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны». Испытания проводились на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Выборка пациентов составила 81 человек, средний возраст  $49,2 \pm 19,6$  года, они были разделены на 3 возрастные группы (по 27 человек в каждой): 21–40 лет, 41–60 лет и 61–80 лет.

В качестве материала для выделения ДНК с целью определения количества мтДНК использована цельная кровь пациентов. Для выделения ДНК предпочтительно применять готовые коммерческие наборы. Для количественного анализа мтДНК во всех образцах проведено выявление фрагмента гена мтДНКND1 (NADH-дегидрогеназа) и фрагмента гена яДНК RPPH1 (Ribonuclease P RNA Component H1). Применен метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) по протоколу TaqMan. Праймеры изготовлены компанией «Праймтех» (Беларусь), структура праймеров и зондов, используемых для анализа, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура праймеров и зондов, используемых для определения количества яДНК и мтДНК

Название локуса	Название праймера, пробы	Нуклеотидная последовательность	Размер фрагмента, п.н.
Mt-ND1 (мтДНК)	mtND 1-F	CCCTAAAACCCGCCACATCT	69
	mtND 1-R1	GAGCGATGGTGAGAGCTAAGGT	
	mtNDprobe1	HEX-ATCACCCCTCTACATCACCGCCCCG-BHQ1	
RPPH1-1 (ядНК)	RPPH1-F	AGCTGAGTGCGTCTGTCACT	108
	RPPH1-NEW	GAACCTCACCTCCCCGAAGCT	
	RPPH1probe	HEX-CCGCCTCTGGCCCTAGTCTCAGACC-BHQ1	

Программа амплификации исследуемых участков генов мтДНК (mtND1) и яДНК (RPPH1) была следующей: 95 °С — 10 мин (1 цикл); 95 °С — 15 с, 60 °С — 20 с (40 циклов).

Для детекции продуктов амплификации можно использовать метод электрофореза в агарозном геле (рисунок 1а) или анализ кривых плавления (meltingcurves), основанный на нагревании смеси после окончания ПЦР и непрерывном измерении флуоресценции, которая будет меняться с достижением температуры плавления продукта амплификации (рисунок 1б).

Для качественного контроля ПЦР-РВ в ходе каждой реакции использованы дополнительные образцы: «отрицательный» (дистиллированная вода) и «положительный» (проба,

содержащая ДНК, для которой в ходе предварительного изучения была получена достоверная амплификация). Качество препаратов ДНК проверяли путем количественного анализа разведений. Для этого готовили 4 варианта разведений: 1:0 (1x); 1:1 (2x); 1:3 (4x); 1:7 (8x). В случае низкого качества препарата ДНК (в частности, наличия ингибиторов ПЦР) отмечают изменение угла наклона экспоненциальной части кривой вариантов или выявление несоответствия разницы порогового цикла амплификации (Ct) между первыми и последними вариантами разведений. Некачественные или контаминированные образцы ДНК и реагенты подлежат элиминации из дальнейшей работы.

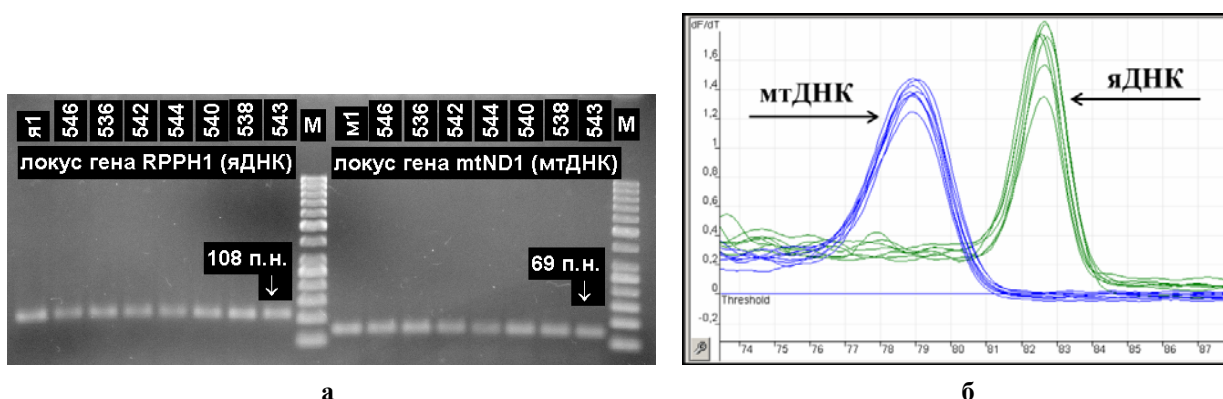
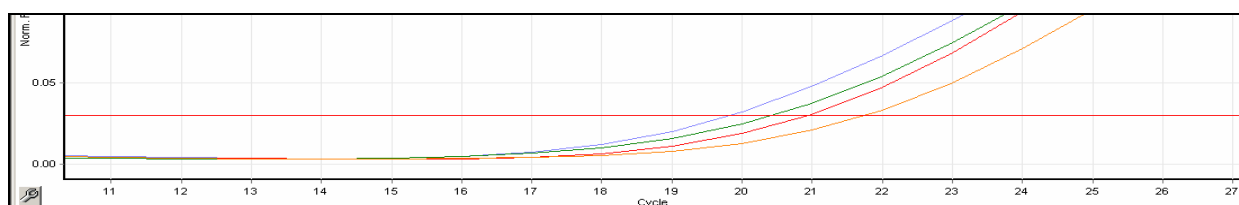


Рисунок 1 – Методы детекции продуктов ампликации: а — электрофорез в агарозном геле; б — анализ кривых плавления

Для количественного расчета мтДНК и яДНК использовали стандарты с известным числом копий молекул ДНК: очищенные ампликоны исследуемых участков генов мтДНК (mtND1) и яДНК (RPPH1). После очистки с помощью фотометра определяли концентрацию (нг/мкл) и производили расчет числа копий молекул в полученных препаратах. Расчет выполнен с помощью программ конверсии концентрации в число молекул, широко представленных в свободном доступе на электронных ресурсах.

В начале анализа определяли значения показателя эффективности протекания ПЦР на экспоненциальной фазе для каждого выявляемого локуса. Для этого предварительно выбирали образец ДНК со значением Ct, равным 15–30 циклам, так как проводить сравнение графиков (определять Ct, эффективность реакции) лучше всего на экспоненциальном участке, затем готовили следующие варианты разведения: 1:0; 1:1 (2x); 1:3 (4x); 1:7 (8x) (рисунок 2).



Номер	Цвет	Образец	Название гена	Ct	Концентрация	Разведение
1	Blue	559	RPPH1	19.86	100 нг/мкл	1:0
2	Green	559	RPPH1	20.45	50 нг/мкл	1:1
3	Red	559	RPPH1	20.96	25 нг/мкл	1:3
4	Orange	559	RPPH1	21.79	12.5 нг/мкл	1:7

Рисунок 2 — Результаты ПЦР-РВ анализа титров образца 559 по гену RPPH1

Для вычисления эффективности реакции используют формулу:

$$E = (R_2/R_1)^{1/(C_2-C_1)}, \quad (1)$$

где R — степень разведения образца

Ct — цикл уровня пороговой флюоресценции (наиболее часто значение уровня пороговой флюоресценции находится в пределах 0,05–0,1 единиц флюоресценции).

При этом разница Ct между разведениями должна быть примерно одинаковой, в ином случае расчет эффективности амплификации для данного локуса будет недостоверным.

В случае эффективной амплификации коэффициент E должен стремиться к 2. Более низкое значение показателя эффективности амплификации (< 1,7) указывает на необходимость оптимизации ПЦР-реакции: изменение программы амплификации, выбор праймеров другого типа, подбор соотношения реагентов ПЦР-смеси. Значение E, превышающее 2, говорит о наличии артефактов и высоком уровне погрешности при проведении измерений. Исходя из методологических особенностей (весовых и гистологических различий) исследуемых образцов, эффективности выделения ДНК из разных проб и др., препараты образцов могут различаться по количественному содержанию ДНК. Для определения количества копий ДНК исследуемых локусов мтДНК (mtND1) и яДНК (RPPH1) в каждом образце использовали следующий алгоритм:

- при проведении ПЦР-РВ для выявления локусов мтДНК (mtND1) и яДНК (RPPH1) в каждую постановку помимо образцов необходимо включать соответствующий стандарт;

- с помощью стандарта определяют значение Ct для каждого образца;
- рассчитывают число копий локусов мтДНК (mtND1) и яДНК (RPPH1) по формуле:

$$N_{\text{образец}} = N_{\text{стандарт}} / (1+E)^{(Ct_{\text{образец}} - Ct_{\text{стандарт}})}, \quad (2)$$

где N<sub>образец</sub> — число копий локусов мтДНК (mtND1) или яДНК (RPPH1)

N<sub>стандарт</sub> — число копий локусов стандартов мтДНК (mtND1) или яДНК (RPPH1);

- рассчитывают отношение числа копий локусов мтДНК (mtND1) к яДНК (RPPH1).

Полученный показатель (отношение числа копий локусов мтДНК (mtND1) к яДНК (RPPH1)) использовали в качестве генетического маркера возраст-ассоциированных патологий.

#### Результаты и обсуждение

На формирование величины отношения мтДНК/яДНК в той или иной мере оказывает влияние ряд факторов. В качестве нулевой гипотезы выдвинуто предположение, что такой фактор, как возраст пациента не вносит существенный вклад в формирование величины данного отношения. Для проверки выдвинутой гипотезы проведено сравнительное исследование величины отношения мтДНК/яДНК у пациентов, имеющих существенные различия по возрасту. При статистической обработке использован программный пакет «Statistica», 6.0. Для выполнения анализа проведена группировка данных по возрастным категориям и методом описательной статистики, рассчитаны средние величины и стандартные отклонения отношения мтДНК/яДНК по каждой возрастной группе пациентов (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты описательной статистики исследуемых возрастных групп пациентов

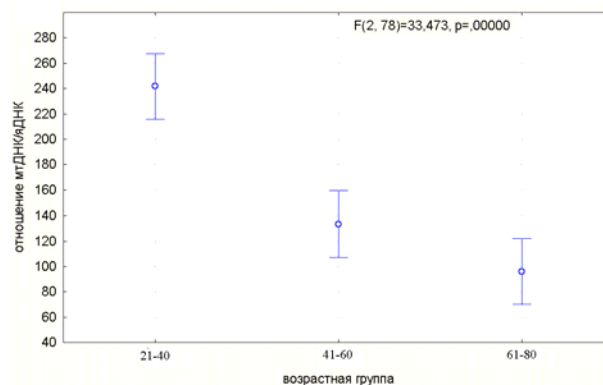
Фактор возраст, лет	Средняя величина (СО)	Коэфф. вариации, %	Доверительный интервал, 95 %	
			нижняя граница	верхняя граница
21–40	241,70 (89,92)	37	206,13	277,27
41–60	133,42 (69,86)	52	105,78	161,06
61–80	96,13 (29,49)	31	84,46	107,79

Результаты описательной статистики исследуемых возрастных групп пациентов позволяют констатировать расхождение средних величин отношения мтДНК/яДНК (таблица 2). Наибольшая средняя величина отношения мтДНК/яДНК — 241,70 ± 89,92 (95 % ДИ 206,13–277,27) характерна для возрастной группы 21–40 лет. Средние величины отношения мтДНК/яДНК возрастных групп пациентов 41–60 и 61–80 лет составляют: 133,42 ± 69,86 (95 % ДИ 105,78–161,06) и 96,13 ± 29,49 (95 % ДИ 84,46–107,79) соответственно. Оценка значимости различий средних величин от-

ношения мтДНК/яДНК возрастных групп проведена методом однофакторного дисперсионного анализа. С помощью F-критерия (33,47) при уровне значимости p < 0,05 отвергнута нулевая гипотеза о том, что фактор возраста пациента не вносит существенный вклад в формирование величины отношения мтДНК/яДНК. Установлена сила влияния фактора возраста — 46 %.

Полученные результаты различий между средними значениями отношения мтДНК/яДНК конкретных возрастных групп пациентов представлены на рисунке 3.





**Рисунок 3** — Графическое представление различий между средними значениями отношения мтДНК/ядДНК в возрастных группах пациентов

### Выводы

Апробированный метод, основанный на расчете отношения числа копий локусов мтДНК (mtND1) к яДНК (RPPH1) с применением стандартов, может быть использован для количественного анализа мтДНК как генетического маркера возраст-ассоциированных изменений.

Различие средних величин отношения мтДНК/ядДНК в возрастных группах статистически значимо на уровне  $p < 0,05$ , сила влияния фактора возраста составляет 46 %. Референтный диапазон величин отношения мтДНК/ядДНК в возрастной группе 21–40 лет составляет 206,13–277,27; в возрастной группе 41–60 лет — 105,78–161,06 и в возрастной группе 61–80 лет — 84,46–107,79. Отношение мтДНК/ядДНК может быть использовано как дополнительный критерий с целью определения групп риска по возраст-ассоциированным заболеваниям. Если значение отношения мтДНК/ядДНК, рассчитанное для пациента, ниже референтного значения

в соответствующей возрастной группе, то необходимо медицинское наблюдение и оценка при подозрении на заболевание или патологическое состояние (код МКБ-10 — Z03) в соответствии с профилем возраст-ассоциированного заболевания.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кишкун, А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А. А. Кишкун. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 976 с.
2. Wei, Y. H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging / Y. H. Wei // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — № 217 (1). — P. 53–63.
3. Sherratt, H. S. Mitochondria: structure and function / H. S. Sherratt // Rev. Neurol. — 1991. — Vol. 147. — P. 417–430.
4. Игамбердиев, А. У. Уникальная генетическая система митохондрий / А. У. Игамбердиев // Сорос. образоват. журн. — 2000. — № 1. — С. 32–36.
5. Сухоруков, В. С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений / В. С. Сухоруков // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — № 6. — С. 83–90.
6. Wolf, A. Study of the Change in Mitochondrial DNA from Various Tissues of Mice of Varying Ages / A. Wolf, A. Karlsson // Research Academy for Young Scientists. — 2013. — № 1. — P. 1–15.

Поступила 20.11.2015

УДК 612.461.25:577.127.4

## РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СИСТЕМЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

С. Л. Зыблев<sup>1</sup>, З. А. Дундаров<sup>1</sup>, А. И. Грицук<sup>1</sup>, С. В. Зыблева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель:** изучить роль мочевой кислоты в системе антиоксидантной защиты организма в эксперименте.

**Материал и методы.** Моделирована острая гипоксия путем забора 60–65 % объема циркулирующей крови (ОЦК). Оценивались гематологические показатели и антиоксидантная активность (АОА) сыворотки крови.

**Результаты.** У животных опытной группы выявлен рост уровня мочевой кислоты, лактата, снижение pH, падение уровня бикарбонатов крови и рост дефицита оснований. Сыворотка крови этих животных обладала выраженной прооксидантной активностью (ПОА), что свидетельствует об усилении свободно-радикальных процессов. Выявлена сильная отрицательная взаимосвязь концентрации мочевой кислоты и ПОА сыворотки крови у животных опытной группы:  $r_s = -0,89$  ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В условиях острой гипоксии истощается система антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса. Полученные данные указывают на участие мочевой кислоты в системе антиоксидантной защиты организма.

**Ключевые слова:** гипоксия, мочевая кислота, окислительный стресс.



## THE ROLE OF URIC ACID IN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM OF ORGANISM

S. L. Zyblev<sup>1</sup>, Z. A. Dundarov<sup>1</sup>, A. I. Gritsuk<sup>1</sup>, S. V. Zybleva<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**Objection:** to study the role of uric acid in the antioxidant defense system of the organism in experiment.

**Material and techniques.** The acute hypoxia was simulated by means of withdrawal of 60–65 % blood circulation volume. The haematological indicators and the blood plasma antioxidant activity were estimated.

**Results.** The control group of the animals revealed growth of the levels of uric acid and lactate, pH depression, blood bicarbonate depression and growth of alkalipenia. The blood plasma of these animals possessed pronounced prooxidant activity, which is indicative of the acceleration of free-radical processes. The control group of the animals detected a strong negative correlation between the uric acid concentration and POA of blood plasma:  $r_s = -0.89$  ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Acute hypoxia emaciates the antioxidant defense system of the organism and develops the oxidative stress. The obtained data indicate that uric acid takes part in the antioxidant defense system of the organism.

**Key words:** hypoxia, uric acid, oxidative stress.

**Введение**

Современные исследователи уделяют большое внимание изучению свободно-радикальных процессов и состоянию антиоксидантной защиты организма в условиях острой гипоксии [1, 2]. Как известно, в организме присутствуют естественные антиоксиданты, наиболее активной из которых является низкомолекулярная водорастворимая мочевая кислота [3]. В научных публикациях показано влияние мочевой кислоты на антиоксидантный статус при остром геморрагическом панкреонекрозе [4], приводятся данные об изменении концентрации мочевой кислоты при иммобилизационном стрессе [5] и описана корреляционная взаимосвязь концентрации мочевой кислоты и общей антиоксидантной активности у недоношенных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6]. Вместе с тем изменения концентрации мочевой кислоты при критических состояниях изучены недостаточно. В работах, посвященных изучению влияния мочевой кислоты на антиоксидантный статус пациентов с подагрой, получены неоднозначные результаты, свидетельствующие о ее противоположной активности в зависимости от концентрации [7]. В доступных современных литературных источниках отсутствуют результаты исследований, посвященных влиянию острой циркуляторной гипоксии на уровень мочевой кислоты, в то время как вопрос о ее содержании в крови, как наиболее активного естественного метаболита-антиоксиданта, представляет большой научно-практический интерес и является актуальным и перспективным.

**Цель работы**

Изучить роль мочевой кислоты в системе антиоксидантной защиты организма в эксперименте.

**Материалы и методы**

Работа выполнена в научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) УО «Гомельский

государственный медицинский университет». Экспериментальное исследование проведено в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденным ученым Советом УО «Гомельский государственный медицинский университет» №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

Экспериментальное исследование проведено с использованием разработанной нами модели (патент на изобретение РБ № 18891) [8] на 37 самцах лабораторных беспородных белых крыс с массой тела  $200 \pm 20$  г, содержащихся в виварии университета на стандартном рационе питания. В день эксперимента животные не получали твердую пищу при свободном доступе к воде.

Под воздушно-галотановым наркозом производили интракардиальный забор  $8 \pm 0,6$  мл крови, что соответствовало 60–65 % объема циркулирующей крови (ОЦК). Кровопотеря составляла  $36 \pm 2$  мл/кг. Через 1 ч после кровопотери оценивали количество эритроцитов крови и концентрацию гемоглобина, показатели кислотно-основного состояния, биохимические показатели и антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых животных (контрольная группа,  $n = 30$ ). Количество эритроцитов крови и концентрацию гемоглобина измеряли на гематологическом анализаторе «Nixon», Япония. Оценку биохимических показателей крови проводили унифицированными методами на анализаторе «ARCHITECT с 8000», США. Исследование кислотно-основного состоя-

ния, газов и электролитов венозной крови выполняли на анализаторе «Stat Profile® Critical Care Xpress», США. Метод определения АОА крови основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой и позволяет определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т. В. Сироты [9] в модификации А. И. Грицука и соавт. [10]. При этом в работе использованы реактивы: 0,1 % раствор адреналина гидрохлорида; NaCO<sub>3</sub> «Sigma» (США); NaHCO<sub>3</sub> «J. T. Baker» (Голландия).

В норме баланс между уровнем антиоксидантов и прооксидантов может иметь различное значение, а именно, низкий или высокий уровень про- и антиоксидантных факторов могут дать в итоге одинаковое абсолютное соотношение между ними. Следовательно, при изучении свободно-радикальных реакций необходимо параллельно исследовать уровень антиоксидантной активности организма. Предложенная методика позволяет изучать именно состояния сбалансированности в анти-прооксидантной системе организма, а также отклонение от равновесного состояния в ту или иную сторону. Показателем сбалансированного, равновесного состояния анти-прооксидантной системы является АОА сыворотки крови здорового организма, выражаемая в процентах. При истощении антиоксидантного потенциала организма происходит снижение АОА сыворотки крови с преобладанием прооксидантной ее активности (ПОА), также выраженной в процентах. Преобладание ПОА и является критерием развития окислительного стресса.

Полученные данные обработаны с помощью программы «Statistica», 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H). Статистический анализ осуществляли с использованием параметрических и непараметрических методов. Нормальность полу-

ченных данных определяли, используя Shapiro-Wilk's test. Количественные параметры представлены: в случае соответствия закона распределения нормальному — в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); в случае, когда распределение отличалось от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (Q<sub>25</sub>) — нижний квартиль и 75-й (Q<sub>75</sub>) — верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann — Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку). Применялся параметрический метод статистического исследования: критерий t (Student) test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку). Корреляционный анализ проводили, используя метод Spearman (для определения меры связи двух количественных параметров). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

После кровопускания у всех животных наблюдались клинические признаки тяжелой острой кровопотери в виде прогрессирующей гиподинамии, увеличения частоты дыхания до 120 в минуту против 70 в минуту в контроле, частоты сердечных сокращений до 410 ударов в минуту против 360 сокращений в минуту в контроле. В процессе забора крови отмечалась бледность видимых слизистых с последующим появлением выраженного цианоза. О тяжести кровопотери свидетельствовало также достоверное снижение через 1 час количества эритроцитов и концентрации гемоглобина крови животных опытной группы (таблица 1).

Дальнейшие исследования показали, что у животных с острой массивной кровопотерей отмечались выраженные гипопропротеинемия, гипергликемия и азотемия в виде значимого увеличения содержания мочевины и особенно мочевой кислоты, концентрация которой возросла в 2,4 раза (таблица 2).

Таблица 1 — Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина крови животных после кровопотери (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Группа	Er, *10 <sup>12</sup> /л	Hb, г/л
Контрольная группа (n = 30)	6,2 [5; 6,7]	139 [134; 146]
Опытная группа (n = 37)	4,7 [4,4; 4,9]*	101 [99; 103]*

\* Значимо с контрольной группой,  $p < 0,05$

Таблица 2 — Биохимические показатели крови животных после кровопотери (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа (n = 30)	Опытная группа (n = 37)
Белок, г/л	59,7 [56; 67]	49,4 [46; 51]*
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,5; 8,7]	12 [7,2; 15,7]*
Мочевина, ммоль/л	4,4 [4,0; 4,8]	6,6 [5,2; 8,2]*
Мочевая кислота, мкмоль/л	98,8 [80; 125]	233,2 [140; 210]*
Креатинин, мкмоль/л	41 [38,5; 43]	56 [51; 59]*

\* Значимо с контрольной группой,  $p < 0,05$

Изучение параметров кислотно-основного состояния крови животных опытной группы показало наличие метаболического лактат-ацидоза (таблица 3), о чем свидетельствует значимое увеличение концентрации лактата, которое сопровождалось снижением pH до 7,26, падением уровня общего и стандартного бикарбонатов крови ( $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$ ), увеличением де-

фицита оснований ( $\text{BE}_{\text{ecf}}$  и  $\text{BE}_{\text{blood}}$ ). Компенсаторной гипервентиляцией можно объяснить, с одной стороны, существенное снижение  $\text{pCO}_2$ , с которым отчасти связано изменение содержания бикарбонатов и наличие дефицита оснований, а с другой — увеличение  $\text{pO}_2$  и незначительное возрастание уровня насыщения крови кислородом ( $\text{SO}_2$ ).

Таблица 3 — Показатели кислотно-основного состояния и электролитов крови животных после острой массивной кровопотери (Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ])

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа (n = 30)	Опытная группа (n = 37)
pH	7,33 [7,29; 7,37]	7,26 [7,2; 7,3]*
$\text{pCO}_2$ , мм.рт. ст.	45 [35; 54]	36 [31; 41]*
$\text{pO}_2$ , мм.рт. ст.	62 [44; 76]	111 [98-124]*
$\text{SO}_2$ , %	91 [89; 95]	93 [95; 98]
$\text{HCO}_3^-$ , ммоль/л	26,6 [24,6; 29]	16 [15,1; 17,1]*
$\text{HCO}_3^-_{\text{std}}$ , ммоль/л	25 [23; 26,4]	17,2 [17,3; 17,6]*
$\text{BE}_{\text{ecf}}$ , ммоль/л	0,3 [-2,3; 2,7]	-11,3 [-13,1; -10,1]*
$\text{BE}_{\text{blood}}$ , ммоль/л	-0,4 [-2,4; 1,9]	-9,7 [-11,1; -9,4]*
Лас, ммоль/л	1,97 [1,6; 2,4]	6,8 [6,7; 7,3]*
$\text{Na}^+$ , ммоль/л	141 [136; 141,2]	138,7 [138,9; 139,5]
$\text{K}^+$ , ммоль/л	5,5 [4,5; 6,4]	5 [4,5; 5,4]
$\text{Cl}^-$ , ммоль/л	103,4 [101; 106,2]	105 [103; 107]

\* Значимо контрольной группой  $p < 0,05$ .

Исследование показало, что в условиях острой кровопотери содержание электролитов крови животных значимо не отличалось от такового в контроле.

Изучение параметров про-антиоксидантной активности сыворотки крови у животных обеих групп, представленных в виде расчетных

данных по величине оптической плотности в конечной точке измерения, показало, что сыворотка крови животных контрольной группы обладает достаточно высокой АОА, равной 390 ед. акт./мл. Реакция автоокисления адреналина в присутствии такой сыворотки замедляется на 39 % (таблица 4).

Таблица 4 — Скорость окисления адреналина и оптическая плотность раствора сыворотки крови животных обеих групп ( $M \pm m$ )

Показатель, ед. изм.	Буфер	Контрольная группа	Опытная группа
Оптическая плотность, у.е.	$0,034 \pm 0,0013$	$0,021 \pm 0,0008^*$	$0,056 \pm 0,002^{**}$
Скорость окисления адреналина, у.е./мин	$0,019 \pm 0,0007$	$0,012 \pm 0,0004^*$	$0,032 \pm 0,0012^{**}$
Анти-прооксидантная активность, ед. акт./мл	—	$390 \pm 43 (+39 \%)$	$-650 \pm 71 (-65 \%)$

\* Значимо с буфером,  $p < 0,05$ ; \*\* значимо с контрольной группой,  $p < 0,05$

Сыворотка крови животных, перенесших острую кровопотерю, ускоряет реакцию автоокисления адреналина на 65 %, что отражает наличие ее прооксидантной активности. Это обусловлено не только истощением ее антиоксидантных свойств, но и значительным увеличением в ней веществ, обладающих прооксидантной активностью, что свидетельствует о некомпенсированном усилении свободно-радикальных процессов, являющихся важным патогенетическим звеном в формировании полиорганной дисфункции, характерной для массивной острой кровопотери [2].

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную отрицательную взаимосвязь концентрации мочевой кислоты и прооксидантной активности сыворотки крови у животных опытной группы:  $r_s = -0,89$  ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные подтверждают изложенные в литературных источниках представления о том, что кровь здорового животного обладает выраженной антиоксидантной активностью [11]. В условиях развития острой гиповолемии и последующей компенсаторной централизации кровообращения происходит нарушение тканевой перфузии, приводящей к

микроциркуляторным расстройствам с развитием острой гипоксии и формированию митохондриальной дисфункции в виде низкоэнергетического состояния. В сложившейся ситуации в условиях митохондриальной дисфункции возникает состояние гипервосстановленности, которое проявляется, с одной стороны, в виде стимуляции анаэробного гликолиза и развития метаболического лактат-ацидоза, а с другой — резкой активации перекисных процессов, ведущих к истощению системы антиоксидантной защиты крови и последующему некомпенсированному накоплению продуктов пероксидного стресса, обладающих выраженной прооксидантной активностью. В связи с этим сыворотка крови животных опытной группы имела выраженную ПОА.

В этой ситуации адренергическое влияние на углеводный обмен проявляется мобилизацией гликогена и активацией глюконеогенеза, косвенным свидетельством которого является гипергликемия и повышенное содержание мочевины крови за счет протеолиза и последующей утилизации аминокислот. Вполне вероятно, что возникающая гиперурикемия и увеличение концентрации мочевины происходит за счет усиления канальцевой реабсорбции уратов и мочевины, а также активации катаболизма аденилатов. Данная реакция организма весьма целесообразна, поскольку, с одной стороны, она стабилизирует аденилатный пул тканей, а с другой — высокий уровень мочевины в крови, обеспечивает выполнение многих важнейших регуляторных функций. Наряду с увеличением содержания мочевины рост концентрации мочевины повышает антиоксидантный потенциал крови [12], в качестве триггера инициирует различные адаптивные реакции. Мочевая кислота опосредует вазоконстрикторные реакции, принимает участие в формировании состояния инсулинорезистентности [13], ведущей к ограничению утилизации мышечной и жировой тканей глюкозы, необходимой для обеспечения функций глюкозозависимой нервной ткани и эритроцитов, что, в конечном итоге, способствует развитию так называемого «диабета травмы» [14].

Инсулинорезистентность, развивающаяся в условиях острой кровопотери, ограничивает возможность протекания в организме синтетических процессов, создавая предпосылки для формирования состояния «гиперметаболизма» с резким преобладанием катаболических процессов. Их косвенным свидетельством является резкое увеличение содержания в крови животных опытной группы мочевины, мочевины, креатинина на фоне гипопроteinемии и гипергликемии, что в значительной мере обусловлено активацией протеолиза и после-

дующей утилизацией аминокислот в реакциях глюконеогенеза, поддерживающего гипергликемию. Это в конечном итоге ведет к прогрессирующему метаболическим расстройствам, формированию отрицательного азотистого баланса и развитию полиорганной недостаточности соответствующей клинической манифестации [15].

Таким образом, в условиях острой гипоксии можно говорить о системном нарушении клеточного гомеостаза, существенным патогенетическим элементом которого является развитие окислительного стресса, с последующим истощением антиоксидантного потенциала крови и накоплением в ней метаболитов, обладающих выраженной прооксидантной активностью, в связи с чем сыворотка крови животных приобретает прооксидантные свойства. В этих условиях на фоне формирования состояния «гиперметаболизма» срабатывают адаптивные механизмы, стабилизирующие гемодинамику, клеточный метаболизм и направленные на повышение антиоксидантной активности крови в виде увеличения концентрации мочевины и мочевины. Исследования убедительно показывают несостоятельность механизмов, стабилизирующих антиоксидантную активность крови, поскольку указанные естественные метаболиты-антиоксиданты, по всей видимости, проявляют прооксидантный эффект, что подтверждается высокой корреляционной взаимосвязью уровня урикемии с прооксидантной активностью сыворотки крови. Полученные данные свидетельствуют о выраженной роли мочевины в системе антиоксидантной защиты организма.

#### **Выводы**

1. Активация перекисных процессов в условиях острой циркуляторной гипоксии истощает систему антиоксидантной защиты организма с последующим развитием окислительного стресса.
2. Высокая корреляционная взаимосвязь уровня урикемии с прооксидантной активностью сыворотки крови животных в условиях развившейся острой гипоксии указывает на активное участие мочевины в формировании системы антиоксидантной защиты организма.
3. Показатель концентрации мочевины в сыворотке крови может быть использован для оценки состояния антиоксидантной защиты организма.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Свободно-радикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е. В. Силина [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 12. — С. 64–70.
2. Моргунов, С. С. Коррекция тканевой гипоксии и процессов свободнорадикального окисления при гастродуоденальных кровотечениях / С. С. Моргунов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 9. — С. 71–75.
3. Коровина, Н. А. Применение антиоксидантов в педиатрической практике / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Е. Г. Обычная // Consilium-medicum. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 23–25.

4. *Marciniak, A.* Influence of non-enzymatic antioxidants on antioxidant status in acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis in rat / *A. Marciniak, K. Lutnicki* // *Bull Vet Inst Pulawy*. — 2005. — № 49. — P. 133–139.
5. *Волкова, Ю. В.* Возрастные особенности изменения содержания низкомолекулярных антиоксидантов в мозге и печени крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу / *Ю. В. Волкова* // Серия «Биология, химия». — 2011. — Т. 24, № 2. — С. 91–96.
6. Высокая общая антиоксидантная активность и мочевая кислота в аспирате из трахеобронхиального дерева при кислородном стрессе: адаптационный ответ на гипероксию? / *G. Vento* [et al.] // *Acta Paediatrica*. — 2000. — № 3. — P. 336–342.
7. *Халфина, Т. Н.* Мочевая кислота как про-/антиоксидант у пациентов с подагрой / *Т. Н. Халфина, И. Х. Валеева, И. Г. Салихов* // *Практическая медицина*. — 2011. — Т. 11, № 4. — С. 129–132.
8. Способ моделирования геморрагического шока у крысы: пат. 18891 Респ. Беларусь : МПК G09B23/28 (2012) / *С. Л. Зыблев*; дата публ.: 30.12.2014.
9. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений: пат. 2144674 Рос. Федерация : МПК G01N33/52, G01N33/68 (1999) / *Т. В. Сирота*; дата публ.: 20.01.2000.
10. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / *А. И. Грицук* [и др.] // *Биомедицинская химия*. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 601–608.
11. *Зыблев, С. Л.* Эффективность применения цитофлавина при геморрагическом шоке в эксперименте / *С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров, А. И. Грицук* // *Хирургия. Восточная Европа*. — 2012. — № 4. — С. 64–71.
12. *So, A.* Uric acid transport and disease / *A. So, B. Thorens* // *J. Clin. Invest*. — 2010. — Vol. 120, № 6. — P. 1791–1799.
13. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase / *H. Duplain* [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 3. — P. 342–345.
14. Нутритивная поддержка у тяжелообожженных / *О. Н. Почепень*; под ред. *О. Н. Почепень*. — Минск: БелМАПО, 2009. — 25 с.
15. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Introduction and methodology / *A. Mesejo* [et al.] // *Nutr Hosp*. — 2011. — Vol. 2. — P. 67–71.

Поступила 14.12.2015

УДК 572+[612/014/5+612.661]-057/874(476/2)  
**ПОЛОВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
 И ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ У ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИКОВ  
 В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ**

*В. А. Мельник, С. Н. Мельник*

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты лонгитудинального исследования на протяжении 2010–2014 гг. антропометрических показателей и соматотипов у одних и тех же школьников в период их полового созревания (мальчиков в возрасте с 13 до 17 лет и девочек — с 10 до 14 лет). Установлено, что максимум прироста антропометрических показателей отмечается у мальчиков в течение второго года (13–14 лет), а у девочек — третьего и четвертого года (12–14 лет) от начала пубертатного периода развития. У школьников двух половых групп в пубертатный период развития происходит значимое увеличение доли гиперсомных вариантов телосложения и снижение лептосомных. Переходы одних вариантов телосложения в другие в течение одного года пубертата чаще происходили в пределах смежных соматотипов. По достижению половой зрелости школьники возвращались к исходному, характерному для допубертатного периода онтогенеза соматотипу.

**Ключевые слова:** антропометрические показатели, соматотип, динамика, школьники.

**THE GENDER AND AGE DYNAMICS OF ANTHROPOMETRIC PARAMETERS  
 AND BODY TYPES IN CITY SCHOOLCHILDREN AT PUBERTY**

*V. A. Melnik, S. N. Melnik*

Gomel State Medical University

The article presents the results of the longitudinal study of anthropometric parameters and body types of the same schoolchildren at puberty over 2010–2014 (boys aged 13–17 and girls — 10–14). It has been ascertained that boys during the second year of puberty (at the age 13–14) have the maximum increase of anthropometric parameters, and girls — during their third and fourth years (at the age 12–14). The schoolchildren of the two gender groups during puberty detect more considerable increase of the ratio of hypersomic body types and decrease in the ratio of leptosomic types. Transfers from one body type to other during the same year of puberty more often happened within the related somatotypes. When schoolchildren reached puberty, they returned to the initial somatotype which was characteristic for the pre-puberty period of ontogenesis.

**Key words:** anthropometric parameters, body type, dynamics, school children.

**Введение**

Формирование типа телосложения человека относится к наиболее дискуссионным вопросам на каждом этапе разработки учения о конституции, которое постоянно трансформируется и дополняется. Вопросы конституции

человека находятся в сфере интересов как теоретической, так и практической биологии и медицины. Традиционные методы антропометрического анализа с успехом дополняются высокотехнологичными методами исследования — биоимпедансометрией, компьютерной оптиче-

ской топографией и др., позволяя объективно оценить компонентный состав тела человека и другие его анатомические характеристики [1–4].

Конституциональный анализ, как показывает практика, позволяет выявить связи соматотипа с разной реактивностью организма. Многочисленными исследованиями показана взаимосвязь между особенностями телосложения и обменом веществ, эндокринными показателями, индивидуально-психологическими качествами личности [5–9].

Пубертатный этап развития человека начинается с гипоталамической активации гипофиза, в свою очередь влияющего на гонады, и заканчивается достижением репродуктивной способности, формированием габитуса и состава тела взрослого человека. Половое созревание вносит важный вклад в формирование морфологических и функциональных особенностей мужского и женского организма, то есть в проявление полового диморфизма [10, 11].

#### **Цель исследования**

Изучить половозрастную изменчивость антропометрических показателей и процентного распределения соматотипов среди городских школьников в период полового созревания.

#### **Материал и методы**

С целью изучения половозрастной изменчивости антропометрических показателей и процентного распределения соматотипов среди городских школьников в период полового созревания на протяжении 2010–2014 гг. было проведено ежегодное повторное исследование одних и тех же детей (лонгитудинальный метод): мальчиков в возрасте с 13 до 17 лет (38 человек) и девочек — с 10 до 14 лет (51 человек).

Антропометрическое обследование школьников проводилось с использованием стандартного антропометрического набора инструментов по унифицированной методике В. В. Бунака, в соответствии с программой, традиционно используемой антропологами России и Беларуси [12]. Для характеристики физического развития детей

и подростков использованы следующие антропометрические показатели: длина тела (ДТ), масса тела (МТ), обхват грудной клетки (ОГК).

Определение соматотипической принадлежности осуществлялось по новой количественной схеме «Способ количественной оценки типов телосложения по комплексу антропометрических показателей», разработанной и внедренной в практическую деятельность группой белорусских ученых [13]. Методика предусматривает выделение трех основных вариантов телосложения (соматотипов): астенизированного лептосомного (АстЛ), мезосомного (М) и адипозного гиперсомного (АдГ), а также четырех переходных: лептосомного (Л), мезолептосомного (МЛ), мезогиперсомного (МГ) и гиперсомного (Г).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 7.0. Гипотеза о нормальном распределении величин проверена с помощью критерия Шапиро — Уилка. Полученные результаты представлены в виде средних арифметических величин (М) и стандартного отклонения (SD). Для определения уровня различий в частотах встречаемости качественных признаков применен непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона. Значение  $p < 0,05$  считалось надежной границей статистической значимости [14].

#### **Результаты исследования**

В результате проведенных исследований установлено, что ДТ у мальчиков в пубертатный период развития увеличивалась от 155,16 ± 7,95 см у 13-летних до 176,33 ± 6,24 см у 17-летних, у девочек — от 139,79 ± 6,45 см среди 10-летних до 163,20 ± 6,15 см у 14-летних. Общий прирост ДТ за пубертатный период составил 13,6 % у мальчиков и 16,7 % у девочек от исходного уровня показателя в начале полового созревания. Максимум прироста показателя выявлен среди мальчиков в течение первого и второго года пубертата (13–15 лет), а у девочек в течение второго и третьего года (11–13 лет) полового созревания (таблица 1).

Таблица 1 — Статистические параметры антропометрических показателей городских школьников в период полового созревания

Возраст (лет)	Длина тела (см)		Масса тела (кг)		Обхват грудной клетки (см)	
	М	±SD	М	±SD	М	±SD
<b>Мальчики</b>						
13	155,16	7,95	44,76	10,02	72,40	7,12
14	164,50	7,59	49,87	8,41	75,83	6,96
15	171,96	7,68	58,64	9,25	83,33	6,65
16	174,30	6,21	62,80	9,65	84,69	7,86
17	176,33	6,24	67,44	9,34	87,50	7,17
Общий прирост	21,17		22,68		15,10	
<b>Девочки</b>						
10	139,79	6,45	33,25	9,66	65,90	6,42
11	145,71	7,88	37,61	8,95	69,99	7,21
12	153,06	7,53	41,62	9,61	72,20	7,05
13	159,71	6,05	47,65	7,58	74,81	5,74
14	163,20	6,15	53,56	9,26	79,82	6,07
Общий прирост	23,41		20,31		13,92	

Показатели МТ у мальчиков в пубертатный период развития увеличивалась от 44,76 ± 10,02 кг у 13-летних до 67,44 ± 9,34 кг у 17-летних, у девочек — от 33,25 ± 9,66 кг среди 10-летних до 53,56 ± 9,26 кг у 14-летних. Общий прирост МТ за пубертатный период составил 50,7 % у мальчиков и 61,1 % у девочек от исходного уровня показателя в начале полового созревания. Максимум прироста показателя выявлен среди мальчиков в течение второго года пубертата (14–15 лет), а у девочек в течение четвертого года (13–14 лет) полового созревания (таблица 1).

Обхват грудной клетки у мальчиков в пубертатный период развития увеличивался от 72,40 ± 7,12 см у 13-летних до 87,50 ± 7,17 см у 17-летних, у девочек — от 65,90 ± 6,42 см среди 10-летних до 79,82 ± 6,07 см у 14-летних. Общий прирост ОГК за пубертатный период составил 20,8 % у мальчиков и 21,1 % у девочек от исходного уровня показателя в начале полового созревания. Максимум прироста показателя выявлен среди мальчиков в течение первого и второго года пубертата (13–15 лет), а у девочек в течение второго и третьего года (11–13 лет) полового созревания (таблица 1).

В результате анализа частот встречаемости соматотипов установлено, что в 13-летнем возрасте при вступлении мальчиков в период полового созревания среди них не наблюдалось АстЛ варианта телосложения (таблица 2, рисунок 1). С одинаковой частотой (по 13,2 %) встречались мальчики с Л и МГ соматотипами.

При этом преобладал МЛ (31,6 %) вариант. На 2,7 % меньше по сравнению с МЛ выявлено школьников с М соматотипом. Мальчики с гиперсомными соматотипами (Г — 7,9 % и АдГ — 5,2 %) в 13-летнем возрасте выявлялись чаще, чем с лептосомными.

У школьников в возрасте 14 лет нами установлено снижение числа мальчиков с лептосомными типами телосложения (также отсутствовали АстЛ мальчики) на фоне увеличения школьников с гиперсомными соматотипами. В связи с тем, что ранее нами была выявлена отрицательная динамика толщины подкожного жира отложения у мальчиков 11–15 лет, можно утверждать, что в данной возрастной группе школьников изменение их конституции тела связано с ростом мышечной массы тела [15].

Анаболическое влияние мужских половых гормонов способствует увеличению массы скелетной мускулатуры и формированию характерного для мужчин телосложения. Именно поэтому с 15 лет начинает доминировать мезосомный вариант, сокращается количество лептосомных вариантов Л и МЛ, а с 16 лет частота варианта МГ увеличивается до 21,1 % (вместо 13,2–15,8 % у 13–15-летних), в 14 лет немного увеличивается доля варианта Г — от 7,9 до 10,4 %, а с 16 лет — до 13,2 %. На протяжении рассматриваемого онтогенетического периода остается относительно стабильной частота типов с повышенным жиротложением (АдГ — от 5,2 до 7,9 %). С 15 лет среди мальчиков изредка начинает встречаться вариант АстЛ (от 2,6 до 5,2 %).

Таблица 2 — Половозрастная динамика процентного распределения соматотипов среди мальчиков г. Гомеля в период полового созревания

Возраст, лет	Соматотип						
	АстЛ	Л	МЛ	М	МГ	Г	АдГ
13	—	13,2	31,6	28,9	13,2	7,9	5,2
14	—	10,5	23,7	26,3	15,8	10,4	7,9
15	2,6	10,5	15,8	31,6	15,8	10,4	7,9
16	2,6	7,9	13,2	34,2	21,1	13,2	5,2
17	5,2	5,2	10,4	39,5	21,1	13,2	5,2

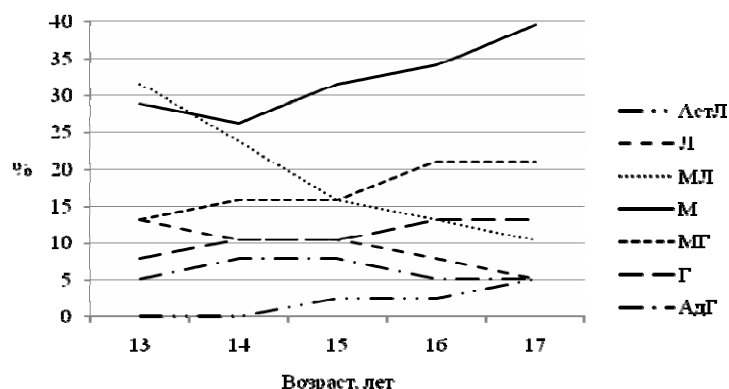


Рисунок 1 — Возрастная изменчивость процентного распределения соматотипов среди мальчиков г. Гомеля в период полового созревания



К 15 годам на фоне сохранения численности мальчиков с гиперсомными соматотипами произошло еще большее снижение процента учащихся с МЛ телосложением и увеличение мезосомных (таблица 2, рисунок 1). Снижение количества жировой массы у мальчиков к 15-летнему возрасту, вызванное катаболическим действием тестостерона и особенно соматотропного гормона на липидный обмен, привело к появлению АстЛ школьников (2,6 %).

В возрастной группе 16-летних мальчиков прослеживалась тенденция увеличения количества М школьников и снижение их числа с лептосомными типами телосложения. Кроме того, выявлено снижение процента мальчиков АдГ до уровня, характерного для 13-летних, и увеличение МГ и Г соматотипов.

К 17 годам, то есть к окончанию периода полового созревания (о чем свидетельствуют данные, полученные ранее) [15], на фоне стабилизации численности мальчиков с гиперсомными типами телосложения (МГ, Г, АдГ) наблюдался рост процента школьников с соматотипами АстЛ и М и снижение количества учащихся с вариантами Л и МЛ.

Анализ индивидуальной возрастной динамики типов телосложения мальчиков указывает на то, что переходы одних типов телосложения в другие в течение одного года чаще были характерны для смежных вариантов соматотипов (например, МЛ — в М; М — в МГ и т. д.).

Крайне редко (около 5 % случаев) за весь период полового созревания происходили более существенные изменения соматотипа (например, МЛ превращался в МГ или МГ — в АдГ). Чаще, по достижению половой зрелости, школьники возвращались к исходному соматотипу, характерному для допубертатного пе-

риода онтогенеза. Следовательно, конституциональные особенности телосложения человека являются динамической, генетически детерминированной структурой, которая может претерпевать изменения в процессе онтогенеза под воздействием факторов внешней и внутренней среды в пределах адаптивной нормы.

Таким образом, в результате проведенных исследований у городских мальчиков-школьников в период полового созревания выявлено нарастание частот гиперсомных типов телосложения. На фоне статистически значимого снижения количества лептосомных мальчиков от 13 до 17 лет ( $p < 0,05$ ) отмечалось существенное повышение процента мезосомных мальчиков. Изменение типа телосложения мальчиков в период полового созревания происходит в узких пределах преимущественно в сторону мезосомии.

Период полового созревания девочек в соответствии с общебиологическими закономерностями их развития начинается на несколько лет раньше по сравнению с мальчиками. В связи с этим, а также учитывая данные, полученные нами по срокам полового созревания девочек [15], возрастная динамика соматотипов школьниц рассматривалась в интервале с 10 до 14 лет.

Анализ полученных данных показывает, что в начальном периоде полового созревания девочек значительное их количество относилось к лептосомным вариантам телосложения (АстЛ — 3,9 %, Л — 17,6 % и МЛ — 23,5 %). В 10-летнем возрасте среди школьниц гиперсомные соматотипы (МГ — 15,6 %; Г — 7,8 %) встречались реже по сравнению с противоположными им Л и МЛ. У 23,5 % 10-летних девочек установлен мезосомный соматотип (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3 — Половозрастная динамика процентного распределения соматотипов среди девочек г. Гомеля в период полового созревания

Возраст, лет	Соматотип						
	АстЛ	Л	МЛ	М	МГ	Г	АдГ
10	3,9	17,6	23,5	23,5	15,6	7,8	7,8
11	5,9	15,6	19,6	23,5	17,6	9,8	7,8
12	5,9	11,8	19,6	27,5	19,6	9,8	5,9
13	5,9	9,8	15,6	31,4	19,6	11,8	5,9
14	3,9	7,8	15,6	29,4	21,6	13,7	7,8

Эстрогены у девочек на липидный обмен оказывают анаболический эффект. Именно по этой причине начиная с 11 лет среди школьниц на фоне снижения процента Л и МЛ соматотипов (до 15,6 и 19,6 % соответственно) зафиксировано увеличение на 2 % противоположных им типов телосложения (Г и МГ). При этом процент М и АдГ вариантов телосложения оставался на постоянном уровне.

Тенденция к снижению численности лептосомных соматотипов и увеличения процента гиперсомных прослеживалась до окончания периода полового созревания девочек (14 лет). Однако в отличие от мальчиков, у которых сдвиг в сторону гиперсомии происходил за счет нарастания мышечной массы, у девочек в соответствии с изменением гормонального статуса в период полового созревания отмеча-

лось увеличение подкожного жиротложения на туловище и конечностях [15]. Следовательно, рост количества гиперсомных школьников связан в большей степени с повышением в компонентном составе их тела доли жировой

массы, обусловленным нарастанием уровня секреции эстрогенов. При этом к 14 годам на 2 % уменьшилась доля девочек с М соматотипом и увеличилась также на 2 % — с МГ, Г и АдГ (рисунок 2).

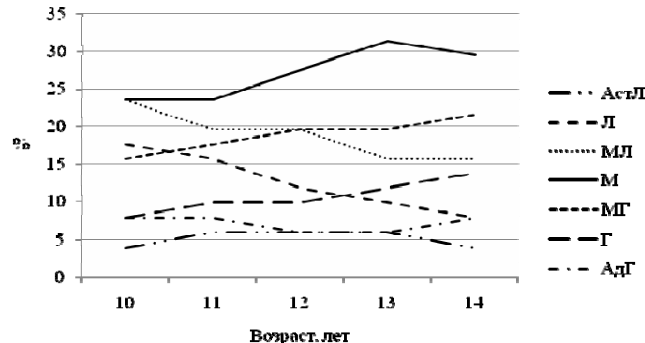


Рисунок 2 — Возрастная изменчивость процентного распределения соматотипов среди девочек г. Гомеля в период полового созревания

Анализ индивидуальной изменчивости типов телосложения в период полового созревания показал, что у девочек, как и у мальчиков переходы одних вариантов в другие в течение одного года чаще происходили в пределах смежных вариантов.

#### Заключение

Таким образом, в результате проведенных лонгитудинальных исследований установлено, что максимум прироста антропометрических показателей происходит у мальчиков в течение второго года (13–14 лет), а у девочек — третьего и четвертого года (12–14 лет) от начала пубертатного периода развития.

Анализ ежегодного наблюдения за учащимися средних школ г. Гомеля в период их полового созревания (девочек с 10 до 14 лет и мальчиков с 13 до 17) на протяжении 2010–2014 гг. позволил установить, что у школьников двух половых групп в пубертатный период развития происходит статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение доли гиперсомных вариантов телосложения и снижение лептосомных. При этом обусловленная изменением гормонального статуса половая дифференциация формирования соматических особенностей проявилась в том, что прирост процента гиперсомных мальчиков происходит за счет нарастания мышечной массы, а девочек — за счет увеличения подкожного жиротложения на туловище и конечностях.

Анализ индивидуальной динамики типов телосложения мальчиков и девочек указывает на то, что переходы одних вариантов телосложения в другие в течение одного года чаще происходили в пределах смежных соматотипов (например, МЛ превращался в М либо М — в МГ и т. д.). По достижению половой зрелости школьники возвращались к исходному, характерному для допубертатного периода онтогенеза, соматотипу. Лишь у

5 % мальчиков и девочек происходили существенные изменения типа телосложения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Панасюк, Т. В. Становление соматотипа человека в перипубертатный период жизни и его влияние на ростовые процессы / Т. В. Панасюк // Антропология на пороге 3 тысячелетия: материалы конф. — М., 2003. — Т. 2. — С. 644–652.
2. Жуков, С. Ю. Типы телосложения у детей и подростков по данным компьютерной оптической топографии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Ю. Жуков. — Новосибирск, 2005. — 17 с.
3. Мартиросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.
4. Федотова, Т. К. Структура распределения размеров тела у детей в процессе роста: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 03.00.14 / Т. К. Федотова; Науч.-исслед. ин-т и музей антропологии Моск. гос. ун-та. — М., 2008. — 48 с.
5. Godina, E. Secular trends in anthropometry / E. Godina // Human Diversity: design for life: 9<sup>th</sup> International Congress of Physiological Anthropology. Proceedings. Delft, the Netherlands, 22–26 August 2008. — P. 43–47.
6. Негашева, М. А. Морфологическая конституция человека в юношеском периоде онтогенеза: интегральные аспекты: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М. А. Негашева. — М., 2008. — 48 с.
7. Саливон, И. И. Изменения физического типа населения Беларуси за последнее тысячелетие / И. И. Саливон. — Минск: Белорусская наука, 2011. — 172 с.
8. Конституциональные особенности детей и подростков, постоянно проживающих в условиях хронического низкодозового радиационного воздействия, как диагностические критерии их здоровья / И. А. Чешик [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 1(23). — С. 31–36.
9. Мельник, В. А. Конституциональные особенности формирования морфофункциональных показателей физического развития и полового созревания городских школьников: монография / В. А. Мельник. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 224 с.
10. Bogin, B. A. Patterns of human growth / B. A. Bogin. — 2nd ed. — Cambridge; New York: Cambridge Univ. Press., 1999. — 455 p.
11. Pubertal development in a random sample of 4020 urban Iranian girls / A. Rabbani [et al.]. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 21, № 7. — P. 681–687.
12. Антропология: учеб. пособие для вузов / В. М. Харитонов [и др.]. — М.: ВЛАДОС, 2004. — 272 с.
13. Саливон, И. И. Способ определения типов телосложения человека по комплексу антропометрических показателей / И. И. Саливон, В. А. Мельник // Человек и его здоровье. Научно-практический вестник Курского государственного медицинского университета. — 2015. — № 1. — С. 93–98.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
15. Мельник, В. А. Морфофункциональные показатели физического развития школьников в перипубертатный период: монография / В. А. Мельник. — Гомель: ГомГМУ, 2014. — 248 с.

Поступила 04.01.2016

УДК 531.714.7:[611.018.1:616-006]  
ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФИБРОБЛАСТОВ  
И РАКОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЛИНИЙ A549 и HEP-2c, ОЦЕНЕННЫЕ  
С ПОМОЩЬЮ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

*М. Н. Стародубцева<sup>1</sup>, И. Е. Стародубцев<sup>1</sup>, Д. Р. Петренёв<sup>2</sup>, Н. И. Егоренков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

С помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) изучены физико-механические параметры (параметры латеральных сил — локальных сил трения скольжения между острием АСМ-зонда и поверхностью клетки и фрактальная размерность карт латеральных сил) участков поверхностного слоя клеток и геометрические параметры (контуры, топография, диаметр, высота и др.) целых клеток для обработанных 0,5 % глутаровым альдегидом фибробластов и раковых эпителиальных клеток человека линий A549 (карцинома легкого) и HEP-2c (карцинома гортани). Установлены различия АСМ- параметров изученных клеток, свидетельствующие о различии состояния их кортикального цитоскелета.

**Ключевые слова:** клетки карциномы гортани (HEP-2c), клетки карциномы легкого (A459), фибробласты, атомно-силовая микроскопия, сила трения, фрактальная размерность.

THE GEOMETRICAL AND PHYSICAL AND MECHANICAL PARAMETERS  
OF HUMAN FIBROBLASTS AND A549 AND HEP-2c CANCER CELLS ESTIMATED  
WITH AN ATOMIC-FORCE MICROSCOPY

*M. N. Starodubtseva<sup>1</sup>, I. E. Starodubtsev<sup>1</sup>, D. R. Petrenyov<sup>2</sup>, N. I. Yegorenkov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Institute of Radiobiology NAS Belarus, Gomel

Using an atomic force microscopy we studied the physical and mechanical parameters of cell surface layer patches (the parameters of local sliding friction force between atomic force microscope tip and cell surface and the fractal dimension of lateral force maps) and geometrical parameters of whole cells (cell contour, topography, diameter, height and others) for treated with glutaraldehyde (0,5 %) human fibroblasts and cancer epithelial cells lines A549 (lung carcinoma) and HEP-2c (larynx carcinoma). The revealed differences in the studied parameters are indicative of the difference in the cortical cytoskeleton state of the cells.

**Key words:** human lung cancer cells (A549), human larynx carcinoma cells (HEP-2c), fibroblasts, atomic force microscopy, friction force, fractal dimension

### **Введение**

Структура и свойства опухолевых и нормальных клеток, включая их способность к адгезии и миграции, существенно отличаются. Ключевым моментом в образовании метастазов опухолей является способность раковых клеток к инвазии в окружающие ткани, их входу в кровеносную и лимфатическую системы и выходу из них. Эти процессы связаны с особенностями физико-механических свойств опухолевых клеток, обусловленными структурой и состоянием их цитоскелета [1–3].

Для клеточной диагностики рака перспективно использование атомно-силовой микроскопии (АСМ), иначе называемой силовой зондовой микроскопией (СЗМ), с ее уникальными возможностями оценки геометрических и физико-механических свойств клеток на микро- и наномасштабных уровнях. С помощью АСМ можно изучать топографию поверхности (карта вертикальных отклонений иглы-зонда), карты сил трения скольжения (карты латеральных сил — горизонтальных отклонений иглы-зонда при

его скольжении по поверхности), упругие характеристики поверхностного слоя (например, модуль упругости с помощью метода силовой спектроскопии — перпендикулярным к поверхности ее индентированием иглой-зондом) и т. д. Карты вертикальных и горизонтальных отклонений иглы-зонда при АСМ-сканировании поверхности клетки — это принципиально разные физико-механические образы поверхности клетки. АСМ-метод позволяет формировать обобщенный физико-механический образ поверхности клетки, включающий ее топографические карты, карты латеральных сил, локальные модули упругости и силы адгезии, включая распределение их значений по поверхности и др.

АСМ-метод силовой спектроскопии уже широко используется для изучения упругих свойств некоторых линий раковых клеток человека и животных [1, 4, 5, 7–20]. При этом отмечается, что раковые клетки являются менее упругими (жесткими) в сравнении с нормальными клетками [4, 5, 7, 8]. Обнаружено различие значений упругих характеристик кле-

ток для разных степеней развития рака: предраковые, начальной стадии рака и метастазирующие [9]. Следует отметить, что в ряде опытов различия не являлись статистически значимыми [9], что может быть обусловлено как факторами клеточной природы, так и факторами, определяемыми используемыми аппаратными и аналитическими средствами [10]. Установлено, что раковые клетки могут быть и более жесткими в сравнении с нормальными клетками [11, 12]. Rother с соавторами на основе изучения упругих характеристик (динамические модули упругости и потерь при сдвиге —  $G'$ ,  $G''$ , тангенс угла механических потерь —  $G''/G'$ , комплексная вязкость и др.) раковых клеток 9 клеточных линий было установлено, что раковые клетки являлись более мягкими в сравнении с фибробластами и эпителиальными клетками одного организма или органа, а при сравнении характеристик раковых и нормальных клеток разных тканей или организмов различия между ними могут быть разными по характеру [13]. В литературных источниках имеются также сведения об увеличении степени неоднородности физико-механических свойств раковых клеток в сравнении с нормальными клетками [10, 14]. Так, авторы исследования [14] отмечают увеличение значений фрактальной размерности карт сил неспецифической адгезии участков раковых клеток в сравнении со значениями фрактальной размерности для нормальных клеток. Различия выявлено также в значениях сил неспецифической адгезии между поверхностью клетки и поверхностью АСМ-зонда, оцененной с помощью силовой спектроскопии, для раковых и нормальных клеток. Однако различия имели разнонаправленный характер для разных типов клеток [15, 16]. Различия в механических свойствах раковых клеток и клеток нормальных тканей выявляются не только методом АСМ, но и другими методами. Например, методом пропускания клеток через узкие поры и методом магнитного пинцета установлено изменение деформируемости клеток и их фрикционных свойств при изменении потенциала метастазирования раковых клеток [1, 6].

Клетки карциномы легкого человека линии А549 (эпителиальные клетки) характеризуются высокой степенью нитрования структурного белка актина и важнейших ферментов-белков гликолиза — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы и альдолазы А [17] даже в отсутствии стимулирующего клетки фактора. При стимуляции цитокинами благодаря экспрессии iNOS уровень нитрит- и нитрат-ионов в среде культивирования клеток линии А549 увеличивается на третьи сутки в 5 раз [17]. Пероксид водорода и SIN-1 концентрационноза-

висимо стимулируют экспрессию и увеличивают активность nNOS в клетках линии А549 [18]. Согласно данным литературных источников модуль упругости клеток линии А549 меньше модуля упругости фибробластов человека и клеток лимфобластоидной линии лейкоцитарного происхождения L41 [7, 16].

Для клеток карциномы гортани человека линии НЕР-2с (эпителиальные клетки) характерно нарушение механизмов регулирования динамики структуры цитоскелета. Так, клетки этой линии устойчивы к TRAIL-индуцированному апоптозу. Активация TRAIL «рецепторов смерти» на мембране клеток ведет к активации регуляторов апоптоза из семейства Bcl-2 белков, что стимулирует полимеризацию актина и сборку актиновых элементов цитоскелета. Полимеризация актина способствует увеличению жесткости клеток (увеличению модуля упругости) [19]. Согласно данным АСМ, увеличение или уменьшение модуля упругости клеток сопровождается соответственно изменением силы неспецифической адгезии, возникающей между АСМ-зондом и поверхностью клетки [15, 19].

#### **Цель работы**

Установить различие геометрических и физико-механических параметров фибробластов и раковых эпителиальных клеток линий А549 и НЕР-2 с человека на основе данных топографии и карт латеральных сил их поверхности, полученных с помощью атомно-силовой микроскопии.

#### **Материалы и методы**

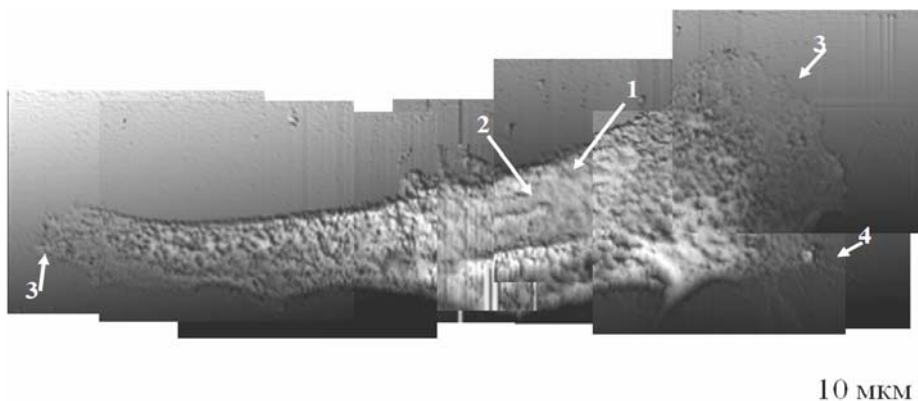
В работе использованы культуры первичных фибробластов кожи человека (hFB), полученные из лабораторий УО «Гомельский государственный медицинский университет» и ГНУ «Институт радиобиологии НАН РБ» при выполнении заданий ГПНИ 1.3.59 и 5.3.09. Культура эпителиальных клеток карциномы легкого (А549) была предоставлена заведующим кафедрой микробиологии биологического факультета БГУ Прокулевичем В.А. Культура клеток карциномы гортани (НЕР-2с) получена из коллекции РНПЦ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ. Для приготовления образцов клеток для АСМ-исследования на специально подготовленные стеклянные пластины, помещенные в чашки Петри, вносили суспензию клеток в питательной среде и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>, затем клетки фиксировали в 0,5 % солевом буферном растворе глутарового альдегида (15 или 30 мин), трижды отмывали препараты клеток деионизированной водой и высушивали в вертикально-наклонном положении (75–85°) в ламинарном потоке воздуха (0,42 м/с) при комнатной температуре. АСМ-исследования клеток проводили на атомно-силовом микроскопе «НТ-206» («МикроТестМашины», Беларусь) в контакт-

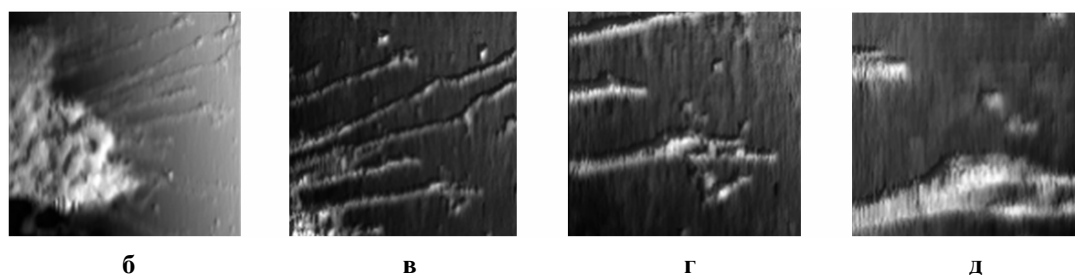
ном режиме сканирования с использованием игл-зондов CSC38 («MikroMasch», Эстония): уровень В, коэффициент жесткости 0,01-0,08 Н/м. Сканирование проводили при температурах  $22 \pm 5$  °С и влажности  $55 \pm 10$  %. Термостатирование образцов клеток во время АСМ-сканирования осуществляли с помощью термоплатформы ТТ-01. Силы трения рассчитывали как полуразность латеральных сил, полученных при сканировании поверхности в двух противоположных направлениях для участка поверхности клетки размером  $2,5 \times 2,5$  мкм (разрешение  $256 \times 256$  пикселей). Оценивали среднее значение сил трения на микромасштабных участках поверхности клеток ( $F_{тр}$ ) и среднеквадратическое отклонение от среднего для сил трения на микромасштабных участках поверхности клеток ( $\sigma_{тр}$ ). Обработку АСМ-данных осуществляли с помощью программы «Surface Explore 1.3.11» («МикроТестМашины», Беларусь). Фрактальную размерность карт латеральных сил (DF) оценивали с помощью специально разработанного программного комплекса, расчет фрактальной размерности в котором основан на методе подсчета кубов. Сначала область пространства, включающая исследуемую поверхность, разбивается кубической решеткой. Затем подсчитывается количество кубов решетки, в которых есть точки поверхности, и ребро куба решетки уменьшается в 2 раза, после чего процесс повторяется до тех пор, пока длина ребра куба не станет меньше шага сканирования. Тангенс угла наклона на линейном участке зависимости логарифма количества кубов и логарифма величины, обратной размеру ребра куба, является фрактальной размерностью исследуемой поверхности. Оценку среднего значения фрактальной размерности для участка поверхности клетки размером  $2,5 \times 2,5$  мкм (разрешение  $256 \times 256$  пикселей) осуществляли с помощью разбивки участка на 8 участков одинаковой площади, оценки средних значений фрактальной размерности для каждого из участков и расчета среднего значения и границ 95 % доверительного интервала для целой выборки.

### Результаты

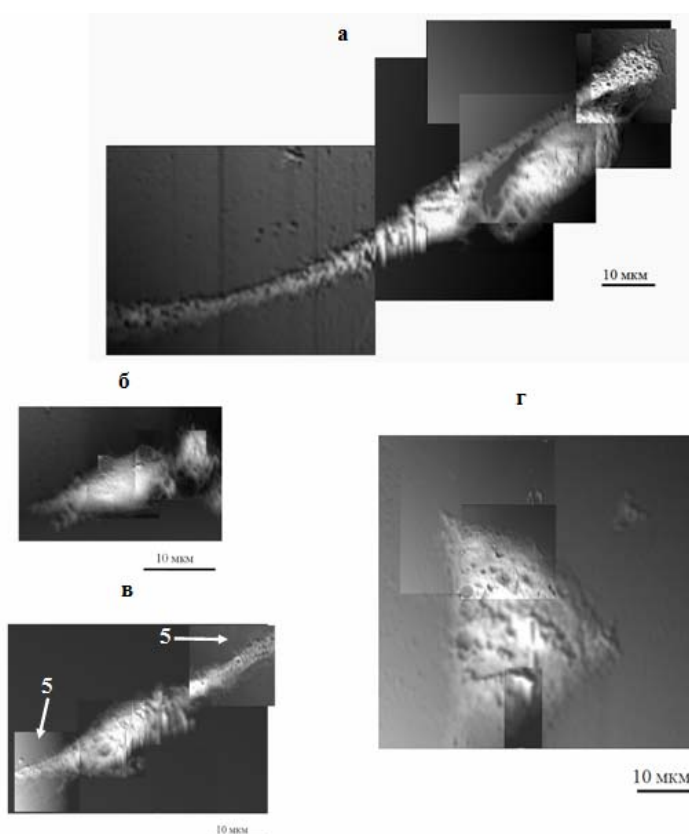
С помощью АСМ изучены геометрические параметры адгезированных к стеклянным пластинам и фиксированных в растворе глутарового альдегида фибробластов и раковых эпителиальных клеток человека линий А549 и НЕр-2с.

На рисунках 1–3 представлены изображения поверхности (топография) этих типов клеток, реконструированные с использованием отдельных АСМ-сканов участков поверхности клеток. Фибробласты в отличие от клеток раковых линий имеют развитый цитоскелет. Клетки хорошо распластаны по поверхности стеклянных пластин, заметны отдельные элементы (филоподии, ламеллоподии, стрессовые волокна) структуры цитоскелета (например, филоподии и ламеллоподии, рисунок 1, элементы 4 и 3), а также ядра и ядрышки (рисунок 1, элементы 1 и 2). Клетки обеих раковых линий, подготовленные для исследования в таких же условиях, как и фибробласты, имеют более выпуклую (куполо- или колоколообразную) форму с многочисленными микроворсинками (рисунки 2 и 3) и неровностями поверхности. Раковые эпителиальные клетки, адгезированные к поверхности стекла и не контактирующие с другими клетками, имеют меньшую в сравнении с фибробластами площадь контакта со стеклянными пластинами (таблица 1). Структуры цитоскелета и ядра для этих клеток в основном отчетливо не выражены (рисунки 2 и 3). Наблюдается также различие геометрических параметров клеток и между клетками линии А549 и линии НЕр-2с (таблица 1). Более того, оказалось, что популяция клеток линии А549 существенно неоднородна. В популяции присутствуют в основном два типа клеток. Клетки первого типа характеризуются большими размерами и большей площадью контакта со стеклянными пластинами, они имеют либо веретенообразную форму, либо треугольную (рисунок 2, б, таблица 1). Клетки второго типа значительно меньше по размерам, без выраженных структурных элементов (рисунок 2, в и г, таблица 1).

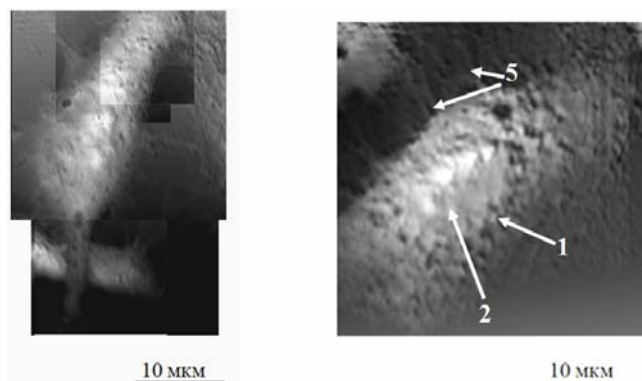




**Рисунок 1 — АСМ-изображения фибробластов:**  
 а — реконструированные топографические изображения фибробласта (1 — ядро; 2 — ядрышко; 3 — ламеллоподия; 4 — филоподии);  
 б-д — изображения лидирующего края фибробласта с филоподиями (б) и филоподии с различным увеличением (в-д).  
 Размеры области сканирования: 15×15 мкм (б), 10×10 мкм (в), 5×5 мкм (г), 2,5×2,5 мкм (д)



**Рисунок 2 — Реконструированные топографические АСМ-изображения раковых эпителиальных клеток линии А549:** а — изображения двух соседних клеток разных типов; б — клетка типа 2 (5 — микроворсинки), в и г — клетки типа 1



**Рисунок 3 — Реконструированные топографические изображения раковых эпителиальных клеток линии НЕР-2С:** 1 — ядро; 2 — ядрышко; 5 — микроворсинки

Таблица 1 — Геометрические параметры клеток разных типов

Клетки	D <sub>1</sub> , мкм	D <sub>2</sub> , мкм	h, мкм	D <sub>2</sub> /D <sub>1</sub>	D <sub>1</sub> /h	D <sub>2</sub> /h
Фибробласты	60,4 ± 26,6	22,3 ± 6,9	1,5 ± 0,3	0,39 ± 0,15	40,7 ± 12,8	16,3 ± 8,7
HEp-2c	28,1 ± 2,4*	11,1 ± 2,5*	1,0 ± 0,3*	0,40 ± 0,08	30,0 ± 9,0	12,0 ± 4,1
A549 1 тип	33,5 ± 4,2* <sup>#</sup>	16,1 ± 2,7*	1,6 ± 0,1 <sup>#</sup>	0,52 ± 0,13	20,9 ± 3,2* <sup>#</sup>	10,5 ± 2,5*
A549 2 тип	16,4 ± 2,1*** <sup>#</sup>	8,1 ± 1,7*** <sup>#</sup>	1,8 ± 0,1** <sup>#</sup>	0,50 ± 0,11	9,4 ± 1,3*** <sup>#</sup>	4,7 ± 0,9*** <sup>#</sup>

*Примечание.* D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> — наибольший и наименьший размеры адгезированной к поверхности стекла клетки, измеренные взаимно перпендикулярных в плоскости ее контакта со стеклом направлений, h — максимальное значение высоты клетки, D<sub>2</sub>/D<sub>1</sub> — параметр, показывающий степень поляризации (анизотропии формы) клетки, D<sub>1</sub>/h и D<sub>2</sub>/h — параметры, показывающие степень распластанности клеток. Данные представлены как границы 95 % доверительного интервала, n = 7–13.

\*p < 0,05 в сравнении со значениями параметра для фибробластов; \*\*p < 0,05 в сравнении со значениями параметра для A549 клеток 1 типа; <sup>#</sup>p < 0,05 в сравнении со значениями параметра для HEp-2c клеток (t-критерий)

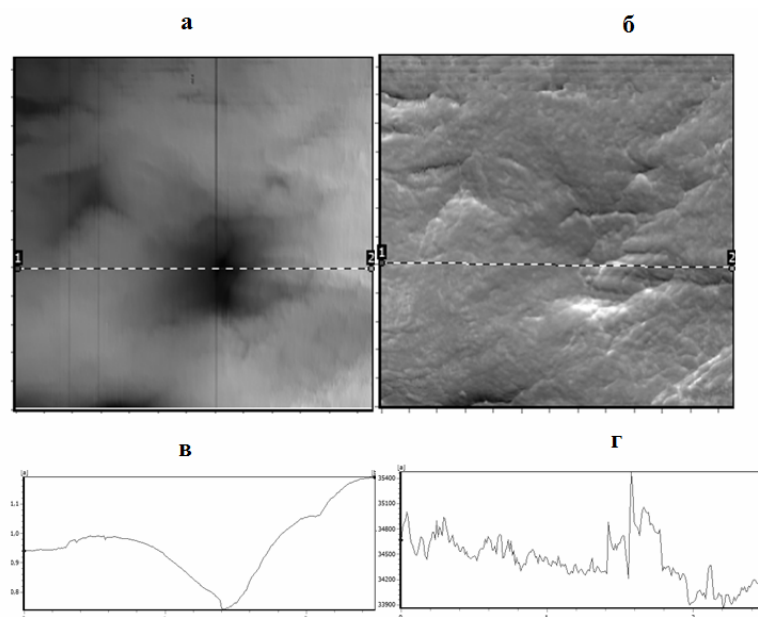
Физико-механические свойства клеток, а точнее их поверхностного слоя, оцениваемые с помощью АСМ, в наибольшей степени определяются организацией и динамикой кортикального цитоскелета, и по карте латеральных сил участков поверхности клеток можно судить о структуре кортикального цитоскелета [21]. На визуальных АСМ-изображениях (топографии и полутоновых картах латеральных сил), а также профилях-сечениях рельефа топографической карты и карты латеральных сил микромасштабных участков поверхности отдельной клетки качественно и количественно видно различие между параметрами топографии и карты латеральных сил (рисунок 4). Для характеристики степени неоднородности структуры поверхностного слоя клеток нами использована фрактальная размерность его карт латеральных сил (D<sub>F</sub>) — сил трения скольжения иглы-индентора по поверхности клетки. Она позволяет оценить степень развитости (сложности) структуры кортикального цитоскелета. Фрактальные размерности карт латеральных сил для раковых клеток и фибробластов, как видно из данных таблицы 2, различаются. Так, раковые клетки линий A549 и HEp-2c характеризуются меньшими значениями D<sub>F</sub> карт латеральных сил микромасштабных участков их поверхности в сравнении со значением D<sub>F</sub> для фибробластов, что указывает на уменьшение степени сложности структуры кортикального цитоскелета у этих клеток. Значения D<sub>F</sub> карт латеральных сил для микромасштабных участков поверхности разных типов раковых эпителиальных клеток (линий A549 и HEp-2c) также различаются.

Сравнительная оценка полученных нами значений параметров сил трения скольжения (средних значений сил трения и их среднеквадратического отклонения на микромасштабных участках клеточной поверхности) для изученных типов клеток показывает, что значения сил трения в диапазоне исследованных

температур (25 ± 5 °C) для клеток изменяются незначительно, но значения сил трения для разных типов клеток (фибробластов и раковых клеток) существенно различаются. Для раковых клеток линии A549 характерно уменьшение среднего значения сил трения (для клеток типа 2 и фибробластов различия статистически достоверны). Для раковых клеток линий HEp-2c и A549 (тип 2) имеет место также и увеличение разброса значений сил трения на микромасштабных участках клеточной поверхности в сравнении с этим показателем для фибробластов (таблица 2), что свидетельствует об увеличении степени неоднородности распределения физико-механических свойств по поверхности клетки, то есть об увеличении степени неоднородности структуры кортикального цитоскелета. По значениям сил трения и D<sub>F</sub> их карт латеральных сил раковые клетки линии A549 типа 1 ближе к фибробластам в сравнении с параметрами для клеток линий A549 типа 2 и HEp-2c (таблица 2). Наши данные подтверждают полученные методом цейтраферной киносъемки данные о функциональной неоднородности культуры A549 клеток, в которой присутствуют как клетки «фибробластоидного» типа с высокой степенью подвижности, так и неподвижные клетки «эпителиоидного» типа [22].

Таким образом, полученные с помощью АСМ значения физико-механических параметров (силы трения-скольжения, фрактальная размерность карт латеральных сил) поверхностного слоя и геометрические характеристики изученных клеток указывают на различие в структурном состоянии кортикального цитоскелета нормальных фибробластов кожи, раковых эпителиальных клеток линий A549 и HEp-2c. При этом АСМ-параметры чувствительны не только к смене типа клеток (раковые эпителиальные клетки нормальные фибробласты), но и к смене подтипа клеток одной клеточной линии (типы 1 и 2 клеток A549).





**Рисунок 4 — АСМ-изображения и профили микромасштабного участка поверхности раковой эпителиальной клетки человека линии А549, тип 2: а и б — топография (а) и карта латеральных сил (б) участка поверхности; в и г — профили по линии 1-2 топографии (в, вертикальная ось в мкм) и карты латеральных сил (г, вертикальная ось в усл. ед.) участка поверхности. Размер области сканирования — 2,5×2,5 мкм**

Таблица 2 — Физико-механические параметры поверхностного слоя клеток

Клетки	АСМ-параметры		
	$F_{тр}/F_{тр-фб}$ , отн. ед.	$\sigma_{тр}/\sigma_{тр-фб}$ , отн. ед.	$D_F / D_{Fфб}$ , отн. ед.
Фибробласты	$1,00 \pm 0,22$	$1,00 \pm 0,24$	$1,00 \pm 0,01$
HEp-2с	$1,02 \pm 0,20$	$2,72 \pm 0,73^*$	$0,92 \pm 0,01^*$
A549 1 тип	$0,83 \pm 0,20$	$0,98 \pm 0,20^\#$	$0,96 \pm 0,01^{*;\#}$
A549 2 тип	$0,62 \pm 0,24^*$	$1,63 \pm 0,59^{*,**}$	$0,95 \pm 0,01^{*;\#}$

*Примечание.*  $F_{тр}/F_{тр-фб}$  — средняя сила трения ( $F_{тр}$ ) на микромасштабном участке поверхности раковых клеток, рассчитанная относительно средней силы трения для фибробластов ( $F_{тр-фб}$ ),  $\sigma_{тр}/\sigma_{тр-фб}$  — средний разброс силы трения ( $\sigma_{тр}$ ) для раковых клеток, рассчитанный относительно среднего разброса силы трения для фибробластов ( $\sigma_{тр-фб}$ ),  $D_F/D_{Fфб}$  — средняя фрактальная размерность карт латеральных сил ( $D_F$ ) на микромасштабном участке поверхности раковых клеток, рассчитанная относительно средней фрактальной размерности для фибробластов ( $D_{Fфб}$ ).  $D_{Fфб} = 2,449$  (шаг сканирования  $-9,8$  нм);  $F_{тр-фб} = 620$  усл. ед.;  $\sigma_{тр-фб} = 400$  усл. ед. Данные представлены как границы 95 % доверительного интервала,  $n = 16-84$ .

\*  $p < 0,05$  в сравнении со значениями параметра для фибробластов; \*\* $p < 0,05$  в сравнении со значениями параметра для A549 клеток 1 типа;  $^\#p < 0,05$  в сравнении со значениями параметра для HEp-2склеток (t-критерий)

### Заключение

С помощью АСМ изучены геометрические и физико-механические свойства поверхностного слоя раковых эпителиальных клеток линий А549, HEp-2с и фибробластов человека, адгезированных к стеклянной поверхности и обработанных 0,5 % раствором глутарового альдегида. Исследованные клетки различаются как значениями геометрических параметров для целых клеток, так и значениями физико-механических параметров (сил трения скольжения между острием АСМ-зонда и поверхностью клеток, фрактальной размерности карт латеральных сил (карт сил трения)) для микромасштабных участков их поверхности. По-

лученные результаты указывают на то, что исследованные эпителиальные клетки раковых линий являются более мягкими в сравнении с фибробластами кожи, а их кортикальный цитоскелет более лабилен. Сравнительный анализ получаемых с помощью АСМ геометрических и физико-механических параметров клеток помогает также дифференцировать популяцию клеток на разные подтипы, если таковые содержатся в ней (например, для популяции клеток линии А549). Следовательно, получаемые с помощью АСМ параметры клеток могут быть полезны для контроля однородности культур клеток и разработки методов анализа патологии клеток.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Characterizing deformability and surface friction of cancer cells / S. Byun [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2013. — Vol. 110, № 19. — P. 7580–7585.
2. Popov, A. Actin-cytoskeleton and  $\beta$ -actin expression in correlation with higher invasiveness of selected hepatoma Morris 5123 cells / A. Popov, D. Nowak, M. Malicka-Błaszkiwicz // J. Physiol. Pharmacol. — 2006. — Vol. 57, Suppl. 7. — P. 111–123.
3. Stevenson, R. P. Actin-bundling proteins in cancer progression at a glance / R. P. Stevenson, D. Veltman, L. M. Machesky // J. Cell Science. — 2012. — Vol. 125, № 5. — P. 1073–1079.
4. Characterization of cell elasticity correlated with cell morphology by atomic force microscope. / Q. Guo [et al.] // J. Biomech. — 2012. — Vol. 45, № 2. — P. 304–309.
5. Cancer cell detection in tissue sections using AFM / M. Lekka [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. — 2012. — Vol. 518, № 2. — P. 151–156.
6. Physical labeling of papillomavirus-infected, immortal, and cancerous cervical epithelial cells reveal surface changes at immortal stage / I. K. Swaminathan [et al.] // Cell Biochem. Biophys. — 2012. — Vol. 63, № 2. — P. 109–116.
7. Диагностика живых клеток в атомно-силовом микроскопе, используя субмикронный сферический зонд калиброванного радиуса кривизны / И. А. Няпшаев [и др.] // Журнал технической физики. — 2012. — Т. 82, № 10. — С. 109–116.
8. A physical sciences network characterization of non-tumorigenic and metastatic cells / D. B. Agus [et al.] // Sci. Rep. UK. — 2013. — Vol. 3. — P. 1449.
9. The effects of cancer progression on the viscoelasticity of ovarian cell cytoskeleton structures / A. N. Ketene [et al.] // Nanomedicine. — 2012. — Vol. 8, № 1. — P. 93–102.
10. On averaging force curves over heterogeneous surfaces in atomic force microscopy / I. Sokolov [et al.] // Ultramicroscopy. — 2012. — Vol. 121. — P. 16–24.
11. Rosenbluth, M. J. Force microscopy of nonadherent cells: a comparison of leukemia cell deformability / M. J. Rosenbluth, W. A. Lam, D. A. Fletcher // Biophys. J. — Vol. 200690. — P. 2994–3003.
12. Mechanical properties of hepatocellular carcinoma cells / G. Zhang [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 8. — P. 243–246.
13. Atomic force microscopy based microrheology reveals significant differences in the viscoelastic response between malignant and benign cell lines / J. Rother [et al.] // Open Biol. — 2014. — Vol. 4. — P. 140046.
14. Cell surface as a fractal: normal and cancerous cervical cells demonstrate different fractal behavior of surface adhesion maps at the nanoscale / M. E. Dokukin [et al.] // Phys. Rev. Lett. — 2011. — Vol. 107, № 2. — P. 028101.
15. AFM-based analysis of human metastatic cancer cells / S. E. Cross [et al.] // Nanotechnology. — 2008. — Vol. 19. — P. 384003.
16. Дрозд, Е. С. Экспериментальная оценка локальных упругих характеристик биологических клеток методами контактной механики: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук: 01.02.08 / Е. С. Дрозд; Белорус. нац. тех. ун-т. — Минск, 2011. — 24 с.
17. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria / K. S. Aulak [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 286, № 1. — P. H30–H38.
18. Nitric oxide synthase isoenzyme expression and activity in peripheral lung tissue of patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Brindicci [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 181, № 1. — P. 21–30.
19. Adhesion and mechanical properties of RSV infected human epithelial cells / A. Pfendt [et al.] // J. Adhes. Sci. Technol. — 2011. — Vol. 25. — P. 521–535.
20. AFM stiffness nanotomography of normal, metaplastic and dysplastic human esophageal cells / A. Fuhrmann [et al.] // Phys. Biol. — 2011. — Vol. 8, № 1. — P. 015007.
21. Starodubtseva, M. N. Thermo-mechanical properties of the cell surface assessed by atomic force microscopy / M. N. Starodubtseva, N. I. Yegorenkov, I. A. Nikitina // Micron. — 2012. — Vol. 43, № 12. — P. 1232–1238.
22. Functional heterogeneity of non-small lung adenocarcinoma cell sub-populations / I. Bechyne [et al.] // Cell Biol. Int. — 2012. — Vol. 36. — P. 99–103.

Поступила 18.12.2015

УДК 616.36-003.93:[612.35:612.6.03]

ПОСТРЕЗЕКЦИОННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ  
при РЕТРОРСИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ

А. Г. Скуратов<sup>1</sup>, А. Н. Лызиков<sup>1</sup>, Д. Р. Петренев<sup>2</sup>, Б. Б. Осипов<sup>1</sup>, С. Л. Ачинович<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель

<sup>3</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер

**Цель:** исследовать процессы регенерации печени, пораженной ретрорсином, после ее резекции и оценить репаративную роль мезенхимальных стволовых клеток при их трансплантации в эксперименте.

**Материалы и методы.** Лабораторные крысы линии Вистар; мезенхимальные стволовые клетки из жировой ткани (выделение, культивирование); экспериментальная модель ретрорсин-индуцированного гепатита; резекция печени; интрапортальное введение мезенхимальных стволовых клеток; световая микроскопия, морфометрия.

**Результаты.** На моделях печеночной недостаточности (резекция печени, токсический гепатит) показана регенерация печени, в механизме которой участвуют зрелые гепатоциты (усиление митотической активности, увеличение ядерного аппарата клеток) и пролиферирующие клетки протокового эпителия желчных путей.

**Заключение.** Интрапортальное введение аутологических МСК животным, получавшим ретрорсином, способствовало усилению регенераторных процессов в перипортальных зонах печени после ее резекции по сравнению с контролем.

**Ключевые слова:** регенерация печени, экспериментальная модель хронического гепатита, ретрорсин, мезенхимальные стволовые клетки, резекция печени.

POST-RESECTION REGENERATION OF THE LIVER IN CASE  
OF RETRORSIN-INDUCED LESION

A. G. Skuratov<sup>1</sup>, A. N. Lyzikov<sup>1</sup>, D. R. Petrenyov<sup>2</sup>, B. B. Osipov<sup>1</sup>, S. L. Achinovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Institute of Radiobiology, National Academy of Sciences of Belarus, Gomel

<sup>3</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center

**Objective:** to study the regenerative processes of the liver affected by retrorsin after its resection and to assess the reparative role of mesenchymal stem cell transplantation in experiment.

**Material and methods.** Wistar laboratory rats; mesenchymal stem cells from adipose tissue (isolation, cultivation); experimental model of retrorsin-induced hepatitis; liver resection; intraportal introduction of mesenchymal stem cells; light microscopy, morphometry.

**Results.** Using the models of hepatic insufficiency (liver resection, chronic hepatitis) we showed the liver regeneration, whose mechanism involved proliferation of mature hepatocytes (increased mitotic activity, increased cell nuclear device) and biliary ductal epithelial cells.

**Conclusion.** Intraportal administration of autologous MSCs into animals with retrorsin-induced hepatitis contributed to the enhancement of regenerative processes in the liver after its resection in comparison with the control data.

**Key words:** liver regeneration, experimental model of chronic hepatitis, retrorsin, mesenchymal stem cells, liver resection.

### **Введение**

Резекция печени у грызунов стала широко используемым методом изучения регенерации печени. Ее довольно просто выполнить с достаточно высокой выживаемостью животных [9, 12]. Процедура может быть легко модифицирована путем уменьшения или увеличения объема резецированной печени. Однако хирургическое удаление более чем ~75 % массы печени ставит под угрозу выживание животного из-за печеночной гиперперфузии, связанной с повреждением «ишемия/реперфузия» и острой печеночной недостаточностью. Было показано, что степень последующей репликации клеток печени пропорциональна удаленной массе печени [11]. «Печеночный реостат» (или гепатостат), точную природу которого еще предстоит установить, деликатно регулирует инициацию и терминацию регенеративного ответа, гарантируя, что он будет полностью адекватным и уместным.

Были разработаны другие модели компенсационной гиперплазии для изучения процесса регенерации печени. Например, грызунам могут быть назначены токсины, такие как четыреххлористый углерод (CCl<sub>4</sub>), которые вызывают некроз гепатоцитов, воспаление, высвобождение цитокинов и регенерацию печени [12]. По другой модели грызуны получают 2-ацетиламинофлуорен (2-AAF) для ингибирования пролиферации гепатоцитов и затем подвергаются частичной резекции печени, чтобы стимулировать репликацию бипотенциальных стволовых клеток печени (овальных клеток), их дифференцировку и в конечном счете — репарацию печени [6, 8].

Печень обладает высоким регенеративным потенциалом в ответ на потерю ткани. Данный потенциал в основном обеспечивается зрелыми гепатоцитами, которые могут возвращаться в клеточный цикл, чтобы восстановить массу печени. Это очень эффективная система, и после резекции 2/3 печени у крыс пролиферация гепатоцитов и холангиоцитов, а затем звездчатых и эндотелиальных клеток позволяет восстановить исходный объем органа менее чем за 2 недели. Следовательно, несмотря на «неподвижное» состояние, гепатоциты можно рассматривать как функциональные стволовые

клетки печени с очень высоким клоногенным потенциалом, что было продемонстрировано в ряде экспериментов [1, 3, 10].

В норме рост печени взрослых организмов осуществляется за счет пролиферации зрелых высокоплоидных гепатоцитов, а не за счет стволовых недифференцированных клеток. И только в случае функциональной несостоятельности и утраты гепатоцитами способности к размножению запускается пул резервных клеток печени [4]. Причины инициации регенерации точно не установлены.

В последние годы учеными всего мира активно изучается влияние мезенхимальных стволовых клеток на регенерацию печени при ее повреждении [2, 5, 13]. Однако не была исследована роль в регенерации печени после ее резекции аутотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани животным с ретрорсин-индуцированным гепатитом.

### **Цель работы**

Исследовать процессы регенерации печени, пораженной ретрорсином, после ее резекции и оценить репаративную роль мезенхимальных стволовых клеток при их трансплантации в эксперименте.

### **Материалы и методы**

#### **Модель печеночной недостаточности — резекция печени**

Для эксперимента использовали белых крыс-самцов линии Wistar массой 250–300 г. Под ингаляционным наркозом галотаном выполняли срединную лапаротомию. Мобилизовали 2 левых доли печени, перевязывали сосудистый пучок у основания доли и отсекали паренхиму, стараясь оставлять минимум ткани на культе долей. Контроль гемостаза. Рана брюшной стенки ушивалась. Животных выводили из эксперимента путем передозировки галотана через 7 и 14 дней. Исследовали макроскопически и микроскопически препараты печени, окрашивая их гематоксилин-эозином.

#### **Токсическое поражение печени ретрорсином**

Ретрорсин блокирует деление гепатоцитов между фазой «S» и «G2» клеточного цикла. Клетки остаются заблокированными после синтеза ДНК и до фазы «M» разделения. Эффект сохраняется в течение несколько месяцев

в обработанных гепатоцитах. Ретросин (Retrorsine RS, Sigma, Франция) в виде порошка растворяли в 10 мл стерильной воды и HCl (pH 2,5), затем нейтрализовали раствором NaOH (0,1 N) до pH 7, с последующим добавлением 0,15 моль/л NaCl, готовили отдельно дистиллированную воду, чтобы получить конечный раствор 6 мг/мл ретросина. Свежеприготовленный раствор ретросина вводили внутривенно дважды с промежутком 2 недели в дозе 30 мг/кг. Резекцию печени осуществляли через 4 недели после второй инъекции препарата.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) выделяли из жировой ткани паховой области животных по стандартной методике протокола и затем культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе [7, 9]. Проводили морфологическое и иммунологическое типирование. В эксперимент брали клетки 2–3-го пассажа. Готовили суспензию клеток в физиологическом растворе натрия хлорида в концентрации 3 млн клеток в 1 мл и ex tempore вводили в канюлированную портальную вену после выполнения этапа резекции печени.

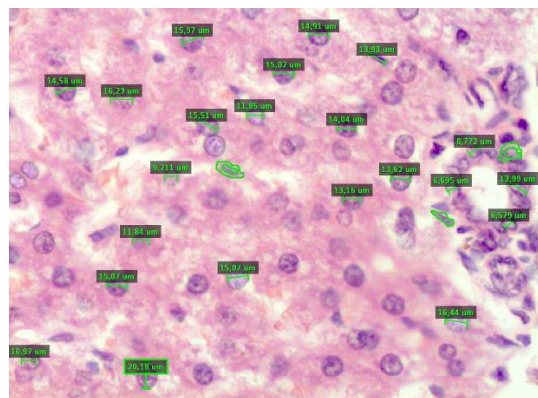
Статистические методы исследования

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica», 10.0 (StatSoft). Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывались с помощью медианы, 25 и 75 перцентилей. Сравнение двух выборок количественных признаков, если распределение не было нормальным, проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % (p < 0,05).

Результаты и обсуждение

Исследование регенерации печени после резекции

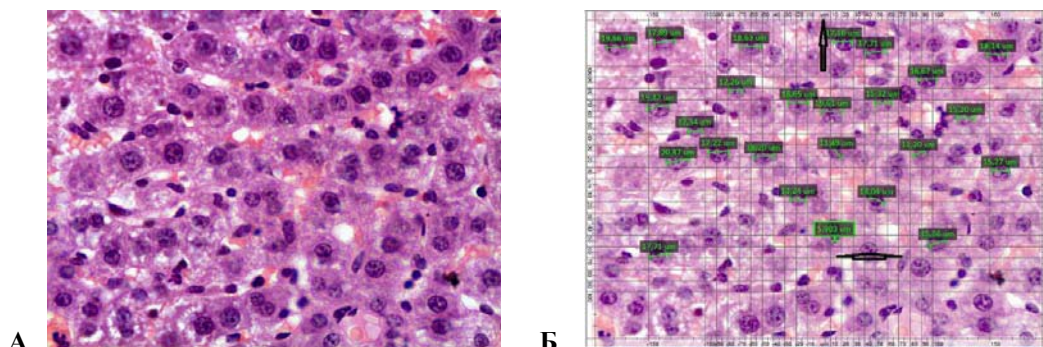
Микроскопическая картина резецированной доли печени здоровой крысы показана на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Резецированная доля печени. Портальный тракт. Оценка размеров и площади ядер, цитоплазмы гепатоцитов, звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и клеток эпителия желчных протоков. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение x400**

Через 8 суток после резекции печени микроскопически наблюдалась зернистая дистрофия гепатоцитов как признак функционального напряжения органа. Определялись множественные

пролиферирующие гепатоциты с 2–3 ядрами. Отмечалась диффузная инфильтрация единичными гистиоцитами и мелкими лимфоцитами. Выявлялось полнокровие синусов (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Печень через 8 суток после резекции. Измерение диаметра ядер гепатоцитов. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение x400**



В одном поле зрения определялось 62,5 (62; 64) гепатоцита. Ядра содержали от 1 до 3 эозинофильных ядрышек размерами 3,72 (3,43; 4,04) мкм. Мелких ядер — до 10 мкм было 4,35 %, ядер средних размеров — 10–20 мкм — 91,3 %, крупных ядер — более 20 мкм — 4,35 %. При этом 81,3 % гепатоцитов были одноядерными, 16,7 % — двуядерными с диплоидными ядрами, 2 % — тетраплоидными. Диаметр ядер гепатоцитов составлял 17,78 (17,16; 19,22) мкм, площадь ядер гепатоцитов — 255,6 (149,1; 293,1) мкм<sup>2</sup>. Минимальный и максимальный поперечный размер гепатоцитов — 26,05 (23,0; 34,6) мкм и 41,15 (32,85; 67,24) мкм соответ-

ственно. Ядерно-цитоплазматическое соотношение — 0,128 (0,087; 0,146).

Через 2 недели масса печени полностью восстановилась за счет гипертрофии оставшейся доли органа (рисунок 3).

Резекция печени крысы, получавшей ретрорсин

При назначении крысам ретрорсина в печени развивалась картина токсического гепатита, жировой дистрофии. Клеточная пролиферативная и инфильтративная реакция была выражена слабо. Наблюдалось уменьшение числа клеток в 1 поле зрения с увеличением размера гепатоцитов (рисунок 4).

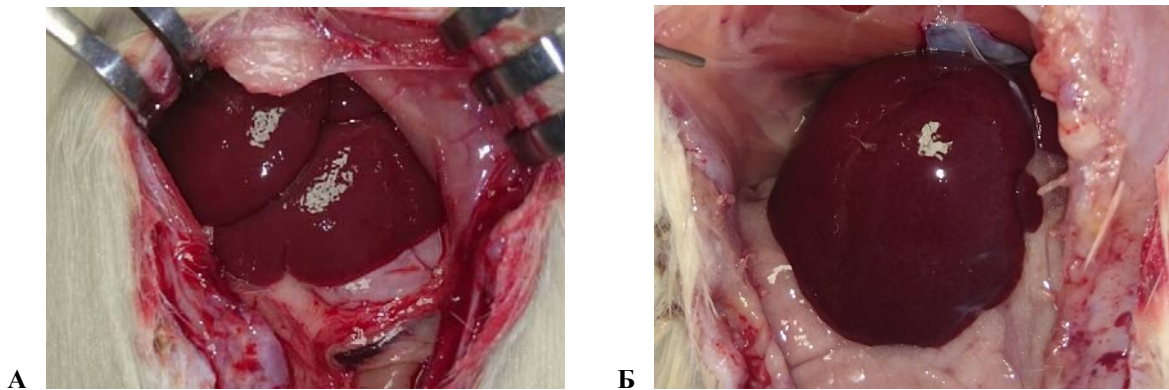


Рисунок 3 — Макроскопическая картина: А — начальный вид печени до резекции; Б — гипертрофированная правая доля печени после левосторонней резекции

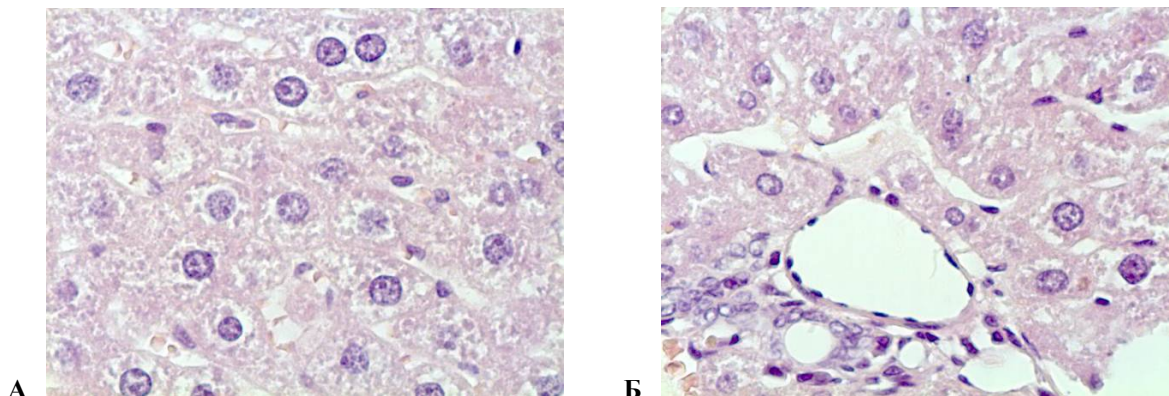


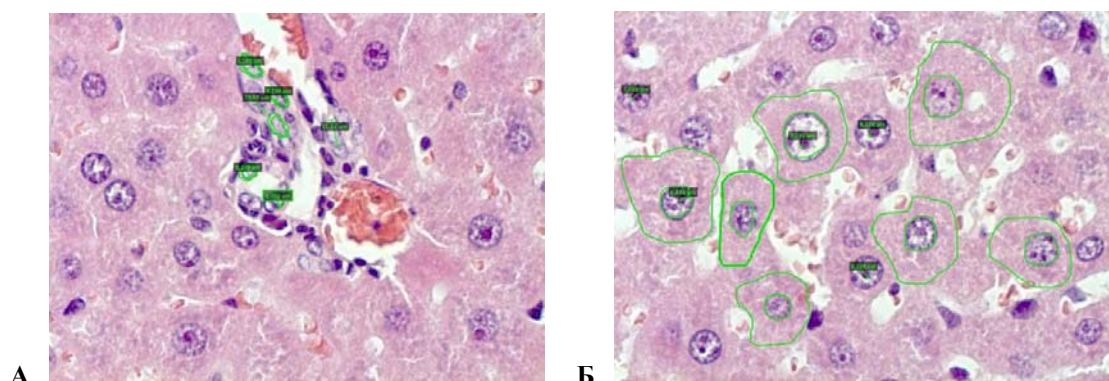
Рисунок 4 — Микропрепарат печени крысы, получавшей ретрорсин: долька (А), портальный тракт (Б). День 0-й — резекция печени. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение х400

Через 7 и 14 дней после резекции печени при проведении микроскопии определялась крупно- и мелкокапельная дистрофия гепатоцитов, преимущественно по периферии печеночных долек. Зернистая дистрофия гепатоцитов как признак функционального напряжения органа. Определялись единичные пролиферирующие гепатоциты с 1–2 крупными ядрышками. Выявлялись слабо выраженные некробиотические изменения, венозное полнокровие сосудов стромы (рисунки 5, 6).

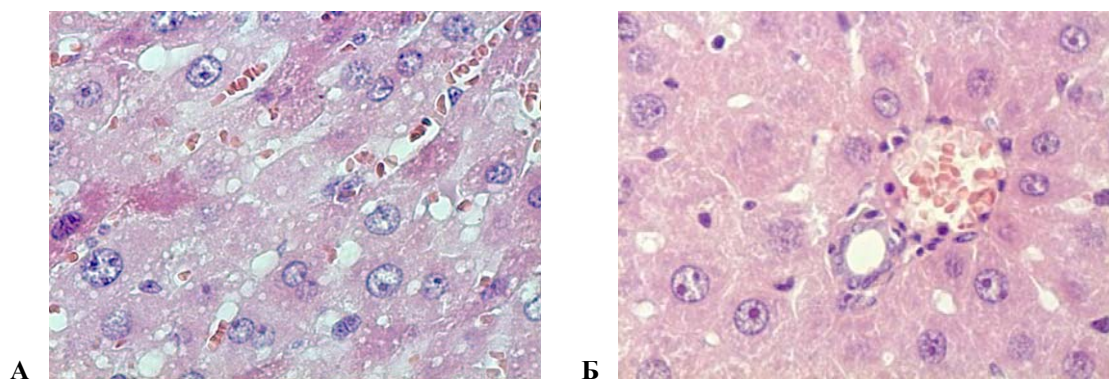
В одном поле зрения определялось 31,0 (30,0; 33,0) гепатоцита. Ядра содержали от 1 до 3 эозинофильных ядрышек размерами 7,61 (6,49; 8,58) мкм. Мелких ядер — до 10 мкм было 3,2 %, ядер средних размеров — 10–20 мкм — 38,7 %, крупных ядер — более 20 мкм — 58,1 %. При этом 35,5 % гепатоцитов были одноядерные, 6,4 % — двуядерные, 58,1 % — крупные одноядерные. Диаметр ядер гепатоцитов — 25,68 (9,1; 32,04) мкм, площадь ядер гепатоцитов — 768,2 (505,1; 997,2) мкм<sup>2</sup>. Минимальный и максималь-

ный поперечный размер гепатоцитов составил 56,33 (36,5; 61,80) мкм и 88,16 (55,56; 95,42) мкм соответственно. Ядерно-цитоплазматическое соотношение — 0,185 (0,167; 0,212). Ядра желч-

ных протоков овальные, наибольший размер — 20,05 (19,05; 21,27) мкм, наименьший размер — 9,49 (8,27; 10,3) мкм. Площадь ядер желчных протоков — 168,15 (150,1; 198,18) мкм<sup>2</sup>.



**Рисунок 5** — Микропрепарат печени, поврежденной ретросином, через 7 суток после резекции: А — портальный тракт. Определение размеров эпителиальных клеток желчных протоков; Б — печеночная долька. Определение площади гепатоцитов. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение  $\times 400$

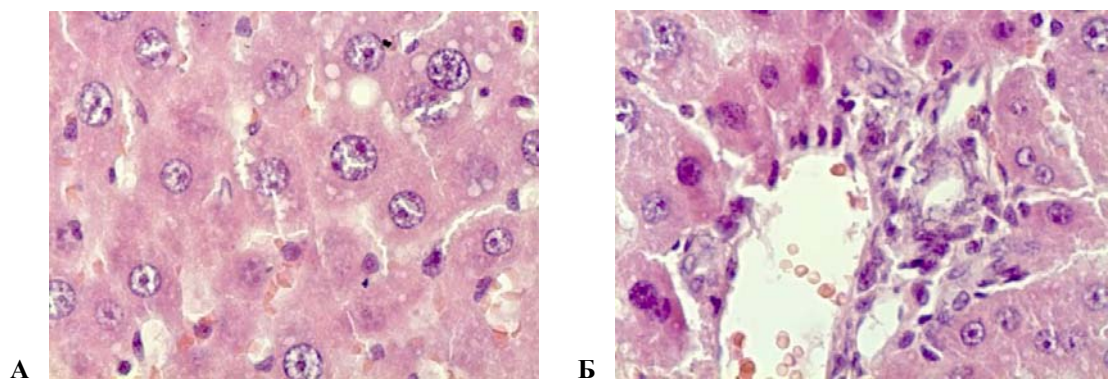


**Рисунок 6** — Микропрепарат печени, поврежденной ретросином, через 14 дней после резекции. Зернистая паренхиматозная дистрофия гепатоцитов. Венозное полнокровие вены триады (Б). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 400$

Резекция печени крысы, получавшей ретросин, с одномоментной внутрипортальной трансплантацией аутологических МСК

Через 7 суток после резекции печени с одномоментной интрапортальной аутооттрансплантацией МСК микроскопически в перипортальной зоне определялись пролиферирующие

гепатоциты с реактивной атипией ядер за счет увеличения ядерного компонента в ядерно-цитоплазматическом соотношении, конденсации хроматина преимущественно по периферии сосудов венозного русла. Наблюдались двуядерные гепатоциты. Выявлялись желчные протоки с пролиферацией эпителия (рисунок 7).



**Рисунок 7** — Микропрепарат печени, пораженной ретросином, через 7 суток после резекции и введения МСК. А — долька; Б — портальный тракт. Пролiferация гепатоцитов и эпителия желчных протоков. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 400$



В области печеночной долики в одном поле зрения определялось 29,0 (28,0; 31,0) гепатоцита. Ядра содержали от 1 до 4 эозинфильных ядрышек размерами 8,81 (7,86; 10,2) мкм. Мелких ядер — до 10 мкм не было обнаружено, ядер средних размеров — 10–20 мкм было 15 %, крупных ядер — более 20 мкм — 85 %. При этом 10 % гепатоцитов были одноядерные, 5 % — двуядерные, 85 % — крупные одноядерные. Диаметр ядер гепатоцитов — 31,18 (15,13; 37,29) мкм, площадь ядер гепатоцитов — 901,15 (679,1; 1084,2) мкм<sup>2</sup>. Минимальный и максимальный поперечный размер гепатоцитов — 67,13 (46,5; 65,80) мкм и 94,26 (58,58; 95,45) мкм соответственно. Ядерно-цитоплазма-

тическое соотношение — 0,235 (0,205; 0,264). Ядра желчных протоков овальные, наибольший размер — 19,15 (17,05; 20,25). Наименьший размер — 10,89 (10,36; 11,76). Площадь ядер желчных протоков — 144,15 (130,1; 145,58) мкм<sup>2</sup>.

Через 14 суток после резекции печени и внутрипортальной трансплантацией МСК макроскопически наблюдали компенсаторную регенерацию оставшейся доли печени. При этом объем и масса печени были на 60 % больше, чем в случае резекции без введения МСК (рисунок 8). Паренхима печени темно-коричневого цвета с хорошо выявляемой характерной для данного органа зернистостью. Внутри- и внепеченочные желчные протоки были не расширены, проходимы.

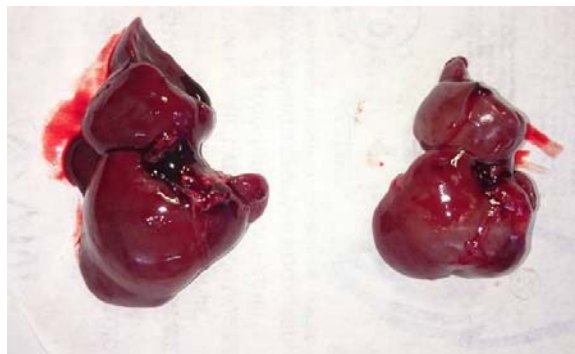


Рисунок 8 — Макроскопическая картина: слева — экстирпированная оставшаяся часть печени после резекции и трансплантации МСК; справа — печень через 14 дней после резекции без введения МСК

### Заключение

На моделях печеночной недостаточности (резекция печени, токсический гепатит) показана регенерация печени, в механизмах которой участвуют зрелые гепатоциты (усиление митотической активности, увеличение ядерного аппарата клеток) и клетки протокового эпителия желчных путей. При блокировании митоза гепатоцитов ретрорсином собственные механизмы регенерации оказались недостаточными для восстановления нормальной морфофункциональной структуры органа.

После резекции в отличие от нормальной печени, рост которой происходит исключительно за счет ДНК-синтетических процессов (пролиферации и полиплоидизации), при токсическом поражении печени ретрорсином заметный вклад в увеличение массы органа вносила гипертрофия цитоплазмы клеток. Выявлены статистически значимые различия в числе клеток в поле зрения, диаметре и площади ядер гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическом отношении в микропрепаратах пострезекционной печени крыс в норме и при поражении ретрорсином ( $p < 0,05$ , критерий Манна — Уитни). Репаративный рост печени был резко ослаблен и осуществлялся не столько за счет митотических делений клеток паренхимы и их

полиплоидизации, сколько за счет гипертрофии гепатоцитов. Интрапортальное введение аутологичных МСК позволило активизировать механизмы клеточной и внутриклеточной регенерации печени в перипортальных зонах по сравнению с контрольными животными. По таким показателям, как диаметры ядер и ядрышек гепатоцитов, а также ядерно-цитоплазматическое отношение выявлены статистически значимые различия в группах животных, получавших ретрорсин, с введением МСК и без него ( $p < 0,05$ , критерий Манна — Уитни). Размеры и площадь ядер клеток желчных протоков статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ , критерий Манна — Уитни).

Требуется дальнейшие исследования отделенных эффектов клеточной трансплантации.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гарбузенко, Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 14–21.
2. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
3. Лызиков, А. Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии / А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 1 (43). — С. 4–9.
4. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печеночной недостаточности /



А. Н. Лызикив [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 2 (32). — С. 7–13.

5. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы / А. Н. Лызикив [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 3 (45). — С. 4–8.

6. Урываева, И. В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени / И. В. Урываева // Изв. Акад. наук. Сер. биол. — 2001. — № 6. — С. 728–737.

7. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et al.] // Nat Protoc. — 2010. — № 5(3). — P. 550–560.

8. Liver regeneration – the best kept secret. A model of tissue injury response / J. A. Cienfuegos [et al.] // Rev Esp Enferm Dig. — 2014. — Vol. 106(3). — P. 171–194.

9. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol Biol Cell. — 2002. — № 13(12). — P. 4279–4295.

10. Liver regeneration / edited by Dieter Häussinger. — Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston, 2011. — 232 p.

11. Michalopoulos, G. K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas / G. K. Michalopoulos // Am. J. Pathol. — 2010. — Vol. 176. — P. 2–13.

12. Palmes, D. Animal models of liver regeneration / D. Palmes, H. U. Spiegel // Biomaterials. — 2004. — Vol. 25. — P. 1601–1611.

13. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis / V. Volarevic [et al.] // Stem Cells. — 2014 Aug 22. doi: 10.1002; 1818.

Поступила 12.02.2016

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614[(614.88:61.091)“366(1944-1950)”  
СЛУЖБА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В 1944–1950-х гг.

М. П. Каплиева<sup>1</sup>, А. А. Каплиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский дворцово-парковый ансамбль

**Цель исследования:** охарактеризовать становление службы скорой медицинской помощи в Гомельской области в первые послевоенные годы. Источниками для исследования стали материалы по истории медицины (отчеты, приказы и протоколы областного отдела здравоохранения Гомельской области, станции скорой медицинской помощи г. Гомеля, городского Совета народных депутатов и партийных органов) из фондов Государственного архива Гомельской области и Государственного архива общественных объединений Гомельской области.

**Ключевые слова:** скорая медицинская помощь, областной отдел здравоохранения, станция, послевоенный период.

## THE AMBULANCE SERVICE OF GOMEL REGION OVER 1944–1950

M. P. Kapliyeva<sup>1</sup>, A. A. Kapliyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Palace and Park Ensemble

Research objective: to characterize the formation of the ambulance service in Gomel region during the first post-war years. The sources for the study were materials on the history of medicine (reports, orders, and reports of the Regional Public Health Department of Gomel region, the Ambulance station of the city of Gomel, the City Council of the People's Deputies and Party Bodies) from the State Archives of Gomel region and the State Archive of Public Associations of Gomel region.

**Key words:** ambulance, regional public health department, station, post-war.

### Введение

Первым и важнейшим этапом оказания медицинской помощи населению является догоспитальный этап, обеспечиваемый службой скорой (неотложной) медицинской помощи (ССНМП). Изучение истории становления ССНМП после освобождения Гомельской области от фашистской оккупации актуально не только для истории медицины, но и отечественной истории в целом. Проблемы, которые возникали в период восстановления, развития и организации работы ССНМП в послевоенные годы, ма-

лоизучены, поскольку библиография по данной теме фактически отсутствует.

Важность ССНМП недооценивалась как исследователями, так и организаторами здравоохранения, хотя интенсивность и качество работы этой службы оказывают существенное влияние на общий уровень здравоохранения. Научный интерес к данной проблеме долгое время фактически отсутствовал: из последних изданных исследований можно упомянуть лишь сборник республиканской конференции «Актуальные вопросы организации скорой ме-

дицинской помощи и медицины катастроф на современном этапе» [1].

### **Цель работы**

Изучить условия развития и дать характеристику деятельности службы скорой медицинской помощи Гомельской области в 1944–1950 гг.

### **Материалы и методы**

Для исследования были использованы оригинальные документы из фондов Государственного архива Гомельской области и Государственного архива общественных объединений Гомельской области: приказы по областному отделу здравоохранения, служебные письма, докладные записки и протоколы заседаний первичной партийной организации.

### **Результаты и обсуждение**

После освобождения Гомельской области от оккупации в 1943–1944 гг. началось возрождение всех отраслей народного хозяйства. Одной из важнейших задач было восстановление учреждений здравоохранения, в том числе и ССНМП.

В больничной сети Гомельской области до войны насчитывалось 26 городских и 19 сельских больниц с фондом 8097 коек. Внебольничная сеть включала 45 сельских амбулаторий и 162 фельдшерско-акушерских пункта, 31 городскую амбулаторию и 16 санитарных станций, оказывающих неотложную помощь. В области работало более 300 врачей и 1500 фельдшеров и медсестер. В годы войны фашистами было уничтожено 21 больница, 41 фельдшерско-акушерский пункт и 16 сельских амбулаторий [2].

Область потеряла не только множество материальных ресурсов, но и огромное количество населения. На 31 января 1944 г. из довоенных 253 363 человек городского и 656 084 человек сельского населения осталось 87 446 и 375 366 человек соответственно. Среди погибших было множество медработников, которые составляли основу здравоохранения области. Кадровый голод на долгие годы стал одной из основных проблем возрождающейся послевоенной медицины в области и Беларуси в целом [3].

В условиях послевоенной разрухи, уничтоженной инфраструктуры учреждений здравоохранения, антисанитарии и дефицита медицинских кадров было необходимо, в первую очередь, вести борьбу с эпидемиями, восстанавливать и налаживать работу стационаров и амбулаторий, оснащать их медицинским оборудованием и инвентарем.

Возрождение здравоохранения области началось сразу после освобождения от фашистов: уже в 1944 г. было восстановлено 28 больниц на 2205 коек, 21 городская амбулатория и поликлиника, 171 фельдшерско-амбулаторный пункт,

16 санитарных станций, туберкулезная больница на 70 коек. По сравнению с 1941 г. коечная сеть восстановлена в первую очередь на селе (93 % от довоенного); в городах и рабочих поселках она была восстановлена более чем наполовину (62 %), в целом по области — на 60 % [2]. Отдельно стоит отметить восстановление 13 станций скорой медицинской помощи.

Несмотря на массовые потери кадровых медицинских работников, разрушение зданий больниц, сложную эпидемиологическую обстановку, отсутствие транспорта и дефицит инвентаря и диагностического оборудования, здравоохранение Гомельской области в течение одного послевоенного года обеспечило прием 80 % всех поступающих больных в стационары.

Через год после освобождения Гомеля, в 1944 г. по государственному стандарту на станции скорой медицинской помощи существовало штатное расписание на 19 работников: 1 заведующий станцией, 3 врача, 3 фельдшера, 3 медсестры, 4 санитары и 4 водителя [4]. В условиях послевоенной разрухи укомплектовать подобный штат квалифицированным персоналом было непросто. В связи с этим начались мероприятия по обеспечению персоналом ССНМП: в Гомеле была открыта фельдшерско-акушерская школа.

Отдельное учреждение «Гомельская городская станция скорой медицинской помощи» была образована в 1946 г. и находилась в ведении отдела здравоохранения исполнительного комитета Гомельского городского Совета депутатов трудящихся. В это же время открылись станции скорой помощи в городах Мозырь, Жлобине, Рогачеве.

В 1946 г. на Гомельской городской станции скорой медицинской помощи числилось 13 медработников: главный врач С. С. Слободова, 3 фельдшера, 2 медсестры, 4 санитары, 2 водителя и всего один врач. Так что в соответствии со штатным расписанием были укомплектованы лишь ставки санитаров. К тому же из двух медсестер лишь одна закончила школу медсестер, в активе второй были лишь курсы.

По приказу Министерства здравоохранения СССР № 525 «О мероприятиях по улучшению работы станций скорой помощи и пунктов неотложной помощи» от 14 августа 1946 г. из 850 выпускавшихся в СССР в 1947 г. врачей на территорию БССР для работы планировалось направить 100 молодых специалистов. Также в приказе отражены послевоенные проблемы, связанные со снабжением и автотранспортом: из обязанностей скорой помощи изымались перевозки инфекционных больных (передавались санитарно-эпидемиологическим станциям); приказывалось организовать на станциях

ССНМП регулярное питание по штату больниц, обеспечить предоставление обслуживаемыми «скорой» предприятиями автотранспорта для перевозки больных, отдельно выделялся пункт о снабжении работников ССНМП карманными фонарями.

Резкое ухудшение состояния здоровья населения после войны, связанное с эпидемиями инфекционных заболеваний и антисанитарией, увеличивало нагрузку на ССНМП, что требовало повышения интенсивности работы. В частности, появились праздничные дежурства, на которые выделялись по два врача и два фельдшера, такие дежурства вводились на 1–3 мая, 9 мая и другие государственные праздники [5].

К 1949 г. кадровую проблему ССНМП решить так и не удалось. В отчете медико-санитарного совета при Гомельском областном отделе здравоохранения от 22 ноября 1949 г., где рассматривался вопрос «О состоянии работы станции скорой помощи гор. Гомеля», отмечалась неуккомплектованность станции врачами (всего 3 вместо 10 положенных по штату, остальные — молодые врачи-совместители, не имеющие опыта работы) [6].

Самой большой проблемой Гомельской станции скорой медицинской помощи стала транспортная. Только 6 ноября 1946 г. был получен первый послевоенный транспорт скорой помощи — автобус ГАЗ АА, а должность конюха-кучера — явный рудиментарный анахронизм для середины XX в. была сокращена лишь в 1947 г. К 1951 г. на балансе Гомельской станции скорой медицинской помощи имелись автомобили ЗИС-5, ЗИС-150, а также ГАЗ-ММ и ГАЗ-51 [7]. Также за Гомельской ССНМП были закреплены легковые автомобили «Шкода» и «Москвич» [8].

Однако весь этот автопарк, довольно приличный по послевоенным меркам, был абсолютно бесполезен в условиях отсутствия нормального техобслуживания и перманентной нехватки топлива. В первые послевоенные годы стала совершенно привычной следующая форма докладной записки главного врача «скорой» С. С. Слободовой начальнику Гомельского городского отдела здравоохранения: «Довожу до Вашего сведения, что из-за отсутствия бензина станция скорой помощи не работает» [9].

Из-за систематических отказов областного отдела здравоохранения в дополнительном ассигновании главный врач С. С. Слободова лично обращалась в различные организации и предприятия с целью получения бензина для продолжения нормального функционирования ССНМП. В это время количество вызовов скорой резко возросло (до 30 в сутки), соответственно выросло и количество используемого

бензина (в два раза) [6]. В отчете медико-санитарного совета указывалось, что из четырех имеющихся автомашин была исправна лишь одна (в отчете указывается, что машины вышли из строя из-за ненадлежащего обслуживания) [10].

Следует отметить, что областной отдел здравоохранения, понимая сложности «скорой», использовал в официальной переписке мягкие формулировки: «предлагает», а не «приказывает» [11].

При всех вышеуказанных трудностях станция обслуживала 11 000 вызовов в год, осуществляла оказание скорой и неотложной медицинской помощи, доставку больных в стационары, рожениц — в роддома, а также доставку больных из поликлиник, амбулаторий, здравпунктов, аэропорта и речного вокзала, то есть фактически все те функции, что выполняет современная ССНМП. Станция даже претендовала на присвоение второй категории станций скорой медицинской помощи.

По некоторым аспектам деятельности у послевоенной ССНМП были более широкие полномочия и круг обязанностей, чем у современной ССНМП. В частности, по решению Гомельского городского отдела здравоохранения, в соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения СССР от 14.03.1952 г., работники ССНМП имели право освидетельствования пациентов в состоянии алкогольного или наркотического опьянения «ночью и в выходные, когда поликлиника не работала» [12].

К концу 1940-х годов ситуация на ССНМП улучшилась: вместо существовавших в начале двух бригад их стало четыре, а к 1962 г. функционировали 6 врачебных и 2 фельдшерские бригады.

#### **Заключение**

Восстановление здравоохранения области началось сразу же после освобождения, без задержки на согласование действий в инстанциях, силами самих медработников и администрации. К концу 1944 г. коечная сеть на селе была восстановлена на 93 % от довоенного уровня, а в городах и рабочих поселках — на 62 %. Самой большой проблемой медицины стало отсутствие необходимого материально-технического обеспечения: мягкого инвентаря, диагностического оборудования, лекарств и санитарных автомобилей.

Несмотря на дефицит коечного фонда, а также нецелевое использование больничных строений, здравоохранение Гомельской области к окончанию Великой Отечественной войны обеспечило большинство населения необходимой медицинской помощью.

Начиная с 1944 г., в Гомельской области постепенно были восстановлены 13 станций ССНМП в Мозыре, Жлобине, Рогачеве, а в 1946 г. отделом здравоохранения исполнительного комитета Гомельского городского Совета депутатов трудящихся была образована Гомельская городская станция скорой медицинской помощи с увеличением штатного расписания, укомплектованием медперсоналом, формированием врачебных и фельдшерских бригад и обслуживанием более 11 000 вызовов в год.

Наиболее сложной в решении оказалась проблема обеспечения санитарным транспортом, надлежащим его техническим обслуживанием и бензином. Для оптимизации транспортного вопроса подключались различные организации и предприятия по личным письменным просьбам главного врача ССНМП.

Таким образом, служба скорой медицинской помощи стала одним из главных звеньев послевоенного здравоохранения Гомельской области. В условиях вспышки массовых заболеваний, антисанитарии, недостатка медикаментов и автотранспорта, нехватки квалифицированного персонала, а также фактического отсутствия стратифицированной больничной сети ССНМП успешно выполняла свой профессиональный долг. Именно в это тяжелейшее для здравоохранения страны время были заложены основы этой важнейшей службы, сформировались спаянные трудовые коллективы, которые

зародили традиции высокого профессионализма и преданности своему делу.

В настоящее время в Республике Беларусь действуют 25 станций, 38 подстанций, 109 отделений и 92 поста ССНМП, в составе которых функционируют 856 бригад [1]. На конец 2010 г. транспортное обеспечение ССНМП осуществлялось 1263 автомобилями. От скорости прибытия бригады, ее оснащенности и профессионализма специалистов зависит жизнь пациента, поэтому ССНМП является ключевым звеном здравоохранения страны.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авраменко, Т. В. Организация и принципы функционирования службы скорой (неотложной) медицинской помощи Республики Беларусь / Т. В. Авраменко, Н. П. Новикова, А. Е. Жинко // Актуальные вопросы организации скорой медицинской помощи и медицины катастроф на современном этапе (сборник научных трудов, посвященный 25-летию кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф БелМАПО), под общей редакцией ректора БелМАПО, д.м.н., доцента М. А. Герасименко. — Минск: БелМАПО, 2014. — 460 с.
2. Государственный архив общественных объединений Гомельской области (ГАООГО). — Ф. 144. — Оп. 1. — Д. 6. — Л. 122.
3. ГАООГО. — Ф. 144. — Оп. 1. — Д. 6. — Л. 185–186.
4. Государственный архив Гомельской области (ГАГО). — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 18.
5. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 10.
6. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 7.
7. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 13.
8. ГАООГО. — Ф. 144. — Оп. 1. — Д. 40. — Л. 39.
9. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 8.
10. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 38.
11. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 20. — Л. 11.
12. ГАГО. — Ф. 1916. — Оп. 1. — Д. 17. — Л. 22.

Поступила 13.11.2015

УДК 614.876+621.039(072)

### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНГАЛЯЦИОННОГО ПОСТУПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОЖАРОВ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

*В. Н. Бортновский<sup>1</sup>, А. М. Буздакина<sup>2</sup>, К. Н. Буздалкин<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья

<sup>3</sup>Институт радиологии НАН Республики Беларусь, г. Гомель

**Цель:** оценить ожидаемые дозы облучения и радиационные риски населения Гомельской области при пожарах на территории радиоактивного загрязнения от ингаляции <sup>238, 239, 240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs. Обосновать применение в случае необходимости специальных защитных мероприятий и использование индивидуальных средств защиты органов дыхания.

**Материалы и методы.** Консервативные оценки ожидаемых доз облучения выполнены на основе информации о максимальных уровнях загрязнения территории Республики Беларусь радионуклидами и украинских экспериментальных данных о подьеме радионуклидов при пожарах в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС.

**Результаты.** Ожидаемые дозы облучения населения Гомельской области от ингаляционного поступления радионуклидов за неделю пожаров в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС не превысят 10 мкЗв. Основной вклад в ингаляционную дозу вносят трансураниевые элементы, которые присутствуют в основном на территории 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС. Результаты имеют значительную неопределенность, так как параметры дозиметрической модели существенно зависят от почвенно-климатических и ландшафтных особенностей района пожара. Для уточнения оценок необходим отбор проб аэрозолей в зоне дыхания критических групп населения на различном удалении от кромки огня.

**Заключение.** Ожидаемые дозы облучения населения Гомельской области от ингаляционного поступления радионуклидов за неделю пожаров в 30-км зоне отчуждения Чернобыльской АЭС не превышают 1 % от установленного законодательством годового предела облучения (1 мЗв). Необходимости в специальных защитных мероприятиях и применении индивидуальных средств защиты органов дыхания нет.

**Ключевые слова:** пожар, <sup>238, 239, 240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs, ингаляция, дозы облучения.

## THE HYGIENIC ASSESSMENT OF INHALATION OF RADIONUCLIDES AS A RESULT OF FIRES IN GOMEL REGION

V. N. Bortnovsky<sup>1</sup>, A. M. Buzdalkina<sup>2</sup>, K. N. Buzdalkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Centre of Hygiene and Epidemiology and Public Health

<sup>3</sup>Research Institute of Radiology, Gomel

**Objective:** to assess the expected radiation doses and radiation risk of the population of Gomel region in case of fires and inhalation of <sup>238,239,240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs, as well as to substantiate, if necessary, special protective measures and application of individual means for respiratory organs protection.

**Material and methods.** Conservative assessments of expected radiation doses are based on the maximum levels of radioactive contamination in Belarus, and Ukrainian experimental data on the increased levels of radionuclides in fires around the Chernobyl Nuclear Power Plant Zone of Alienation.

**Results.** The expected dose of radiation of the population of Gomel region as a result of inhalation of radionuclides during the week of fires in the 30-km Chernobyl exclusion zone will not exceed 10 μSv (1 % of the annual limit established by the law). Transuranium elements, which are present at the 30-km Chernobyl exclusion zone, make the main part of the inhalation dose. The results may have a slight indeterminacy as the dosimetric parameters significantly depend on soil and climatic and landscape features of the area of fires. To give the exact assessment it is necessary to collect samples of aerosols in the respiratory organs of the critical groups of the population at the different distance from the edge of the fire.

**Conclusion.** The expected doses of radiation of the population of Gomel region as a result of inhalation of radionuclides during the week of fires in the 30-km Chernobyl exclusion zone did not exceed 1 % of the annual limit established by the law (1 μSv). It is not necessary to use special protection measures and individual means for respiratory organs protection.

**Key words:** fire, <sup>238, 239, 240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs, inhalation, radiation doses.

### Введение

Летом 2015 г. на территории радиоактивного загрязнения Гомельской области сложилась пожароопасная обстановка. По сводке Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь, по состоянию на 18 июня в Гомельской области огнем было повреждено 1211 га леса (151 случай возгорания), включая территорию радиоактивного загрязнения. Известно, что во время пожара происходит высокотемпературная возгонка радионуклидов и формирование мелкодисперсного радиоактивного аэрозоля за счет образования больших концентраций золы и конденсации на ней радионуклидов.

Из-за отсутствия каких-либо сведений о распространении радионуклидов по территории республики, в том числе данных об объемной активности воздуха в зоне дыхания жителей Гомельской области как у кромки огня в случае пожаротушения, так и в дальней зоне оценка ожидаемых ингаляционных доз облучения была невозможна. Общественность выражала озабоченность по поводу радиационной опасности в связи со сложившейся обстановкой.

### Цель работы

Оценить ожидаемые дозы облучения и радиационные риски от ингаляции <sup>238,239,240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr и <sup>137</sup>Cs для населения Гомельской области при пожарах на территории радиоактивного загрязнения, а также обосновать применение в случае необходимости специальных защитных мероприятий и использование индивидуальных средств защиты органов дыхания.

### Материалы и методы

Международные рекомендации [1], национальные санитарные нормы [2] и гигиенические

нормативы [3] указывают, что только величина дозы облучения может использоваться для оценки опасности, радиационных рисков и принятия решений о защитных мерах. Внешние дозы облучения при пожарах на территории радиоактивного загрязнения не существенны, так как вклад поднятых частиц в мощность эквивалентной дозы ничтожен ( $10^{-4}$ – $10^{-6}$ ) по сравнению с существующими уровнями. Внешнее облучение легко контролируется путем физической дозиметрии.

Для оценки ожидаемых доз внутреннего облучения от ингаляционного поступления черномбыльских радионуклидов  $D_{int}(t)$ ,  $Зв$ , значения продолжительности работы  $t$  и интенсивности дыхания  $v$  умножаются на объемные активности <sup>238, 239, 240</sup>Pu, <sup>241</sup>Am, <sup>90</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs и соответствующие дозовые коэффициенты:

$$D_{int}(t) = t \times v \times \sum_{i=1}^6 A_i \times e(g)_i,$$

Дозовый коэффициент  $e(g)_i$ ,  $Зв \cdot Бк^{-1}$ , равен ожидаемой эффективной дозе, обусловленной ингаляционным поступлением 1 Бк  $i$ -го радионуклида в организм в зависимости от возраста человека, с учетом процессов метаболизма радионуклида в организме, класса растворимости и размера частиц в радиоактивном аэрозоле.

Наиболее представительные экспериментальные данные о подъеме радионуклидов и объемных активностях приземного слоя атмосферы в случае пожаров на территории радиоактивного загрязнения были получены на Украине в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС [4]. Администрация зоны дала согласие на контролируемые лесные и луговые пожары в целях

научного эксперимента. С 1997 по 2004 гг. Украинский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной радиологии проводил комплекс экспериментальных и теоретических работ по оценке радиологической опасности луговых и лесных пожаров. При проведении активных экспериментов в зоне отчуждения ЧАЭС (горение сухой травы и низовых/переходящих в верховые лесных пожарах) было установлено, что отношение средней приземной объемной концентрации ( $Бк \cdot м^{-3}$ )  $^{90}Sr$  и  $^{137}Cs$  к запасу в горючем материале ( $Бк \cdot м^{-2}$ ) достигало  $10^{-5} м^{-1}$ , а для радиоизотопов  $Pu$  и  $^{241}Am$  —  $10^{-6} м^{-1}$ . Авторами приводятся факторы разбавления объемной активности воздуха в результате рассеяния радиоактивной примеси в зависимости от расстояния от кромки огня при различной степени устойчивости атмосферы. Концентрация радионуклидов на расстоянии от источника более 100 м не превышает 1/1000 от исходной над кромкой огня.

**Результаты и обсуждение**

Оценка объемных активностей радионуклидов в приземном слое воздуха может проводиться по показателям загрязнения горючего материала, в данном случае — по плотности загрязнения территории. Согласно [5], в настоящее время плотность загрязнения территории Гомельской области (наиболее загрязненной ее части — Полесского государственного радиационно-экологического заповедника)  $^{238+239+240}Pu$  не превышает  $5 Ки км^{-2}$ ,  $^{90}Sr$  —  $20 Ки км^{-2}$ ,  $^{137}Cs$  —  $1000 Ки км^{-2}$  [5]. В этом случае макси-

мальная плотность загрязнения  $^{241}Am$  авторами оценивается в  $6 Ки км^{-2}$ .

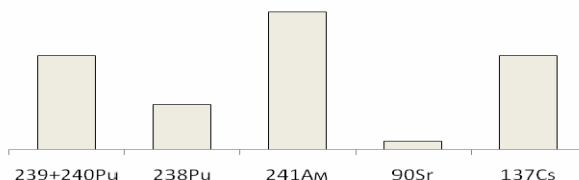
Так как эффективный диаметр и класс растворимости частиц радиоактивных аэрозолей неизвестны, то консервативно принимались максимальные значения дозовых коэффициентов [1, 3], то есть принимался наихудший для здоровья сценарий. Согласно действующим «Критериям оценки радиационного воздействия» [3], годовой объем вдыхаемого воздуха для возрастной группы «взрослые» составляет  $8100 м^3$  в год или  $155 м^3$  в неделю. У других групп населения интенсивность дыхания ниже.

В последнем столбце таблицы 1 приведены результаты расчета ожидаемых доз облучения жителей населенных пунктов, расположенных у границы 30-километровой зоны отчуждения ЧАЭС, от ингаляции изотопов плутония,  $^{241}Am$ ,  $^{90}Sr$  и  $^{137}Cs$  в течение недели (продолжительность крупного пожара).

На рисунке 1 показан вклад радионуклидов в ингаляционную составляющую дозы облучения населения при пожаре в течение недели. Фактические дозы облучения будут ниже, так как участков с одновременно максимальными плотностями загрязнения  $^{238+239+240}Pu$  и  $^{241}Am$ , а также  $^{90}Sr$  и  $^{137}Cs$  не существует. Вклад  $^{137}Cs$  при пожаре в 30-километровой зоне ЧАЭС должен быть менее значителен. Кроме того, участки с максимальными плотностями загрязнения находятся на охраняемой территории и площадь их незначительна, поэтому вероятность возникновения пожаров на этих участках мала.

Таблица 1 — Максимальные ожидаемые дозы облучения населения Гомельской области, обусловленные ингаляционным поступлением радионуклидов (фактор разбавления -  $10^{-3}$ )

Радионуклид	Плотность загрязнения, $кБк \cdot м^{-2}$	Коэффициент подъема [4], $м^{-1}$	Объемная активность над кромкой огня, $Бк \cdot м^{-3}$	Дозовый коэффициент, $Зв \cdot Бк^{-1}$	Ожидаемая доза облучения населения в результате ингаляции в течение недели, $мкЗв$
$^{239+240}Pu$	120	$10^{-6}$	0,12	$1,2 \cdot 10^{-4}$	2,2
$^{238}Pu$	62	$10^{-6}$	0,062	$1,1 \cdot 10^{-4}$	1,1
$^{241}Am$	220	$10^{-6}$	0,22	$9,6 \cdot 10^{-5}$	3,3
$^{90}Sr$	740	$10^{-5}$	7,4	$1,6 \cdot 10^{-7}$	0,018
$^{137}Cs$	37000	$10^{-5}$	370	$3,9 \cdot 10^{-8}$	2,2
<b>ИТОГО</b>					<b>8,8</b>



**Рисунок 1 — Относительный вклад радионуклидов в ингаляционную составляющую дозы облучения населения при пожаре в течение недели, мкЗв**

Одной из причин возможной заниженности приведенных оценок доз может быть дисперсия аэрозолей, то есть распределение активности частиц по их размерам. Как правило, отбор частиц проводится импакторами (пробоотборниками), в которых в качестве фильтра

используется ткань Петрянова с размерами ячейки 1÷1,5 мкм. Однако основная активность при пожарах в хвойных лесах может находиться на частицах меньшего диаметра. Когда горит хвоя, образуется мелкодисперсный дым. Возможно, пробоотборником улавливается только

малая часть присутствующей в воздухе активности, остальная через импактор проходит транзитом. Кроме того, частицы могут иметь форму, далекую от шарообразной, к которой понятие «эффективный диаметр» применять сложно, что также влияет на скорость всасывания радионуклидов в различных разделах легких. Следовательно, необходимы дополнительные исследования по определению параметров радиоактивных аэрозолей, в их числе тип растворимости и эффективный диаметр. Эти параметры необходимы для корректной оценки ожидаемых доз облучения и их значения требует учитывать нормативная правовая база Республики Беларусь [3].

Необходимы также экспериментальные данные по разбавлению радиоактивной примеси в условиях Белорусского Полесья как функции расстояния от источника при различных высотах выброса и категориях устойчивости атмосферы.

Подъем радионуклидов при торфяных пожарах может быть значителен из-за более глубокого выжигания верхнего слоя почвы. Но, к сожалению, процессы переноса радионуклидов при пожарах на торфяниках не изучались. Необходимы исследования подъема радионуклидов во время пожаров в почвенно-климатических условиях Гомельской области, особенно при пожарах на торфяниках.

Эта информация позволит более точно оценить ожидаемые дозы облучения населения Гомельской области в случае подъема изотопов плутония,  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  при лесных, луговых и торфяных пожарах в зонах отчуждения и отселения для различных условий формирования воздушных потоков на различном удалении от факела и в зависимости от метеорологических параметров.

#### **Заключение**

Ожидаемые дозы облучения населения Гомельской области от ингаляционного поступления радионуклидов за неделю пожаров в 30-километровой зоне отчуждения Чернобыльской АЭС не превысят 10 мкЗв, они составляют менее 1 % от установленного законодательством годового предела облучения (1 мЗв [3]).

Необходимости в специальных защитных мероприятиях и применении индивидуальных средств защиты органов дыхания нет.

Основной вклад в ингаляционную дозу вносятся трансураниевые элементы, которые присутствуют в основном на территории 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС. При пожарах за пределами Полесского государственного радиационно-экологического заповедника ожидаемые ингаляционные дозы облучения населения оцениваются значительно, на порядки ниже.

Консервативные оценки ожидаемых доз облучения выполнены на основе зарубежных литературных данных. Поэтому результаты имеют значительную неопределенность, так как параметры дозиметрической модели существенно зависят от почвенно-климатических и ландшафтных особенностей района пожара. Для уточнения оценок необходим отбор проб аэрозолей в зоне дыхания критических групп населения на различном удалении от кромки огня.

Практическое значение работы заключается в обеспечении информационно-психологической безопасности населения от неадекватной психотравмирующей информации, связанной с возможным воздействием радиационного фактора в случае пожара на территории радиоактивного загрязнения.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards: general safety requirements. Interim edition // Vienna: International Atomic Energy Agency. — 2011. — 303 p.
2. Требования к радиационной безопасности: Санитарные нормы и правила: утв. постановлением Минист. здравохр. Респ. Беларусь, 28 дек. 2012 г., № 213 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. — 2013. — 8/26850.
3. Критерии оценки радиационного воздействия: Гигиенический норматив, утвержд. постановлением Мин. здрав. Респ. Беларусь, 28 дек. 2012 г. № 213 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. — 2013. — 2/26850.
4. Forest fires in the territory contaminated as a result of the Chernobyl accident: radioactive aerosol resuspension and exposure of fire-fighters / V. A. Kashparov // Journal of Environmental Radioactivity. — 2000. — Vol. 51. — P. 281–298.
5. О заповеднике [Электронный ресурс] / Полесский государственный радиационно-экологический заповедник. — Хойники, 2015. — Режим доступа: <http://www.zapovednik.by/about/> Дата доступа: 22.09.2015.

Поступила 21.10.2015

## **СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

УДК 616.12-008:616.1-08-039.71

### **СЛОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В СОЧЕТАНИИ С МНОГОЧИСЛЕННОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

*Н. В. Василевич<sup>1</sup>, А. В. Коротаев<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Представлен клинический случай сочетания сложных нарушений сердечного ритма у больного с многочисленной сопутствующей патологией. На конкретном примере показана сложность выбора рациональной лечебной тактики при назначении медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** нарушения сердечного ритма, экстрасистолия, тахикардия, аневризма, артериальная гипертензия, сопутствующая патология.



## SEVERE CARDIAC RHYTHM DISORDERS COMBINED WITH NUMEROUS CO-MORBIDITIES IN THE PRACTICE OF THE THERAPIST: CLINICAL OBSERVATION

*N. V. Vasilevich<sup>1</sup>, A. V. Korotayev<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The work presents a clinical case of the combination of severe heart rhythm disorders in a patient with numerous comorbidities. The particular example illustrates the difficulty of choosing a rational disease management in the terms of medicinal therapy prescription.

**Key words:** heart rhythm disorder, extrasystole, tachycardia, aneurism, arterial hypertension, comorbidity.

### **Введение**

Нарушения сердечного ритма являются сложной и далеко не решенной проблемой медицины [1]. Многочисленные виды нарушений сердечного ритма, часто сочетающиеся между собой, требуют индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту с выработкой долгосрочной врачебной стратегии [2, 3]. Особенно сложным является подбор адекватной медикаментозной терапии при сочетании тахи- и брадисистолических форм нарушений сердечного ритма, где могут возникать предпосылки для проведения кардиостимуляции и имплантации искусственного водителя ритма (ИВР) [4, 5]. Нередко сложные нарушения сердечного ритма сочетаются с другой не менее тяжелой экстракардиальной патологией, что требует проведения одновременной комплексной терапии. В представленном наблюдении и приводится подобный клинический случай, касающийся пациента со сложной сочетанной патологией. На конкретном примере показана сложность определения рациональной лечебной тактики при назначении медикаментозной терапии.

### **Цель работы**

Продемонстрировать тактику ведения и лечения пациента со сложными нарушениями сердечного ритма и многочисленной сопутствующей патологией на стационарном этапе лечения.

### **Материалы и методы**

Проанализированы жалобы, анамнестические сведения, данные инструментальных методов исследования пациента.

Пациент Б., 1944 г. рождения, поступил в терапевтическое отделение ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» 11.09.2015 г. с жалобами на загрудинные боли в покое в ночное время и при незначительной физической нагрузке, купирующиеся приемом нитроглицерина, перебои в работе сердца, повышение артериального давления (АД), периодический сухой кашель, отдышку в горизонтальном положении и при незначительном физическом усилии, боли в икроножных мышцах при ходьбе, отечность нижних конечностей.

Считает себя больным с 1994 г. после перенесенного инфаркта миокарда. В 1996 г. вы-

явлена хроническая аневризма левого желудочка (ЛЖ). Тогда же появились перебои в работе сердца. В 2005 г. перенес повторный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В 2007 г. получил курс лучевой терапии по поводу рака гортани, в 2009 г. перенес холецистэктомию, находится под наблюдением эндокринолога по поводу смешанного зоба и латентного гипотиреоза.

На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы влажные, бледно-розовые, невыраженный цианоз губ. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, аритмичные, ЧСС — 66–72 в мин (экстрасистолия — 6 в мин). АД — 130/80 мм рт. ст. Пальпаторно отмечается незначительное увеличение печени. Умеренная отечность нижних конечностей.

Общеклинические анализы крови и мочи без отклонений от нормы, также как и биохимический анализ крови. Показатели липидограммы: холестерин — 4,6 ммоль/л, триглицериды — 1,38 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 2,8 ммоль/л, высокой плотности — 1,07 ммоль/л, очень низкой плотности — 0,6 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 3,2 ед.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 75 ударов в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Нагрузка на левое предсердие. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены признаки атеросклероза и кальциноза аортального клапана, дилатация левых и правых отделов сердца: конечно-диастолический размер ЛЖ — 74 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ — 288 мл, конечно-систолический размер ЛЖ — 61 мм, конечно-систолический объем — ЛЖ 187 мл, размер левого предсердия — 50 × 57 мм, размер правого желудочка — 71 × 40 мм, снижение систолической функции ЛЖ (ФВ 32 %), гипертрофия миокарда ЛЖ: межжелудочковая перегородка в диастолу — 13 мм, задняя стенка в диастолу — 13,2 мм. При доплерографии выявлена регургитация на аортальном клапане 2-й ст., на митральном клапане 2–3-й ст., кла-

пане легочной артерии — 1–2-й ст., трикуспидальном клапане — 2-й ст. Давление в легочной артерии составило 40 мм рт. ст. (умеренная легочная гипертензия). Исследование нарушений локальной сократимости выявило гипокинез базального и среднего сегмента задней и нижней стенки ЛЖ, акинез базального сегмента передней стенки ЛЖ, ανεвризматическое выпячивание базального сегмента передней стенки ЛЖ.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости, почек и щитовидной железы выявлены: эхопризнаки смешанного зоба, увеличение размеров печени на фоне диффузных изменений, гемангиомы печени, состояние после холецистэктомии, липоматоз поджелудочной железы, МКБ: конкременты обеих почек, кисты обеих почек.

Данные суточного мониторирования ЭКГ: общее число сокращений — 85542, зарегистрированная минимальная ЧСС — 43 уд/мин, средняя ЧСС — 61 уд/мин, максимальная — 104 уд/мин. Основной ритм — синусовый. Желудочковая экстрасистолия (политопная и полиморфная) состояла из 1526 сокращений, из которых 8 составили 2 эпизода пароксизмальной желудочковой тахикардии, 18 экстрасистол находилось в триплетях, 90 — в куплетах, 769 — в одиночных экстрасистолах, 628 — в интерполированных желудочковых экстрасистолах, 14 относились к поздним сокращениям. Неустойчивый пароксизм желудочковой тахикардии с ЧСС 179 уд/мин наблюдался в 19:15:46. Наиболее медленный эпизод брадикардии продолжался 5 мин 27 с с минимальной частотой 43 уд/мин в 22 ч. Наджелудочковая экстрасистолия состояла из 7799 сокращений, из которых 17 относились к групповой экстрасистолии, 4536 — к предсердным куплетам, 3120 были одиночными наджелудочковыми экстрасистолами, 29 относились к бигеминии, 95 — к тригеминии. Зарегистрированы эпизоды синус-атриальной блокады (СА-блокады) 2-й ст., тип 1 и пароксизмы суправентрикулярной тахикардии. Неустойчивый пароксизм суправентрикулярной тахикардии с наибольшей частотой сокращений — 162 уд/мин наблюдался в 13:55:25. Постоянно регистрировались субэндокардиальные изменения в передне-верхушечно-боковой области на фоне рубцовых изменений в передне-перегородочно-верхушечной области.

Заключительный диагноз: «ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ФК 3. Постинфарктный (1994, 2005 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частая полиморфная, политопная желудочковая экстрасистолия, в том числе куплеты, триплеты, интерполированные экстрасистолы. Частая наджелудочковая экстрасистолия, в том числе куплеты, бигеминия,

тригеминия. Эпизоды неустойчивой пароксизмальной желудочковой и суправентрикулярной тахикардии. Преходящая СА-блокада 2-й степени, тип 1. Недостаточность митрального клапана 2-й степени, аортального клапана — 2-й степени, трикуспидального клапана — 2-й степени. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Умеренная легочная гипертензия. Н2Б (ФК 3 НУНА)».

Сопутствующие заболевания: Дислипидемия, Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Энцефалопатия 1-й степени сложного генеза (атеросклеротическая, гипертоническая на фоне перенесенного ОНМК). Состояние после лучевой терапии (2007 г.) по поводу заболевания гортани. Стеатогепатоз. Состояние после холецистэктомии (2009 г.). Гемангиомы печени. МКБ: камни обеих почек. Паренхиматозные кисты обеих почек. ДППЖ. Смешанный зоб, латентный гипотиреоз.

Проведено лечение: аспикард, валсартан, тризидин-м, аторвастатин, карвеленд, фуросемид, кораксан. Внутривенно: изо-мик, глюкозо-калиевая смесь, эмоксипин. При индивидуальном подборе антиаритмической медикаментозной терапии, а последний был затруднен в связи с сочетанием экстрасистолии, пароксизмов суправентрикулярной и желудочковой тахикардии с эпизодами СА-блокады 2-й степени, наличием сопутствующей эндокринной патологии (латентный гипотиреоз), препаратом выбора был определен карведилол. С учетом всей патологии пациенту была рекомендована соответствующая длительная комплексная медикаментозная терапия: валсартан 80 мг 1 раз в день утром, спиронолактон 25 мг 1 раз в день после обеда, торасемид 5 мг 1 раз в день утром, ивабрадин (кораксан) 7,5 мг 2 раза в день, аторвастатин 40 мг 1 раз в день после ужина, кардиомагнил 150 мг 1 раз в день после ужина, из антиаритмиков — карведилол в дозе 3,125 мг 2 раза в день. В ходе анализа и обсуждения полученных результатов обследования и проведенного лечения имплантация ИВР на данный момент признана непоказанной. В удовлетворительном состоянии пациент выписан под амбулаторное наблюдение участкового терапевта и кардиолога.

#### **Заключение**

Приведенный клинический случай представляет интерес, поскольку демонстрирует редкое сочетание сложных тахи- и брадисистолических форм нарушений сердечного ритма и проводимости как между собой, так и с многочисленной сопутствующей эндокринной, неврологической, онкологической, печеночной и почечной патологией, что вызвало определенные затруднения в рациональном подборе соответствующей комплексной терапии, и в первую очередь, выборе

антиаритмических средств, и определении показаний к интервенционным методам лечения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Прединдикторы желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарографию / В. А. Кузнецов [и др.] // Кардиология. — 2014. — Т. 54, № 8. — С. 44–48.
2. Эффективность и безопасность аллапинина при краткосрочном и длительном лечении больных с доброкачественной желудочковой экстрасистолией / С. Ф. Соколов [и др.] // Кардиология. — 2014. — Т. 54, № 1. — С. 20–26.
3. Терещенко, С. Н. Урежение частоты сердечных сокращений. Зачем, как и насколько — все ли мы знаем о проблеме? /

С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Н. Г. Чуич // Кардиология. — 2014. — Т. 54, № 2. — С. 47–54.

4. Василевич, Н. В. Лечение сложных нарушений ритма сердца и проводимости методом электрокардиостимуляции / Н. В. Василевич // Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя: материалы Междунар. науч.-практ. конф. / Гомельский гос. мед. ин-т. — Мозырь: Белый Ветер, 2001. — С. 55–57.

5. Василевич, Н. В. Применение постоянной электрокардиостимуляции в комплексном лечении мерцательной аритмии / Н. В. Василевич // Неотложная медицина: материалы Междунар. науч.-практ. конф.: сб. ст. / Гомельский гос. мед. ин-т.; под ред. проф. А. Н. Лызикова. — Гомель: КИПУП «Союз», 2003. — С. 30–31.

Поступила 23.10.2015

618.3/5:616.131-005.6

### ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТКИ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Ю. А. Лызикова<sup>1</sup>, Т. Н. Захаренкова<sup>1</sup>, С. Е. Мальцева<sup>2</sup>, С. Н. Коваль<sup>2</sup>, Т. Н. Лукьяненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница

Пациентка с доношенной беременностью, жалобами на одышку была доставлена в родильное отделение. На амбулаторном этапе диагноз тромбоза легочной артерии установлен не был. Проведенные мероприятия позволили установить диагноз, выбрать лечебные мероприятия, а также провести родоразрешение пациентке с тромбозом легочной артерии.

**Ключевые слова:** тромбоз легочной артерии, беременность, роды.

### THE EXPERIENCE OF MANAGING PREGNANCY AND LABOR IN A PATIENT WITH PULMONARY THROMBOEMBOLISM

Yu. A. Lyzikova<sup>1</sup>, T. N. Zakharenkova, S. E. Maltseva<sup>2</sup>, S. N. Koval<sup>2</sup>, T. N. Lukyanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

A patient with full-term pregnancy complaining of dyspnoea was brought to the maternity ward. She had been not diagnosed with pulmonary thromboembolism during the in-patient observation. The conducted examinations made it possible to confirm the diagnosis, to choose therapeutic measures, as well as to hold delivery in the patient with pulmonary thromboembolism.

**Key words:** pulmonary thromboembolism, pregnancy, delivery.

#### Введение

Эмболия легочных артерий — окклюзия легочного ствола, ветвей легочных артерий разного калибра эмболом, первично образовавшихся в венах большого круга кровообращения или в правых полостях сердца. Широкое распространение тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) обусловлено большим числом заболеваний и состояний, являющихся факторами риска развития эмболического поражения легочного артериального русла [1]. «Замедленность» диагностики ТЭЛА, определяющая несвоевременное начало эффективного лечения, наряду с быстрым развитием патологического процесса приводит к значительно более высокой вероятности возникновения опасных для жизни осложнений и летального исхода в первые часы и сутки заболевания. Чем раньше ус-

тановлен топический диагноз, тем более эффективным может быть лечение [2]. Следует подчеркнуть, что ТЭЛА у беременных женщин встречается относительно нечасто, однако по-прежнему является причиной материнской смертности [3]. Таким образом, проблема тромбоза легочной артерии остается одной из важнейших в акушерско-гинекологической практике.

#### Цель работы

Представить клиническое описание собственного наблюдения пациентки с доношенной беременностью и тромбозом легочной артерии.

#### Клинический случай

Пациентка Б., 29 лет, беременность вторая, первая завершилась в 2014 г. прерыванием беременности в сроке 17 недель в связи с множественными врожденными пороками одного плода

из двойни. Из перенесенных заболеваний: атопический дерматит в детстве, миопия высокой степени, лазерблокирование разрывов сетчатки в 2015 г., простудные заболевания. Из гинекологических заболеваний: псевдозрозия шейки матки. На учет по беременности взята в сроке 9 недель. Беременность осложнилась начавшимся самопроизвольным выкидышем в сроке 9 недель, угрожающими преждевременными родами в сроке 31 неделя, анемией беременных в сроке 32 недели. Ультразвуковое исследование выполнено в сроках 12 недель, 21 неделя 4 дня, 31 неделя 1 день в Гомельском областном диагностическом центре с консультацией «Брак и семья». При проведении ультразвукового исследования в сроке 31 неделя 1 день диагностировано нарушение МПК 1А степени справа. Результаты других клинико-лабораторных исследований находились в пределах физиологических норм.

28.09.15 г. в сроке 38 недель 5 дней пациентка Б. доставлена в Гомельскую областную клиническую больницу бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «Роды первые». При первичном осмотре предъявляет жалобы на выраженную одышку, которую отмечает с вечера 27.09.15 г. При поступлении: пульс — 88 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота дыхания — 19 в минуту. Матка в нормотонусе, положение плода продольное, предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное.

*Status per speculum:* Слизистая влагалища чистая, шейка матки цилиндрической формы, выделения слизистые. *Status per vaginam:* влагалище нерожавшей, шейка матки центрирована, длиной 1,0 см, мягкая, цервикальный канал на всем протяжении 2,0 см. Плодный пузырь цел, предлежит головка, над входом в малый таз.

В приемном покое пациентка осмотрена терапевтом. Диагноз: «Одышка неясной этиологии». Рекомендована госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, дообследование.

Учитывая жалобы на одышку, тахипноее, установлен диагноз: «Беременность 38 недель 5 дней. Тромбоэмболия легочной артерии? Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез». Пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении в экстренном порядке 28.09.15 г. выполнены:

В 09.50: ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. Заключение: Сегментарный флеботромбоз задней большеберцовой вены справа без флотации.

В 10.00: ультразвуковое исследование сердца. Заключение: Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена. Незначительная дилатация правого предсердия. Умеренная легочная гипертензия (давление в легочной артерии 48 мм рт. ст.). Регургитация на трикуспидальном клапане 3 степени.

В 10.10: ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Заключение: Расширение чашечно-лоханочной системы слева.

В 10.15: ЭКГ. Ритм синусовый. Тахикардия. ЧСС — 100 ударов в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

В 11.00: ультразвуковое исследование: В полости матки определяются один плод, в головном предлежании, предполагаемая масса плода — 3600 г. Заключение: Доношенная беременность.

Данные лабораторного мониторинга 28.09.15 г.: Уровень Д-димеров: 1,5 мл/л.

Биохимический анализ крови: общий белок — 69,9 г/л, мочевины — 4,1 моль/л, креатинин — 61,3 мкмоль/л, С-реактивный белок — 24 г/л, АлАт — 4,2 ЕД/л, АсАт — 19,0 ЕД/л, тропонины — 01 мкг/л, ЛДГ1 — 182 ЕД/л, КК-МВ — 8 ЕД/л.

Рентгенография органов грудной клетки 28.09.15 г.: без видимой патологии.

Консультация ангиохирурга 28.09.15 г. Заключение: Острый флеботромбоз правой голени.

28.09.15 в 12.00 пациентка осмотрена консилиумом врачей. Диагноз: «Беременность 38 недель 5 дней. Тромбоз задней большеберцовой вены правой голени. ТЭЛА, умеренный риск. Легочная гипертензия. Недостаточность ТК 3 степени. Миопия высокой степени. ПДС, лазеркоагулированная. ОАГА». Рекомендовано лечение: надропарин 0,8 п/кожно 2 раза в сутки, инфузионная терапия, дезагреганты, антибактериальная терапия.

#### **План ведения родов**

Учитывая удовлетворительное состояние плода, решено роды вести через естественные родовые пути в случае развития регулярной родовой деятельности. В случае возникновения осложнений со стороны матери или плода — роды путем операции кесарево сечение.

В таблице 1 представлены динамические изменения показателей коагулограммы у пациентки с тромбоэмболией легочной артерии.

Таблица 1 — Динамика показателей коагулограммы

Дата	АЧТВ (с)	ПВ (с)	ПТИ	МНО	Фибриноген (г/л)	Д-димеры (г/л)
28.09.15	30,1	13,7	0,87	1,14	4,9	1,5
29.09.15	30,1	13,7	0,87	1,1	5,3	0,7
30.09.15	30,2	13,6	0,88	1,13	5,0	0,4
04.10.15	31,0	12,5	0,96	1,1	5,1	—

Окончание таблицы 1

Дата	АЧТВ (с)	ПВ (с)	ПТИ	МНО	Фибриноген (г/л)	Д-димеры (г/л)
06.10.15	30,8	13,5	0,96	1,12	5,1	0,3
09.10.15	24,6	14,0	0,85	1,16	4,8	—
13.10.15	23,5	12,9	0,93	1,07	4,6	0,3
15.10.15	30,0	12,0	1,0	1,0	4,5	—
16.10.15	33,9	18,9	0,63	1,6	4,6	—
17.10.15	30,1	40,5	0,29	3,72	4,4	—
18.10.15	30,7	27,1	0,44	2,25	4,4	—
19.10.15	30,9	41,2	0,32	3,4	4,4	—
20.10.15	31,9	29,6	0,40	2,62	3,9	—

В процессе лечения проводилось динамическое ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, диагностированы признаки реканализации задней большеберцовой вены справа, признаки тромботической окклюзии поверхностной бедренной вены без флотации тромба. 05.10.15 г. при проведении ультразвукового исследования вен нижних конечностей диагностирован уровень тромбоза слева: слияние глубокой и поверхностной бедренной вены. Признаков флотации нет. Глубокие вены левой голени, глубокие и поверхностные вены правой нижней конечности проходимы. Последующие исследования не показали динамических изменений.

05.10.15 г. осмотрена консилиумом врачей. Учитывая доношенную беременность, маловодие, решено прибегнуть к плановой родоиндукции. Выработан план ведения родов: 07.10.15 г. выполнена амниотомия, в случае развития регулярной родовой деятельности роды вести через естественные родовые пути, в случае возникновения осложнений родостимуляцию исключить, прибегнуть к операции кесарево сечение.

#### **Течение родов**

07.10.15 г. в 8.00 произведена амниотомия, излилось скудное количество светлых околоплодных вод.

Пациентка осмотрена консилиумом врачей 07.10.15 в 9.00: общее состояние удовлетворительное, схватки через 4–5 минут по 25–30 с. Положение плода продольное, головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 150 ударов в минуту. *Status per vaginam*: шейка матки сглажена, края маточного зева податливые, раскрытие акушерского зева 6,0 см головка плода прижата ко входу в малый таз. Мыс крестца не достигается. Диагноз: «Первый период первых срочных родов. Тромбоз задней большеберцовой вены правой голени. ТЭЛА мелких ветвей (28.09.15). Недостаточность ТК 3 степени. Миопия высокой степени. ПДС (лазерблокированная). ОАГА. Маловодие. Амниотомия».

Роды велись под непрерывным мониторным КТГ-наблюдением. 07.10.15 г. в 10.05. началась потужная деятельность, в 10.10 родился

ребенок мужского пола весом 3980 г, длиной 59 см, с однократным обвитием пуповины вокруг шеи плода, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Послед выделился самостоятельно, через 10 минут. Под внутривенной анестезией ушит разрыв промежности. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии 07.10.15 г. в 12.30.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в динамике в послеродовом периоде: при проведении дальнейшего динамического наблюдения 09.10.15 г. диагностированы признаки реканализации. В последующих исследованиях динамических изменений не было.

Ультразвуковое исследование сердца в динамике в послеродовом периоде: 08.10.15 г. — глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена, незначительная дилатация правого предсердия. Регургитация на трикуспидальном клапане 3 ст., давление в легочной артерии — 25 мм рт. ст. При дальнейшем динамическом ежедневном наблюдении давление в легочной артерии постепенно снижалось до 17 мм рт. ст.

ЭКГ в динамике: 12.10.15 г. ритм синусовый, ЧСС — 60 в минуту. На вдохе синусовая брадикардия, ЧСС — 45–50. 19.10.15 г. — ритм синусовый. ЧСС — 63 в минуту. Брадикардия.

09.10.2015 г. пациентке была выполнена рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной полости и КТ-ангиография. На серии рентгеновских компьютерных томограмм после внутривенного болюсного контрастирования с обеих сторон в крупных ветвях легочной артерии визуализировались множественные пристеночные тромбы (справа — в нижнедолевой артерии с распространением в сегментарные ветви 8–9 сегментов; слева — с уровня бифуркации левой легочной артерии с распространением в нижне-, верхнедолевую ветви и далее в сегментарные артерии верхней и нижней долей). Максимальная протяженность тромбирования отмечалась в нижнедолевой артерии слева — до 50 мм, в нижнедолевой артерии справа — до 23 мм. В базальных сегментах нижних долей легких, преимущест-

венно слева, визуализировались зоны снижения пневматизации легочной ткани типа «матового стекла». Патологических очаговых и инфильтративных теней в легких не выявлено. Просвет трахеи, главных и долевых бронхов

свободен. Увеличенных внутригрудных лимфатических узлов не определялось.

**Заключение:** КТ-картина ТЭЛА (тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии с обеих сторон) (рисунки 1, 2, 3).



Рисунок 1 — РКТ органов грудной полости, обзорная локализующая топограмма органов грудной полости



Рисунки 2, 3 — РКТ органов грудной полости, постпроцессинговая обработка, режим мультипланарной реконструкции

В послеродовом периоде пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, с 16.10.15 г. под контролем МНО лечение продолжено с помощью антагонистов витамина К, переведена в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения 20.10.15 г.

#### **Заключение**

Данный случай демонстрирует сложность диагностики тромбоэмболии легочной артерии у беременных женщин на амбулаторном этапе. У данной пациентки ведущим клиническим симптомом являлась одышка, которая была неверно оценена врачом скорой медицинской помощи как признак родовой деятельности. При поступлении в экстренном порядке проведены все необходимые исследования, допустимые во время беременности. Низкую чувствительность продемонстрировали рентгенография органов грудной клетки и электрокардиограмма, которые не показали характерных для ТЭЛА изменений у данной пациентки. При проведении ультразвукового исследования сердца выявлены характерные для тромбоэмболии легочной артерии признаки перегрузки правых отделов сердца, легочная гипертензия, подтвердил диагноз повышенный уровень Д-димеров. Ульт-

развуковое исследование вен нижних конечностей позволило выявить тромб глубоких вен нижних конечностей, что дало возможность начать антикоагулянтную терапию до окончательного подтверждения диагноза тромбоэмболии. Осложняла ведение данной пациентки необходимость родоразрешения, так как хирургическое вмешательство увеличивает риск тромбообразования, а применение антикоагулянтов в терапевтических дозах может увеличить кровопотерю в родах. Для данной пациентки выбран способ ведения родов через естественные родовые пути, без применения усиливающих сократительную деятельность матки средств. Выбранная тактика позволила успешно завершить роды, что способствовало благополучному течению послеродового периода.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Тромбоэмболические осложнения в интенсивной терапии: проблемы, ошибки и их решение / А. Ф. Лопатин [и др.] // Клинические исследования. — 2010. — № 1. — С. 36–41.
2. Вёрткин, А. Л. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемия, о которой все молчат / А. Л. Вёрткин, А. М. Грищанчук // Архив внутренней медицины. — 2014. — № 1(15). — С. 33–39.
3. Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике / В. Ф. Беженарь [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Том LIII, Выпуск 1. — С. 55–72.

Поступила 21.12.2015

УДК 618.19-089.87-089.5-032:611.829

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МАСТЭКТОМИИ**

**В. В. Яскевич<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Бобруйский межрайонный онкологический диспансер

Описан клинический случай выполнения паллиативной мастэктомии с санитарной целью у пациентки (III класс ASA) с применением в качестве анестезиологического обеспечения паравертебральной блокады с внутривенной седацией. Это позволило обеспечить безопасное анестезиологическое пособие при оператив-

ном вмешательстве. Отмечена гемодинамическая стабильность на фоне блокады и отсутствие потребности в дополнительном введении каких-либо анальгетиков во время операции.

**Ключевые слова:** паравертебральная блокада, рак молочной железы, мастэктомия.

## THE APPLICATION OF PARAVERTEBRAL BLOCKADE DURING PALLIATIVE MASTECTOMY

V. V. Yaskevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>**Bobruisk Interdistrict Oncologic Dispensary**

The work describes a clinical case of performing palliative mastectomy for the medical purpose in a patient (ASA class III) using paravertebral blockade with intravenous sedation as anesthetic management. The application of paravertebral blockade helped to ensure safe anesthetic management for palliative mastectomy of the breast. The hemodynamic stability due to the blockade and the lack of any necessity for additional administration of any analgesics during surgery should also be noted.

**Key words:** paravertebral blockade, breast cancer, mastectomy.

### **Введение**

Необходимость проведения безопасного анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств, даже незначительных и малотравматичных, у пациентов высокого анестезиологического риска (ASA III–IV) ставит перед анестезиологом непростую задачу. Важно найти баланс между адекватной анальгезией и анестезией, позволяющей защитить пациента от операционной травмы, с минимальным воздействием на функциональные системы пациента со сниженным резервом в результате основного заболевания или тяжелой сопутствующей патологии либо тем и другим вместе.

В Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы. Частота ежегодного выявления новых случаев заболевания за 2004–2013 гг. увеличилась с 65,9 до 76,4 (на 100 тыс. женского населения) [1].

Лечение рака молочной железы на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии. Важной составляющей комплексного лечения является операция.

Среди методов анестезиологического обеспечения хирургического лечения при раке молочной железы, на наш взгляд, актуально развитие регионарных методов анестезии. В ряде исследований было показано уменьшение риска рецидива рака и метастазирования у пациентов с различной локализацией рака, которым применялись именно эти методы, причем как в виде моноанестезии, так и в виде одного из компонентов анестезиологического обеспечения. Одновременно в этой же статье отмечено, что в ряде других исследований не подтверждены преимущества какого-либо метода анестезии, влияющей на риск рецидива рака и метастазирования [2].

Для обезболивания во время операций на молочной железе наиболее распространенным методом является общая анестезия. Случаи использования регионарных блокад, особенно паравертебральной, являются единичными.

### **Цель работы**

Описать клинический случай выполнения паллиативной мастэктомии с санитарной целью у пациентки (III класс ASA) с применением в качестве анестезиологического обеспечения паравертебральной блокады с внутривенной седацией.

### **Клинический случай**

Пациентка К., 62 года, масса тела — 57 кг, рост — 158 см, поступила в УЗ «Бобруйский межрайонный онкологический диспансер» с диагнозом: «Рак левой молочной железы T1 N0 M0, St–I. Отказ от лечения в 2011 г. Прогрессирование в 2013 г: рост опухоли с распадом. Мts в легкие, печень. Состояние после 2 курсов полихимиотерапии. Клиническая группа 2. Сопутствующие заболевания: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий H1. Вторичная гипертензия».

Физический статус по ASA — III. Анестезиологический риск по AAA — III.

Пациентке было предложено выполнение оперативного вмешательства в объеме паллиативной мастэктомии слева с санитарной целью. С учетом метастатического поражения легких и печени для анестезиологического обеспечения хирургического вмешательства для данной пациентки было выбрано проведение паравертебральной блокады. Получено информированное согласие пациентки на проведение выбранного анестезиологического пособия и операции.

### **Методика анестезиологического обеспечения**

Премедикация за 15–20 мин до операции: внутримышечно раствор атропина сульфата 0,1 % — 0,5 мл (0,5 мг), раствор димедрола 1 % — 1,0 мл (10 мг). После поступления пациентки в операционную начато мониторирование арте-



риального давления, пульсоксиметрии, температуры. Данные мониторинга фиксировались в протоколе анестезии и мониторинга каждые 5 минут. Затем на операционном столе катетеризована периферическая вена, начата внутривенная инфузия солевых растворов, для обезболивания процедуры блокады внутривенно введен раствор фентанила 0,005 % — 2,0 мл (0,1 мг).

Далее выполнялась паравerteбральная блокада. В асептических условиях в операционной, в положении пациентки сидя, после местной анестезии кожи раствором лидокаина 1 % — 8,0 мл (80 мг), последовательно произведена пункция паравerteбрального пространства иглой для спинальной анестезии 22G на уровне остистых отростков с Th-1 до Th-5. Место пункции определялось следующим образом: отступив влево от остистого отростка на 2,5 см, игла продвигалась до контакта с поперечным отростком позвонка, далее направление иглы изменено на 1 см каудальнее, затем игла продвигалась вглубь на 1 см за поперечный отросток.

На каждом уровне после выполнения аспирационной пробы введен раствор ропивакаина 0,75 % — 5,0 мл. Общий объем анестетика составил 25 мл (187,5 мг). Через 15 минут от последней инъекции получен сенсорный блок левой половины грудной клетки в области хирургического вмешательства. Начато оперативное вмешательство. Через 30 минут после начала операции появились жалобы пациентки на дискомфорт, чувство тревоги, нежелание «присутствовать» на операции. С целью седации внутривенно введен раствор тиопентала натрия 2,5 % — 5,0 мл (125 мг). Дыхание спонтанное, адекватное. Выполнена паллиативная мастэктомия слева с санитарной целью. Длительность операции составила 65 минут. Гемодинамика на протяжении всех этапов операции оставалась стабильной, АД — от 160/95 до 150/80 мм рт. ст., частота пульса снизилась с 89 до 70 ударов в минуту, SpO<sub>2</sub> = 96–97 %. Кровопотеря составила 350 мл. Интраоперационная инфузия в объеме 1000 мл раствора Рингера. Объемная скорость инфузии составила 6,8 мл/кг/час. По окончании операции, пациентка в сознании, самочувствие хорошее, жалоб нет, АД — 150/80 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту, дыхание спонтанное, адекватное, была переведена в хирургическое отделение.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде наркотические анальгетики не назначались. На 11-е сутки выписана домой в удовлетворительном состоянии.

### Обсуждение

Анализ литературных источников показал наличие в печати единичных случаев описания

паравerteбральной блокады для операций на молочной железе.

Относительная простота методики выполнения грудной паравerteбральной блокады [3], возможность проведения сегментарной блокады без существенных гемодинамических нарушений позволяет отнести грудную паравerteбральную блокаду к методам выбора анестезиологического пособия при проведении оперативных вмешательств на молочной железе у пациентов высокого анестезиологического риска [4]. При этом паравerteбральная блокада может применяться как основной метод обезболивания [5], так и быть одним из компонентов анестезии [6].

Однако нельзя не отметить, что основным недостатком методики проведения паравerteбральной блокады по анатомическим ориентирам является отсутствие контроля за расположением иглы во время проведения блокады. Для широкого внедрения в повседневную практику паравerteбральной блокады для оперативных вмешательств на молочной железе необходимо применение метода контроля за положением иглы в паравerteбральном пространстве, а именно нейростимуляции или ультразвуковой визуализации.

### Заключение

Представленный случай демонстрирует успешное применение паравerteбральной блокады, которая позволила обеспечить безопасное анестезиологическое пособие при оперативном вмешательстве на молочной железе в объеме паллиативной мастэктомии у пациентки, относящейся к III классу по ASA. Также следует отметить гемодинамическую стабильность на фоне блокады и отсутствие потребности в дополнительном введении каких-либо анальгетиков во время операции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Okeanov, A. E.* Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2004–2013) / A. E. Okeanov, P. I. Moiseyev, L. F. Levin // Edited by O. G. Sukonko. — Minsk: N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, 2014. — 382p.
2. Anesthetic Techniques and Cancer Recurrence after Surgery / V. Fodale // *Sci World J.* — 2014. — P. 1–10.
3. *Илюкевич, Г. В.* Регионарная анестезия / Г. В. Илюкевич, В. Э. Олецкий. — Минск: Ковчег, 2006. — С. 86–91.
4. *Макаров, О. В.* Сочетание паравerteбральной блокады и общей анестезии севофлюраном при экстренной мастэктомии у больной с высоким операционно-анестезиологическим риском / О. В. Макаров, С. А. Осипов // *Медицина. Регионарная анестезия и лечение острой боли.* — 2011. — № 3. — С. 34–38.
5. Multilevel nerve stimulator-guided paravertebral block as a sole anesthetic technique for breast cancer surgery in morbidly obese patients / Z. M. Naja [et al.] // *J Anesth.* — 2011. — № 25(5). — P. 760–764.
6. Паравerteбральная блокада при операциях на молочной железе — достойный метод интра- и послеоперационного обезболивания. Данные метаанализа. Раздел: Оперативная аналитика/Анестезиология. Ассоциация анестезиологов Киева — [criticalcare.kiev.ua](http://criticalcare.kiev.ua) [Internet]. Ассоциация анестезиологов Киева. [cited 2015 Apr 15]. Available from: <http://criticalcare.kiev.ua/analysis/anaesthesiaanalysis/831>.

УДК 616.832-002:616.37-002-055.2

СЛУЧАЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПОНТИННОГО МИЕЛИНОЛИЗА  
У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ НА ФОНЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА*Н. Н. Усова<sup>1</sup>, Л. А. Лемешков<sup>2</sup>, В. Я. Латышева<sup>1</sup>,  
Н. В. Галиновская<sup>1</sup>, В. Я. Курман<sup>1</sup>, А. В. Скачков<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ

Проанализирован случай центрального понтинного миелолиза у молодой женщины на фоне острого панкреатита. Описаны основные причины, клинические особенности, диагностические процедуры, лечение и исход заболевания.

Ключевые слова: центральный понтинный миелолиз, осмотическая демиелинизация ствола, острый панкреатит.

A CASE OF CENTRAL PONTINE POLIOMYELITIS  
IN A YOUNG WOMAN WITH ACUTE PANCREATITIS*N. N. Usova<sup>1</sup>, L. A. Lemeshkov<sup>2</sup>, V. Ya. Latysheva<sup>1</sup>,  
N. V. Galinovskaya<sup>1</sup>, V. I. Kurman<sup>1</sup>, A. V. Skachkov<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Gomel State Medical University<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital for Disabled Great Patriotic War Veterans

The article analyzes a case of central pontine myelinolysis in a young woman with acute pancreatitis and describes the principal causes, clinical features, diagnostic procedures, treatment, and the disease outcome.

Key words: central pontine myelinolysis, osmotic demyelination of brainstem, acute pancreatitis.

**Введение**

Центральный понтинный миелолиз (ЦПМ) — редко встречающееся состояние, возникающее в результате демиелинизации центральных отделов моста головного мозга (myelinolysis centralis pontis; миелин + греч. lysis — разложение, растворение; анат. pons, pontis — мост).

Впервые данное заболевание было описано в 1959 г. R. Adams и соавт. при алкоголизме и нарушении питания [1]. Затем такие же изменения были выявлены при других патологических состояниях, которые сопровождаются системными метаболическими нарушениями и изменениями водно-солевого обмена и приводят к разрушению миелина из-за его осмотического отека [2]. Причинами ЦПМ часто являются алкоголизм [1], хроническая печеночная недостаточность, в том числе после трансплантации печени [3], хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет [4]. Также возникновение миелолиза описано после удаления аденомы гипофиза, полидипсии, булимии, синдроме Шихана, вирусной инфекции, системной красной волчанке и других формах соматической патологии, которая сопровождается нарушением водно-электролитного обмена [5].

Rojiani и соавт. в 1994 г. установили, что гипонатриемия приводит к развитию внутриклеточного отека головного мозга [5]. При быстром введении солевых растворов набухание клетки переходит во внеклеточную форму оте-

ка. Возникает гибель олигодендроцитов с развитием интрамиелинового отека, разрыва и разрушения миелиновой оболочки, а ведущую роль играет не степень снижения натрия в сыворотке крови, а скорость ее коррекции. Миелолиз возникает при быстрой коррекции гипонатриемии, что приводит к осмотическому отеку в богато кровоснабжаемом белом веществе моста. Считается, что высокая частота ЦПМ после трансплантации печени связана не только с нарушением электролитного баланса, но и гипохолестеринемией [2].

Известно также, что причиной повреждения миелина могут быть отек, локальная продукция протеиназ, свободных радикалов и цитокинов. Все эти данные послужили основанием для предположения, что ЦПМ является мультифакторным заболеванием [6].

Разнообразие клинической картины ЦПМ обусловлено повреждением структур моста головного мозга и чаще всего включает спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром и психические нарушения. Также были описаны эпилептические припадки, синдром паркинсонизма, мозжечковая атаксия, возникновение дефектов полей зрения, мышечной дистонии, а в тяжелых случаях развитие синдрома запертого человека (op-lock). Интересен тот факт, что отсутствует зависимость между обширностью повреждения моста, тяжестью неврологических расстройств и состоянием пациента [7].

В донейровизуализационную эру диагноз ЦПМ выставлялся в основном на основании результатов аутопсии. В настоящее время диагностика миелолиза базируется на данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ), при которых выявляются гиподенсивные изменения в мосту и других участках мозга, не сопровождающиеся контрастным усилением или эффектом объемного воздействия. При этом указанные изменения могут не выявляться при рентгеновской компьютерной томографии, особенно на ранних стадиях. Поэтому наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики ЦПМ является МРТ: на T2-взвешенных изображениях в зонах поражения мозга регистрируется высокий равномерный сигнал, а при T1-взвешенных изображениях интенсивность сигнала в этих участках бывает снижена и не определяется перифокальный отек или признаки объемного воздействия. Описывают типичную овальную форму поражения моста на сагиттальных срезах, треугольную — на аксиальных и форму крыльев летучей мыши — на коронарных. Характерным является интактность покрывки моста и его вендролатеральных отделов. При экстрапонтинном миелолизе зона поражения распространяется на средний мозг, перивентрикулярное белое вещество, внутреннюю и наружную капсулы, подкорковые узлы, таламус, колленчатые тела, а также на белое вещество вблизи коры полушарий мозга и мозжечка [2, 8].

На аутопсии при ЦПМ выявляется гибель миелина в центральной части моста с распространением на все пути в его основании, за исключением латеральных отделов. Также описаны варианты экстрапонтинного миелолиза, при котором очаги демиелинизации определяются в ножках мозга, в зрительном бугре, мозолистом теле и других структурах головного мозга [7].

Специфического лечения ЦПМ не проводится, однако указывают на положительный эффект применения глюкокортикоидов в больших дозировках [2].

Таким образом, осмотическая демиелинизация ствола головного мозга сопровождается рядом соматических заболеваний, однако случаев возникновения центрального понтинного миелолиза при остром панкреатите в доступных нам литературных источниках не встречалось.

#### **Цель работы**

Проанализировать клинический случай центрального понтинного миелолиза у молодой пациентки на фоне острого панкреатита.

#### **Материалы и методы**

Пациентка Б., 1984 года рождения, 28.10.15 г. поступила во 2-е хирургическое отделение Гомельской больницы скорой медицинской помощи с жалобами на боли в животе, тошноту,

многократную рвоту, что продолжалось в течение недели и значительно усилилось в день госпитализации. В анамнезе отмечала редкие простудные заболевания, 8 месяцев назад родила здорового доношенного ребенка. Наследственный и аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, с ее слов алкоголем не злоупотребляет.

В приемном отделении была осмотрена дежурным хирургом и урологом, выставлен диагноз: «Острый панкреатит». При поступлении в общем анализе крови наблюдался лейкоцитоз:  $13,9 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови выявлено незначительное увеличение АСТ. При этом общий билирубин составил 13 мкмоль/л; АСТ — 50 ед/л; АЛТ — 22 ед/л; калий — 3,8 ммоль/л; натрий — 143 ммоль/л; хлор — 109 ммоль/л; глюкоза — 5,1 ммоль/л; общий белок — 52 г/л; мочевины — 5,4 ммоль/л.

В стационаре выполнена фиброгастродуоденоскопия (поверхностный гастрит), УЗИ органов брюшной полости (незначительная гепатомегалия, диффузные изменения печени), осмотрена урологом (нефропатия). Получала следующую терапию: инфузии глюкозы с калием хлоридом и магнием сульфатом и раствора Рингера; актовегин; солумедрол; цефтриаксон; ранитидин; витамины группы В; ипигрикс.

На фоне лечения в стационаре 06.11.15 г. состояние пациентки ухудшилось, появились жалобы на слабость в левых конечностях, затруднение глотания и речи. Назначена консультация психиатра и выставлен диагноз: «Астено-невротический синдром». В связи с ухудшением состояния 09.11.15 г. консультирована неврологом и диагностировано острое демиелинизирующее заболевание, первичный энцефаломиелит. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. В общем анализе крови электролитный состав был следующий: калий — 3,1 ммоль/л; натрий — 139 ммоль/л; хлор — 97 ммоль/л. В связи с прогрессирующим течением заболевания 10.11.15 г. выполнена КТ головного мозга, по результатам которой патологических изменений не выявлено.

Учитывая нарастание неврологического дефицита, в тот же день пациентка была переведена в Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ, в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении состояние тяжелое. В соматическом статусе — без особенностей. Неврологический статус: в сознании. Продуктивный контакт затруднен из-за речевых нарушений, команды выполняет, эмоционально лабильна. Зрение и слух не нарушены. Зрачки ОД = ОС. Реакция зрачков на свет сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Зон гипостезий на лице не выявлено, точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметрично. Вы-

раженная дизартрия, дисфония, дисфагия. Глоточный рефлекс угнетен. С двух сторон вызываются рефлексы орального автоматизма. Язык по средней линии, из полости рта высовывает с трудом. Мышечный тонус незначительно снижен в левых конечностях. Мышечная сила: верхние конечности (левая — 3 балла, правая — 4,5), нижние конечности (левая — 3 балла, правая — 4,5). Глубокие рефлексы с рук и ног оживлены Д > S. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Кистевой рефлекс Якобсона — Ласка определяется с двух сторон. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно. Менингеальных знаков нет.

Неврологом приемного отделения выставлен диагноз острого энцефалита под вопросом, начато дообследование.

В общем анализе крови от 10.11.15 г. выявлен палочкоядерный сдвиг (палочкоядерные лейкоциты — до 10 %, сегментоядерные лейкоциты — 80 %) и увеличение СОЭ до 20 мм/ч. Электролиты крови составили: калий — 3 ммоль/л, натрий — 135 ммоль/л.

Анализ ликвора от 10.11.15 г.: патологических изменений не выявлено, жидкость бесцветная, прозрачная до и после центрифугирования. В нативном препарате 10–12 неизменных эритроцитов, белок — 0,12 г/л, глюкоза — 4,5 ммоль/л, цитоз — 4 клетки, хлориды — 116 ммоль/л.

Учитывая отсутствие изменений ликвора и патологических очагов на КТ головного мозга, пациентке выполнена МРТ головного мозга (рисунок 1).

МРТ головного мозга от 11.11.15 г.: в области моста обнаружен округлый очаг до 16 мм с гиперинтенсивным МР-сигналом в T2 Flair и частично DW-EPI, гипоинтенсивным в T1 ВИ. Желудочковая система, базальные цистерны, субарахноидальные пространства не расширены. Дислокации срединных структур нет. Краниоспинальный переход, структуры sellarной области без особенностей. Околоносовые пазухи пневматизированы. Заключение: МРТ-картина осмотического демиелинизирующего синдрома. Миелинолиз моста.

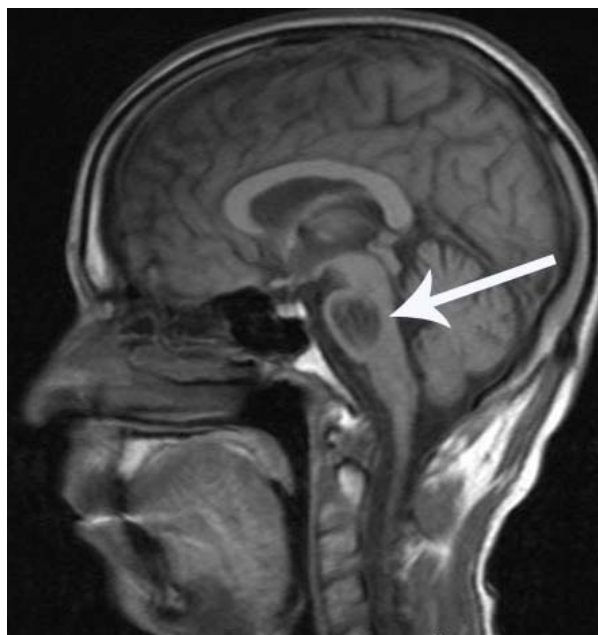


Рисунок 1 — Сакиттальный срез МРТ головного мозга

На основании совокупности обследований выставлен диагноз: «Центральный pontинный миелинолиз с выраженным бульбарным и псевдобульбарным синдромами, спастическим тетрапарезом».

Во время нахождения пациентки в стационаре в течение недели произошло нарастание неврологического дефицита: усилился тетрапарез до степени выраженного слева и умеренного справа, выросли явления бульбарного синдрома.

Пациентка консультирована инфекционистом, диагноз подтвержден консилиумом невро-

логов с привлечением специалистов из РНПЦ неврологии и нейрохирургии (14.11.15 г.).

С целью контроля лечения 16.11.15 выполнена повторная МРТ головного мозга, зарегистрировавшая слабopоложительную динамику.

В анализе крови на антитела к нейротропным вирусам выявлен иммуноглобулин G к ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр. К вирусам простого герпеса и клещевого энцефалита, энтеровирусам, капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейн-Барр, цитомегало-

вирусу, токсоплазмозу, Лайм-Боррелиозу антитела не определялись.

Повторно выполнено УЗИ органов брюшной полости (выраженные диффузные изменения печени, не исключается наличие гепатита, почки — без патологии). Кровь на антитела к вирусам гепатита отрицательная. УЗИ сердца: ложная хорда левого желудочка.

Пациентка получала глюкокортикоидную, нейропротекторную, антибактериальную, низкообъемную инфузионную терапию, раннюю реабилитацию с привлечением инструктора ЛФК, логопеда.

Состояние пациентки постепенно улучшалось. В течение трех недель уменьшалась выраженность бульбарного синдрома, стала появляться речь, улучшилось глотание, увеличилась мышечная сила — до легкого правостороннего и умеренного левостороннего гемипареза.

Учитывая молодой возраст пациентки, наличие положительной динамики в неврологическом статусе и высокого реабилитационного потенциала, после лечения в неврологическом отделении 03.12.15 г. она была переведена в отделение ранней постинсультной реабилитации, где находилась до 18.12.15 г.

За время пребывания в реабилитационном отделении пациентка стала разговаривать, свободно глотать твердую и жидкую пищу. Также восстановились двигательные функции: женщина самостоятельно ходит и полностью себя обслуживает.

#### **Результаты и обсуждение**

В результате анализа клинического случая установлена вероятная последовательность развития патологического процесса у данной пациентки. На фоне имевшегося острого панкреатита, проявлявшегося рвотой, возникли нарушения водно-электролитного баланса, которые, однако, не были зарегистрированы во время пребывания пациентки в хирургическом отделении. Восполнение гипонатриемии, вероятно, произошло с чрезмерной для данной пациентки ско-

ростью, это привело к возникновению острого осмотического отека ствола и развитию миелинолиза понтинной локализации, что проявилось появлением неврологической симптоматики через неделю пребывания в хирургическом стационаре. Вполне вероятно, что в данном случае при развитии заболевания кроме нарушений водно-электролитного баланса свою роль сыграли механизмы воспаления и свободнорадикального окисления липидов и белков.

#### **Выводы**

Таким образом, описан случай центрального понтинного миелинолиза у молодой женщины на фоне острого панкреатита. Данная причина острого осмотического отека мозга является редкой, в особенности у пациентов молодого возраста, не имеющих алкогольного анамнеза. Описание представляет клинический интерес с точки зрения необходимости контроля неврологического статуса у пациентов с острым панкреатитом, а также в плане дифференциальной диагностики острых энцефалитов и центрального понтинного миелинолиза.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Adams, R. D. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients / R. D. Adams, M. Victor, E. L. Mancall // *AMA Arch. Neurol. Psychiatry*. — 1959. — Vol. 81. — P. 154–172.
2. Ерохина, Л. Г. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз / Л. Г. Ерохина, Н. Н. Лескова, Л. В. Губский // *Журн. невролог. и психиатр.* — 2000. — № 2. — С. 55–58.
3. Центральный понтинный миелинолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики) / А. М. Дзядзько [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 89–95.
4. Central pontine lesions observed with MRI in four diabetic patients / A. Ichikawa [et al.] // *Intern. Med.* — 2008. — Vol. 47, № 15. — P. 1425–1430.
5. Синдром центрального понтинного миелинолиза / А. Ю. Макаров [и др.] // *Неврол. журн.* — 2010. — № 5. — С. 89–95.
6. Дамулин, И. В. Центральный понтинный и экстрапонтинный миелинолиз / И. В. Дамулин // *Журн. невролог. и психиатр.* — 2007. — Приложение, вып. 1: Алкоголизм. — С. 50–55.
7. Центральный понтинный миеліноліз: діагностика, особливості перебігу / Л. А. Шульга [и др.] // *Международ. неврол. журн.* — 2013. — № 2 (56). — С. 61–65.
8. Pearce, J. M. S. Central Pontine Myelinolysis / J.M.S. Pearce // *Eur. Neurol.* — 2009. — Vol. 61. — P. 59–62.

Поступила 22.02.2016

УДК 616.24-003.829.1

### **ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГЕМОСИДЕРОЗ ЛЕГКИХ (СИНДРОМ ЦЕЛЕНА — ГЕЛЛЕРСТЕДТА)**

**И. Ф. Шалыга<sup>1</sup>, А. В. Мишин<sup>2</sup>, Т. В. Козловская<sup>1</sup>,  
Л. А. Мартемьянова<sup>1</sup>, С. Ю. Турченко<sup>1</sup>, Н. Н. Шibaева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро

Представлен случай редкой патологии — идиопатического гемосидероза легких у пациентки пожилого возраста. Описаны морфологические изменения в органах и их взаимосвязь с данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Показана на конкретном примере сложность прижизненной верификации диагноза и трудность диагностики данного заболевания.

**Ключевые слова:** идиопатический гемосидероз легких, синдром Целена — Геллерстедта.

**IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS  
(GELEN — GELLERSTEDT SYNDROME)**

*I. F. Shalyga<sup>1</sup>, A. V. Mishin<sup>2</sup>, T. V. Kozlovskaya<sup>1</sup>,  
L. A. Martemyanova<sup>1</sup>, S. Y. Turchenko<sup>1</sup>, N. N. Shibayeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau

The work presents a case of rare pathology — idiopathic pulmonary hemosiderosis — in an old female patient. It describes the morphological changes in the organs and their correlation with the data of clinical and laboratory and tool methods of examination and shows the difficulties in the lifetime verification of the diagnosis and the diagnosis of this disease

Key words: idiopathic pulmonary hemosiderosis, Celen — Gellerstedt syndrome.

**Введение**

Идиопатический гемосидероз легких (буря индурация легких, синдром Целена — Геллерстедта, «железное легкое») — редко встречающееся заболевание, которое характеризуется кровоизлияниями в легкие, анемией и волнообразным рецидивирующим течением. Изучение эпидемиологии идиопатического легочного гемосидероза затруднено крайней редкостью этого заболевания. Частота его составляет от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 2]. Чаще болеют дети, однако описаны случаи данного заболевания у лиц зрелого и пожилого возраста [3]. Существует несколько предположений относительно этиологии и патогенеза данного заболевания. Предполагается врожденная неполноценность эластических волокон мелких и средних сосудов легких, а также наличие аномальных анастомозов между легочными артериями и венами, что ведет к их расширению, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, стазу крови и проникновению эритроцитов через стенку сосуда [4]. Иногда встречаются сообщения о семейных случаях данного заболевания, что также указывает на его генетическую природу. Большинство исследователей считают гемосидероз легких иммуноаллергическим заболеванием. В ответ на сенсibiliзирующий агент образуются аутоантитела, развивается реакция антиген-антител, шоковым органом для которой являются легкие, что приводит к расширению капилляров, стазу и диапедезу эритроцитов в легочную ткань с отложением в ней гемосидерина [2, 5]. В пользу иммунопатологического характера заболевания свидетельствует наличие такой формы, как синдром Гейнера — идиопатический гемосидероз легких с повышенной чувствительностью к козовьему молоку [1, 5, 7], а также ответ на терапию глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами [3]. Клиническая картина идиопатического гемосидероза легких при обострении характеризуется кашлем, кровохарканьем,

повышением температуры тела, появлением одышки, цианозом, при этом повышается утомляемость и усиливается бледность кожных покровов, в легких выслушиваются влажные хрипы [1–3]. Кашель может сопровождаться отделением кровавой мокроты, иногда может присоединяться рвота; в рвотных массах при этом содержится большое количество крови. Острые приступы, которые обычно продолжаются в течение 2–3 дней, также сопровождаются тахикардией, учащением дыхания, лейкоцитозом. Заболевание может быть принято за бактериальную пневмонию, и только длительное наблюдение за больным позволяет правильно поставить диагноз. Однако у некоторых пациентов ранние проявления заболевания связаны с хронической железодефицитной анемией, часто не поддающейся воздействию лекарственных средств, и специфической легочной симптоматикой, развивающейся значительно позднее. В большинстве случаев клинические проявления связаны с присутствием крови в альвеолах и хронической кровопотерей. Гематологические нарушения проявляются железодефицитной анемией с гемолитическим компонентом, что обусловлено гемолизом эритроцитов, вышедших из поврежденных капилляров [5]. Анемия, как правило, микроцитарная и гипохромная; уровень железа в сыворотке низкий, может повышаться уровень билирубина и уробилиногена и увеличиваться число ретикулоцитов. В каловых массах обычно определяется скрытая кровь, по-видимому, заглатываемая. Диагностически значимым является обнаружение в мокроте или трахеальном аспирате, а также в ряде случаев в промывных водах желудка сидерофагов [1, 7]. Исследование функции внешнего дыхания обнаруживает преимущественно рестриктивные нарушения вентиляции. Рентгенологическая картина переменна: от понижения прозрачности легочных полей, появления минимальных инфильтратов, напоминающих таковые при пневмонии, до возникновения крупных инфильтратоподобных

теней с вторичными ателектазами, эмфиземой и прикорневым лимфаденитом. Также характерными особенностями рентгенологической картины являются внезапное возникновение и сравнительно быстрая обратная динамика. Частые обострения заболевания приводят к развитию интерстициального пневмосклероза [2]. На основании этих данных может быть заподозрен туберкулез или отек легкого. Иногда с целью диагностики требуется открытая биопсия легкого. На гистологическом препарате выявляют геморрагию в полость альвеол, большое число гемосидерин-содержащих макрофагов, гиперплазию альвеолярного эпителия, интерстициальный фиброз и склерозирование стенок мелких сосудов. Могут встречаться симптомы поражения почек: гематурия, цилиндрурия, альбуминурия и умеренная гипертензия.

Дифференцировать идиопатический гемосидероз легких следует от синдрома Гудпасчера, диссеминированного туберкулеза, гемохроматоза, канцероматоза легких, пневмококиозов (профессионального сидероза, силикоза), гемосидероза, возникающего вследствие застоя крови в легких при сердечной недостаточности.

Таким образом, учитывая недостаточную изученность этиологии и патогенеза идиопатического гемосидероза легких, его места в структуре общей заболеваемости, специфики при различных степенях тяжести и остроты процесса, данное заболевание может оказаться значительно более существенным по своим социальным последствиям, чем это принято считать. Так как течение идиопатического гемосидероза легких носит хронический характер с периодами обострения различной выраженности, полной и неполной ремиссии, очевидно, что многообразие проявлений данной патологии способствует появлению врачебных ошибок.

В связи с редкостью патологии каждый случай идиопатического гемосидероза легких представляет большой теоретический и практический интерес. Приводим собственное наблюдение случая идиопатического гемосидероза легких, который был диагностирован после смерти пациентки.

#### **Материал и методы**

**Данные аутопсии.** Для гистологического исследования материал фиксировался в 10 % растворе формалина с последующей заливкой в формалин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином.

#### **Результаты исследования**

Пациентка Н., 60 лет, была доставлена машиной скорой помощи в УЗ «ГТКБ № 3» в состоянии средней степени тяжести с жалобами на общую слабость, головокружение, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,5 °С, боли в пояснично-крестцовом отделе позво-

ночника, кровохарканье. На основании жалоб, объективных данных (аускультативно: единичные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон в нижних отделах легких), лабораторных (ОАК от 29.07.2015 г.:  $E_r$  —  $2,35 \times 10^{12}/л$ ,  $L_e$  —  $10,4 \times 10^9/л$ ,  $H_b$  — 73 г/л,  $T_r$  —  $312 \times 10^9/л$ . Коагулограмма: ПТИ — 0,66, АЧТВ — 25,4", фибриноген плазмы — 5,1 г/л) и инструментальных данных (Rg грудной клетки. Заключение: двусторонняя нижнедолевая пневмония) пациентке был выставлен диагноз: «Внегоспитальная двусторонняя нижнедолевая пневмония, неуточненной этиологии, средней степени тяжести. Анемия неуточненной этиологии средней степени тяжести». За время пребывания пациентки в стационаре были выполнены следующие лабораторно-инструментальные исследования: ОАК 30.07.2015 г.:  $E_r$  —  $1,69 \times 10^{12}/л$ ,  $H_b$  — 53 г/л, СОЭ — 63,5 мм/ч. ОАМ от 01.08.2015 г.: уд. вес — 1014, белок — 0,08 г/л, эритроциты в большом количестве. Коагулограмма 01.08.2015 г.: АПК — 0,65 %; АЧТВ — 29,1", МНО — 1,82; фибриноген А — 6,3 г/л, фибриноген В ++. Биохимический анализ крови: общий белок — 58,3 г/л, альбумин — 33 г/л, мочевины — 7 ммоль/л, билирубин — 18,9 мкмоль/л, натрий — 146 ммоль/л, калий — 4,0 ммоль/л, хлориды — 106 ммоль/л. ФГДС 30.07.2015 г. Заключение: повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ не наблюдается. При осмотре голосовой щели при кашле из ротовой полости в трахею выделяется пенная мокрота с примесью алой крови. Легочное кровотечение? Хронический атрофический гастрит.

Rg грудной клетки от 31.08.2015 г.: с двух сторон по всем легочным полям, больше справа определяются очаговые затемнения сливного характера. Общее усиление легочного рисунка над всеми отделами. Корни не структурны. Контуры диафрагмы ровные. Сердце расширено за счет левых отделов. Заключение: респираторный дистресс-синдром? Двусторонняя пневмония с отрицательной динамикой.

КТ органов грудной клетки от 31.08.2015 г.: сливного характера дольковая и интерстициальная инфильтрация в обоих легких с субтотальным распространением (больше справа). Просветы бронхов свободны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Расширена камера левого желудочка сердца. Заключение: больше данных за интерстициальное заболевание легких.

Консультация торакального хирурга 30.07.2015 г. Заключение: состоявшееся легочное кровотечение?

За время нахождения в стационаре отмечалась стойкая отрицательная динамика, нарастали симптомы дыхательной и сердечной недостаточности. Несмотря на проводимое лечение, пациентка умерла.

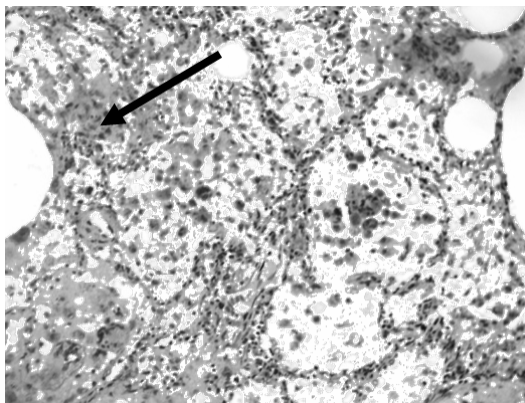


*Данные патологоанатомического исследования*

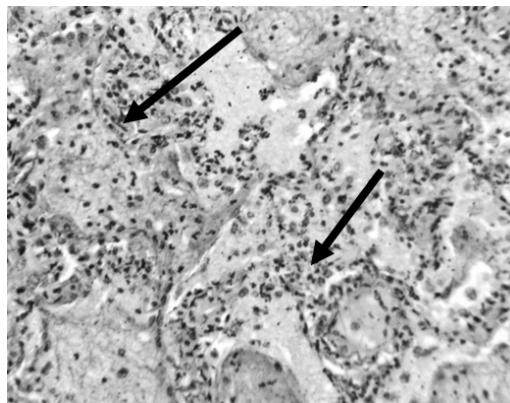
Труп женщины пожилого возраста, нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, бледные. Грудная клетка цилиндрической формы, симметричная. Живот не увеличен. Толщина подкожно-жирового слоя у пупка 3 см. Наружные половые органы сформированы правильно. Оволосение по женскому типу. Опорно-двигательный аппарат внешне не изменен. Молочные железы эластичной консистенции. Трупное окоченение выражено во всех группах мышц. Разлитые трупные пятна синего цвета, располагаются в отлогих местах туловища, при надавливании исчезают. Листки плевры и брюшины гладкие, блестящие. В полостях патологического содержимого нет. Органы в полостях расположены правильно. Мягкие ткани головы и кости черепа без видимых повреждений. Твердая мозговая оболочка перламутровая, блестящая. В синусах содержится жидкая кровь. Мягкая мозговая оболочка — прозрачная, блестящая, плотно облегает извилины. Мозг массой 1260 г. Полушария симметричны. Борозды сглажены, извилины уплощены. Поверхность среза влажная. Серое и белое вещество определяется четко. В просветах желудочков прозрачный ликвор. Сосуды основания мозга с атеросклеротическими бляшками, закрывающими просвет на 1/3. Сосудистые сплетения серо-красного цвета. Ствол и мозжечок визуально не изменены. Надгортанник серого цвета, эластичный. Вход в гортань свободен. Слизистая гортани серого цвета. Голосовые складки серого цвета, эластичные. Слизистая оболочка трахеи и бронхов серо-розового цвета, в просвете темно-красная пенистая жидкость. Масса правого легкого 1120 г, левого — 1050 г. Легкие плотно-эластичной консистенции, на разрезе темно-красного цвета с участками серо-красного, мелкозернистого вида, с поверхности среза стекает умеренное количество геморрагической жидкости. Кусочки легких, взятых на исследование, в растворе формалина тонут. Бронхи свободны. В просвете сосудов жидкая кровь. Сердце массой 370 г, размером 12×9×6 см, дряблое. Правый желудочек расширен. Камеры содержат умеренное количество красных сгустков крови. Створки клапанов сердца тонкие, эластичные. Сухожильные нити не укорочены, тонкие. Сосочковые мышцы утолщены. В просветах коронарных сосудов кальцинированные атеросклеротические бляшки, закрывающие просвет на 1/3. Миокард коричневого цвета с белесоватыми прослойками, однородный. Толщина стенки левого желудочка — 1,5 см, правого желудочка — 0,5 см. Ветви легочной артерии содержат гладкие сгустки крови. Интима аорты желтого цвета с единичными каль-

цинированными атеросклеротическими бляшками преимущественно в брюшном отделе. Расхождение краев аорты при разрезе — 3,5 см. Язык красного цвета, чистый. Слизистая пищевода серого цвета, продольной складчатости. Вены пищевода не контурируются. Слизистая желудка серо-розового цвета, складчатость сглажена. Петли тонкого и толстого кишечника гладкие, блестящие. Слизистая тонкого и толстого кишечника серо-розового цвета, содержимое соответствует отделам. Поджелудочная железа в виде эластичного серо-розового тяжа, дольчатость сохранна. Печень массой 1600 г, плотно-эластичной консистенции, край закруглен, поверхность гладкая. Фиброзная капсула тонкая. На разрезе паренхима красно-коричневого цвета. Внутривенные и внепеченочные желчные протоки проходимы. Желчный пузырь грушевидной формы, в просвете темно-зеленая вязкая желчь. Почки равновеликие, общей массой 320 г. Фиброзные капсулы снимаются легко, обнажая гладкие поверхности. На разрезе кора серо-розового цвета, пирамиды — серого, граница между слоями определяется нечетко. Слизистая оболочка лоханок и мочевого пузыря серого цвета. Матка в теле имеет узел 1 см в диаметре серого цвета. Придатки визуально не изменены. Гипофиз в виде горошины, диаметром 0,7 см, на разрезе серого цвета. В левом надпочечнике имеется образование 0,7 см в диаметре, желто-оранжевого цвета, эластичной консистенции, правый надпочечник без изменений. Щитовидная железа желтого цвета, мясистого вида. Селезенка массой 320 г, эластичной консистенции. Капсула тонкая. На разрезе паренхима темно-вишневого цвета, соскоб на ноже не оставляет. Лимфатические узлы определяются паратрахеально в виде конгломератов серо-черного цвета, размером 2×2×1 см. Костный мозг не исследовался.

При гистологическом исследовании ткани легкого было выявлено утолщение межальвеолярных перегородок за счет разной степени интерстициального фиброза с лимфоидноклеточной инфильтрацией. Просвет легочных капилляров неравномерен. Мелкие артерии и артериолы расширены; просвет вен сужен, выявлены гипертрофические изменения мышечной оболочки. В просветах альвеол, межальвеолярных перегородках и лимфатических сосудах скопление макрофагов, содержащих гемосидерин. В просветах расширенных альвеол скопление гомогенного эозинофильного вещества; гиалиновые мембраны. В плеврокортикальной зоне определяются фокальные кровоизлияния разной степени давности. В просвете сегментарных бронхов десквамированный респирационный эпителий, очаговая пролиферация бронхиального эпителия (рисунки 1 и 2).



**Рисунок 1 — Кровоизлияние в легочную ткань (указано стрелкой). Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: х40**



**Рисунок 2 — Гемосидероз легких (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: х40**

Ткань головной мозга с умеренно выраженным периваскулярным и перицеллюлярным отеком, полнокровием сосудов коркового слоя. В ткани сердца была обнаружена гипертрофия и липофусциноз кардиомиоцитов, отек стромы, фрагментация и контрактурная дегенерация кардиомиоцитов, слабовыраженный межмышечный и периваскулярный склероз. В селезенке — гиалиноз и эластофиброз стенок артериол и трабекул, полнокровие красной пульпы с фокусами гемосидероза. В печени белковая дистрофия гепатоцитов централобулярных отделов. В почках были обнаружены морфологические признаки нефротического некроза: некроз эпителия извитых канальцев, отек стромы, эластофиброз и гиалиноз стенок артерий, венозное полнокровие. Очаговый подкапсульный склероз со слабой лимфоидной инфильтрацией. В поджелудочной железе — субтотальный аутолиз, липоматоз, перидуктальный склероз. В трахее — десквамация эпителия, лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя. Тонкая и толстая кишка с морфологическими признаками субтотального аутолиза слизистой. В матке — интрамуральная клеточная лейомиома.

#### **Заключение**

На основании вышеизложенных данных аутопсии с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов органов и тканей больного был выставлен следующий патологоанатомический диагноз: «Основной: идиопатический легочной гемосидероз. Осложнения: хроническое легочное сердце: эксцентрическая гипертрофия и миогенная дилатация правого желудочка (масса сердца 370 г, толщина стенки правого желудочка 5 мм, ЖИ — 0,81). Легочное кровотечение от 30.07.15 г. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени (эр. —  $2,5 \times 10^{12}/л$ , Нв — 80 г/л). Легочно-сердечная недостаточность. Некротический нефроз. Сопутствующие заболевания: ИБС: диффузный атеро-

склеротический кардиосклероз, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий 2-й степени, 4-й стадии. Артериальная гипертензия в стадии распространенных изменений артерий. Узловая клеточная лейомиома матки». Совокупное влияние осложнений привело к смерти больной.

Таким образом, необходимо отметить, что идиопатический гемосидероз имеет многообразие клинических проявлений и его дифференциальная прижизненная диагностика довольно трудна. Но в процессе тщательного патологоанатомического исследования прицельному гистологическому исследованию подвергаются органы-мишени: легкие, почки, лимфоидная ткань, что позволяет достоверно установить диагноз: «Идиопатический гемосидероз». В этой связи необходимость проведения гистологического исследования биопсии легких приобретает особую актуальность. В связи с тем, что это заболевание имеет различные клинические «маски», а порой и их сочетания, оно может не распознаваться в течение длительного времени, что требует пристального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Артамонов, Р. Г. Идиопатический гемосидероз легких / Р. Г. Артамонов // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2002. — № 6. — С. 189–193.
2. Идиопатический гемосидероз легких у детей / А. Е. Богорад [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 4. — С. 29–35.
3. Cohen, S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis / S. Cohen // Am. J. Med. Sci. — 1999. — Vol. 317. — P. 67–74.
4. Anemia as the sole presenting symptom of idiopathic pulmonary hemosiderosis: report of two cases / K. Chen [et al.] // Chang Gung Med J. — 2004. — Vol. 27. — P. 824–829.
5. Diagnostics and therapy of idiopathic pulmonary hemosiderosis / H. Willms [et al.] // Med Klin (Munich). — 2007. — № 102 (6). — P. 445–450.
6. Clinical case of the month. Idiopathic pulmonary hemosiderosis presenting as a rare cause of iron deficiency anemia in a toddler — a diagnostic challenge / S. Sankararaman [et al.] // J. La State Med Soc. — 2012. — № 164 (5). — P. 293–296.
7. Idiopathic pulmonary haemosiderosis/ G. Vishal [et al.] // Natl J Med Res. — 2013. — № 3. — P. 292–293.

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 618.4-0.36:615.256.52

### ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГЕСТАГЕННЫХ СРЕДСТВ С ЦЕЛЮ РОДОПОДГОТОВКИ

Ю. А. Лызикова<sup>1</sup>, С. Е. Мальцева<sup>2</sup>, В. Г. Семак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница

**Цель:** в публикации приведено описание опыта использования антигестагенных средств с целью родоподготовки.

**Материалы и методы.** Представлены результаты применения антигестагенных средств с целью родоподготовки у 4 пациенток, описаны динамика структурных изменений шейки матки, течение родов и после родового периода.

**Результаты.** Регулярная родовая деятельность развилась у 2 (50,0 ± 28,8 %) пациенток, роды произошли через естественные родовые пути. У 2 (50,0 ± 28,8 %) женщин при достаточном эффекте от подготовки через сутки выполнена амниотомия с целью родовозбуждения, при этом во всех случаях проведено кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности.

**Заключение.** Показана достаточная эффективность антигестагенных средств с целью родоподготовки, однако отмечена необходимость комплексного подхода к дальнейшему ведению программированных родов.

**Ключевые слова:** родоподготовка, антигестагенные препараты, индуцированные роды.

### THE EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF ANTIGESTAGENS FOR THE PREPARATION FOR DELIVERY

Yu. A. Lyzikova<sup>1</sup>, S. E. Maltseva<sup>2</sup>, V. G. Semak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital

**Objective:** the article describes the experience of the application of antigestagens for the preparation for delivery.

**Material and methods.** The work presents the results of the application of antigestagens to prepare 4 patients for delivery, describes the structural changes in the cervix, the course of the delivery and the postpartum period.

**Results.** 2 (50.0±28.8 %) patients developed regular labor and had natural delivery. 2 (50.0 ±28.8 %) women were performed amniotomy for labor induction a day after the adequate effect of the preparation had been achieved, in all the other cases cesarean section was made due to the weakness of labor.

**Conclusion.** Thus, the work shows the efficiency of antigestagens for the preparation for delivery, but notes that an integrated approach is needed for the further management of the programmed delivery.

**Key words:** preparation for delivery, antigestagens, induced labor.

#### Введение

В современной акушерской практике часто возникает необходимость в проведении программированных родов, но биологическая готовность организма для этого не всегда достаточная. В таких ситуациях целесообразно применять препараты для подготовки организма к родам, которые способствуют быстрому созреванию шейки матки и тем самым улучшают исход родов для матери и ребенка.

Достижение эффекта «зрелой» шейки матки позволяет рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и значительное снижение акушерского травматизма. Современные методы подготовки к родам должны способствовать повышению частоты вагинальных ро-

дов здоровым ребенком в течение кратчайшего времени и сопровождаться минимальными неудобствами и дискомфортом для матери.

В настоящее время в Республике Беларусь не проводится закупка препаратов простагландинов, что сужает спектр используемых для родоподготовки препаратов до механических средств. Механический метод родоподготовки имеет ряд противопоказаний и побочных эффектов, значительно снижают возможность их применения особенно у первородящих [1].

Применение мифепристона в акушерской практике известно с 1990-х годов. В работах Y. Lefe Brave et al. (1990), R. Frydman et al. (1992), C. Leladdier et al. (1994) опубликованы данные об использовании синтетических сте-

роидных препаратов для подготовки шейки матки к родам.

Антигестагенные препараты являются антагонистами прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора, что приводит к повышению сократительной активности миометрия. Препарат также влияет на активность других рецепторных систем: восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, сниженную под действием прогестерона, в доношенном сроке беременности активизирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду ее сокращений, что приводит к релаксации шейки матки (увеличивается уровень цАМФ и снижается уровень цГМФ) [2].

Синтетические антигестагенные средства включены в стандарт оказания акушерско-гинекологической помощи при нарушениях родовой деятельности и в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» в Российской Федерации. В Республике Беларусь данный препарат зарегистрирован как средство для проведения медикаментозного аборта [3]. Опыт применения синтетических антигестагенных средств для родоподготовки в Республике Беларусь отсутствует.

#### **Цель исследования**

Описать клинические случаи родоподготовки с использованием синтетических стероидных антигестагенных средств.

#### **Материалы и методы**

Под нашим наблюдением в отделении патологии беременности учреждения «Гомельская областная клиническая больница» в октябре 2015 г. находились 4 пациентки, которым проводилась родоподготовка с использованием антигестагенных средств.

**Пациентка С., 23 года.** Беременность первая, на диспансерный учет по беременности взята в 11 недель. Беременность осложнилась анемией беременных в сроках 22, 28, 30 недель.

Поступила в отделение патологии беременности 16.10.15 г. в сроке 39 недель 2 дня (275 дней). Диагноз при поступлении: «Беременность I, 39,2 недели (276 дней). Резус-отрицательная кровь». При поступлении матка в нормальном тоне, положение плода продольное, предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 150 ударов в минуту.

*Status per vaginam:* влагалище нерожавшей, шейка матки кзади, длиной 2,0 см, плотная, цервикальный канал закрыт. Головка плода прижата ко входу в малый таз.

Ультразвуковое исследование выполнено при поступлении: в полости матки определяется один плод, расположен продольно, в головном предлежании, БПР — 91 мм, ОГ — 323 мм, ОЖ —

337, ДБ — 76 мм, количество околоплодных вод нормальное. Степень зрелости плаценты — II–III. Предполагаемая масса плода — 3400 г.

В общем анализе мочи от 17.10.15 г. — белка нет, лейкоциты — 1–2 в поле зрения, бактерии — небольшое количество. Бактериологическое исследование мочи от 21.10.15 г.: рост аэробной микрофлоры не получен. Анализ мочи по Нечипоренко от 21.10.15 г.: в пределах нормы.

Результаты других клинико-лабораторных исследований были в пределах физиологических норм.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости: в проекции правого надпочечника лоцируется солидное образование с четким ровным контуром, размерами 13 × 11 мм. Заключение: «Объемное образование правого надпочечника (аденома?)». Осмотрена эндокринологом. Диагноз: «Беременность 40 недель. Опухоль правого надпочечника». Рекомендовано: КТ надпочечников. 22.10.15 г. консультирована онкологом. Диагноз: «Образование правого надпочечника?» Рекомендовано обследование в послеродовом периоде.

22.10.15 г. пациентка осмотрена консилиумом врачей. *Status per vaginam:* влагалище нерожавшей, шейка матки кзади, длиной 2,0 см, плотная, цервикальный канал проходим до внутреннего зева. Головка плода прижата ко входу в малый таз. Диагноз: «Беременность 40,1 недели (281 день). Бессимптомная бактериурия. Образование правого надпочечника». Учитывая срок беременности, возможность родоразрешения через естественные родовые пути по заключению онколога, незрелую шейку матки, отсутствие препаратов простагландинов, решено провести родоподготовку с использованием синтетического антигестагенного средства по схеме 200 мг 2 раза через 24 часа. С пациенткой проведена беседа, подписано информированное согласие. 22.10.15 г. в 11.45 осуществлен прием 200 мг миропристона. 22.10.15 г. осмотрена дежурным врачом, жалоб нет. 23.10.2015 г. в 9.00 излились околоплодные воды. Состояние удовлетворительное, пульс — 84 в минуту, АД — 100/90 на обеих руках. Положение плода продольное, предлежание головное, сердцебиение плода — 140 ударов в минуту. Подтекают светлые околоплодные воды.

*Status per vaginam:* влагалище нерожавшей, шейка матки центрирована, длиной 1,5 см, плотная, цервикальный канал проходим для 1 пальца с трудом. Головка плода прижата ко входу в таз.

Учитывая преждевременное излитие околоплодных вод, пациентка переведена в родильное отделение. В 14.20, учитывая нарастающие безводного промежутка, отсутствие родо-

вой деятельности, начата родоактивация окситоцином. 23.10.15 г. в 18.30 осмотрена консилиумом врачей. Жалобы на схваткообразные боли внизу живота, пульс — 84 в минуту, АД — 120/80 на обеих руках. Положение плода продольное, головка прижата ко входу в малый таз, сердцебиение плода — 150 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки центрирована, сглажена, края средней толщины, малоподатливые. Раскрытие акушерского зева — 2,0 см, головка плода прижата ко входу в малый таз.

Продолжается инфузия окситоцина со скоростью 4 мл/ч. 23.10.15 г. в 20.30 отмечается ослабление схваток: схватки через 6 минут по 20 секунд.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки сглажена, центрирована, раскрытие акушерского зева 2,0 см. Головка плода прижата ко входу в малый таз.

Учитывая отсутствие эффекта от родоиндукции (стимуляция окситоцином в течение 6 часов), решено родоразрешить пациентку путем операции кесарево сечение. 23.10.15 г. произведено кесарево сечение. 23.10.15 г. в 21.07. извлечен ребенок мужского пола с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Послеоперационный период протекал без особенностей. Выписана на 7-е сутки. От компьютерной томографии пациентка отказалась.

**Пациентка Д.**, 24 года. Беременность первая. Гинекологический анамнез не отягощен, из соматических заболеваний — хронический пиелонефрит, МАРС, синусовая тахикардия, простудные заболевания. Поступила в отделение патологии беременности 29.10.15 г. При поступлении жалоб нет, матка в нормальном тоне, положение плода продольное, предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 150 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки кзади, длиной 2,0 см, плотная, цервикальный канал проходим до внутреннего зева. Головка плода прижата ко входу в малый таз.

Диагноз при поступлении: «Беременность первая, 39,6 недели (279 дней). МАРС: ПМК 1-й степени с регургитацией 1-й степени, недостаточность ТК 1-й степени. Синусовая тахикардия, Н0. Хронический пиелонефрит, ремиссия». Ультразвуковое исследование от 29.10.15 г.: в полости матки один плод в головном предлежании, БПР — 92 мм, ОГ — 332 мм, 338 мм, ДБ — 72 мм, ИАЖ — 151, количество околоплодных вод нормальное. Предполагаемая масса плода — 3100 г.

Учитывая доношенную беременность, незрелую шейку матки, отсутствие препаратов простагландинов, решено провести родоподго-

товку с использованием антигестагенного средства по схеме 200 мг 2 раза через 24 часа. С пациенткой проведена беседа, взято информированное согласие. 30.10.15 г. осуществлен прием 200 мг миропростона. 31.10.15 г. состояние удовлетворительное, жалоб нет. Пульс — 80 в минуту, АД — 110/60 на обеих руках. Матка в нормотонусе, положение плода продольное, предлежание головное, сердцебиение плода ясное, ритмичное, 150 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки центрирована до 1,0 см, мягкая, цервикальный канал раскрыт на 2 см, головка плода прижата ко входу в малый таз.

Осуществлен прием 200 мг миропростона. С 30.10.15 по 01.11.15 г. пациентка находилась под наблюдением дежурного персонала. 02.11.15 г., учитывая зрелую шейку матки, доношенную беременность, пациентка переводится в родильное отделение для планового родовозбуждения. 02.11.15 в 08.30 произведена амниотомия, передние околоплодные воды светлые. 02.11.15 г. в 12.30 с целью дальнейшей родоиндукции начато введение простина Е2 внутривенно, капельно. 02.11.15 г. в 18.50 схватки через 5 минут, по 25 секунд. Пульс — 72 в минуту. АД — 110/70 на обеих руках. Положение плода продольное, головка прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: шейка матки сглажена, края маточного зева неподатливые, раскрытие 3 см. Головка плода прижата ко входу в малый таз.

Учитывая слабость родовой деятельности, принято решение роды закончить путем операции кесарево сечение. 02.11.15 г. произведена операция кесарево сечение, в 19.01 извлечен ребенок женского пола, массой 3080 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. При осмотре плаценты выявлено оболочечное прикрепление пуповины. Послеоперационный период протекал без особенностей.

**Пациентка Н.**, 30 лет. Беременность первая. На диспансерном наблюдении по беременности находилась с 9 недель беременности. Течение беременности осложнилось пиелонефритом в сроке 31, 5 недели, 38 недель. Поступила в отделение патологии беременности 23.10.15 г. При поступлении жалоб не предъявляет, матка в нормотонусе, положение плода продольное, головное предлежание, сердцебиение плода ясное, ритмичное, 146 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки отклонена кзади, длиной 2,5 см, цервикальный канал проходим до внутреннего зева.

При ультразвуковом исследовании: в полости матки определяются один плод в головном предлежании, БПР — 94 мм, ОГ — 349 мм, ОЖ — 356 мм, ДБ — 80 мм, ИАЖ — 150, пла-

цента по задней стенке матки, предполагаемая масса плода — 3900 г. Диагноз при поступлении: «Беременность 39,4 недели (277 дней). Пиелонефрит беременных. Первородящая в 30 лет. Крупный плод».

Результаты клинико-лабораторных исследований были в пределах физиологических норм.

26.10.15 г., учитывая доношенную беременность, незрелую шейку матки, отсутствие препаратов простагландинов, решено провести родоподготовку с использованием синтетических стероидных антигестагенных средств по схеме 200 мг 2 раза через 24 часа. 26.10.15 г. в 11.00 осуществлен прием 200 мг миропристона. 27.10.15 г. в 6.00 пациентка предъявляет жалобы на схваткообразные боли внизу живота, излитие околоплодных вод в 4.00. Общее состояние удовлетворительное, схватки через 5 минут, по 20 секунд. Предлежание плода головное, головка плода прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки сглажена, раскрытие акушерского зева 6,0 см, головка прижата ко входу в малый таз.

В связи с началом первого периода родов пациентка переводится в родильное отделение 27.10.15 г. в 6.20. 27.10.15 г. в 9.50 регулярная потужная деятельность, потуги через 1–2 минуты, по 50 секунд, в 10.30 родился ребенок женского пола, массой 3850 г, рост 55 см, с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений.

**Пациентка П.**, 22 года. Беременность первая. На диспансерный учет по беременности встала в 8–9 недель. Течение беременности осложнилось анемией беременных в сроках 27, 30 недель. Из соматических заболеваний — первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсирован. Поступила в отделение патологии беременности 20.10.15 г. При поступлении жалоб нет, состояние удовлетворительное. Пульс — 78 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Матка в нормотонусе, положение плода продольное, головка плода прижата ко входу в малый таз.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки отклонена кзади, длиной 2,0 см, плотная, цервикальный канал закрыт.

Ультразвуковое исследование: определяется один плод в головном предлежании, БПР — 93 мм, ОГ — 321 мм, ОЖ — 358 мм, ИАЖ — 228, количество околоплодных вод повышено, ИР в пуповине — 0,62, в маточной артерии справа — 0,53, слева — 0,38. В области шеи петли пуповины.

Установлен диагноз: «Беременность 40,1 недели (281 день). Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация». Учитывая доно-

шенную беременность, незрелую шейку матки, пациентке предложена родоподготовка путем введения простин геля. Пациентка категорически отказалась от данного метода родоподготовки.

22.10.15 г. пациентка осмотрена консилиумом врачей.

*Status per vaginam*: без динамики.

Учитывая доношенную беременность, незрелую шейку матки, пациентке предложена родоподготовка с использованием синтетических стероидных антигестагенных средств по схеме 200 мг 2 раза через 24 часа. Согласие пациентки получено. 22.10.15 г. прием 200 мг миропристона. Пациентка находилась под наблюдением дежурного персонала. 23.10.15 г. в 10.00. прием 200 мг миропристона. 24.10.15 — 25.10.15 г. находилась под наблюдением дежурного персонала. Осмотрена консилиумом врачей 26.10.15: жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное, матка в нормотонусе, положение плода продольное, предлежание головное, сердцебиение плода ясное ритмичное, 150 ударов в минуту.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки отклонена кзади, длиной 2,0 см, цервикальный канал проходим для 1 пальца. Учитывая недостаточный эффект от проведенной родоподготовки, решено продолжить родоподготовку путем баллонной дилатации. 26.10.15 г. произошла экспульсия катетера Фоллея.

*Status per vaginam*: влагалище нерожавшей, шейка матки центрирована, длиной 1,0 см, размягчена, открытие наружного зева 3,0 см, головка плода прижата ко входу в малый таз.

27.10.15 г. в связи с развитием регулярной родовой деятельности в 4.00 переведена в родильное отделение. 27.10.15 в 14.10 г., учитывая вторичную слабость родовой деятельности, начато введение окситоцина. 27.10.15 г. в 15.30 родился живой ребенок мужского пола, массой 2800 г, длиной 52 см, с трехкратным обвитием пуповины вокруг шеи плода, с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, пациентка выписана домой на 5-е сутки.

### **Заключение**

Показаниями к назначению миропристона во всех случаях являлись неготовность родовых путей, все женщины были первобеременными. На фоне приема миропристона регулярная родовая деятельность развилась у 1 (25,0 ± 25,0 %) пациентки, еще у 1 (25,0 ± 25,0 %) — после дополнительного использования механического расширения цервикального канала. У 2 (50,0 ± 28,8 %) беременных произошло до родовое излитие околоплодных вод, роды при этом закончились через естественные родовые пути у 1 (50,0 ± 50,0 %) пациентки. Оба случая (50,0 ± 28,8 %) спонтанного развития родовой

деятельности закончились самопроизвольно. У 2 (50,0 ± 28,8 %) женщин при достаточном эффекте от подготовки через сутки проведена амниотомия с целью родовозбуждения, при этом во всех случаях выполнялось кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности. В нашем наблюдении не было отмечено неблагоприятных и побочных эффектов при использовании препарата.

Таким образом, продемонстрирована достаточная эффективность родоподготовки с использованием синтетических стероидных антигестагенных средств, у всех пациенток на-

блюдались динамические структурные изменения в шейке матки, однако отмечена необходимость комплексного подхода к дальнейшему ведению программированных родов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гаспарян, Н. Д. Мифепристон в подготовке и индукции родов / Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Каеева // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 3. — С. 50–53.

2. Баев, О. Р. Мифепристон в преиндукции и индукции родов / О. В. Баев, В. П. Румянцева // Фарматека. — 2011. — № 13. — С. 75–79.

3. Баев, О. Р. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения в схеме с использованием антигестагена мифепристон / О. Р. Баев // Медицинский совет. — 2015. — № 9. — С. 72–76.

Поступила 23.11.2015

УДК 611.342–053.3:611.018]:004

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ АНИМАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*В. В. Коваленко*

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлен метод компьютерной анимационной визуализации структур стенки двенадцатиперстной кишки при гистологическом исследовании, даны подробные указания по его осуществлению. Отмечены преимущества разработанного метода перед существующей тривиальной гистологической методикой. Приведены результаты использования данного метода в ходе исследования особенностей гистологического строения стенки двенадцатиперстной кишки новорожденных.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, компьютерная анимация, гистологическое исследование.

### THE APPLICATION OF THE COMPUTER ANIMATION VISUALIZATION METHOD IN HISTOLOGICAL STUDY OF THE DUODENUM OF NEWBORNS

*V. V. Kovalenko*

Gomel State Medical University

The article presents the method of computer animation visualisation of the structure of the duodenal walls in histological study, and describes instructions for its application in details. The advantages of the developed method as compared to the existing trivial histologic technique have been noted. The article gives the results of the application of the given method during the study of the features of the histological structure of the duodenal wall in newborns.

Key words: duodenum, computer animation, histological study.

#### **Введение**

Двенадцатиперстная кишка (ДПК) в силу особенностей эмбрионального формирования и анатомо-топографического положения представляет собой сложный консолидирующий элемент гепатопанкреатодуоденальной системы. Этим объясняется частая встречаемость различных аномалий ее развития (стенозы, атрезия, энтерогенные кисты, врожденные дивертикулы и др.). Выраженные пороки развития двенадцатиперстной кишки без экстренного хирургического вмешательства заканчиваются гибелью новорожденного в первые дни жизни [1, 2, 3]. Вместе с этим до настоящего времени существует дефицит научных сведений о нор-

мальной структуре стенки двенадцатиперстной кишки в период новорожденности [4, 5, 6].

В настоящее время с целью выявления особенностей гистологического строения стенки двенадцатиперстной кишки используется традиционный метод последовательного изучения окрашенных серийных срезов с помощью светового микроскопа [7]. При этом в ходе просмотра пространственно разобщенных срезов исследователь вынужден мысленно совмещать и соотносить морфологические картинки каждого из них, что создает определенные трудности в реконструкции целостной картины структурной организации кишечной стенки. В результате снижается качество ис-



следования и не исключаются погрешности в его результатах.

#### **Цель**

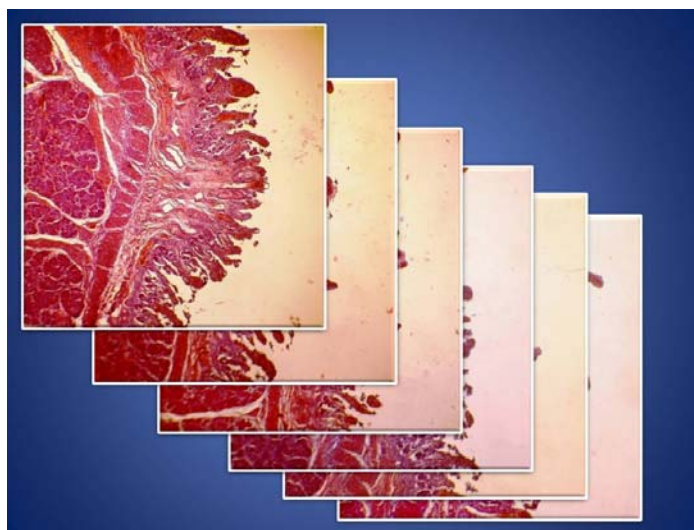
Оценить эффективность разработанного нами метода «Компьютерной анимационной визуализации структур стенки двенадцатиперстной кишки при гистологическом исследовании» (рационализаторское предложение № 10 от 30.06.2015 г.) в ходе выявления особенностей гистологического строения стенки двенадцатиперстной кишки новорожденных.

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

С помощью указанного метода нами исследованы серийные поперечные и продольные срезы двенадцатиперстной кишки 6 новорожденных без признаков недоношенности (4 мальчиков и 2 девочек), смерть которых не связана с патологией гепатопанкреатодуоденальной системы (по данным протоколов вскрытий). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование материала выполнено с использованием светового бинокулярного микроскопа МИКМЕД-5 при увеличении в 40, 100 раз, цифровой фотокамеры Olympus 160 XE, компьютерных программ «Photoshop CS» и «Microsoft Power Point», 2007.

После тщательного изучения и отбора последовательной серии поперечных или продольных гистологических срезов стенки двенадцатиперстной кишки при помощи цифровой фотокамеры через окуляр микроскопа проводится последовательное фотографирование срезов данной серии с присвоением каждой микрофотографии соответствующего порядкового номера. Съемка проводится в режиме получения максимально высокого качества изображения, которое предусмотрено технической характеристикой используемой фотокамеры. Все микрофото должны иметь сходные разме-

ры и параметры разрешения по горизонтали и вертикали. Для этого проводится их дополнительная коррекция в программе «Photoshop CS». Таким образом, создается электронная последовательная серия микрофотографий гистологических срезов (к примеру, она включает 50 снимков). Затем полученные данные вводятся в программу для презентаций «Microsoft Office Power Point», 2007, 2010. При этом создается один слайд, на который переносится микрофотография, занимающая самую последнюю позицию в последовательной серии снимков и обозначенная порядковым номером 50. На этот же слайд добавляется микрофотография с порядковым номером 49 путем непосредственного ее наложения на предыдущую. Таким же образом на существующий слайд путем наложения друг на друга вносятся все микрофото в порядке, обратном их нумерации, то есть от 49 до 1. В области задач «Настройка анимации» во вкладке «Выход» из списка типов анимации необходимо выбрать эффект «выцветание», который присваивается последовательно каждому фотоизображению, начиная с 1-го и до 50-го. В результате создается виртуальная интерактивная анимированная серия картинок на одном слайде (рисунок 1). Во время просмотра полученной серии компьютерная программа, убирая одно изображение за другим, имитирует последовательное ультратонкое срезывание тканей, что дает возможность послойного изучения составляющих их структур. При этом срезы не разобщены, поэтому перед исследователем не стоит задача мысленного совмещения картинок. Более того, просмотр интерактивной анимированной серии можно остановить в любой момент или же вернуться к предыдущей картинке, чтобы более детально рассмотреть особенности строения тканей.



**Рисунок 1** — Схема совмещения электронных микрофотографий последовательной серии гистологических срезов двенадцатиперстной кишки в программе «MO PowerPoint», 2007 (увеличение  $\times 100$ , окраска: гематоксилин и эозин)

**Результаты и обсуждение**

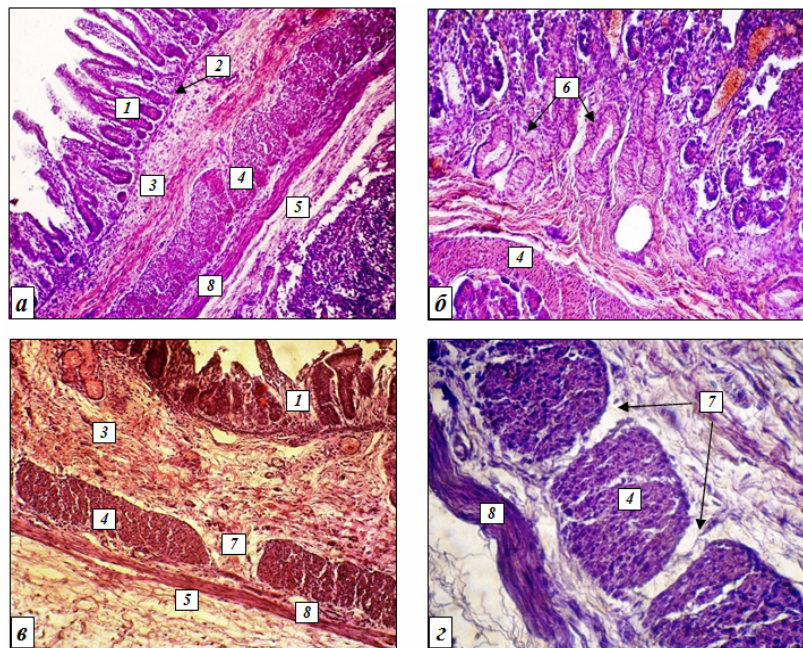
Проведенный анализ полученной анимированной серии изображений гистологических срезов позволил выявить все особенности микроструктуры стенки двенадцатиперстной кишки новорожденных.

При этом установлено, что стенка ДПК на всем ее протяжении образована четырьмя оболочками: слизистой, подслизистой, мышечной и адвентицией.

Слизистая оболочка имеет единичные невысокие круговые складки, сравнительно короткие ворсинки и крипты, покрытые однослойным призматическим эпителием, отчетливо выра-

женную собственную пластинку и тонкую мышечную пластинку, образованную непрерывной цепочкой гладких миоцитов (рисунок 2а).

Подслизистая основа состоит из рыхлой соединительной ткани и выглядит двухслойной. На границе с мышечной оболочкой обнаруживаются сгруппированные в пучки волокна, расположенные в продольном направлении. Вблизи слизистой оболочки волокна малочисленны, очень тонкие, имеют различное направление и окружают концевые отделы крупных альвеолярно-трубчатых дуоденальных желез, выводные протоки которых открываются в крипты или у основания ворсинок (рисунок 2, а-в).



**Рисунок 2 — Строение стенки двенадцатиперстной кишки новорожденных:**  
 1 — слизистая оболочка; 2 — мышечная пластинка слизистой оболочки; 3 — подслизистая основа; 4 — циркулярный слой мышечной оболочки; 5 — адвентиция; 6 — дуоденальные железы; 7 — зоны сегментации циркулярного слоя мышечной оболочки; 8 — продольный слой мышечной оболочки.

Микрофотографии продольных срезов двенадцатиперстной кишки новорожденных, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение ×40 (а-в), ×100 (г)

Мышечная оболочка характеризуется наличием сформированных циркулярного и продольного слоев (рисунок 2, а, в, г). На отдельных участках гладкомышечные клетки циркулярного слоя «упакованы» в отдельные крупные пучки, изолированные друг от друга соединительнотканнными прослойками, в некоторых случаях содержащими кровеносные сосуды. Такая структура циркулярного слоя мышечной оболочки придает ему сегментированный вид (рисунок 2, г).

Иногда между мышечными пучками обнаруживаются обширные промежутки, имитирующие зоны разрыва и создающие картину прерывистости слоя (рисунок 2, в). Продольный слой мышечной оболочки сплошной, его

толщина составляет около ¼ толщины циркулярного слоя (рисунок 2, а, в, г).

Рельеф слизистой оболочки ДПК новорожденных представлен круговыми складками, кишечными ворсинками и криптами, а также большим и малым сосочками. Продольная складка двенадцатиперстной кишки не выявляется. Формирование указанных элементов рельефа происходит с участием собственной и мышечной пластинок слизистой оболочки, подслизистой основы, а также циркулярного слоя мышечной оболочки.

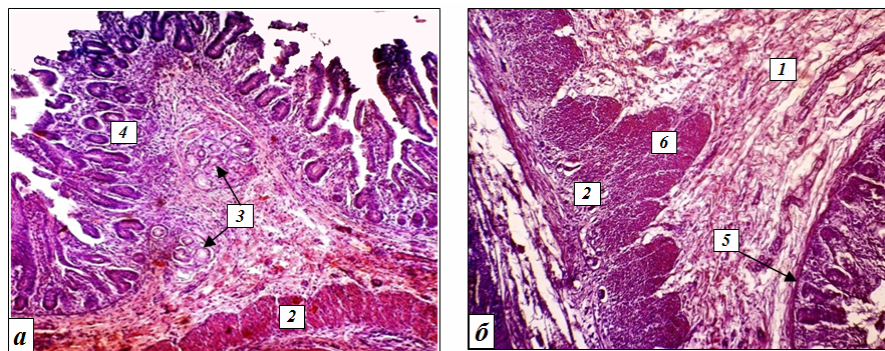
Круговые складки сформированы и представляют собой выпячивания подслизистой основы и слизистой оболочки. На разрезе они имеют преимущественно конусовидную форму



(рисунок 3, а). Структурную основу круговых складок образует рыхлая соединительная ткань. Она представлена волнообразно изогнутыми пучками коллагеновых и эластических волокон, среди которых определяются многочисленные клеточные элементы. В толще круговых складок залегают концевые отделы альвеолярно-трубчатых дуоденальных желез, окруженные соединительнотканными волокнами. Их выводные протоки открываются в крипты или у основания ворсинок. Стенки кровеносных сосудов, расположенных внутри складок, имеют эндотелиальную выстилку и мышечную оболочку, представленную цепочкой циркулярно ориентированных гладких миоцитов. Слизистая оболочка круговых складок несет многочисленные ворсинки и крипты

и характеризуется наличием видимой мышечной пластинки, расположенной на границе с подслизистой основой (рисунок 3, а, б).

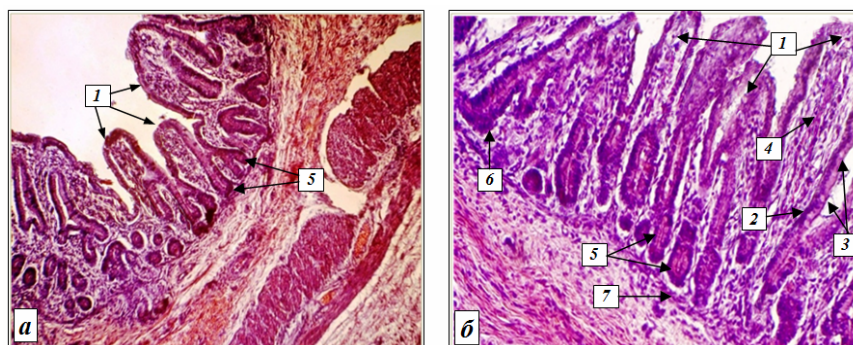
В формировании круговых складок принимает участие мышечная оболочка двенадцатиперстной кишки. У основания складок толщина ее циркулярного слоя увеличивается по сравнению со смежными участками за счет того, что гладкомышечные клетки втягиваются в подслизистую основу по направлению к верхушкам складок. Зоны «втяжения» кругового мышечного слоя на срезах имеют коническую форму либо повторяют форму круговых складок, в которых они расположены. Структура продольного слоя мышечной оболочки в области круговых складок не изменена (рисунок 3, б).



**Рисунок 3 — Строение круговых складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных: 1 — волокна рыхлой соединительной ткани; 2 — циркулярный слой мышечной оболочки; 3 — дуоденальные железы; 4 — слизистая оболочка; 5 — мышечная пластинка слизистой оболочки; 6 — зоны «втяжения» циркулярного слоя мышечной оболочки. Микрофотографии продольных срезов двенадцатиперстной кишки новорожденных, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение ×40 (а), ×100 (б)**

Ворсинки представляют собой выпячивания собственной пластинки слизистой оболочки и имеют вытянутую цилиндрическую, пальцевидную и веретеновидную формы. Поверхность их выстлана однослойным призматическим эпителием, в котором обнаруживаются единичные бокаловидные клетки (рисунок 4, а, б).

В строении ворсинок четко определяются кровеносные сосуды, расположенные вдоль оси и достигающие верхушки. По ходу их обнаруживаются клетки и тонкие волокна рыхлой соединительной ткани, а также единичные гладкомышечные клетки, являющиеся производными мышечной пластинки слизистой оболочки (рисунок 4, а, б).



**Рисунок 4 — Строение ворсинок и крипт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных: 1 — ворсинки; 2 — однослойный призматический эпителий; 3 — бокаловидные клетки; 4 — сосуд ворсинки; 5 — крипты; 6 — призматический эпителий крипт; 7 — мышечная пластинка слизистой оболочки. Микрофотографии продольных срезов нисходящей части двенадцатиперстной кишки новорожденных, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение ×40 (а), ×100 (б)**

Крипты определяются как углубления в собственной пластинке слизистой оболочки, расположенные между основаниями ворсинок. Они имеют форму колбовидных трубочек, нередко достигающих мышечной пластинки слизистой оболочки. Некоторые из них раздвоены на конце. Внутренняя выстилка крипт образована однослойным призматическим эпителием (рисунок 4, а, б).

#### **Заключение**

1. Метод компьютерной анимационной визуализации имеет следующие позитивные характеристики:

— универсальность — метод может быть использован для изучения гистологического строения любых органов и тканей;

— высокая степень наглядности и информативности — применение данного метода дает возможность сформировать динамичную и целостную картину структурной организации кишечной стенки и таким образом повысить качество интерпретации результатов гистологического исследования;

— доступность и простота — данная методика дает возможность широко применять ее в научных и учебных целях.

2. При использовании метода анимационной компьютерной визуализации в стенке двенадцатиперстной кишки новорожденных достаточно четко выявляются все элементы мик-

роструктуры, присущие взрослому организму. Слизистая оболочка характеризуется наличием собственной и мышечной пластинок, подслизистая основа — наличием дуоденальных желез. Мышечная оболочка включает циркулярный и продольный слои. Циркулярный слой на некоторых участках имеет сегментированный вид за счет наличия соединительнотканых промежутков между пучками гладкомышечных клеток. Отчетливо определяются элементы рельефа слизистой оболочки: круговые складки, ворсинки, крипты.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Маев, И. В.* Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 512 с.
2. *Петренко, В. М.* Эмбриональные основы возникновения врожденной непроходимости двенадцатиперстной кишки человека / В. М. Петренко. — СПб.: СПбГМА, 2002. — 150 с.
3. *O' Rahilly, R.* Human Embryology and Teratology / R. O' Rahilly, F. Muller. — New-York, Willey-Liss, 1992. — 576 p.
4. *Волкова, О. В.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. — М.: Медицина, 1976. — 437 с.
5. *Молдавская, А. А.* Структурные преобразования производных пищеварительной трубки на этапах пренатального и раннего постнатального онтогенеза человека / А. А. Молдавская. — Астрахань, 1999. — 212 с.
6. *Кравцова, И. Л.* Системный анализ морфометрических параметров двенадцатиперстной кишки в эмбриогенезе / И. Л. Кравцова // Актуальные вопросы морфологии: сб. тр. Международной науч.-практ. конф., посвященной 50-летию каф. норм. анатомии ГрГМУ. — Гродно: ГрГМУ, 2008. — С. 59–60.
7. *Коржевский, Д. Э.* Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. — СПб: СпецЛит, 2010. — 95 с.

**Поступила 18.01.2016**

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**Уважаемые коллеги!** С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

*Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:*

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 21 пункт (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выведены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

#### **Уважаемые коллеги!**

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.