



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 2 (60) 2019
(апрель – июнь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызигов Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

Председатель редакционной коллегии:

Воропаев Евгений Викторович

Ответственный секретарь:

Мицура Виктор Михайлович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

заместителя главного редактора —

+375 232 35-97-00

редакционной коллегии —

+375 232 35-97-08

ответственного секретаря —

+375 232 35-97-13

E-mail: *journal@gsmu.by*

Секретариат: *В. П. Щербина*

Редактор русского текста: *Т. А. Соколова*

Редактор английского текста: *М. В. Петренко*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

БЕЛОВ Ю. В. (Россия)	ПИНЕВИЧ Д. Л. (Беларусь)
БОГДАН Е. Л. (Беларусь)	РЕШЕТНИКОВ В. А. (Россия)
ВОЛЬФ С. Б. (Беларусь)	РОЖКО А. В. (Беларусь)
ВОРОБЕЙ А. В. (Беларусь)	СЕРДЮЧЕНКО Н. С. (Беларусь)
ГЕРАСИМЕНКО М. А. (Беларусь)	СИКОРСКИЙ А. В. (Беларусь)
ДОРОСЕВИЧ А. Е. (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)
МАЛАШКО В. А. (Беларусь)	ЧИЖИК С. А. (Беларусь)
МЫШКИН Н. К. (Беларусь)	ЩАСТНЫЙ А. Т. (Беларусь)
НЕЙЛСОН УИЛЬЯМ (США)	ЯВОРОВСКИЙ А. П. (Украина)
НОВИКОВ В. С. (Россия)	ЯМАСИТА С. (Япония)
ОСОЧУК С. С. (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

В. А. Рожко
Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита 4

**В. В. Рожин, С. И. Кириленко,
Э. А. Надыров, В. И. Николаев**
Костно-пластические материалы для выполнения спондилита 13

А. А. Зяцьков, О. Ю. Баранов
Молекулярно-генетические маркеры сенесценции: современное состояние проблемы и перспективы развития 19

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, И. В. Назаренко
Сонография крестцово-бугорных связок: ориентиры для получения оптимального продольного сечения 23

**В. Б. Смычек, Г. Е. Литвинов, Е. А. Май,
Н. С. Шпанькова, Н. В. Галиновская**
Применение электромагнитного излучения крайне высокой частоты в реабилитации пациентов с онкологической патологией в условиях отделения паллиативной помощи 27

Ф. Н. Шаймарданкулов, А. М. Карамышев
Седелный блок как вариант выбора анестезиологического пособия пункционной биопсии простаты 31

**В. И. Петухов, С. Н. Ермашкевич, М. Г. Сачек,
М. В. Кунцевич, В. В. Янголенко, А. В. Корнилов**
Сравнительная характеристика уровня общего тестостерона сыворотки крови до и после операции у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких 36

А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко
Оптимизация пренатального скрининга пороков развития легких 42

Н. А. Скуратова, А. В. Микитюк, В. В. Федорова
Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с болезнями системы кровообращения 48

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, И. В. Назаренко
Остеопороз в местах прикрепления подвздошно-поясничных связок: проявление возраст-ассоциированных изменений или следствие функциональной перегрузки? 52

П. С. Ремов
Малоинвазивные хирургические доступы к позвоночнику на пояснично-крестцовом уровне 57

Ю. Я. Шелкович

Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на уровни провоспалительных и профибротических цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 64

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник
Морфологические изменения в семенниках крыс линии Вистар под влиянием неспецифического хронического стресса 70

А. В. Кузьменко
Хирургическая анатомия внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии 74

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

С. Н. Мельник, В. В. Мельник
Особенности показателей сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения 80

И. Т. Дорошенко
Нозологические и гендерно-возрастные особенности инвалидности у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью 85

**А. В. Величко, И. В. Веялкин,
А. В. Рожко, Ю. И. Ярец**
Распространенность гиперкальциемии среди взрослого населения Гомельской области 89

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Д. Ю. Рузанов, Е. В. Воронаев, В. А. Воробей,
С. В. Миронова, О. В. Осипкина, Л. Н. Семенова,
И. В. Буйневич, А. А. Зяцьков, Н. Н. Рубаник, Н. А. Бонда**
Этиологическая верификация инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких с использованием молекулярно-генетических методов 94

**А. Н. Кондрачук, Э. А. Надыров, А. Е. Козлов,
М. В. Матвеевков, А. С. Шафорост, А. А. Зяцьков,
А. Н. Переволоцкий, Т. В. Переволоцкая,
В. Н. Беляковский**
Изменение уровней экспрессии генов цитокинов в мезенхимальных стромальных клетках и макрофагах при их совместном культивировании 102

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

V. A. Rozhko
Current state of the autoimmune thyroiditis problem..... 4

*S. I. Kirilenko, E. A. Nadirov,
V. I. Nikolaev, V. V. Rozhyn*
Grafts used for spine fusion formation.....13

A. A. Zyatkov, O. Y. Baranov
Molecular genetic markers of senescence: current state
of the problem and prospects for development.....19

CLINICAL MEDICINE

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko
Sonography of the sacrotuberous ligaments: landmarks
for obtaining an optimal longitudinal section.....23

*V. B. Smychek, G. E. Litvinov, E. A. Mai,
N. S. Shpankova, N. V. Galinovskaya*
Application of extremely high frequency electromagnetic
radiation in the rehabilitation of patients with oncologic
pathology in the conditions of a palliative care unit.....27

F. N. Shaymardankulov, A. M. Karamyshev
Saddle block as an option of the anesthesia technique
for prostate puncture biopsy.....31

*V. I. Petukhov, S. N. Ermashkevich, M. G. Sachek,
M. V. Kuntsevich, V. V. Yangolenko, A. V. Kornilov*
Comparative description of the serum total testosterone
levels before and after surgery in males with acute in-
fectious pulmonary destruction.....36

A. N. Chukanov, I. V. Tikhonenko
Optimization of prenatal screening for developmental
lung anomalies.....42

N. A. Skuratova, A. V. Mikityuk, V. V. Fedorova
The clinical and functional description of the cardio-
vascular system in children with diseases of the circulatory
system.....48

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko
Osteoporosis in the sites of attachment of the iliac-
lumbar ligaments: is it a manifestation of age-
associated changes or a consequence of functional
overload?.....52

P. S. Remov
Minimally invasive surgical accesses to the lumbar
spine.....57

Y. Y. Shaikovich
The influence of obstructive sleep apnea/hypopnea
syndrome on the levels of proinflammatory and profi-
brotic cytokines in patients with gastroesophageal
reflux disease..... 64

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

E. K. Solodova, K. A. Kidun, T. S. Ugolnik
Morphological changes in the testis of Wistar rats under
the influence of non-specific chronic stress..... 70

A. V. Kuzmenko
The surgical anatomy of the intrapelvic anastomoses of
the inferior gluteal artery..... 74

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE,
HYGIENE

S. N. Melnik, V. V. Melnik
The features of the indices of cardiovascular system of
students with different types of self-regulation of blood
circulation..... 80

I. T. Doroshenko
Nosological and gender-age features of disability in children
with syndrome and disease, manifested by short stature..... 85

*A. V. Velichko, I. V. Veyalkin,
A. V. Rozhko, Yu. I. Yarets*
The prevalence of hypercalcemia in adult population
of the Gomel region..... 89

NEW TECHNOLOGIES

*D. Yu. Ruzanov, E. V. Voropaev, V. A. Vorobey,
S. V. Mironova, O. V. Osipkina, L. N. Semenova,
I. V. Buynevich, A. A. Zyatkov, N. N. Rubanik, N. A. Bonda*
Etiological verification of infectious exacerbation of
chronic obstructive lung disease using molecular genet-
ics methods..... 97

*A. N. Kondrachuk, E. A. Nadyrov, A. Y. Kozlov,
M. V. Matveyenkov, A. S. Shaforost, A. A. Zyatskov,
A. N. Perevolotsky, T. V. Perevolotskaya,
V. N. Belyakovskiy*
Changes in cytokine gene expression levels in mesen-
chymal stromal cells and macrophages during their
joint cultivation.....102

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.441-002:614.2(048)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА*В. А. Рожко***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

В обзоре приводятся современные данные в области патогенетических механизмов, возможностях диагностики, особенностях организационно-медицинских мероприятий, касающихся аутоиммунного тиреоидита (АИТ). АИТ является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого существенное место занимает воздействие факторов окружающей среды, генетическая предрасположенность и нарушение иммунной регуляции. Первичная заболеваемость АИТ в Республике Беларусь, по данным 2017 г., составляет 58 случаев на 100 тыс. населения, в общей структуре патологии щитовидной железы (ЩЖ) на долю АИТ приходится до 40 %. Тенденцию к увеличению числа аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе в экологически неблагоприятных регионах, объясняют не только истинным ростом числа пациентов с АИТ, последствиями стресса, но и фактом гипердиагностики. Противоречивы данные о зависимости между уровнем йодной обеспеченности населения и развитием АИТ; нет убедительных доказательств роли радиационных факторов в повышении риска развития АИТ.

В обзоре анализируется связь АИТ с дисбалансом ряда микроэлементов, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов и влияющих на обмен йода. Приведены результаты исследований, установивших характер иммунных нарушений при АИТ и гипотиреозе в виде нарушений субпопуляций лимфоцитов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, изменения механизмов апоптоза, которые были предложены для использования в качестве предикторов тяжести течения иммунного воспаления ЩЖ и гипотиреоза. Остаются неясными критерии отбора пациентов с повышенным риском развития осложнений при АИТ, что обуславливает необходимость разработки и внедрения дополнительных организационно-медицинских мероприятий по наблюдению за данным контингентом пациентов и оценкой качества их жизни.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, патогенез аутоиммунного тиреоидита, организация медицинской помощи.

The review provides up-to-date data on pathogenetic mechanisms, opportunities of diagnosis, and organizational and medical measures concerning autoimmune thyroiditis (AIT). AIT is a polyetiological disease which is mainly caused by environmental factors, genetic predisposition and disorder in immune regulation. Primary AIT incidence in the Republic of Belarus in 2017 is 58 cases per 100,000 population in the overall structure of the thyroid gland pathology, the AIT accounts for up to 40 %. The upward trend in the number of autoimmune diseases of the thyroid gland, including that in ecologically unfavorable regions, is explained not only by the true increase in the number of patients with AIT, the consequences of stress, but also by the overdiagnosis. There is contradictory data on the correlation of the level of iodine sufficiency of the population with the AIT development; there is no convincing evidence of the role of radiation factors in increasing the risk of AIT. The review analyzes the correlation of AIT with an imbalance in a number of microelements involved in the synthesis of thyroid hormones and affecting the iodine exchange. The article presents the study results that determined the nature of immune disorders in AIT and hypothyroidism in such forms as disorders of lymphocyte subpopulations, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, changes in the apoptosis mechanisms, which were proposed for use as predictors of the severity of thyroid immune inflammation and hypothyroidism. The criteria for selecting patients with an increased risk of developing AIT complications remain unclear, that necessitates the development and implementation of additional organizational and medical measures for following-up of such patients and assessing their quality of life.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, pathogenesis of autoimmune thyroiditis, organization of medical care.

V. A. Rozhko**Current State of the Autoimmune Thyroiditis Problem****Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 4–13****Введение**

АИТ — хроническое заболевание с постепенным началом, неспецифичностью ранних признаков, медленным прогрессирующим с нарастанием деструктивных процессов в ЩЖ. АИТ является одним из наиболее распростра-

ненных заболеваний ЩЖ и занимает от 20 до 50 % в структуре тиреоидной патологии [1]. В научной литературе и клинической практике пользуются термином АИТ, ссылаясь на «Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здо-

ровьем, 10-го пересмотра» (класс IV, блок E 06.3 — тиреоидит Х ашimoto, хаситоксикоз (преходящий), лимфоаденоматозный зоб, лимфоцитарный тиреоидит, лимфоматозная струма (МКБ-10, 1995).

Распространенность АИТ и гипотиреоза

Анализ литературных источников показал, что сведения о реальной заболеваемости АИТ достаточно скудны и противоречивы. Говорить о точной распространенности собственно АИТ не представляется возможным, так как самостоятельная клиническая проблема в современной зарубежной научной литературе практически не обсуждается, оценивается только наиболее важный исход — гипотиреоз [2, 3]. Однако отечественными исследователями данная патология рассматривается отдельно [4]. В то же время существуют достаточно обширные сведения о распространенности в популяции носительства антител к ткани щитовидной железы и частоты гипотиреоза.

Вместе с тем, по имеющимся данным, от 3 до 20 % населения всего мира в настоящее время страдает АИТ, который и является причиной развития 70–80 % всех случаев первичного гипотиреоза [3, 5]. В различных странах АИТ встречается с частотой от 0,1 до 1,2 % у детей и от 6 до 11 % — среди взрослого населения [3, 5, 6]. В Российской Федерации АИТ страдают 3–4 % населения, что оценивается на уровне мировых данных. Бессимптомное носительство антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) в общей популяции достигает 30 % и варьирует в зависимости от этнического состава, пола и возраста [7].

Частота клинически явных форм АИТ среди населения Республики Беларусь достигает 1 % [5], в то же время субклинический тиреоидит и повышенные уровни антитиреоидных антител в крови могут быть обнаружены у 10–15 % практически здоровых людей [6]. Регистрируют высокую склонность перехода АИТ к гипотиреоидному состоянию. С 2000 г. по 2015 г. количество пациентов с первичным гипотиреозом в республике увеличилось в 7 раз (с 11 078 до 79 671 чел.), а первичная заболеваемость выросла в 4,5 раза (22,55 промилле в 2000 г., 93,94 — в 2015 г.). Такой рост объясняется не только истинным ростом числа пациентов, но и повышением доступности лабораторной диагностики [1], возможной гипердиагностикой из-за отсутствия высокоинформативных методов исследования и неспецифических клинических проявлений АИТ [8]. Заболеваемость первичным гипотиреозом составляет от 0,6 до 3,5 на 1000 населения в год. Ежегодная конверсия субклинической формы гипотиреоза в манифестную колеблется от 5 до 18 % [5].

Факторы внешней среды в развитии АИТ

В структуре причинно-следственных взаимосвязей развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ факторы внешней среды занимают 31,8 %, являясь пусковым механизмом аутоиммунного процесса у лиц с генетической предрасположенностью к развитию АИТ [9, 10].

Радиационный фактор в развитии АИТ

Республика Беларусь (наряду с Украиной и Российской Федерацией) после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (АЭС), в результате которой произошел выброс радионуклидов в окружающую среду, была отнесена к наиболее радиоактивно загрязненным территориям. Два радионуклида: короткоживущий ^{131}I и долгоживущий ^{137}Cs — внесли самый большой вклад в дозу облучения населения. Порядка 5,0 млн. человек проживало на территориях, загрязненных радионуклидами. За более чем 30-летний период опубликованных научных данных, подтверждающих связь неонкологической заболеваемости ЩЖ с воздействием радионуклидов йода, немного [11].

При анализе заболеваемости ЩЖ у населения, проживающего на территориях, прилегающих к бывшему Семипалатинскому испытательному ядерному полигону и характеризующихся многократным острым и хроническим облучением в больших и малых дозах, практически полным отсутствием дезактивации и замены продуктов питания, отмечена высокая частота АИТ — $24,3 \pm 0,81$ % и первичного гипотиреоза 9,2–42,1 % [12]. Японские исследователи увеличение частоты АИТ у жителей Нагасаки стали регистрировать через 30–40 лет после атомной бомбардировки.

По данным Л. Н. Астаховой, в Беларуси существенный рост АИТ наблюдался в 1992 г. (через 6–7 лет после катастрофы на Чернобыльской АЭС). Первичная заболеваемость АИТ детей и подростков в период с 1990 по 1995 гг. увеличилась в 3 раза, причем пик заболеваемости пришелся на 1993 г. (24,2 на 100 тыс. населения). В исследовании Drozd et al. [13] приводятся результаты скрининга щитовидной железы у детей, которые подверглись внутриутробному облучению и облучению в первый год жизни. У 3,7 % облученных детей были обнаружены плотные узловые образования щитовидной железы по сравнению с кистозными узлами у 3,1 % детей из контрольной группы. Аутоиммунные тиреоидиты были обнаружены у 1,8 % облученных детей и 2 % детей из контрольной группы. У детей, облученных в первом триместре внутриутробного развития, ЩЖ была меньших размеров по сравнению с детьми, которые подверглись облучению только в третьем триместре. В среднем, концентрация ТТГ у детей, облученных в пер-

вом триместре, была статистически значимо выше, чем у детей из контрольной группы.

Опубликованные данные ряда чернобыльских исследований показали увеличение аутоиммунных заболеваний и концентрации анти-тиреоидных антител в результате облучения в детском возрасте. Однако в исследовании, выполненном Мемориальным фондом здравоохранения Сасакава (Япония), в рамках которого проводился скрининг 114 тыс. детей, не было обнаружено ассоциации между содержанием ^{137}Cs в организме (служившего косвенным показателем дозы в ЩЖ) и содержанием тиреоидных антител, гипотиреозом, гипертиреозом или зобом [14].

Радиоактивные изотопы йода, избирательно накапливающиеся в ЩЖ, при их поступлении в большом количестве вначале стимулируют, а позже угнетают функцию ЩЖ. Это предопределяет многообразие форм поражений ЩЖ и развитие различной тиреоидной патологии. Пороговой дозой для развития гипотиреоза у человека называют дозу в 45 сГр. При воздействии на ЩЖ ^{131}I образуются аутоантитела к микросомальному антигену ЩЖ, что может приводить к АИТ. Развитие аутоиммунных заболеваний возможно при воздействии радиоактивного излучения на ЩЖ в дозе 60 сГр. Эта доза способна влиять на образование анти-тиреоидных аутоантител. Наблюдается монотонно возрастающая зависимость частоты эффекта от дозы, определяемая термином «линейная беспороговая зависимость стохастического эффекта от дозы излучения».

Несмотря на значительное количество публикаций о высокой частоте неопухольевых заболеваний у населения и «ликвидаторов» в результате облучения в малых дозах после Чернобыльской катастрофы требуются дополнительные исследования для доказательства связи радиоактивного фактора с развитием аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Роль йодной обеспеченности в развитии АИТ

Дефицит йода в окружающей среде Беларуси способствует образованию микроочагов максимального воздействия гормональных и радиационно-химических факторов на геном клеток железы, что приводит к накоплению в ЩЖ долгоживущих радионуклидов, микроэлементов и развитию аутоиммунного поражения ЩЖ [15].

Концепция связи между потреблением йода с пищей и тиреоидными аутоиммунными заболеваниями была исходно сформулирована в результате длительных эпидемиологических наблюдений, которые позволили выявить наличие большего их количества в йододостаточных регионах по сравнению с йоддефицитными (соответственно, 89,5 и 34,2 %). Эти

выводы были сделаны на базе имеющихся свидетельств о более высокой распространенности носительства антител к ткани ЩЖ на территориях с адекватным йодным обеспечением. Данные, касающиеся распространенности самих аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в литературных источниках достаточно противоречивы.

К настоящему времени выявлено несколько механизмов развития аутоиммунной тиреоидной агрессии, связанных с триггерным влиянием избытка йода. Они обусловлены: 1) индукцией аутореактивных звеньев иммунной системы, вызывающих тиреотропный аутоиммунный эффект; 2) активацией свободнорадикального окисления и появлением в ЩЖ окисленных форм биомолекул; 3) избыточным йодированием тиреоглобулина (ТГ). Генотип организма при этом имеет решающее значение для реализации этих механизмов, которые могут действовать совместно или независимо друг от друга.

В странах с йоддефицитом в структуре заболеваний ЩЖ преобладают йоддефицитные заболевания, а в регионах с нормальной обеспеченностью йодом наблюдается рост аутоиммунной патологии ЩЖ. Этим объясняется значительный разброс данных об уровне заболеваемости, а также существование различных мнений авторов в отношении влияния йодной профилактики на рост АИЗ ЩЖ [16].

Стратегия ликвидации йодной недостаточности, разработанная и внедренная в Беларуси, привела к тому, что в 2013 г. Международным советом по контролю йоддефицитных заболеваний (ICCID) признано достижение уровня адекватной йодной обеспеченности в Беларуси. Было достигнуто снижение первичной заболеваемости простым нетоксическим зобом (рекомендовано использование этого термина взамен сочетания «эндемический зоб») с 325 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 51,5 — в 2017 г. При оценке возможных побочных эффектов активно проводимой йодной профилактики анализировалась только частота заболеваемости токсическим зобом. Достоверного роста заболеваемости токсическим зобом получено не было, на основании чего был сделан вывод об отсутствии побочных эффектов у внедренной модели. При этом исследователями намеренно не проводился анализ данных по динамике заболеваемости АИТ, ограничение объяснялось гипердиагностикой АИТ при выявлении любых нарушений экзогенности тиреоидной ткани с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), использованием врачами различных не общепринятых критериев при установлении диагноза АИТ. Координатором Глобальной сети по йоду Мохорт Т. В. было сделано заключение, что мониторинг заболевае-

мости тиреоидной патологией в Беларуси свидетельствует о назревшей необходимости пересмотра протоколов верификации диагноза АИТ [4].

У пациентов с субклиническим или явным АИТ наблюдается нарушение йодного метаболизма, в том числе снижение содержания йода в ЩЖ и йодирование ТГ. У эутиреоидных женщин с послеродовым тиреоидитом в анамнезе обнаруживается легкий, но не постоянный дефицит синтеза тиреоидных гормонов, такие пациентки предрасположены к вызываемому йодом гипотиреозу. Аналогичная предрасположенность отмечена у эутиреоидных лиц с АИТ, перенесшим радиойодтерапию или хирургическую операцию. Ограничение йода в диете способствует улучшению функции ЩЖ при тиреоидите Хашимото. Проведенные исследования показали, что введение высоких доз йода генетически предрасположенным экспериментальным животным может индуцировать АИТ за счет образования свободных радикалов. Мощные антиоксиданты, наоборот, задерживают развитие АИТ [8].

Выявленные механизмы индукции аутоагрессии иммунной системы при избытке йода в организме дают однозначный ответ на вопрос о риске его неконтролируемого употребления с пищей. При рекомендации суточных доз йода необходимо учитывать национальные диетические традиции и генотип этнических групп населения. Решение вопроса о йодном статусе населения необходимо принимать на основе результатов мониторинговых исследований йодурии однородных групп [16].

Неоднозначность данных о роли йодной обеспеченности в формировании заболеваемости АИТ требуют проведения дополнительных исследований с учетом экологической обстановки в Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС и реализации национальной программы ликвидации йодной недостаточности.

Микроэлементный дисбаланс при аутоиммунном тиреоидите

Анализ современных литературных данных показывает, что заболевания ЩЖ связаны с дисбалансом ряда микроэлементов (селена, цинка, меди, хрома и других), участвующих в синтезе тиреоидных гормонов и влияющих на обмен йода [9, 8, 17].

Известно, что суточная потребность в селене составляет 20–200 мкг (для европейского человека приемлемый уровень — 50 мкг в день) в зависимости от региона проживания, при этом концентрация в сыворотке — на уровне 0,9–1,8 мкмоль/л. Республика Беларусь в отношении селена считается эндемичной территорией, где среднесуточные уровни поступления его в организм в 4–5 раз ниже дозы, рекомендованной ВОЗ. Селен участвует в пре-

вращении Т4 в реверсивный или активный Т3 в составе фермента дейодиназы, а также разрушает избыток перекиси водорода при помощи глутатионпероксидазы и тиотедоксинредуктазы, и таким образом сохраняет целостность тироцитов. В эксперименте с селеновой недостаточностью снижалась конверсия Т4 в Т3, что доказало роль селена в действии тиреоидных гормонов. Действие селен-зависимых дейодиназ в тканях находится под контролем селена рациона и имеет гормональную регуляцию (предполагается, что контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ)). Влияние дефицита селена на метаболизм тиреоидных гормонов зависит от того, оказывает действие дефицит одного селена или имеет место сочетание йодной и селеновой недостаточности. Доказано, что применение селена в лечении АИТ влияет, в зависимости от дозировки, на интерлейкин-2, фактор некроза опухоли, гамма-интерферон и другие цитокины, играющие роль в развитии АИТ. Таким образом, селен напрямую и косвенно оказывает противовоспалительное и антиокислительное действие, что периодически выявлялось при исследовании иммунных клеток человека и животных. Достаточное потребление селена влияет на дифференцировку Т-клеток в Т-регуляторные клетки (T-reg). Сокращение количества или нарушение функций CD25+CD4+T-reg клеток приводит к развитию АИТ [17].

Derumeaux Н. с соавт. (2003) проведено исследование взаимосвязи селенового статуса с экоструктурой и объемом ЩЖ. На группе пациентов, состоящей из 792 мужчин и 1108 женщин, установлено протекторное действие селена в отношении развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ [16]. В работе Mazorakis E. E. с соавт. (2007) анализировались результаты приема 200 мкг селена пациентами с АИТ (80 женщин в возрасте от 24 до 52 лет). После 6 месяцев лечения получено снижение концентрации анти-ТПО на 9,9 %, при продолжении лечения в одной из групп обнаружено дальнейшее снижение концентрации анти-ТПО. Прекращение приема препарата приводило к ее увеличению на 4,8 % [18].

С другой стороны, данные ряда метаанализов показывают противоречивые результаты о роли селена в улучшении структурного и функционального состояния ЩЖ при АИТ. Так, в систематическом обзоре Fan Y. с соавт. (2014) подтверждена роль селена в снижении уровня анти-ТПО, улучшении состояния пациентов, морфологии ЩЖ и течения АИТ. Это позволило авторам рекомендовать применение селена в комплексном лечении АИТ [19]. В систематическом обзоре, выполненном van Zuuren E. J. с соавт. (2014), указывается о не-

достатке современных знаний для того, чтобы поддерживать или отрицать эффективность применения селена при лечении АИТ [20].

Цинк также относится к эссенциальным микроэлементам и оказывает регуляторное воздействие на синтез Т4 через тиреоидсвязывающий белок ядерного рецептора, Т3 оказывает влияние на секрецию ТТГ, что объясняет необходимость данного микроэлемента для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов. Изменения уровня цинка в суточной моче — показатель для оценки дисфункции ЩЖ; так, при ее гипофункции выявлена сниженная экскреция цинка с мочой. Медь в качестве металлоферментов принимает участие в процессе перевода неорганического йода в органические соединения, ей принадлежит существенная роль в обеспечении тиреоидного синтеза. Установлено, что дефицит меди способствует развитию гипотиреоза через снижение активности йодиназы, участвующей в присоединении йода к тирозину, а также через снижение активности цитохромоксидазы, церулоплазмينا. Исследовалась зависимость распространенности нетоксического зоба от уровня содержания меди в окружающей среде; установлено снижение уровня меди в крови у детей с диффузным зобом в 1,3–1,8 раза по сравнению с контролем [21].

Ряд микроэлементов способны изменять иммунную реакцию, при этом многие элементы оказываются избирательными в осуществлении своих регулирующих функций. Установлены возможность воздействия микроэлементов на иммунитет, конкретные точки приложения их эффектов, влияние на различные этапы метаболизма иммунокомпетентных клеток. В исследовании Шариповой З. Ф. с соавт. (2006) при обследовании 142 женщин с гипер- и гипотиреозом различного генеза (АИТ, диффузный токсический зоб) выявлен относительный дефицит микроэлементов: хрома, цинка, меди, никеля, железа и марганца в волосах пациентов с гипо- и с гиперфункцией ЩЖ, по сравнению с контрольной группой (эутиреоз). Установлена прямая связь хрома, цинка, марганца, кобальта и селена с метаболической и фагоцитарной активностью лейкоцитов, а также с субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорным соотношением [22]. В работе Рустембековой С. А. (2012) при анализе лабораторных показателей 266 пациентов с АИТ установлено прогрессирующее снижение в сыворотке крови уровней селена, железа, цинка, марганца, повышение уровней молибдена, алюминия, кадмия, свинца. В волосах выявлено снижение концентрации железа и марганца, повышение уровня меди, кобальта и молибдена. Определена ориентация корреляций эле-

ментного состава при АИТ в зависимости от тиреоидного статуса (эутиреоз, гипотиреоз), а также связь элементного дисбаланса у пациентов с АИТ с нарушениями функций врожденного иммунитета [21].

Все вышеуказанное дает основание рассматривать заболевания ЩЖ, как результат развития и прогрессирования полимикроэлементоза, что требует проведения дополнительных исследований с учетом специфики регионов с разной экологической обстановкой и йодной обеспеченностью.

Роль генетических факторов в развитии АИТ

Как было отмечено выше, АИТ является полиэтиологическим заболеванием в основе которого лежит генетическая предрасположенность, вклад которой в причинно-следственную связь развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ составляет 75 % [2, 10].

За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в раскрытии генетических факторов риска развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ, включая АИТ. По результатам исследования В. И. Кандор в 2001 г. выявлены гены, которые участвуют в развитии аутоиммунной тиреопатии и локализованы в хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) и 13 (13q32) [23]. Установлены гены-кандидаты, предрасполагающие к развитию аутоиммунных заболеваний ЩЖ, которые были разделены на три основные типы: тиреоид-специфические гены, гены системы HLA, не-HLA иммунорегуляторные гены. К последней группе были отнесены гены CTLA4 (CD152 – цитотоксический Т-лимфоцит-связанный антиген-4), RTPN22. Ген CTLA-4 рассматривается как один из наиболее вероятных генов-кандидатов, ассоциированных с АИТ. Носительство аллеля Т полиморфизма С1858Т гена RTPN22 у женщин ассоциировано с повышенным риском развития АИТ [2, 24].

Генетическая предрасположенность к развитию АИТ подтверждается фактом ассоциации его с определенными антигенами системы главного комплекса гистосовместимости — преимущественно с антигенами HLA II класса. По имеющимся данным, гипертрофическая форма АИТ сочетается с HLA DR5, тогда как атрофическая форма — с HLA DR3. Полагают, что антиген HLA-DRW5 участвует в механизме образования зоба, а HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов.

Известно, что антигены системы HLA являются маркерами многих аутоиммунных заболеваний, в связи с чем обнаружение их может говорить лишь о наличии врожденной предрасположенности к аутоиммунным реакциям. Отечественные и зарубежные исследователи предполагают, что в иммуногенезе АИТ

речь идет не о «гене заболеваемости», а о предрасположенности к данной патологии. Последний факт является доказательством наличия генетического фона, то есть заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тироцитов, заканчивающейся их разрушением. Под воздействием неблагоприятных факторов генетически обусловленные дефекты иммунных клеток (дефекты Т-супрессоров) ведут к срыву естественной толерантности и Т-хелперы получают возможность стимулировать В-лимфоциты и одновременно продуцируют цитокины [2, 8, 10, 24].

В исследовании Cooper J. D. с соавт. (2012) был использован полногеномный подход с использованием иммуночипа для генотипирования группы из 2374 пациентов с болезнью Грейвса, 474 пациентов с АИТ, а также контрольной группы из 6894 человек. В данном исследовании было выявлено 7 новых локусов, связанных с болезнью Грейвса и АИТ. В другом обширном исследовании, проведенном китайским ученым Chu X. C. с соавт. (2011), помимо подтверждения выявленных ранее локусов болезни Грейвса удалось картировать локусы болезни Грейвса в участках хромосом 6q27 и 4p14. Оба этих локуса содержат различные гены, однако не ясно, какие именно из них связаны с аутоиммунным заболеванием ЩЖ. Данные этих полногеномных исследований проливают свет на патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ, но требуется повторное подтверждение [2].

Необходимо отметить, что в результате исследований геномной связи с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ были установлены очень низкие отношения шансов/рисков для большинства локусов, в связи с чем представляет интерес проведение исследований с учетом национальных особенностей.

Нарушение механизмов иммунной регуляции при АИТ и гипотиреозе

В отечественной и зарубежной литературе продолжает обсуждаться вопрос о первичном поражении иммунной системы при АИТ. Несмотря на это, предложенная R. Volpe (1991) гипотеза развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ остается актуальной и сегодня. Так, аутоиммунная патология ЩЖ возникает в результате нарушения регуляторных процессов в самой иммунной системе и это нарушение связано с наследственным дефектом антигенспецифических Т-супрессоров (CD3+CD8+) и влиянием факторов окружающей среды на иммунорегуляцию. В результате данного дефекта происходит выживание «запрещенного» клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появля-

ющихся в результате случайной мутации. Вследствие взаимодействия «запрещенного» клона Т-лимфоцитов с комплементарными органоспецифическими антигенами происходит повреждение клеток-мишеней, что приводит к запуску локализованного иммунного ответа по типу гиперчувствительности замедленного типа. Активация Т-лимфоцитов сопровождается выделением медиаторов, также оказывающих цитотоксическое действие. Воздействие Т-лимфоцитов-хелперов (Т-h, CD3+CD4+) на В-лимфоциты с последующим превращением последних в плазматические клетки приводит к образованию антител к ТГ и микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия (анти-ТПО). Циркулирующие антитела кооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами на поверхности клеток фолликулярного эпителия и оказывают цитотоксическое влияние на тироциты. Это приводит к деструкции клеток, постепенному уменьшению массы и снижению функции ЩЖ. Наблюдающаяся гиперплазия ЩЖ — это компенсаторная реакция, возникающая в ответ на аутоагрессию и позволяющая поддерживать состояние эутиреоза. В некоторых случаях наблюдаются признаки гиперфункции ЩЖ, в основе которой лежит деструкция ткани и поступление в кровь ранее синтезированных гормонов. Повышение уровня тиреоидных гормонов наблюдается в 16 % случаев. При этом нарастает продукция ТТГ гипофизом по принципу отрицательной обратной связи. Длительно протекающий аутоиммунный процесс приводит к прогрессирующей деструкции паренхимы ЩЖ, нарастанию дисрегуляторных нарушений и формированию фиброза. На этом фоне развивается функциональная недостаточность органа — гипотиреоз [3, 8].

В многочисленных исследованиях при АИТ выявляют дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и увеличение количества активированных поликлональных В-лимфоцитов и плазматических клеток, синтезирующих широкий спектр аутоантител [3, 6, 8].

В исследовании Зуевой А. А. (2009) отмечена дисрегуляция клеточного иммунитета у пациентов с АИТ с различным функциональным состоянием ЩЖ. Установлено увеличение числа Т-NK-клеток (CD3+CD16+CD56+), сопутствующее развитию деструктивных изменений в ЩЖ и прогрессирующему снижению продукции тиреоидных гормонов. Относительное содержание Т-хелперов (CD3+CD4+) было сниженным у пациентов с субклиническим гипотиреозом и не менялось в группах с эутиреозом и манифестным гипотиреозом. При эутиреозе и манифестном гипотиреозе наблюдалось уменьшение относительного числа Т-

цитотоксических лимфоцитов, повышалось число В-клеток (CD3-CD19+). Наряду с нарушениями клеточного звена иммунитета при АИТ установлены изменения цитокинового профиля: увеличение интерферонов- α и γ , интерлейкинов-6 и 8, фактора некроза опухоли- α , степень повышения которых варьировала в зависимости от функционального состояния ЩЖ [25].

Помимо дефекта в клеточном звене иммунитета в патогенезе АИТ играет важную роль продукция провоспалительных цитокинов, нарушения процессов апоптоза. При аутоиммунных процессах в ЩЖ на поверхности мембраны тиреоцитов происходит повышение экспрессии молекул апоптоза — Fas-рецептора Fas-лиганда, и аутокринное взаимодействие между ними индуцирует сигнал для включения генов запрограммированной гибели тиреоцитов. Важно отметить, что данный процесс существенно ингибируется ТТГ. При субклиническом гипотиреозе экспрессия Fas-рецептора достаточно высока, при клинически выраженном гипотиреозе его концентрация снижается, однако остается существенно выше, чем у здоровых лиц. Данный факт свидетельствует о причине перехода субклинического гипотиреоза в манифестный, обуславливая утяжеление течения заболевания, наряду с чем имеет место включение серьезных протективных механизмов на поздних этапах развития заболевания, в частности, ингибирующее влияние возрастающего при гипотиреозе ТТГ [26].

В последних исследованиях, касающихся патогенеза АИТ, важное место отводится изучению уровня различных цитокинов. Интерферон- γ считается главным кандидатом среди известных цитокинов на ключевую роль в иницировании АИЗ и регуляции продукции аутоантител. Установлено, что интерферон- γ модулирует функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток ЩЖ, а также способствует индукции экспрессии HLA II класса. В исследовании Здор В. В. (2017) установлены предикторы тяжести клинического течения гипотиреоза и иммунного воспаления в ЩЖ при АИТ. Отмечалась избыточная продукция Th1-, Th2-, Th17- и T-reg маркерных цитокинов, тесно ассоциированная со степенью тяжести гипотиреоза. Интерлейкин-1 α , интерлейкин-6, интерферон- γ были многократно повышены у пациентов с АИТ и по результатам ROC-анализа являлись предикторами тяжести клинического течения гипотиреоза и аутоиммунного воспаления в ЩЖ при АИТ. Параллельное нарастание показателей интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-17 при АИТ автором рассматривалось как критерий прогрессирования ауто-

иммунного воспаления ЩЖ и активации апоптоза тиреоцитов. Нарастающие в динамике уровни фактора некроза опухоли- α на фоне динамического снижения исходно высокого уровня интерлейкина-8 и сохранения низкого трансформирующего фактора роста- β 1 являлись прогностически неблагоприятными признаками течения АИТ. Показателями сохранности функционирующего тиреоидного эпителия при АИТ являлись интерлейкин-8 и интерлейкин-22. Для механизмов персистенции и прогрессирования хронического аутоиммунного воспаления ЩЖ и пролиферации тиреоидного эпителия при АИТ патогенетически значимым являлся абсолютный и относительный дефицит трансформирующего фактора роста- β 1 на фоне избытка интерлейкина-6, что было связано с усугублением дисбаланса между Treg-клетками и Th17 [27].

Исследование роли каждого конкретного цитокина в контексте специфического иммунного ответа при разных функциональных состояниях ЩЖ имеет принципиальное значение для интегрирования этих механизмов в патогенез аутоиммунных заболеваний ЩЖ для разработки соответствующих стратегий их модуляции.

Организационные медицинские подходы выявления и динамического наблюдения пациентов с АИТ

В Республике Беларусь выстроена многоуровневая система оказания медицинской помощи населению (центральная районная больница, областные больницы, специализированные диспансеры, республиканские научно-практические центры). Эндокринологическая помощь пациентам осуществляется врачами первичного звена (педиатрами, участковыми терапевтами, врачами общей практики, эндокринологами), областными эндокринологическими диспансерами; на республиканском уровне амбулаторно-консультативную помощь выполняет ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (г. Минск), а стационарную — ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель).

12 августа 2016 г. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 96 утверждена инструкция «О порядке проведения диспансеризации». Согласно данной инструкции в республике должен проводиться диспансерный медицинский осмотр всего населения врачами первичного звена (педиатрами, участковыми терапевтами, врачами общей практики) с последующим определением пациентов по группам диспансерного наблюдения (Д 1, Д 2, Д 3). Для пациентов диспансерной группы Д 3, имеющим хронические заболевания с нарушением функций орга-

нов и систем организма и/или с периодическими обострениями, определена схема диспансерного наблюдения. Так, в возрасте 0–18 лет диагноз АИТ может быть выставлен при нормальной функции ЩЖ либо при нарушении функции ЩЖ. Перечень диагностических исследований для данной категории пациентов включает:

— пальпаторное исследование ЩЖ — 1 раз при выявлении АИТ, далее — по медицинским показаниям;

— измерение массы и длины тела, артериального давления — при каждом посещении;

— выполнение общего анализа крови, определение глюкозы в крови — однократно при выявлении заболевания;

— определение в крови уровней ТТГ, свободного Т4, анти-ТПО, ультразвуковое исследование ЩЖ, электрокардиография — 1 раз при верификации заболевания и далее — по медицинским показаниям;

Критерием оценки эффективности наблюдения является нормализация уровня гормонов ЩЖ. Дети снимаются с диспансерного учета по достижении 18 лет. В схеме диспансерного наблюдения взрослого населения диагноз АИТ отсутствует.

Обратная ситуация наблюдается с клиническими протоколами диагностики и лечения заболеваний. В приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 г. № 764 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» присутствует диагноз «Тиреозит» (код МКБ Е 06.3), соответствующий АИТ. В свою очередь, в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.09.2013 г. № 947 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения детского населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях» диагноз «АИТ» либо диагноз «Тиреозит», соответствующий коду Е 06.3 МКБ 10, отсутствует.

В Российской Федерации действуют «Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых» (согласно принятому Консенсусу на II Российском тиреодологическом конгрессе в 2002 г.). «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить АИТ, являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), наличие антител к ткани ЩЖ и/или ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит вероятностный характер. В рекомендациях указывается, что ис-

следование динамики уровня циркулирующих антител к ЩЖ с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана [28].

В зарубежной литературе организационные вопросы динамического наблюдения представлены ограниченно, имеются сведения о диагностическом значении определения антитиреоидных антител. По данным ряда авторов, ТПО является основным компонентом тиреоидного микросомального антигена, экспрессируется на апикальной поверхности тиреоцитов и представляет собой гликозилированный гем-содержащий белок, играющий важную роль в процессе йодирования и синтеза ТГ. Тиреопероксидаза может представлять собой поверхностно-клеточный антиген, вовлекающийся в процесс комплемент-зависимой цитотоксичности и способный вызывать цитотоксическое повреждение щитовидной железы и гибель тиреоцитов. Но утверждать, что антитела к мембранному антигену — анти-ТПО играют патогенетическую роль в аутоиммунитете заболеваний ЩЖ достаточно сложно. Антитела могут просто реагировать на высвобождение антигена из поврежденной ЩЖ [29]. Отмечена корреляция между титром анти-ТПО и гистологическими изменениями при АИТ. Титр анти-ТПО также хорошо коррелирует с выраженностью инфильтрации ткани щитовидной железы аутореактивными лимфоцитами и степенью гипозоногенности при ультразвуковом исследовании [8].

Антитиреоглобулиновые антитела вырабатываются к ТГ, одному из наиболее изученных антигенов ЩЖ, являющимся предшественником тиреоидных гормонов. Анти-ТГ связывают ТГ, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым гипотиреоз. Определение анти-ТГ проводится для оценки выраженности аутоиммунных реакций при заболеваниях ЩЖ. Установлено, что в сыворотке крови 60–80 % пациентов с АИТ циркулируют повышенные количества анти-ТГ в высоком титре. С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременное определение анти-ТПО и анти-ТГ. Хотя существует мнение, что с позиций диагностики и экономической выгоды определение анти-ТГ вряд ли оправдано, строгой корреляции между уровнями 2 этих антитиреоидных антител не существует. Показано, что среди всех пациентов, позитивных по тиреоидным антителам, только анти-ТПО определяются в 64 % случаев, а только анти-ТГ — в 1 % [29].

Выводы

1. Разноречивые литературные данные не говорят об истинном уровне заболеваемости

АИТ и не дают возможности провести параллель между заболеваемостью гипотиреозом и АИТ, который является причиной первичного гипотиреоза более чем в 70–80 % случаев. В основе этого может лежать отсутствие единых организационных медицинских подходов и диагностических возможностей лечебных учреждений.

2. Актуальным направлением исследования является поиск объективных критериев отбора пациентов с повышенным риском развития осложнений АИТ с целью разработки и персонализации динамического наблюдения. Это позволит оптимизировать организационно-медицинские мероприятия для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Карлович НВ, Мохорт ТВ, Воронцова ТВ. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа 1. *Пробл. эндокринологии*. 2005;1:19-24.
- Tomer Y, Peters JJ. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2014;9:147-56.
- Colin MD, Gilbert HD. Chronic autoimmune thyroiditis. *New. Engl. J. Med*. 2016;335:99-107.
- Мохорт ТВ, Коломиец НД, Петренко СВ, Федоренко ЕВ, Мохорт ЕГ. Йодный дефицит: где мы теперь? (Эффективность белорусской стратегии ликвидации йодного дефицита: 15-летний опыт). *Международный эндокринологический журнал*. 2015;66(2):13-19.
- Корытко СС, Хмара ИМ, Салко ОБ, Антипов ВВ. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления. *Медицинские новости*. 2013;3:42-48.
- Грязнова МА, Хамнуева ЛЮ. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(7):33-39.
- Дедов ИИ, Трошина ЕА, Антонова СС. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. *Пробл. эндокринологии*. 2002;2: 6-13.
- Иванова ОИ, Соломина МС, Логвинов СВ, Соломатина ТВ. Современные аспекты этиологии и патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита. *Сибирский онкологический журнал*. 2006;17(1):55-60.
- Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab*. 2016;31:213-22.
- Войтович ТН, Альферович ЕН. Влияние наследственных факторов в формировании патологии тиреоидной и репродуктивной систем у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Медицинский журнал*. 2012;3:18-21.
- Chernobyl Forum. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. The Chernobyl Forum: 2003-2005. Vienna: IAEA, 2006.
- Еспенбетова МЖ, Жуманбаева ЖМ, Амренова КШ. Частота встречаемости патологии щитовидной железы у жителей территорий, прилегающих к бывшему Семипалатинскому испытательному ядерному полигону. *Academy*. 2017;11(26):64-68.
- Drozd V. Screening of thyroid status in children exposed to ionizing radiation in utero and the first year of life as a result of the Chernobyl accident. *Int. J Rad Med*. 2003;5:167-179.
- Yamashita S, Shibata Y. Chernobyl: A Decade. Proceedings of the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, 14-15 October 1996. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1997.
- Маленченко АФ, Василенко ИЯ, Василенко ОИ. Обмен йода в течение патологических процессов в щитовидной железе у людей в регионах зубной эндемии при поражении радиодом. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007;47(4):435-443.
- Андрюков БГ, Гвозденко ТА, Демьяненко НБ. Избыток йода в организме – экологический фактор риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы? *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015;60(2):6-16.
- Шабалина ЕА, Моргунова ТБ, Орлова СВ, Фадеев ВВ. Селен и щитовидная железа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2010;7(2):7-18.
- Mazopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17:609-12.
- Fan Y, Xu S, Zhang H. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2014: Article ID 904573 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904573>.
- Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014;3:25-31.
- Рустембекова СА, Барабошкина ТА. Микроэлементозы и факторы экологического риска: Монография (главы 2,4-7, раздел 8.2). Москва, РФ: Университетская книга. Логос; 2006. 112 с.
- Шарипова ЗФ, Фархутдинова ЛМ. Микроэлементный статус волос при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от ее функционального состояния и его связь с иммунологическим статусом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;13(3):124-124.
- Каандроп ВИ. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Пробл. эндокринологии*. 2001;5:3-10.
- Сунхальрова ТК, Додохов ВВ, Соловьева НА, Павлова НИ, Филипова НП, Неустроева ЛМ. Генетические факторы предрасположенности к аутоиммунным тиреопатиям. *Якутский медицинский журнал*. 2018;2:106-09. DOI 10.25789/YMJ.2018.62.32.
- Зуева АА, Цыбиков НН, Жигжитова ЕБ. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных аутоиммунным тиреоидитом. *Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: мат. Всерос. научно-практ. конф., посвященной 55-летию ЧГМА (1-2 окт. 2008 г.)*. Чита, 2008. с. 14-15.
- Кравец ЕБ, Уразова ОИ, Недосекова ЮВ, Роголева АВ. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. *Проблемы эндокринологии*. 2010;3:16-20.
- Здор ВВ. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017;13(2):45-56.
- Вагапова ГР. Разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов диагностики аутоиммунного тиреоидита. *Международный эндокринологический журнал*. 2009;23(5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/10073>.
- Feldt-Rasmussen U. Thyroid microsomal antibodies and antibodies in autoimmune thyroiditis. *Thyroid int*. 2016;1:3-12.

REFERENCES

- Karlovich NV, Mohort TV, Voronцова TV. Rasprostranennost' i harakter autoimunnoy patologii shhitovidnoy zhelezy u lic molodogo vozrasta s saharным diabetom tipa 1. *Probl. jendokrinologii*. 2005;1:19-24.
- Tomer Y, Peters JJ. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2014;9:147-56.
- Colin MD, Gilbert HD. Chronic autoimmune thyroiditis. *New. Engl. J. Med*. 2016;335:99-107.
- Mohort TV, Kolomiec ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mohort EG. Jodnyj deficit: gde my teper'? (Jeffektivnost' belorusskoj strategii likvidacii jodnogo deficita: 15-letnij opyt). *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2015;66(2):13-19.
- Korytko SS, Hmara IM, Salko OB, Antipov VV. Bolezni jendokrinnoj sistemy v Belarusi – statisticheskie i demograficheskie sopostavljenija. *Medicinskie novosti*. 2013;3:42-48.
- Grjaznova MA, Hamnueva LJ. Osobennosti citokinovoj reguljacii pri autoimunnoy patologii shhitovidnoy zhelezy. *Zhurnal nauchnyh statej «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2017;19(7):33-39.
- Dedov II, Troshina EA, Antonova SS. Autoimunnnye zabojevanija shhitovidnoy zhelezy: sostojanie problemy. *Probl. jendokrinologii*. 2002;2: 6-13.
- Ivanova OI, Solomina MS, Logvinov SV, Solomatina TV. Sovremennye aspekty jetiologii i patogeneza hronicheskogo autoimunnogo tireoidita. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2006;17(1):55-60.
- Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab*. 2016;31:213-22.
- Vojtovich TN, Al'ferovich EN. Vlijanie nasledstvennyh faktorov v formirovanii patologii tireoidnoj i reproduktivnoj sistem u pacientov s zabojevanijami shhitovidnoy zhelezy. *Medicinskij zhurnal*. 2012;3:18-21.

11. Chernobyl Forum. Chernobyl's Legacy: Health, Environmental and Socio-Economic Impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. The Chernobyl Forum: 2003-2005. Vienna: IAEA, 2006.
12. Espenbetova MZh, Zhumanbaeva ZhM, Amrenova KSh. Chastota vstrechaemosti patologii shhitovidnoj zhelezy u zHITElej territorij, priliegajushhij k byvsheму Semipalatinskomu ispytatel'nomu jadernomu poligonu. *Academy*. 2017;11(26):64-68.
13. Drozd V. Screening of thyroid status in children exposed to ionizing radiation in utero and the first year of life as a result of the Chernobyl accident. *Int. J Rad Med*. 2003;5:167-179.
14. Yamashita S, Shibata Y. Chernobyl: A Decade. Proceedings of the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, 14-15 October 1996. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1997.
15. Malenchenko AF, Vasilenko IJa, Vasilenko OI. Obmen joda v techenie patologicheskijh processov v shhitovidnoj zheleze u ljudej v regionalah zobnoj jendemii pri porazhenii radiojdom. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*. 2007;47(4):435-443.
16. Andrjukov BG, Gvozdenko TA, Dem'janenko NB. Izbytok joda v organizme – jekologicheskij faktor riska razvitija autoimmunnih zabolevanij shhitovidnoj zhelezy? *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka*. 2015;60(2):6-16.
17. Shabalina EA, Morgunova TB, Orlova SV, Fadeev VV. Selen i shhitovidnaja zheleza. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2010;7(2):7-18.
18. Mazopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17:609-12.
19. Fan Y, Xu S, Zhang H. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2014: Article ID 904573 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/904573>.
20. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014;3:25-31.
21. Rustembekova SA, Baraboshkina TA. Mikrojelementozy i faktory jekologicheskogo riska: Monografija (glavy 2,4-7, razdel 8.2). Moskva, RF: Universitetskaja kniga. Logos; 2006. 112 s.
22. Sharipova ZF, Farhutdinova LM. Mikrojelementnyj status volos pri zabolevanijah shhitovidnoj zhelezy v zavisimosti ot ee funkcional'nogo sostojanija i ego svjaz' s immunologicheskim statusom. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2006;13(3):124-124.
23. Kandror VI. Molekuljarno-geneticheskie aspekty tireoidnoj patologii. *Probl. jendokrinologii*. 2001;5:3-10.
24. Sunhalyrova TK, Dodohov VV, Solov'eva NA, Pavlova NI, Fillipova NP, Neustroeva LM. Geneticheskie faktory predispozozhennosti k autoimmunnym tireopatijam. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2018;2:106-09. DOI 10.25789/YMJ.2018.62.32.
25. Zueva AA, Cybikov NN, Zhigzhitova EB. Sostojanie kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nyh autoimmunnym tireoiditom. Aktual'nye problemy klinicheskoi i jeksperimental'noj mediciny: mat. Vseros. nauchno-prakt. konf., posvjashhennoj 55-letiju ChGMA (1-2 okt. 2008 g.). Chita, 2008. s. 14-15.
26. Kravec EB, Urazova OI, Nedosekova JuV, Rogaleva AB. Ob apoptoze limfocitov krovi pri autoimmunnih tireopatijah. *Problemy jendokrinologii*. 2010;3:16-20.
27. Zdor VV. Vzaimosvjaz' gormonal'noj i citokinovoj reguljacii pri autoimmunnom tireoidite. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija*. 2017;13(2):45-56.
28. Vagapova GR. Razrabotka i vnedrenie v klinicheskiju praktiku novyh algoritmov diagnostiki autoimmunnogo tireoidita. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2009;23(5). <http://www.mif-ua.com/archive/article/10073>.
29. Feldt-Rasmussen U. Thyroid microsomal antibodies and antibodies in autoimmune thyroiditis. *Thyroid int*. 2016;1:3-12.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра Общественного здоровья и здравоохранения.
Тел.моб.: +375(44)737-03-63,
e-mail: yrahara@mail.ru
Рожко Валентин Александрович

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Public Health Department
Mob.tel.: +375(44)737-03-63,
e-mail: yrahara@mail.ru
Rozhko Valentin Aleksandrovich

Поступила 17.04.2019

УДК 615.462:616.711-089.819.843/844

КОСТНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ СПОНДИЛОДЕЗА

В. В. Рожин¹, С. И. Кириленко¹, Э. А. Надыров², В. И. Николаев²

¹Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Выбор оптимального костно-пластического материала является одним из основополагающих факторов формирования спондилодеза. В статье описываются различного вида трансплантаты и приведены их положительные и отрицательные свойства.

Ключевые слова: спондилодез, трансплантат, костная пластика.

The choice of optimal graft is the basis for successful spine fusion formation. In article reviewed different graft with their positive and negative features.

Key words: spine fusion, graft, bone grafting.

V. V. Rozhyn, S. I. Kirilenko, E. A. Nadirov, V. I. Nikolaev
Grafts Used for Spine Fusion Formation
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 13–19

Введение

Спондилодез — единый костный блок между позвонками, его формирование является конечной целью большинства операций, выполняемых при деформациях, травмах и дегенеративных заболеваниях позвоночника. Впервые спондилодез был выполнен Albee F. H. в 1911 г. Им была предложена костно-пластическая фиксация задних отделов позвоночника для обездвиживания пораженных позвонков при туберкулезном спондилите, что исключило прогрессирование кифотической деформации [1]. Костная пластика — это трансплантация костной ткани с целью замещения дефектов кости, фиксации фрагментов костей и биологической стимуляции регенерации костной ткани. Частным случаем костной пластики является спондилодез. В Республике Беларусь внедрены и активно используются различные костно-пластические материалы при лечении травм, дегенеративно-дистрофических поражений, опухолей опорно-двигательного аппарата [2, 3, 4].

Первичная неподвижность позвонков интраоперационно достигается использованием различных опорных конструкций из металла или полимеров — транспедикулярных винтов, кейджей, крючков, пластин, что позволяет вертикализировать пациента в раннем послеоперационном периоде. Однако установленные конструкции не гарантируют сохранение стабильности в последующем. В ряде исследований доказано, что стабильность установленной конструкции сохраняется в среднем около 6 месяцев [5, 6]. После этого возможен усталостный перелом конструкции, лизис костной ткани вокруг винтов, миграция ее элементов. Такие изменения приводят к вторичной патологической подвижности позвоночно-двигательного сегмента на оперированном уровне.

Поиск оптимального метода формирования спондилодеза является актуальной задачей вертебрологии, поскольку при использовании различных видов трансплантатов псевдоартроз развивается в среднем в 26 % случаев, причем клинически значимый у 10–15 % пациентов, что ведет к потере трудоспособности, нарушению социальной адаптации человека. Развитие псевдоартроза при операциях по формированию спондилодеза находится в пределах от 5 до 34 % у взрослых людей.

Для создания спондилодеза во время операций используют костные ауто- или аллотрансплантаты, различные по строению, способам заготовки и хранения. Об абсолютной неподвижности позвонков можно говорить только в случае возникновения между ними костного сращения — спондилодеза. На его формирование оказывают влияние местные и

общие факторы. К местным относят качество обработки места укладки трансплантата: тщательное удаление мягких тканей с декортикацией костной ткани, наличие остеогенных клеток и факторов, стимулирующих дифференцировку клеток — предшественников остеобластов (остеоиндукция) в зоне трансплантации, степень локального остеопороза, локальный кровоток, воспалительная реакция местных тканей (включающая удаление некротизированных тканей, образование фибринового сгустка, синтез матрикса, богатого гиалуроновой кислотой), площадь участка для формирования спондилодеза, первичная стабильность конструкции, механическая нагрузка на стабилизированный сегмент после операции.

Среди общих факторов, которые влияют на формирование спондилодеза у пациента и не зависят от вида используемого трансплантата, выделяют: азотистый баланс, вес и рост пациента, его двигательная активность, наличие инфекционного процесса в организме, общий белок крови, иммунный статус пациента, прием лекарств, подавляющих воспаление, гормональный фон [7, 8].

Основная цель использования костно-пластических материалов в травматологии и ортопедии — это оптимизация репаративного процесса. Эффективность использования трансплантата зависят от его остеогенных, остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств. Остеогенные свойства — это способность трансплантата к образованию новой костной ткани за счет собственных клеток [9, 10]. Такими клетками являются мезенхимальные, стволовые, клетки предшественников остеобластов, адипоциты, которые под влиянием факторов дифференцировки трансформируются в остеобласты. Остеоиндуктивные свойства трансплантата определяются наличием факторов, стимулирующих миграцию клеток — предшественников остеобластов и стимулирующих их дифференцировку [5, 9, 16, 23]. К таким стимуляторам относятся фактор роста костной ткани (bone morphogenetic proteins 2, 4, 6, 7, 9), фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста. Остеокондуктивные свойства определяет пространственная структура трансплантата, представляя собой матрицу для роста сосудов, миграции форменных элементов крови [9, 19, 20, 21]. В связи с этим губчатая кость обладает более выраженным остеокондуктивным свойством по сравнению с кортикальной костью за счет наличия костных ячеек.

Виды трансплантатов и их свойства

Золотым стандартом хирургии позвоночника при формировании спондилодеза является использование *ауто трансплантата губчатой кости* [9]. Вероятность спондилодеза при

его применении составляет до 90 %. Такой трансплантат обладает свойствами остеогенности, остеоиндукции, остеокондукции, имеет большое соотношение площади к объему (за счет пористой структуры), содержит мезенхимальные и стволовые клетки, имеет хорошие диффузионные свойства и достаточно быстро прорастает кровеносными сосудами. Для получения такого трансплантата чаще всего выполняют забор фрагмента костной ткани из гребня подвздошной кости пациента.

Недостатками использования губчатого трансплантата из гребня подвздошной кости являются: дополнительное время операции, кровопотеря при его формировании. Возможны осложнения при заборе трансплантата в виде инфекционного процесса, повреждения кожного нерва бедра, перелома подвздошной кости, кровотечения, перфорации париетального листка брюшины, образования грыжи, формирования серомы, косметического дефекта, боли в раннем и позднем послеоперационном периоде. По данным авторов, осложнения возникают в 5–10 % случаев. Основным недостатком самого трансплантата является небольшое количество стволовых клеток в губчатой кости (в среднем 1/20000), недостаточное его кровоснабжение после имплантации, что приводит к некрозу ткани, поскольку диффузия возможна только на 1–2 мм вглубь трансплантата. Процесс формирования новой кости сопровождается первоначально воспалительной реакцией, удалением некротического детрита после прорастания сосудами, миграцией предшественников остеобластов, формированием новой костной ткани [10].

Пересадка трикортикального ауотрансплантата по сравнению с губчатой тканью менее эффективна, так как такой трансплантат содержит меньшее количество остеогенных клеток, остеогенных белков (отношение «площадь к объему» меньше, чем у губчатой ткани и, как следствие, меньше потенциал остеоиндукции). При этом диффузия осуществляется только пристеночно из-за плотной микроструктуры кортикального слоя. Положительными качествами трансплантата является значительная механическая прочность, которую можно использовать сразу при трансплантации, например, при межтеловом спондилодезе. В этом же кроется и недостаток кортикального трансплантата: костная перестройка, длящаяся около 12–24 месяцев, во время которой происходит снижение прочностных характеристик трансплантата, как следствие — возможны осложнения в виде перелома трансплантата в этот временной период. Чаще всего используется трикортикальный трансплантат, взятый из гребня подвздошной кости [11]. Реже приме-

няется кортикальный трансплантат из ребра, малоберцовой кости.

Пересадка комплекса трансплантат на сосудистой ножке. Такой способ обладает всеми преимуществами губчатого и кортикального ауотрансплантата, время перестройки трансплантата значительно короче, чем губчатого и трикортикального (некроз незначительный, трансплантат жизнеспособный с сосудами, клетками, происходит только костная перестройка по направлению компрессионного воздействия). Однако в этом случае имеются недостатки в виде значительного увеличения времени оперативного вмешательства, сложности хирургической техники. Это ставит под сомнение его рутинное использование. Следует отметить, что метод нашел применение в онкологии (после удаления нескольких позвонков и лучевой терапии).

Костный мозг. Остеогенный потенциал костного мозга впервые описал Goujon E. в 1869 г. Формирование костной ткани при трансплантации происходит после дифференцировки стволовых клеток, содержащихся в костном мозге, в остеобласты. Их дифференцировка происходит под воздействием факторов, освобождающихся при некрозе трансплантата, секретируемых клеточным окружением. При пересадке костного мозга происходит гибель гемопозитических клеток, в то время как фибробласты, мезенхимальные, более устойчивые к гипоксии клетки, находящиеся вблизи поверхности трансплантата, выживают и участвуют в формировании незрелой костной ткани (матрицы). Положительный эффект такой методики получен в ряде исследований. Путем аспирации (пункции) получают живые клетки — предшественники остеобластов с меньшим риском при взятии трансплантата по сравнению с использованием ауотрансплантата из донорского места. К недостаткам метода можно отнести возрастные и гендерные изменения костного мозга (снижение популяции клеток — предшественников остеобластов), возможное разбавление периферической кровью как во время пункции, так и при трансплантации. Наиболее приемлемым вариантом является пересадка костного мозга с другими материалами, не являющимися ауотрансплантатами, к примеру, с керамической матрицей, которая выполняет остеоиндуктивную роль и в ряде случаев при добавлении факторов роста приобретает свойства остеоиндукции. Исследования показывают хорошие результаты роста костной ткани при использовании совместно с морфогенетическим протеином [13].

Представленные выше трансплантаты являются ауотрансплантатами. В настоящее время активно используются и другие виды трансплантатов.

Аллокость — не менее важный и распространенный материал для костной пластики [14]. Преимущества данного метода: отсутствует забор аутотрансплантата (поскольку забор такого трансплантата может вызвать осложнение в донорском месте), доступен в большом количестве, может быть изготовлен из любой части тела донора с соответствующими характеристиками, сокращает время операции, кровопотерю. Аллотрансплантат может быть изготовлен в виде различных форм: костные чипсы — когда необходимо заполнить полость, кортикальный трансплантат — при необходимости осуществления его опорной функции. Минусы трансплантата заключаются в его антигенности (реакция «хозяин-реципиент»). При этом, чем меньше трансплантат содержит белков, клеток (антигенов), тем менее выражены его остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства [14]. Кроме того, некоторые методы обработки уменьшают его прочностные характеристики до 50 %. Потому возможно несращение, перелом трансплантата. При наличии специального лабораторного оборудования возможно использование типирования по антигенам, однако в повседневной практике выполнить это очень сложно из-за высокой стоимости исследования и его трудоемкости. При использовании трансплантата риск передачи инфекции в настоящее время не велик, так как используются специальные методики забора материала, обследование донора, и составляет 1 на 1,667 млн. [15]. Для консервации аллокости используют лиофилизацию, заморозку, облучение, этилен-оксид и т. д. При консервации трансплантата также возможна потеря до 50 % его первоначальной прочности. Необходимо отметить, что в настоящее время единого мнения об использовании этого трансплантата нет; одни авторы считают, что результаты по сравнению с применением аутотрансплантата хуже, чем при использовании аллотрансплантата, другие — что результаты сравнимы [16, 17]. Аллотрансплантат целесообразно использовать, когда требуется большое количество прочного пластического материала, который невозможно без последствий взять из донорского места. Примеры таких операций — формирование корпороза поясничных позвонков, при опухолях, фиксации шейных позвонков в верхнем отделе [18]. Для улучшения свойств аллотрансплантат активно используется в комбинации с костным морфогенетическим протеином, что усиливает его остеоиндуктивные свойства [19].

Возможно также применение как трансплантата преимущественно из кортикальной кости в случаях, когда необходим прочный трансплантат (как приведено выше) при меж-

теловом спондилодезе или трансплантата, содержащего губчатую кость, когда необходима в большей степени матрица для прорастания костной ткани, например, при трансверзоспондилодезе. В ряде исследований эффективность применения аллотрансплантата сравнима с использованием аутотрансплантата при одноуровневом спондилодезе шейного отдела позвоночника [17]. При трансверзоспондилодезе в других исследованиях результаты противоположные [20].

Следующие трансплантаты менее распространены из-за высокой цены и сложности их получения.

Деминерализованный трансплантат представляет собой коллагеновую сетку без минералов и может быть использован, когда прочность трансплантата не важна (при наличии опорной или стабилизирующей конструкции). За счет коллагеновой сетки он обладает хорошими остеокондуктивными свойствами. Впервые прототип данного метода описан в научной литературе в 1889 г. [21]. При его изготовлении сохраняется большое количество факторов роста и дифференцировки костной ткани. Описано его изготовление в различных формах, таких как костные чипсы, порошок. Конечные свойства препарата зависят от метода изготовления, места взятия костной ткани, наличия остеопороза, возраста и пола донора. Однако на сегодняшний день проблемой является отсутствие возможности контроля качества данного трансплантата. Клинические исследования показали хороший результат при совместном использовании их с аутокостью, костным мозгом. Показано использование такого трансплантата в качестве дополнительного трансплантата в случаях, когда необходимо его большое количество (в качестве bone-extender) [22].

Ксенотрансплантат. Впервые использован в 1957 г. Maatz R., Bauermeister A. [23]. В настоящее время практически не используется из-за частого возникновения реакция «хозяин-реципиент», так как обладает очень высокой иммуногенностью. При этом после необходимой обработки с целью удаления всех антигенов имплантация не сопровождается образованием новой костной ткани, а сращение, рентгенологически принимаемое за спондилодез, гистологически таковым не является (фиброзное сращение) [24]. Возможным вариантом решения проблемы является добавление в обработанный ксенотрансплантат клеток костного мозга, однако в таком случае метод становится слишком дорогим и трудоемким.

Искусственная костная ткань, стимуляторы роста костной ткани. Впервые костный морфогенетический белок был получен в 1978 г. Urist M. R. et al. [25]. Следует отметить, что он

не является трансплантатом или пластическим материалом, не несет механической нагрузки, но используется в качестве стимулятора роста костной ткани [26]. В настоящее время известно 14 разновидностей данного белка. Белок доставляется в рану с помощью переносчика (используется искусственная кость, деминерализованный костный матрикс, биodeградируемые полимеры). Ряд исследований показывают эффективность применения костного морфогенетического протеина, которая сравнима с использованием ауотрансплантата [27]. Некоторые исследования, как, например, проведенные Singh K. et al. в 2006 г., показали превосходство использования в группе морфогенетического протеина над ауокостью, при этом сращение наступило в 97 и 77 % соответственно [28]. Другие же исследования показали большее число случаев сформировавшегося спондиллодеза в группах без использования морфогенетического протеина. Недостатками метода являются высокая стоимость, осложнения в виде воспалительного ответа с отеком мягких тканей, гематомы [29].

Среди других факторов роста, влияющих на дифференцировку предшественников остеобластов, можно выделить склеростин, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов. Эндотелиальный фактор роста также показал свою активность в отношении ангиогенеза, миграции остеокластов, активности остеобластов. Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β) — сильный стимулятор образования костной ткани особенно в случае ее перестройки.

Трансплантаты переносчики. Органическая часть кости практически целиком (90 %) состоит из коллагена I типа, протеогликанов и других типов коллагенов. Без этой сетки невозможна фиксация, миграция клеток костной ткани, минерализация. Коллаген I типа имеет очень прочные ковалентные связи и может быть использован только в нативной структуре. Используется как переносчик факторов роста костной ткани.

Синтетическая костная ткань. Основная функция — матрица для врастания собственной костной ткани [30]. Синтетическая ткань не вызывает иммунного ответа, биodeградирует, доступна в большом количестве, абсолютно стерильна, так как получается химическим синтезом. Она используется в основном как дополнительный трансплантат при создании спондиллодеза к основной конструкции. Такое использование оправдано при больших ортопедических операциях, требующих значительного количества трансплантата. В настоящее время используются два основных химических вещества: кальция гидроксиапатит и трикальция фосфат, остальное — их производные в различных пропорциях [30]. Важное свойство этого типа материала — пористая структура, благоприятствующая процессу остеоинтеграции, таким образом, материал обладает остеокондуктивными свойствами, однако не способен к остеогенезу, остеоиндукции. Этот материал представлен в виде имплантов, зерен, гранул, пластинок в зависимости от возлагаемой на них функции. С течением времени трансплантаты из этого материала подвергаются биodeградации. К недостаткам можно отнести хрупкость, их нельзя использовать в качестве опорного импланта. В некоторых случаях из-за слабой биodeградации замещение костной тканью трансплантата замедленно, что ведет к удлинению сроков сращения переломов и сроков формирования спондиллодеза. Самостоятельное использование синтетической костной ткани ставится под сомнение, что подтверждается исследованием Acharya et al. N. K. (2008): при сравнении трансверзоспонилодеза только синтетической костной тканью - 95 % неубедительной консолидации, с одной стороны, по сравнению с 100 % консолидацией с противоположной при использовании ауокости. Исследования подтверждают хороший результат применения синтетической костной ткани (95,1 % консолидации) при комбинации с красным костным мозгом [31].

Таблица 1 — Сравнительная характеристика трансплантатов

Трансплантат	Остеогенность	Остеоиндукция	Остеокондукция	Опорная функция
Ауотрансплантат из губчатой кости	++	++	++	±
Ауотрансплантат из кортикальной кости	+	+	+	++
Ауотрансплантат на сосудистой ножке	++	++	++	±
Аллоотрансплантат	–	–	+	++ (первоначально)
Ксенографт	–	–	±	–
Костный мозг	++	+	–	–
Искусственная кость	–	–	+	±
Коллаген	–	–	+	–
Факторы роста костной ткани	–	++	–	–

Таким образом, в современной реконструктивной хирургии костей и суставов, позвоночника в частности, костная пластика не потеряла своей целесообразности. Костная пластика показана при оперативном лечении несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов костей различного генеза, при проведении переднего и заднего спондилодеза. В настоящее время основные научные исследования в костной пластике направлены на развитие методов приготовления, консервации костных трансплантатов, что позволит производить регенеративный остеогенез по оптимальному остеобластическому типу.

ЛИТЕРАТУРА

- Albee FH. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. *JAMA*. 1911;57:885-886.
- Воронович ИР. Состояние хирургической вертебрологии в Белоруссии. *Хирургия позвоночника*. 2004;1: 33-38.
- Мазуренко АН, Космачёва СМ. Биологические основы спондилодеза поясничного отдела позвоночника и материалы для его осуществления. *Медицинские новости*. 2012;7:20-26.
- Воронович ИР, Пашкевич ЛА, Голутвина НО, Воронович АИ. Диагностика и технологии сохраненных операций при опухолях и опухолеподобных заболеваниях коленного сустава. М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. научно-практ. центр травматологии и ортопедии. Минск: ГУ РНМБ; 2007. 207с.
- Shikinami Y, Okuno M. Mechanical evaluation of novel spinal interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites. *Biomaterials*. 2003; 24:3161-3170.
- Boden SD. The Marshall Urist Lecture: Clinical Applications of BMPs for Spine Fusion. Proceeding of the Pittsburgh Bone Symposium, Pittsburgh. 2003:425-443.
- Riew KD, Long J, Rhee J, Lewis S, Kuklo T, Kim YJ, Yukawa Y, Zhu Y. Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:632-634.
- Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL, Dwyer D et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010;95:5056-5062.
- Кирилова ИА. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления кости. *Хирургия позвоночника*. 2011;1:68-74.
- Sheyn D, Pelled G, Zilberman Y, Talasazan F, Frank JM, Gazit G, Gazit C. Nonvirally engineered porcine adipose tissue-derived stem cells: use in posterior spinal fusion. *StemCells*. 2008;26:1056-1064.
- Ардасhev ИП, Григорук АА, Плотников ГА. Возможные осложнения после взятия аутотрансплантата из крыла подвздошной кости. Современные технологии в травматологии и ортопедии. М., 1999. 191-192.
- Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC. Biomechanical properties of bone allografts. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;174:54-57.
- Goujon E. Researches experimentales sur les proprietes physiologiques de la moelle des os. *Journal de l'Anatomie et de Physiologie Normales et Pathologiques de l'Homme et des Animaux*. 1869;6:399.
- Abjornson C, Lane JM: Bone allograft preparations: A critical review. Proceeding of the Pittsburgh Bone Symposium, Pittsburgh. 2003;353-363.
- Delloe C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts: what they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89:574-579. doi:10.1302/0301-620X.89B5.19039.
- Brantigan JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine*. 1994; 19:1271-1279; discussion 80.
- Wigfield CC, Nelson RJ. Non autologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine*. 2001; 26:687-694. doi:10.1097/00007632-200103150-00027.
- Kleinstueck FS, Hu SS, Bradford DS. Use of allograft femoral rings for spinal deformity in adults. *Clin Orthop*. 2002;394:84-91.
- Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012; 8:114-124.
- Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine*. 1994;19:2048-2053.
- Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobnic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:254-264.
- Болтрукевич СИ, Иванцов ВА. Аллопластика деминерализованным костным матриксом в реконструктивной хирургии опорно-двигательного аппарата. *Здравоохранение*. 1997;4:4-6.
- Maatz R, Bauermeister A. A method of bone maceration. Results of animal experiments. *J Bone Joint Surg Am*. 1957;39:153-166.
- Xie Y, Chopin D, Hardouin P, Lu J. Clinical, radiological and histological study of the failure of cervical interbody fusions with bone substitutes. *Eur Spine J*. 2006;15:1196-1203.
- Urist MR, Silverman BF, Buring K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *ClinOrthop*. 1967;53:243-283.
- Carreira AC, Alves GG, Zambuzzi WF, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone Morphogenetic Proteins: structure, biological function and therapeutic applications. *Arch BiochemBiophys*. 2014;561:64-73.
- Vaccaro AR, Whang PG, Patel T, Phillips FM, Albert TJ, Hilibrand AS, Brower RS. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: Minimum 4-year follow-up of a pilot study. *Spine J*. 2008;8:457-465.
- Singh K, Smucker JD, Gills, Boden SD. Use of recombinant human bone morphogenetic protein protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: A prospective CT-scan analysis at one and two years. *J Spine Disord Tech* 19:416-423, 2006.
- Buttermann GR. Prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenetic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion. *Spine J*. 2008;8:426-435.
- Баринцов СМ, Комлев ВС. Биокерамика на основе фосфатов кальция. Москва:Наука; 2005. 204с.
- Acharya NK, Kumar RJ, Varma HK, Menon VK. Hydroxyapatite bioactive glass ceramic composite as stand-alone graft substitute for posterolateral fusion of lumbar spine: a prospective, matched, and controlled study. *J Spinal Disord Tech*; 2008;21:106-111.

REFERENCES

- Albee FH. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease. *JAMA*. 1911;57:885-886.
- Voronovich IR. Sostoyanie hirurgicheskoy vertebrologii v Belorussii. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2004;1:33-38.
- Mazurenko AN, Kosmachyova SM. Biologicheskie osnovy spondilodeza poyasnichnogo otdela pozvonochnika i materialy dlya ego osuschestvleniya. *Meditinskie novosti*. 2012;7:20-26.
- Voronovich IR, Pashkevich LA, Golutvina NO, Voronovich AI. Diagnostika i tehnologii sohrannyih operatsiy pri opuholyah i opuholepodobnyh zabolevaniyah kolennogo sustava. M-vo zdravoohr. Rесп. Belarus, Rесп. nauchno-prakt. tsentr travmatologii i ortopedii. Minsk: GU RNMB; 2007. 207s.
- Shikinami Y, Okuno M. Mechanical evaluation of novel spinal interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites. *Biomaterials*. 2003; 24:3161-3170.
- Boden SD. The Marshall Urist Lecture: Clinical Applications of BMPs for Spine Fusion. Proceeding of the Pittsburgh Bone Symposium, Pittsburgh. 2003:425-443.
- Riew KD, Long J, Rhee J, Lewis S, Kuklo T, Kim YJ, Yukawa Y, Zhu Y. Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:632-634.
- Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL, Dwyer D et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010;95:5056-5062.
- Kirilova IA. Kostnaya tkan kak osnova osteoplasticheskikh materialov dlya vosstanovleniya kosti. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2011;1:68-74.
- Sheyn D, Pelled G, Zilberman Y, Talasazan F, Frank JM, Gazit G, Gazit C. Nonvirally engineered porcine adipose tissue-derived stem cells: use in posterior spinal fusion. *StemCells*. 2008;26:1056-1064.
- Ardashev IP, Grigoruk AA, Plotnikov GA. Vozmozhnyye oslozhneniya posle vzyatiya autotransplantata iz kryla podvzdoshnoy kosti. Sovremennyye tehnologii v travmatologii i ortopedii. M., 1999. 191-192.
- Pelker RR, Friedlaender GE, Markham TC. Biomechanical properties of bone allografts. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;174:54-57.

13. Goujon E. Recherches experimentales sur les proprietes physiologiques de la moelle des os. *Journal de l'Anatomie et de Physiologie Normales et Pathologiques de l'Homme et des Animaux*. 1869;6:399.
14. Abjornson C, Lane JM: Bone allograft preparations: A critical review. Proceeding of the Pittsburgh Bone Symposium, Pittsburgh. 2003;353-363.
15. Delloye C, Cornu O, Druet V, Barbier O. Bone allografts: what they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89:574-579. doi:10.1302/0301-620X.89B5.19039.
16. Brantigan JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine*. 1994; 19:1271-1279; discussion 80.
17. Wigfield CC, Nelson RJ. Non autologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine*. 2001; 26:687-694. doi:10.1097/00007632-200103150-00027.
18. Kleinstueck FS, Hu SS, Bradford DS. Use of allograft femoralings for spinal deformity in adults. *Clin Orthop*. 2002;394:84-91.
19. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012;8:114-124.
20. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine*. 1994;19:2048-2053.
21. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:254-264.
22. Boltrukevich SI, Ivantsov VA. Alloplastika demineralizovannyim kostnyim matriksom v rekonstruktivnoy hirurgii opornodvigatel'nogo apparata. *Zdravoohranenie*. 1997;4:4-6.
23. Maatz R, Bauermeister A. A method of bone maceration. Results of animal experiments. *J Bone Joint Surg Am*. 1957; 39:153-166.
24. Xie Y, Chopin D, Hardouin P, Lu J. Clinical, radiological and histological study of the failure of cervical interbody fusions with bone substitutes. *Eur Spine J*. 2006;15:1196-1203.
25. Urist MR, Silverman BF, Buring K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *Clin Orthop*. 1967; 53:243-283.
26. Carreira AC, Alves GG, Zambuzzi WF, Sogayar MC, Granjeiro JM. Bone Morphogenetic Proteins: structure, biological function and therapeutic applications. *Arch Biochem Biophys*. 2014; 561:64-73.
27. Vaccaro AR, Whang PG, Patel T, Phillips FM, Albert TJ, Hilibrand AS, Brower RS. The safety and efficacy of OP-1 (rhBMP-7) as a replacement for iliac crest autograft for posterolateral lumbar arthrodesis: Minimum 4-year follow-up of a pilot study. *Spine J*. 2008;8:457-465.
28. Singh K, Smucker JD, Gillis, Boden Sd. Use of recombinant human bone morphogenetic protein protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: A prospective CT-scan analysis at one and two years. *J Spine Disord Tech*. 2006;19:416-423.
29. Buttermann GR. Prospective nonrandomized comparison of an allograft with bone morphogenic protein versus an iliac-crest autograft in anterior cervical discectomy and fusion. *Spine J*. 2008;8:426-435.
30. Barinov SM, Komlev VS. Biokeramika osnove fosfatov kaltsiya. Moskva: Nauka; 2005. 204с.
31. Acharya NK, Kumar RJ, Varma HK, Menon VK. Hydroxyapatite bioactive glass ceramic composite as stand-alone graft substitute for posterolateral fusion of lumbar spine: a prospective, matched, and controlled study. *J Spinal Disord Tech*. 2008;21:106-111.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра травматологии и ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии
Тел. моб.: +375 29 343 66 02,
e-mail: dr.renovacio@yandex.by
Рожин Владимир Владимирович

Сведения об авторах

Николаев Владимир Иванович, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии, кандидат медицинских наук, доцент Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Кириленко Сергей Иванович, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением №2 Учреждения «Гомельская областная клиническая больница».

Надыров Эльдар Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Рожин Владимир Владимирович, врач нейрохирург нейрохирургического отделения №2 Учреждения «Гомельская областная клиническая больница».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Chair of traumatology, orthopedics, field surgery with a course of anesthesiology and intensive care
Mob.tel.: +375 29 343 66 02,
e-mail: dr.renovacio@yandex.by
Rozhin Vladimir Vladimirovich

Information about the authors

Nikolaev Vladimir Ivanovich, PhD, MD, Associate professor, head of traumatology, orthopedics, field surgery with a course of anesthesiology and intensive care department of EE «Gomel State Medical University».

Kirilenko Sergei Ivanovich, PhD, MD, head of neurosurgical department №2 E «Gomel Regional Medical Hospital».

Nadyrov Eldar Arkadyevich, PhD, MD, Associate professor of pathology anatomy department and histology, cytology and embryology department EE «Gomel State Medical University».

Rozhin Vladimir Vladimirovich, MD, neurosurgeon of neurosurgical department №2 E «Gomel Regional Medical Hospital»

Поступила 13.05.2019

УДК 577.24+577.21

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СЕНЕСЦЕНЦИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

А. А. Зяцьков¹, О. Ю. Баранов²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь,

²Институт леса Национальной академии наук Беларуси

г. Гомель, Республика Беларусь

Согласно существующим в биологии и медицине постулатам, необратимое нарушение любого из элементов функциональной системы неизбежно приводит к сенесценции и разрушению всей ее целостности.

При этом фенотипическое проявление заключительных этапов деградации является сходным и обусловлено особенностями структурно-функциональной организации живых видов. Исходя из этого к настоящему времени в медицинской практике применяется устоявшийся перечень симптомов, описывающих возрастные изменения человеческого организма, что позволяет как определять физиологический статус пациентов, так и разрабатывать необходимые мероприятия терапевтического профиля.

В то же время использование какого-либо универсального подхода для диагностики возникновения и генеза процессов сенесценции является низкоэффективным, что связано с широким перечнем факторов и механизмов, обуславливающих данный тип патогенетических нарушений. Исходя из этого на протяжении многих десятилетий одной из основных задач геронтологии являлся всесторонний анализ процессов сенесценции. Результатом таких широкомасштабных исследований стало появление значительного числа теорий, объясняющих причины и механизмы старения. В данном обзоре рассмотрен ряд теорий старения, получивших широкое экспериментальное подтверждение и признание в мировой практике: свободно-радикальная, теломерная, апоптотическая и генетическая.

Ключевые слова: молекулярная биология, клеточное старение, сенесценция, митохондрии, NUMT, рДНК, микроРНК, яДНК.

According to the postulates in biology and medicine, an irreversible violation of any of the elements of a functional system inevitably leads to senescence and destruction of its entire integrity.

At the same time, the phenotypic manifestation of the final stages of degradation is similar and due to the peculiarities of the structural and functional organization of living species. Based on this, the established list of symptoms describing age-related changes in the human body is currently applied in medical practice, which allows determining both the physiological status of patients and the development of necessary therapeutic measures.

At the same time, the use of any universal approach to diagnose the occurrence and genesis of the processes of senescence is ineffective, which is associated with a wide range of factors and mechanisms causing this type of pathogenetic disorders. For this reason, for many decades, one of the main tasks of gerontology has been a comprehensive analysis of the process of senescence. The result of such large-scale studies was the emergence of a significant number of theories explaining the causes and mechanisms of aging. This review considers a number of theories of aging that have received extensive experimental confirmation and recognition in world practice: free-radical, telomeric, apoptotic, and genetic.

Key words: molecular biology, cell senescence, mitochondria, NUMT, rDNA, miRNA, nDNA.

A. A. Zvatkov, O. Y. Baranov

Molecular Genetic Markers of Senescence: Current State of the Problem and Prospects for Development
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 19–23

Введение

Биологическое старение (сенесценция) определяется как совокупность патологических процессов, выражающихся в постепенной деградации структурно-функциональной организации живой материи. Одними из характерных атрибутов сенесценции является пролонгированность ее во времени, накопительный эффект и иерархическая направленность происходящих изменений. Сенесценция *sensu lato* может наблюдаться на различных уровнях организации живой материи, включая молекулярный (деградация биополимеров), субклеточный (деорганизация структуры органелл), клеточный (репликативное старение), органно-тканевый, организменный, популяционный и биоценотический.

С точки зрения медицины, старение является одним из значимых факторов, обуславливающих нарушение и потерю основных функций организма или его частей, в том числе способность к размножению и регенерации, поддержание иммунного статуса. Исходя из того, что старение представляет собой патологический процесс, в настоящее время многими исследователями сенесценция рассматривается как разновидность заболеваний. Среди приводимых доводов в поддержку данной точки зрения является их сходство по широкому ряду характеристик, описывающих причину, механизмы и фенотипическое выражение происхо-

дящих изменений. Кроме процессов естественного старения организма человека, представляющих собой один из результатов эволюционирования многоклеточных биологических систем, сенесценция может возникать или ускоряться под воздействием широкого спектра внешних факторов абиотической и биотической природы. Отдельно следует выделить эндогенные причины, в основном связанные с наследственными детерминантами, представляющие собой особый тип изменчивости, элиминируемой негативным отбором или являющейся исходным материалом для последующих микроэволюционных процессов.

На текущий момент одной из постулированных задач медицины является противодействие явлению сенесценции, включая применение различных способов терапии, направленных на замедление патологических процессов и элиминации вызывающих их факторов. При этом, как правило, эффективность проводимых мероприятий в существенной степени зависит от стадии патологического процесса, что, в свою очередь, указывает на необходимость постоянного совершенствования способов диагностики возрастных нарушений, характеризующихся высоким уровнем чувствительности, информативности и прогностической ценности.

Цель работы

Провести сравнительный анализ литературных данных, описывающих механизмы

биологического старения, для определения стратегии разработки новых молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с процессами постепенной деградации структурно-функциональной организации клеток человеческого организма, что позволит усовершенствовать подходы к ранней диагностике клеточной сенесценции.

Обсуждение

Основным физиологическим эффектом, вызываемым процессами старения, является невозможность поддерживать гомеостаз. Согласно существующим в биологии постулатам, необратимое нарушение любого из элементов функциональной системы неизбежно приводит к разрушению всей ее целостности. При этом фенотипическое проявление заключительных этапов деградации, как правило, является сходным и обусловлено особенностями структурно-функциональной организации живых видов. Исходя из этого к настоящему времени в медицинской практике применяется устоявшийся перечень симптомов, описывающих возрастные изменения человеческого организма, что позволяет как определять физиологический статус пациентов, так и разрабатывать необходимые мероприятия терапевтического профиля. В то же время использование какого-либо универсального подхода для диагностики возникновения и генеза процессов сенесценции является низкоэффективным, что связано с широким перечнем факторов и механизмов, обуславливающих данный тип патогенетических нарушений. Исходя из этого на протяжении многих десятилетий, одной из основных задач геронтологии являлся всесторонний анализ процессов сенесценции. Результатом таких широкомасштабных исследований стало появление значительного числа теорий, объясняющих причины и механизмы старения [1].

Основанием для разработки свободнорадикальной теории старения явилось установление эффекта, пролонгированного во времени накопления биоповреждений в клетках, вызванных воздействием активных форм кислорода (АФК). Теория впервые была сформулирована Д. Харманом в 1956 году и базировалась в основном на негативном влиянии только свободных радикалов (синглеттного кислорода, супероксидного аниона и пр.). Позже перечень АФК был дополнен метаболитами перекисной природы. Согласно постулатам теории, основным источником поступления АФК являются окислительно-восстановительные реакции, протекающие в митохондриях [2].

Для диагностики биоповреждений разработаны различные биохимические тест-системы, учитывающие как общее содержание АФК в живых клетках организма, так и способные

выявлять окислительные формы молекул липидов и белков. Диагностика генетических нарушений, вызванных изменением первичной структуры полинуклеотидных молекул, основана на идентификации фрагментированных участков ДНК, односторонних разрывов, делеций, замен и модифицированных оснований.

Несмотря на универсальный (посредством воздействия АФК) механизм возникновения биологических нарушений, теория свободных радикалов не объясняет отсутствие прямой корреляции уровня АФК и антиоксидантов в клетках с продолжительностью жизни организма. Кроме того, ряд постулатов данной теории вступает в противоречие с текущими положениями эволюционного учения, описывающих направленность отбора по отношению к различным адаптивным признакам, и в частности, механизмам детоксикации АФК.

Среди механистических теорий сенесценции наибольшую популярность получила теория клеточного старения, основанная на явлении «предела Хейфлика». Данный феномен был описан Л. Хейфликом как процесс необратимого прекращения клеточного цикла в результате ограниченной репликативной способности диплоидных фибробластов человека в культуре клеток. В дальнейшем была установлена причина репликативного старения: укорочение теломер, приводящее к нарушению процессов деления клеток [3].

К настоящему моменту для молекулярно-генетической оценки репликативной способности клеток разработаны подходы как определения длины концевых участков теломер (TRAP-технологии), так и анализа теломеразной активности.

В то же время для ряда специализированных клеток человека и животных (в частности, круглых червей) достоверная корреляция между длиной теломер и биологическим возрастом установлена не была. Кроме того, данная теория не объясняет причину отсутствия «предела Хейфлика» в случае стволовых клеток.

Теория апоптоза была предложена В. П. Скулачевым и описывает процесс старения организма, как нарушения равновесия между образованием и естественной (запрограммированной) гибелью клеток. Детальный анализ структурно-функциональной организации клеток показал, что дисбаланс может также наблюдаться и на уровне отдельных органоидов. Так, например, в ходе исследований был описан процесс направленного разрушения митохондрий — митоптоза, вызванного постепенной их деградацией вследствие накопления биоповреждений.

Будучи механистической, теория апоптоза не указывает на причины возникновения ста-

рения, а основной акцент в ней делается на роль событий, происходящих во время сенесценции, что, по мнению В. П. Скулачева, является основной причиной угасания организма, а не его следствием. Кроме того, ряд постулатов теории является не универсальным, содержит внутренние противоречия и напрямую ассоциирован с другими теориями, базирующимися на эффекте воздействия эндоцеллюлярных токсинов на функциональный аппарат клетки.

Молекулярно-генетические теории являются одними из наиболее признанных в современной геронтологии. Одними авторами сенесценция рассматривается как наследственно запрограммированный процесс. Другие исследователи постулируют, что старение представляет собой результат накопления случайных мутаций на геномном, хромосомном или геномном уровнях. На текущий момент описан широкий ряд генетических маркеров, структурные или функциональные изменения которых приводят к интенсификации процессов сенесценции [1, 4, 5]. Кроме указанных исследований проводится постоянная работа по систематизации данных и выявлению новых молекулярных механизмов и факторов клеточного старения.

Так, с 2008 года начато формирование научного направления, основанного на изучении роли генов рибосомной РНК (рДНК-регион) в геронтогенезе. Согласно основным представлениям данной теории, одними из причин возникновения патологических процессов являются нестабильность первичной структуры генов рРНК, высокий уровень их экспрессии, формирование большого количества копий нехромосомальной локализации [6]. В ходе исследований идентифицированы гены (*recQ*, *WRN*, *RECQ4* и *BLM*), участвующие в поддержании стабильности рДНК и являющиеся потенциальными кандидатами для маркирования процессов прогерии человека. Также установлена прямая зависимость продолжительности жизни от стабильности структуры локусов рДНК [7].

Гены микроРНК также являются потенциальными маркерами клеточной сенесценции. При этом функциональная роль транскриптов микроРНК связана с подавлением экспрессии многих матричных РНК (мРНК), регулирующих различные клеточные процессы [8]. Проведенные транскриптомные исследования показали, что в стареющих клетках содержится низкое количество молекул микроРНК по сравнению с молодыми клетками. Данные результаты указывают, что репрессия трансляции белка с помощью микроРНК в стареющих клетках в значительной степени ослаблена и может приводить к сенесценции организма и развитию связанных со старением заболеваний [9].

Гены митохондриальной ДНК (мтДНК) также могут рассматриваться как биомаркер старения, что связано с количественными изменениями копий митохондрия во время старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. При этом одним из ключевых моментов анализ является выбор оптимального подхода к выполнению CNV-оценки, включая повышение воспроизводимости результатов ПЦР-РВ и способов получения препаратов содержащих мтДНК [10].

Также одним из факторов, определяющих развитие процессов клеточного старения, является интеграция и рекомбинация митохондриальной ДНК (мтДНК) в ядерную ДНК (ядДНК) с формированием локусов ядерной митохондриальной (NUMT — nuclear mitochondrial) ДНК [11]. В результате интеграции локусов мтДНК могут происходить изменения в генах яДНК, что может оказывать существенное влияние на жизнедеятельность клетки и всего организма, приводя к различным нарушениям и старению. Ряд исследований показал, что появление псевдогенов NUMT в геноме соматических клеток «*de novo*» может иметь этиологическое значение для канцерогенеза и старения [12]. Так, например, для штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* установлена прямая закономерность интенсификации процессов старения с увеличением уровня переноса локусов мтДНК в ядерный геном [13]. Аналогичные исследования были проведены и для высших эукариот. В ходе количественного анализа локусов цитохромоксидазы III и 16S рРНК мтДНК крыс диагностировано увеличение числа митохондриальных последовательностей в яДНК по мере взросления крысы [14].

Для изучения процессов сенесценции клеток и принципов старения всего организма требуются дальнейшие теоретические и практические исследования, которые рассматривают сенесценцию на клеточном и молекулярном уровнях с использованием различных методов молекулярной биологии: полимеразная цепная реакция в реальном времени, генотипирование единичных нуклеотидных полиморфизмов, секвенирование и т. д. Полученные результаты можно использовать для облегчения подбора индивидуальной терапии пациентов по возраст-ассоциируемым заболеваниям, что сможет в будущем обеспечить переход к персонализированной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов ВС, Глотов ОС. Генетический полиморфизм и старение. Успехи геронтологии 2007;35–55.
2. Bulterijs S, Hull RS, Björk VCE, Roy AG. It is time to classify biological aging as a disease. *Front Genet* 2015;6:205.
3. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458–60.
4. d'Adda di Fagnana F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat. Rev. Cancer* 2008;8:512–22.

5. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev.* 2010;24:2463–79.
6. Caro P, Gomez J, Arduini A, González-Sánchez M, González García M, Borrás C, и др. Mitochondrial DNA sequences are present inside nuclear DNA in rat tissues and increase with age. *Mitochondrion* 2010;10:479–86.
7. Kobayashi T. A new role of the rDNA and nucleolus in the nucleus-rDNA instability maintains genome integrity. *Bioessays* 2008;30:267–72.
8. Zhu Y, Xiong K, Shi J, Cui Q, Xue L. A potential role of microRNAs in protein accumulation in cellular senescence analyzed by bioinformatics. *PLoS ONE* 2017;12:e0179034.
9. Suh N, Belloch R. Small RNAs in early mammalian development: from gametes to gastrulation. *Development* 2011;138:1653–61.
10. O'Hara R, Tedone E, Ludlow A, Huang E, Arosio B, Mari D, и др. Quantitative mitochondrial DNA copy number determination using droplet digital PCR with single cell resolution: a focus on aging and cancer. *bioRxiv* 2019;579789.
11. Gaziev A, Shaikhaev OG. Nuclear mitochondrial Pseudogenes. 2010.
12. Dayama G, Emery SB, Kidd JM, Mills RE. The genomic landscape of polymorphic human nuclear mitochondrial insertions. *Nucleic Acids Res* 2014;42:12640–9.
13. Chatre L, Ricchetti M. Nuclear mitochondrial DNA activates replication in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS ONE* 2011;6:e17235.
14. Richly E, Leister D. NUMTs in sequenced eukaryotic genomes. *Mol. Biol. Evol.* 2004;21:1081–4.
- Адрес для корреспонденции**
246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Научно-исследовательская лаборатория, научный сотрудник
Тел. моб.: +375 29 1024362,
e-mail: raven20_15@mail.ru
Зятыков Алексей Александрович

REFERENCES

1. Baranov VS, Glotov OS. Geneticheskiy polimorfizm i starenie. *Uspehi gerontologii* 2007;35–55.
2. Bulterijs S, Hull RS, Björk VCE, Roy AG. It is time to classify biological aging as a disease. *Front Genet* 2015;6:205.
3. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990;345:458–60.
4. d'Adda di Fagnana F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat. Rev. Cancer* 2008;8:512–22.
5. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev.* 2010;24:2463–79.
6. Caro P, Gomez J, Arduini A, González-Sánchez M, González García M, Borrás C, и др. Mitochondrial DNA sequences are present inside nuclear DNA in rat tissues and increase with age. *Mitochondrion* 2010;10:479–86.
7. Kobayashi T. A new role of the rDNA and nucleolus in the nucleus-rDNA instability maintains genome integrity. *Bioessays* 2008;30:267–72.

Сведения об авторах

Баранов Олег Юрьевич, д.б.н., доцент заведующий сектором «Геномные исследования и биоинформатика» Институт леса НАН Беларуси.

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Research laboratory, researcher
Mob.tel.: +375 29 1024362,
e-mail: raven20_15@mail.ru
Zyatskov Aleksej Aleksandrovich

Information about the authors

Baranov O. Yuryevich, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Sector «Genomic Research and Bioinformatics» Forest Institute of the National Academy of Sciences of Belarus
Поступила 14.05.2019

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 611.728.14-073

**СОНОГРАФИЯ КРЕСТЦОВО-БУГОРНЫХ СВЯЗОК:
ОРИЕНТИРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ПРОДОЛЬНОГО СЕЧЕНИЯ**

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

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: разработать ориентир, пригодный для быстрого получения изображения крестцово-бугорных связок в продольном сечении.

Материалы и методы. Определено положение продольной оси крестцово-бугорных связок относительно линии остистых отростков на сонограммах 36 пациентов (возрастной диапазон — 18–65 лет) и на 33 трупах (возрастной диапазон умерших — 50–75 лет).

Результаты. Получены данные, позволяющие быстро, используя в качестве дистального ориентира седалищный бугор и ориентируясь в медиальном направлении сканирующую плоскость датчика под углом 19–

25° относительно линии остистых отростков, выводить изображение крестцово-бугорных связок в продольном сечении.

Ключевые слова: сонография, крестцово-бугорная связка.

Objective: to develop a landmark suitable for fast image acquisition of the sacroiliac ligament in the longitudinal section.

Material and methods. The position of the longitudinal axis of the sacro-ligamentous ligaments relative to the line of the spinous processes on the sonograms of 36 patients (the age range was 27–80) and 33 cadavers (the age range was 50–75) has been determined.

Results. The obtained data allow to trace the image of the sacrotuberous ligament in the longitudinal section quickly (using the ischial tuberosity as a landmark and orienting the scanning plane of the sensor at an angle of 19–25° according to the line of the spinous processes).

Key words: sonography, sacrotuberous ligament.

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko

Sonography of the Sacrotuberous Ligaments: Landmarks for Obtaining an Optimal Longitudinal Section
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 23–27

Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (синдрома БНЧС) в ряде случаев может быть вызвано патологией связок пояснично-крестцовой области, в частности, крестцово-бугорной связки (КБС) [1, 2].

Диагностика повреждений КБС, равно как и повреждений связок прочих локализаций, основывается на выявлении локальной боли (при пальпации и/или провокационной пробе) в области указанной связки [1, 3], изменений структуры [4–6], морфометрических параметров (толщины) [7] и изменений костной ткани в области энтезов [8].

Наиболее важными из приведенных критериев являются критерий «изменение структуры связки», то есть исчезновение фибриллярной текстуры КБС и появление в ней гипоэхогенных участков, а также критерий «утолщение связки», характеризующий утолщение КБС на симптоматической стороне более чем на 20 % по сравнению с сопоставимым участком бессимптомной связки [9]. Однако с применением указанных критериев существуют некоторые проблемы, поскольку отсутствуют четкие представления о том, как получить оптимальное для оценки эхоструктуры и морфометрии (измерения толщины) изображение КБС. Отсюда и отсутствие уверенности в том, что выявляемые изменения структуры, такие, например, как гипоэхогенные участки либо «смазанность» текстуры являются следствием именно дистрофических изменений КБС, а не эффекта анизотропии.

В среде электронных ресурсов «eLibrary.ru» и «PubMed» каких-либо работ по данной проблематике не найдено.

Цель исследования

Разработать ориентир, пригодный для быстрого получения изображения крестцово-бугорных связок в продольном сечении.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на первом этапе проводилась оценка угла, образованного продольной осью КБС с линией остистых отростков на 33 трупах: 23 мужчин и 10 женщин (возрастной диапазон — 50–75 лет). На втором этапе были проведены сонографические исследования в соответствии с полученными при секции ориентирами у 36 пациентов (возрастной диапазон — 18–65 лет). Сонографическое исследование проводилось при помощи ультразвукового сканера Mindray DC-7 с использованием датчиков с диапазоном частот 5–8 МГц [7]. Интерпретация как секционных данных, так и данных сонографических исследований во всех случаях проводилась независимо друг от друга двумя специалистами по единой схеме.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 10, Stat Soft Inc. Данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей Me (Q25; Q75). Статистическая значимость различий сравниваемых показателей определялась для независимых групп с помощью U-теста Манна-Уитни. Для оценки силы взаимосвязи признаков вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки прогностической ценности модели, основанной на использовании в качестве ориентира линии, проведенной под углом 19–25° от седалищного бугра к линии остистых отростков, применялся ROC-анализ. Воспроизводимость методики оценивалась путем определения капли Коэна, при этом значимым считался диапазон значений 0,61–0,8.

Результаты и обсуждение

Оценка положения продольной оси КБС относительно линии остистых отростков во время секции (in vitro)

Продольная ось КБС образовывала с линией остистых отростков позвонков у мужчин

24° (95 % ДИ (22–25)), у женщин — 23° (95 % ДИ (19–25)), при этом в 10 % случаев угол был меньше указанных значений — 14–16°.

Статистически значимых различий между углом, образованным продольной осью правой и левой КБС, не выявлено. Отмечен высокий уровень корреляции между параметрами (углом отхождения) правой и левой связок: $R = 0,84$, $p = 0,00001$, при этом сила взаимосвязи возраста и величина угла отхождения правой и левой связок оказалась статистически незначимой ($R = 0,24$, $p = 0,43$), что позволяет указанный параметр считать возраст-независимым.

Оценка положения продольной оси КБС относительно линии остистых отростков при сонографии (in vivo)

Использование в качестве ориентира линии, проведенной под углом 19–25° от седалищного бугра к линии остистых отростков, в 26 случаях позволило получить оптимальное

продольное сечение КБС, то есть сечение с минимальным количеством артефактов анизотропии; в 10 случаях оптимальное продольное сечение было получено при расположении датчика под углом менее 19°, то есть в пределах 14–18°.

Статистически значимых различий между углом отхождения правой и левой КБС от седалищного бугра выявлено не было ($p_{\text{variances}} = 0,7$). Полученные результаты согласуются с результатами корреляционного анализа (оценивалась сила взаимосвязи углов отхождения правой и левой связок): $R = 0,84$; $p = 0,00001$.

С целью оценки надежности прогностической модели, основанной на использовании в качестве ориентира линии, проведенной под углом 19–25° от седалищного бугра к линии остистых отростков, была определена площадь под ROC-кривой (AUC): 0,87 (95 % ДИ (0,7–0,95)), $p = 0,001$ (рисунок 2).

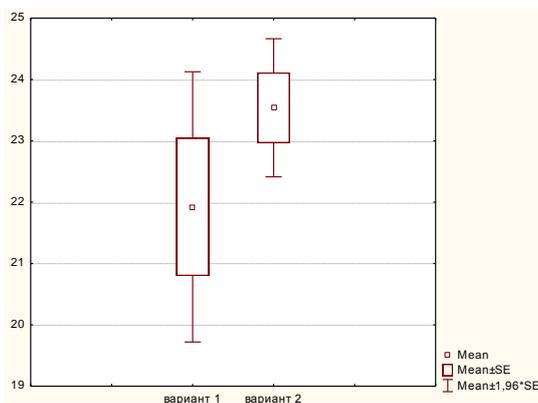


Рисунок 1 — Диапазон значений угла, образуемого между продольной осью КБС и линией остистых отростков позвонков (по секционным данным): вариант 1 — диапазон значений у женщин, вариант 2 — диапазон значений у мужчин ($p = 0,15$)

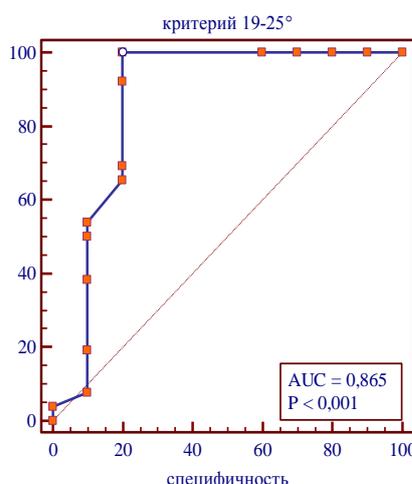


Рисунок 2 — Результаты оценки качества прогностической модели (AUC)

Оценка воспроизводимости методики также продемонстрировала хорошее согласие «методика/наблюдатель» (каппа Коэна) — 0,64.

КБС — плоская, треугольной формы связка. Присоединяется к заднему краю подвздошной кости, к задней и латеральной части

крестца, к верхнелатеральной части копчика. От этой обширной зоны прикрепления волокна КБС, конвергируя, проходят вниз и латерально к медиальной поверхности седалищного бугра. Однако прежде чем прикрепиться к нему, волокна перекручиваются (что, собственно, и приводит к появлению гипозоногенных участков в пределах связки) и, отклонившись, идут к нижневнутреннему краю седалищной кости [2]. Данное отклонение, точнее, угол отклонения, как оказалось, имеет небольшой разброс значений в $19\text{--}25^\circ$ (Q25; Q75), причем вне зависимости от возраста и пола.

Объяснить это можно тем, что и у мужчин, и у женщин с возрастом происходят изменения ориентации и рельефа суставных поверхностей крестцово-подвздошного сочленения, приводящие к его высокой фрикционной устойчивости [2], а значит, и к отсутствию заметных изменений положения продольной оси КБС относительно линии остистых отростков позвонков. В практическом плане это означает, что у большинства пациентов продольная ось КБС вряд ли будет выходить за пределы указанного диапазона. Следовательно, датчик, расположенный под углом $19\text{--}25^\circ$ относительно линии остистых отростков, у большинства пациентов будет совпадать с продольной осью КБС, то есть именно с тем сечением, при котором вероятность появления эффектов анизотропии, создающих ложное впечатление о наличии в связке гипозоногенных участков (сонографического эквивалента мукоидной дистрофии [3, 4]), будет минимальной. Эффективность указанного подхода подтверждают и результаты ROC-анализа, согласно которым качество прогностической модели оказалось хорошим: AUC — 0,87 (95 % ДИ (0,7–0,95)), $p = 0,001$.

Впрочем при использовании в качестве ориентира диапазона значений $19\text{--}25^\circ$ всегда следует учитывать, что у части пациентов (в данной выборке таких пациентов было 10 %) указанный угол может оказаться менее 18° .

Заключение

Полученные данные подтверждают обоснованность использования в качестве поверхностного ориентира линии, мысленно проведенной от седалищного бугра под углом $19\text{--}25^\circ$ в направлении линии остистых отростков. Применение данного ориентира в большинстве случаев позволит:

— быстро получать изображение КБС именно в том сечении, в котором сводится к минимуму вероятность появления так называемых артефактов анизотропии: гипозоногенных зон, имитирующих очаги мукоидной дистрофии в пределах связки;

— осуществлять сравнительный анализ сонографического паттерна контрлатеральных

КБС как в области, сопредельной с седалищным бугром, так и в области средней трети связки с целью выявления структурных изменений, связанных с болевым синдромом (гипозоногенных участков, «смазанности» текстуры связки);

— благодаря стандартизированному положению датчика и, как следствие, лучшей воспроизводимости результатов осуществлять сравнительный анализ морфометрических параметров на сопоставимых отрезках коллатеральных КБС, что позволит с гораздо большей точностью отличать адаптационные изменения связок от патологических (лигаментоза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмакова ГМ. Пояснично-крестцовый болевой синдром у спортсменов и артистов балета: дифференциальная диагностика. Вестник травматол. ортопед. 2004; 1: 84-92.
2. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Латышева ВЯ. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста. Проблемы здоровья и экологии. 2013; 4: 67-72.
3. Михайлов АН, Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Алгоритм лучевой диагностики дистрофических поражений связок пояснично-крестцового отдела позвоночника при синдроме боли в нижней части спины: возможности сонографии. Проблемы здоровья и экологии. 2018; 4: 109-114.
4. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro). Проблемы здоровья и экологии. 2015; 3: 33-37.
5. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Подвздошно-поясничные, задние длинные крестцово-подвздошные и крестцово-бугорные связки в различные возрастные периоды: сонографические и гистологические сопоставления. Медицинский журнал. 2015; 3:137-140.
6. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Диагностическое значение различий в выраженности дистрофических изменений центральных и периферических участков подвздошно-поясничной, задней длинной крестцово-подвздошной и крестцово-бугорной связок. Проблемы здоровья и экологии. 2016; 4: 59-63.
7. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Бобович НВ. Морфометрические критерии лигаментоза крестцово-бугорной связки у пациентов с синдромом боли в нижней части спины. Медицинские новости. 2018; 10: 58-60.
8. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Бобович НВ. Диагностическая ценность изменений костной ткани в зонах энтезов подвздошно-поясничных связок, задних длинных крестцово-подвздошных связок, крестцово-бугорных связок: сопоставление данных гистологических, сонографических и КТ-исследований. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2018; 8(3): 383-389.
9. Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Сонография в диагностике синдрома боли в нижней части спины. Здравоохранение. 2018; 11: 50-54.

REFERENCES

1. Burmakova GM. Pojasnichno-krestcovyj bolevoj sindrom u sportsmenov i artistov baleta: differencial'naja diagnostika. Vestnik travmatol. ortoped. 2004; 1: 84-92.
2. Yurkovskiy AM, Achinovich SL, Latysheva VJa. Svjazki, asociirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomiceskij bazis dlja lucheвого diagnosta. Problemy zdorov'ja i jekologii. 2013; 4: 67-72.
3. Mihajlov AN, Jurkovskij AM, Nazarenko IV. Algoritm luchevoj diagnostiki distroficheskikh porazhenij svjazok pojasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny: vozmozhnosti sonografii. Problemy zdorov'ja i jekologii. 2018; 4: 109-114.
4. Yurkovskiy AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmenenija krestcovo-bugornoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie paralleli (in vitro). Problemy zdorov'ja i jekologii. 2015; 3: 33-37.

5. Yurkovskiy AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Podvzdoshno-pojasnichnye, zadnie dlinnye krestcovo-podvzdoshnye i krestcovo-bugornye, svjazki v razlichnye vozrastnye periody: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija. Medicinskiy zhurnal. 2015; 3: 137-140.

6. Jurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Diagnosticheskoe znachenie razlichij v vyrazhennosti distroficheskij izmenenij central'nyh i perifericheskij uchastkov podvzdoshno-pojasnichnoj, zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj i krestcovo-bugornoj svjazok. Problemy zdorov'ja i jekologii. 2016; 4: 59-63.

7. Jurkovskiy AM, Nazarenko IV, Bobovich NV. Morfometricheskie kriterii ligamentoza krestcovo-bugornoj svjazki u pacientov s sindromom boli v nizhnej chasti spiny. Medicinskie novosti. 2018; 10: 58-60.

8. Jurkovskiy AM, Nazarenko IV, Bobovich NV. Diagnosticheskaya cennost' izmenenij kostnoj tkani v zonax e'ntezov podvzdoshno-poyasnichny'x svjazok, zadnix dlinny'x krestcovo-podvzdoshny'x svjazok, krestcovo-bugomy'x svjazok: sopostavlenie danny'x gistologicheskix, sonograficheskix i KT-issledovanij. Nevrologija i neirohirurgija. Vostochnaja Evropa. 2018; 8(3): 383-389.

9. Jurkovskiy AM, Nazarenko IV. Sonografija v diagnostike sindroma boli v nizhnej chasti spiny. Zdravooхранenie. 2018; 11: 50-54.

Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра внутренних болезней №3, курс лучевой диагно-
стики и лучевой терапии, тел. моб.: +375 44 7892095,

e-mail: yurkovsky@mail.ru
Юрковский Алексей Михайлович

Сведения об авторах

Юрковский А.М., к.м.н., доцент кафедры внутренних бо-
лезней №3 УО «Гомельский государственный медицинский
университет».

Назаренко И.В., ассистент кафедры внутренних болезней № 3
УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Ачинович С.Л., к.м.н., заведующий патологоанатомиче-
ским отделением У «Гомельский областной клинический онко-
логический диспансер».

Address for correspondence

246012, Republic of Belarus,
Gomel, Medicinskaya, 2,
Gomel State Medical University, Department of Radiology,
Tel. mobile.: +375 44 789 20 95,
e-mail: yurkovsky@mail.ru
Aliaxei V. Yurkovskiy

Information about the authors

Yurkovskiy A.V. PhD, Associate Professor, Head of the De-
partment of Radiodiagnosics and Radiotherapy of Gomel State Med-
ical University.

Nazarenko I.V. Assistant lecturer of the Department of Radi-
odiagnostics and Radiotherapy of Gomel State Medical University.

Achinovich S.L. PhD, Head of the Pathoanatomical Depart-
ment of Gomel Regional Clinical Oncology Center.

Поступила 26.02.2019

УДК 616-006.6-036.82:615.849.1

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ
В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ**

В. Б. Смычек¹, Г. Е. Литвинов, Е. А. Май, Н. С. Шпанькова, Н. В. Галиновская

¹Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»

г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

³Учреждение здравоохранения

«Гомельская городская клиническая больница № 4»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить эффективность применения электромагнитного излучения крайне высокой частоты у пациен-
тов с онкологической патологией II, III и IV клинических групп на разных стадиях развития заболевания, вне за-
висимости от этапа лечения, находящихся на реабилитации в условиях отделения паллиативной помощи.

Материалы и методы. В обследование включено 30 пациентов с диагностированной онкологической
патологией — 13 (43 %) женщин и 17 (57 %) мужчин. Они были разделены на две группы. В основную
группу вошли 15 человек в возрасте от 45 до 79 лет, которым в качестве реабилитации проводилось элек-
тромагнитное воздействие крайне высокой частоты в миллиметровом диапазоне курсом в 10 сеансов по 10 ми-
нут. Исследование проводилось при помощи аппарата «Прамьень М14Т-3» с частотой рабочего излучения 42,194
± 0,015 ГГц (длина волны 7,1 мм). Группа сравнения — 15 пациентов в возрастном диапазоне от 34 до 84
лет. Эффективность терапии оценивалась с помощью стандартных опросников: Rivermead Mobility Index,
шкалы Бека, шкалы самооценки депрессии Уэйкфилда, шкалы Гамильтона для оценки депрессии (НАМ-D),
DN4, а также оценки общего анализа крови до и после лечения.

Результаты. У всех пациентов, прошедших курс реабилитации в условиях отделения паллиативной
помощи с применением электромагнитного излучения крайне высокой частоты в миллиметровом диапазоне
(точка Тань-чжун VC.17), наблюдалось снижение нейропатического компонента боли. Остальные положи-
тельные клинические изменения в разной степени наблюдались в обеих группах.

Заключение. Применение электромагнитного излучения крайне высокой частоты является перспектив-
ным направлением в комплексной реабилитации пациентов с онкологической патологией в условиях отде-
ления паллиативной помощи.

Ключевые слова: электромагнитное излучение, реабилитация, онкология, паллиативная помощь.

Objective: to estimate the efficiency of the application of extremely high frequency electromagnetic radiation in patients with oncologic pathology of II, III and IV clinical groups undergoing rehabilitation in the conditions of a palliative care unit at different stages of the development of the disease regardless of the stage of the treatment.

Material and methods. The examination included 30 patients diagnosed with oncologic pathology — 13 (43 %) women and 17 (57 %) men. They were divided into 2 groups. The main group comprised 15 people aged 45–79 who were undergoing a rehabilitation course of ten 10-minute sessions of extremely high frequency electromagnetic radiation of millimetric wave band. The study was conducted with the help of the device «Primen M14T-Z» with a frequency of operating radiation of 42.194 ± 0.015 GHz (wavelength of 7.1 mm). The control group included 15 patients at the age of 34–84. The efficiency of the therapy was estimated by means of the standard questionnaires: the Rivermead Mobility Index (F. M. Collen of 1991), Beck Scale, Wakefield Self-Assessment of Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale (HAM - D), DN4 and also the assessment of the general blood test before and after the treatment.

Results. All the patients who had completed the rehabilitation course in the conditions of the palliative care unit with the application of extremely high frequency electromagnetic radiation of millimetric wave band (Shan Zhong point of VC.17) revealed a decrease in the neuropathic component of pain. Other positive clinical changes of varying degree were observed in both the groups.

Conclusion. The application of extremely high frequency electromagnetic radiation is a perspective way of treatment in the complex rehabilitation of patients with oncologic pathology in the conditions of the palliative care unit.

Key words: electromagnetic radiation, rehabilitation, oncology, palliative care.

V. B. Smychek, G. E. Litvinov, E. A. Mai, N. S. Shpankova, N. V. Galinovskaya
Application of Extremely High Frequency Electromagnetic Radiation in the Rehabilitation of Patients with Oncologic Pathology in the Conditions of a Palliative Care Unit
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 27–31

Введение

В Национальной программе демографической безопасности Республики Беларусь решение вопроса о снижении общей смертности населения особенно по предотвратимым причинам и увеличение качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями путем создания им условий для реализации имеющегося (остаточного) потенциала является первоочередным [1]. Поэтому предотвращение роста злокачественных новообразований и должное медицинское сопровождение пациентов с их наличием приобрело основное значение в реализации программы «Здоровье народа». В 1971 г. онкологическая заболеваемость составила 157 случаев на 100 тыс. населения, а через 40 лет данный показатель вырос практически в 3 раза — до 457 случаев на 100 тыс. населения. Наблюдается неуклонный прирост числа пациентов с раком в среднем на 3 % в год [2]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют удвоение числа злокачественных новообразований в 2020 г., а к 2030 г. количество заболевших достигнет 75 млн, из них 26 млн — новых случаев и до 17 млн — со смертельным исходом [3].

В лечении новообразований применяются несколько основных стратегий: радикальное или паллиативное хирургическое вмешательство [4], лучевое и фармакологическое лечение [5], а также их совместное использование. Эффективность их применения зависит от многих факторов: вида злокачественного новообразования, стадии его выявления, метастазирования, чувствительности к воздействию и локализации [6].

Пациенты с онкологическими заболеваниями вынуждены использовать лекарственные

средства (ЛС) группы цитостатиков [7]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от механизма действия ЛС подразделены на следующие подгруппы: алкилирующие препараты, антиметаболиты, алкалоиды растительного происхождения, противоопухолевые антибиотики, другие цитостатики, моноклональные антитела, гормоны с цитостатическим действием, цитокины [8].

Для снижения нежелательных эффектов применения ЛС группы цитостатиков могут быть использованы низкоинтенсивные лечебные физические факторы (ФФ), которые, как правило, способны потенцировать эффект фармакологического и лучевого лечения [9]. Среди них особое место занимает низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) миллиметрового диапазона (ММ) [10]. ЭМИ КВЧ ММ обладает иммуномодулирующим действием при отсутствии теплового, что позволяет достаточно широко использовать этот ФФ у пациентов с различными новообразованиями [10, 11]. ЭМИ КВЧ ММ также применяется для профилактики послеоперационных осложнений, рецидивов злокачественных новообразований и их метастазирования [12, 13]. В экспериментальных исследованиях было выявлено цитопротекторное действие ЭМИ КВЧ в отношении клеток костного мозга. В исследованиях у крыс, которым вводились полулетальные дозы ЛС циклофосфан, винкристин, широко используемые в лечении гемобластозов, под влиянием воздействия данных ММ-волн значительно уменьшилась степень цитостатической депрессии гемопоэза и

происходило более полное и быстрое восстановление кроветворной системы [14]. Клинические испытания показали, что ЭМИ КВЧ ММ не стимулирует злокачественный рост как первичного, так и метастатического очага и даже способствует уменьшению размеров новообразования [15].

Широко известно, что низкочастотные ЭМИ КВЧ ММ-диапазона обладают анальгезирующим, противовоспалительным, седативным и антистрессорным действием, в том числе оказывают стимулирующее влияние на процессы регенерации [16]. Как неспецифические факторы с разнообразными лечебными эффектами, ЭМИ КВЧ ММ входят в схемы комплексного лечения целого ряда соматических заболеваний [17].

Самостоятельно ЭМИ КВЧ ММ может применяться для лечения доброкачественных новообразований или в качестве паллиативного воздействия с целью снижения выраженности болевого и интоксикационного синдромов. Во всех остальных случаях данный метод целесообразно сочетать с оперативным, фармакологическим или лучевым лечением.

Цель исследования

Оценить эффективность и применения ЭМИ КВЧ ММ у пациентов со злокачественными новообразованиями II, III и IV клинических групп на разных стадиях развития заболевания, вне зависимости от этапа лечения, находящихся на реабилитации в условиях отделения паллиативной помощи.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2018 г. на базе отделения паллиативной помощи учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4». Работа проводилась с использованием медицинского оборудования «Промань М14Т-3» с частотой рабочего излучения $42,194 \pm 0,015$ ГГц (длина волны 7,1 мм). Выходная мощность КВЧ-колебаний не регулировалась и варьировалась в пределах 10–45 мВт. Плотность потока мощности не превышала 10 мВт/см². Лечение проводилось в режиме непрерывной генерации (НГ), в 10-минутном временном параметре. Место воздействия — одна из основных точек применения КВЧ-терапии. Она расположена на середине грудины в области пересечения передней срединной и сосковой линий, на уровне 4-го межреберного промежутка, так называемая точка Таньчжун VC.17 [18].

Эффективность применения ЭМИ КВЧ ММ оценивалась с помощью стандартных опросников: Rivermead Mobility Index (F. M. Collen, 1991), шкала Бека, шкала самооценки депрессии Уэйкфилда, шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D), DN4, которые

заполнялись пациентами дважды: до и после проведенного курса лечения. Лабораторное подтверждение эффективности ЭМИ КВЧ ММ определялось посредством оценки параметров общего анализа крови. Оценивались такие показатели, как скорость оседания эритроцитов, общее содержание лейкоцитов крови, лейкоцитарная формула, с помощью расчета отношения лимфоцитов и сегментоядерных клеток и анализа адаптационной реакции, уровень эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобин.

Результаты и обсуждение

Обследовано 30 пациентов паллиативного отделения учреждения «Гомельская городская клиническая больница № 4» с новообразованиями II, III и IV клинических групп. Среди обследованных было 13 (43 %) женщин и 17 (57 %) мужчин, пациенты были разделены на 2 группы, средний возраст $60,3 \pm 3,1$ года. В первую — основную группу входили 15 человек (8 мужчин и 7 женщин), медиана возраста составила $60,8 \pm 2,8$ года. Из них 7 пациентов были II клинической группы (5 женщин и 2 мужчин), 4 — III клинической группы (2 мужчин и 2 женщины), 4 пациента IV клинической группы (все мужчины). Им вместе с основными реабилитационными мероприятиями дополнительно проводилась ЭМИ КВЧ ММ курсом в 10 сеансов. Эта группа пациентов была опрошена дважды: в начале и в конце исследования.

Во вторую группу (группа сравнения) также вошли 15 человек, средний возраст $59,7 \pm 3,3$ года. Из них 7 пациентов были II клинической группы (3 женщины и 4 мужчин), 1 пациент (женщина) — III клинической группы и 7 пациентов — IV клинической группы (5 мужчин и 2 женщины). Им во время реабилитации не проводилось ЭМИ КВЧ ММ. Данная группа пациентов также была опрошена 2 раза: в начале и в конце курса реабилитации.

В основной группе показатель нейропатического компонента боли по шкале DN4 наблюдался только у 6 (40 %) пациентов из 15. После проведения КВЧ-терапии у всех шестерых данный показатель отсутствовал. У оставшихся 9 (60 %) пациентов, у которых изначально не фиксировался нейропатический компонент боли, после реабилитации с применением ЭМИ КВЧ ММ он не появился.

Следующим оцениваемым клиническим параметром являлась депрессия, сопутствующая в той или иной степени выраженности при любой локализации злокачественного новообразования. В нашей работе были оценены начальный и конечный балл шкалы Бека и Гамильтона, а также балл самооценки депрессии Уэйкфилда (таблица 1).

Таблица 1 — Состояние клинических параметров до и после прохождения курса ЭМИ КВЧ ММ

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день
Шкала Бека, балл	1 (1; 2)	0 ^Δ	1 (1; 2)	1 (1; 1) ^Δ
Шкала Уэйкфилда, балл	17 (15; 21)*	8 (4; 10)* ^Δ	23 (17; 26)	20 (17; 23) ^Δ
Шкала Гамильтона, балл	11 (9; 15)*	3 (2; 7)* ^Δ	13 (13; 16)	11 (9; 12) ^Δ
ШБ	7 (6; 10)*	3 (2; 5)* ^{Δ0,001}	12 (9; 13)	10 (8; 12) ^{Δ0,001}
СОЭ, мм/ч	34 (16; 61)	42 (16; 53)	44 (28,5; 58,5)	50 (14; 63)
Лейкоцитоз	7,8 (6,14; 10,5)	9 (4,9; 11,7)	10 (4,1; 16,7)	13 (8,1; 18,9)
Эозинофилы, %	1 (0; 5)	0 (0; 3)	0 (0; 2)	1 (1; 2)
Палочкоядерные лейкоциты, %	4 (2; 17)	5 (3; 13)	7,5 (7; 11)	9 (6; 13)
Сегментоядерные лейкоциты, %	62 (42; 86)	72 (49; 87)	65 (61; 72)	67 (59; 80)
Моноциты, %	4 (3; 6)	4 (3; 9)	6,5 (3; 8)	4 (2; 6)
Лимфоциты, %	13 (2; 29)	13 (2; 29)	19 (11; 22)	15 (6; 23)
Гемоглобин, г/л	123 (89; 128)	108 (83; 121)	117 (106; 133)	117,5 (91,5; 124)
Эритроциты	3,6 (2,9; 4,2)	3,4 (3; 4)	3,8 (3,4; 4,6)	3,9 (3,3; 4,1)
Тромбоциты	193 (149; 274)	211 (145; 314)	253 (202; 445)	262 (206; 343)

* — $p < 0,05$ при сравнении между группами; Δ — $p < 0,05$ в динамике.

Показатели депрессии по шкале самооценки депрессии Уэйкфилда снизились в обеих группах (первая — $p = 0,01$; вторая — $p = 0,007$) пациентов, отличаясь в пользу группы сравнения до ($p = 0,05$) и после лечения ($p < 0,001$). По шкале Гамильтона балл также отличался большими значениями в группе сравнения до ($p = 0,05$) и после ($p = 0,001$) лечения, несмотря на достоверное снижение его к окончанию госпитализации ($p < 0,001$ — для обеих групп). Балл шкалы Бека также уменьшился в обеих группах (первая — $p = 0,04$; вторая — $p = 0,001$), но разницы между испытуемыми не определялось.

Различий в параметрах рутинного анализа крови нами выявлено не было. Показатели не имели определенной динамики и для оценки результативности применения ЭМИ КВЧ ММ не годились.

При оценке клинической мобильности пациентов по методике Rivermead Mobility Index было выявлено, что передвижение в основной группе исследуемых не изменилось у 8 (53 %), у 5 (33 %) произошло улучшение в пределах ФК ($p < 0,001$), а у 2 (14 %) пациентов ФК ухудшился на 1 позицию. В группе сравнения также было выявлено улучшение ($p = 0,04$), в связи с чем оценивать эффективность метода ЭМИ КВЧ ММ посредством изучения мобильности представляется нам неэффективным.

Других фундаментальных изменений в клинической картине после проведения курса ЭМИ КВЧ ММ нами зафиксировано не было.

Заключение

У всех пациентов со злокачественными новообразованиями, прошедших курс реабилитации в условиях отделения паллиативной помощи с использованием ЭМИ КВЧ ММ (10 сеансов), было выявлено снижение (вплоть

до исчезновения) нейропатического компонента боли. Все остальные положительные клинические изменения: улучшение общего состояния, снижение депрессивных расстройств различного характера, вплоть до их исчезновения, качественное повышение мобильности — наблюдались и в группе сравнения.

Мы считаем, что использование электромагнитного излучения крайне высокой частоты является перспективным направлением в комплексной реабилитации пациентов с онкологической патологией в условиях отделения паллиативной помощи.

Исследования по применению данного метода у пациентов отделения паллиативной помощи будут продолжаться на других допустимых фиксированных частотах воздействия: 53,5 ГГц (5,6 мм) и 60,7 ГГц (4,9 мм), индивидуально подобранных по реологическим параметрам крови, а также в режиме свипирования по точкам акупунктуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Республики Беларусь от 11.08.2011 № 357 «Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011-2015 годы».
2. Сукошко О.Г. Состояние и перспективы развития онкологии в Республики Беларусь. *Онкологический журнал*. 2011;5:4(20):5-18.
3. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008. [дата обращения: 2008 Окт 31] // WHO. — 2008 http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer.
4. Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: Избранные лекции. Санкт-Петербург, РФ: Центр ТОММ; 2004. 784 с.
5. Чисова В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебное издание. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 560 с.
6. Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. Москва, РФ: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. 488 с.
7. Антоновичева Н.Н., Залуцкий И.В. Онкология: учебное пособие. Минск, РБ: Выш. шк.; 2007. 703 с.
8. Пригожая Т.И. Общая онкология. Организация онкологической помощи. *Учеб.-метод. пособие для студентов 5-6 курсов лечебного факультета, обучающихся по специальности «Лечебное дело», врачей стажеров, клинических ординаторов*. Гомель, РБ: УО «ГТМУ»; 2008. 32 с.

9. Улащик ВС. Состояние и перспективы использования лечебных физических факторов в онкологии. *Журн. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2004;4:50–53.
10. Грушина ТИ. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 240 с.
11. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.08.11 №789 «Об утверждении некоторых клинических протоколов ранней медицинской реабилитации пациентов после хирургического (комбинированного) лечения новообразований в стационарных условиях».
12. Кабисов РК, Манейлова МВ. Миллиметровые волны в медицине и биологии. В сб: Докл. 12 Рос. симп. с междунар. участием. Москва, РФ. 2000;81–82.
13. Хайтаров ИН. Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. *Вест Нижегородского университета им. Лобачевского*. Сер. Биология. Н. Новгород, РФ. 2003;1(6):125–130.
14. Теппоне МВ. Крайневысокочастотная (КВЧ) терапия в онкологии. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. 2003;1(29):3–19.
15. Плетнев СД. Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона при лечении онкологических больных. В сб: Миллиметровые волны в медицине. Москва, РФ: ИРЭ АН СССР. 1991;76–81.
16. Гаркави ЛХ. Эффекты сочетанного электромагнитного воздействия при онкологических и неонкологических заболеваниях. В сб: Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. 2006; спецвыпуск:23–26.
17. Дурнов ЛА. Квантовая терапия в онкологии. Экспериментальные и клинические исследования. *Методические рекомендации для врачей*. Москва, РФ.: Изд. ЗАО «МИЛТА-ПКПГИТ»; 2002. 94 с.
18. Гончарук КВ. Акупунктурная магнитотерапия. *ПрофитСтайл*. 2011. 224 с.
13. Haytarov IN. Electromagnetic fields and radiations in biology and medicine. *Vest. Nizhny Novgorod university of Lobachevsky*. It is gray. Biology. N. Novgorod, Russian Federation. 2003; 1(6): 125–130. (in Russ.).
14. Teppone MV. Extremely high-frequency (EHF) therapy in oncology. *Millimetric waves in biology and medicine*. 2003;1 (29): 3–19. (in Russ.).
15. Pletnev SD. Use of electromagnetic radiation of millimetric range at treatment of oncological patients. *Incollection: Millimetric waves in medicine*. Moscow, Russian Federation: IRE Academy of Sciences of the USSR. 1991;76–81. (in Russ.).
16. Garkavi LH. Effects of the combined electromagnetic influence at oncological and not oncological diseases. *Incollection: News of HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS*. North Caucasus region. 2006; special issue: 23–26. (in Russ.).
17. Dumov LA. Quantum therapy in oncology. *Pilot and clinical trials. Methodical recommendations for doctors*. Moscow, Russian Federation.: Prod. CJSC MILTA-PPK GIT; 2002.94 p. (in Russ.).
18. Goncharuk KV. Acupuncture magnetotherapy. *Profitstayl*. 2011. 224 p. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246013, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, д. 288,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации и психиатрии,
Тел. моб.: +373 29 363 32 51,
e-mail: litwinoffgen@yandex.ru,
Литвинов Геннадий Евгеньевич

Сведения об авторах

Смышчек В.Б., д.м.н., профессор, директор ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации».

Литвинов Г.Е., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации и психиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Май Е.А., врач-онколог, заведующая отделением паллиативной помощи ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №4».

Шпанькова Н.С., врач-субординатор УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Галиновская Н.В., д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет».

The address for correspondence

246013 Gomel, Republic of Belarus,
288 Ilyicha Street,
Gomel State Medical University,
Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation and Psychiatry,
Tel. mobile.: + 373 29 363 32 51,
e-mail: litwinoffgen@yandex.ru,
Gennady Ev. Litvinov

Information about authors

Smychek V.B., MD, Professor, Director of the National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation
Litvinov G.E., assistant lecturer of the Department of Neurology and Neurosurgery with the courses of Medical Rehabilitation and Psychiatry of Gomel State Medical University.

Mai E.A., oncologist, Head of the Palliative Care Unit of Gomel City Clinical Hospital No. 4.

Shpankova N.S., clinical resident of Gomel State Medical University.

Galinovskaya N.V., MD, Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Gomel State Medical University.

Поступила 06.03.2019

УДК 616.65-076-089.5

СЕДЕЛЬНЫЙ БЛОК КАК ВАРИАНТ ВЫБОРА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

Ф. Н. Шаймарданкулов, А. М. Карамышев

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

Цель: выявить наиболее эффективный и безопасный метод анестезиологического пособия при пункционной биопсии (ПБ) предстательной железы путем сравнительного анализа показателей гемодинамики, послеоперационного моторного блока и обезболивания, а также субъективной оценки пациентом качества анестезии.

Материалы и методы. 30 пациентов-мужчин были разделены на 2 клинические группы в зависимости от вида анестезиологического пособия. В 1-й группе (15 пациентов) выполнялись ПБ под седельной спинальной анестезией, во 2-й (15 пациентов) — с применением традиционной спинальной анестезии (СА). Проведен сравнительный анализ гемодинамических показателей, моторного блока, эффективности обезболивания и удовлетворенности пациентов качеством анестезии.

Результаты. Нами не выявлено статистически значимых отличий при сравнении показателей гемодинамики, уровня интраоперационного обезболивания по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и субъективной оценки качества анестезии пациентами, но при этом выявлены статистически значимые отличия при сравнении послеоперационного моторного блока между группами исследования.

Ключевые слова: седельный блок (СБ), пункционная биопсия простаты, моторная блокада.

Objective: to identify the most effective and safest anesthesia technique for prostate puncture biopsy by means of the comparative analysis of the parameters of hemodynamics, postoperative motor block, and anesthesia, as well as the patient's subjective assessment of the quality of anesthesia.

Material and methods: 30 male patients were divided into 2 clinical groups depending on the anesthesia technique. In the 1st group (15 patients), puncture biopsies (BP) were done under saddle spinal anesthesia, in the 2nd group (15 patients) — with the application of traditional spinal anesthesia (SA). The comparative analysis of hemodynamic indices, motor block, the efficiency of anesthesia and the patient satisfaction with the quality of anesthesia was performed.

Results. No statistically significant difference between the hemodynamic indices, intraoperative anesthesia and subjective assessment of the quality of anesthesia by the patients was revealed, but at the same time the comparison of the postoperative motor block between the study groups found some statistically significant differences.

Key words: saddle block, needle biopsy of the prostate, motor blockade.

F. N. Shaymardankulov, A. M. Karamyshev
Saddle Block as an Option of the Anesthesia Technique for Prostate Puncture Biopsy
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 31–36

Введение

Биопсия простаты (ПБ) — хирургическая манипуляция, обеспечивающая проведение цитологического и гистологического исследования, при подозрении на рак предстательной железы, длительностью в среднем 8–10 минут [1].

На современном этапе развития анестезиологии с целью обезболивания ПБ применяются: тотальная внутривенная анестезия (ТВА), терминальная аппликационная анестезия области ануса и слизистой прямой кишки, плексусная парапростатическая блокада, ингаляционная масочная, спинальная анестезия (СА) и ее селективные модификации [2].

Первым анестезиологом, выполнившим люмбальную пункцию, был Винтер, в свою очередь родоначальником спинальной анестезии по праву считается Август Бир [4]. С тех пор данная анестезия в классическом своем виде стали широко применяться анестезиологами во всем мире [5, 6, 7]. СА рассматривают как самую простую и надежную нейроаксиальную методику [7]. Но и она не лишена недостатков: большая вероятность развития риска таких осложнений, как гипотензия, высокая или тотальная СА и послеоперационный моторный блок, плохо переносится пациентами. Это привело специалистов в области анестезиологии к решению повысить управляемость и безопасность СА [8]. Профессор Баркер в 1907 году, изучая СА, применил гипербарический раствор, что послужило началом развития избирательной СА, отличающейся более без-

опасным и прогнозируемым течением [9]. Впервые СБ был описан американскими анестезиологами Р. Пармли и Дж. Адриани в 1946 году и был принят анестезиологическим сообществом [10].

В литературных источниках приводятся несколько вариантов селективной СА: гипербарическая, гипобарическая унилатеральная спинальная анестезия и седельная блокада. Изменения баричности МА и изменение положения тела пациента в пространстве позволяют добиваться избирательной блокады [11].

СБ является вариантом СА, которая используется при анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств в области промежности и такой патологии, как заболевания прямой кишки, половых органов у мужчин и женщин, а также в акушерстве и гинекологии. Противопоказания к применению СБ схожи с другими нейроаксиальными блокадами. Данный вид регионарной техники предполагает анестезию нижних сегментов спинного мозга путем уменьшения дозировки гипербарического раствора МА и нахождения пациента в положении сидя в течение нескольких минут. По литературным данным, при этом отсутствуют неблагоприятные гемодинамические эффекты, снижается вероятность развития моторного блока и нарушения функций тазовых органов [6, 11]. Шмидтер и соавторы провели опрос 400 пациентов, перенесших оперативные вмешательства с применением седельной блокады. Практически в 100 % пациенты были

удовлетворены анестезией, а более 90 % респондентов предпочли бы данный вид анестезиологического пособия снова [12].

Безопасность, эффективность, длительность интра- и послеоперационного обезболивания, а также комфорт и удовлетворенность пациентов делают седельную блокаду вариантом выбора в хирургии промежности, но, к сожалению, в последнее время редко применяемым и мало упоминаемым методом анестезии в отечественных научных публикациях.

Цель исследования

Выявить наиболее эффективный и безопасный метод анестезиологического пособия при пункционной биопсии предстательной железы путем сравнительного анализа показателей гемодинамики, послеоперационного моторного блока и обезболивания, а также субъективной оценки пациентом качества анестезии.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное пилотное исследование на базе урологического отделения учреждения «Гомельская областная клиническая больница». После получения согласия этического комитета ГомГМУ, в исследование были включены 30 мужчин, которым была выполнена ПБ с целью исключения злокачественных образований предстательной железы.

Критерии включения: подозрение на рак предстательной железы, информированное согласие пациента на проведение конкретного вида анестезиологического обеспечения, статус пациентов по ASA — II–III. Критерии исключения: неврологический дефицит, систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст., признаки ишемии миокарда на ЭКГ, инфекция в месте планируемой пункции, аллергические реакции в анамнезе на лекарственные средства, применяемые в исследовании, тромбоцитопения.

Пациенты госпитализировались в стационар накануне операции со стандартным объемом обследования согласно протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Все пациенты при оценке операционно-анестезиологического риска по классификации AAA относились к II–III классу, по шкале ASA (классификация физического состояния) — II–III классу.

В зависимости от вида используемой анестезии пациенты были рандомизированы на две клинические группы.

В 1-ю группу вошли 15 пациентов (возраст — $66 \pm 8,8$ года, вес — $75 \pm 13,5$ кг, рост — $170 \pm 5,1$ см), которые перенесли ПБ под седельной блокадой. Пункцию субарахноидального пространства осуществляли в положении сидя на уровне L2-3, L3-4, L4-5. В качестве местного

анестетика использовали 0,5 % гипербарический раствор бупивакаина в дозе 5 мг (Бупивакаин-ЛФ Спинал Хэви, «Лекфарм», РБ). При введении раствора анестетика срез иглы с боковым выходом направлялся каудально с целью направленной доставки анестетика. Вводили медленно, со скоростью примерно 1 мл/мин для обеспечения селективности его действия. После введения гипербарического раствора анестетика пациент оставался в положении сидя в течение 5 минут, а после укладывался на спину.

Во 2-ю группу вошли 15 пациентов (возраст — $65 \pm 6,1$ года, вес — $76 \pm 15,3$ кг, рост — $172 \pm 6,1$ см), перенесшие ПБ с применением традиционной билатеральной СА 0,5 % гипербарическим раствором, доза которого подбиралась индивидуально для каждого пациента в зависимости от массы тела, роста и возраста.

Статистически значимых антропометрических различий, а также различий по риску анестезии, физическому статусу, продолжительности хирургической манипуляции между группами не выявлено ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Интраоперационный мониторинг состояния пациента включал электрокардиографию, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрию.

Оценка показателей периферической гемодинамики АД среднего и ЧСС проводилась неинвазивно монитором («Dräger Infinity Delta», Германия). Измерения проводились на следующих этапах: 1-й этап — в момент поступления в операционную, 2-й этап — после выполнения блокады, 3-й этап — непосредственно забор материала, 4-й этап — через 120 минут после манипуляции в профильном отделении. Среднее АД рассчитывалось по формуле $(2(ДАД) + САД)/3$ [13].

Уровень сенсорной блокады оценивали при помощи теста «pin prick», нанося раздражение пункционной иглой в области промежности при СБ и в области передней брюшной стенки при использовании СА, и проводили опрос пациента на предмет определения уровня болевой чувствительности.

Эффективность обезболивания оценивали по ВАШ. Она представляет собой прямую линию длиной 10 см. Пациенту предлагалось сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли — 0, затем идет слабая, умеренная, сильная, конечная, невыносимая боль — 10. Расстояние между левым концом линии и сделанной отметкой измеряется в миллиметрах [14].

Для оценки выраженности моторной блокады использовали шкалу Ф. Р. Бромейджа: 0 — способность к движениям в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах; 1 — способ-

ность к движениям только в коленном и голеностопном суставах; 2 — способность к движениям только в голеностопном суставе; 3 — неспособность к движениям во всех трех суставах [2].

Также нами проводился опрос субъективной удовлетворенности качеством анестезии самого пациента при помощи оценочной шкалы от 0 до 5 баллов (рисунок 1).

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ «Statistica», 8.0 и «Microsoft Excel» для Windows, 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95 %. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$. Распределение соответствовало нормальному, для проверки нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка ($p > 0,05$). Для опи-

сания переменных использовали методы параметрической статистики. Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни ввиду небольшой численности исследуемой выборки. Для сравнения двух зависимых групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении качественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат).

Результаты исследования

Для оценки влияния двух методик анестезиологического пособия на системную гемодинамику мы использовали сравнительный анализ динамики среднего АД и ЧСС. Динамика изменения показателей гемодинамики, таких как АД среднее и ЧСС представлена на рисунках 2 и 3.

Субъективная оценка пациентов качеством анестезии					
0-недовольны	1	2	3-удовлетворительно	4	5-хорошо

Рисунок 1 — Оценочная шкала удовлетворенности пациентом качеством анестезии

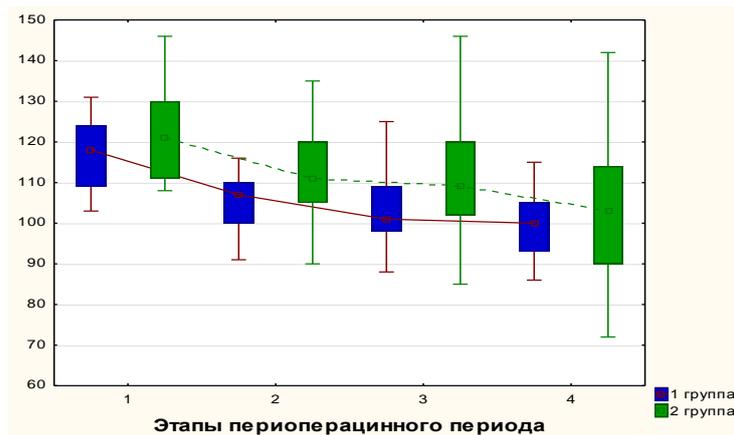


Рисунок 2 — Динамика изменений показателей гемодинамики на различных этапах анестезии (Медиана перцентили 25; 75)

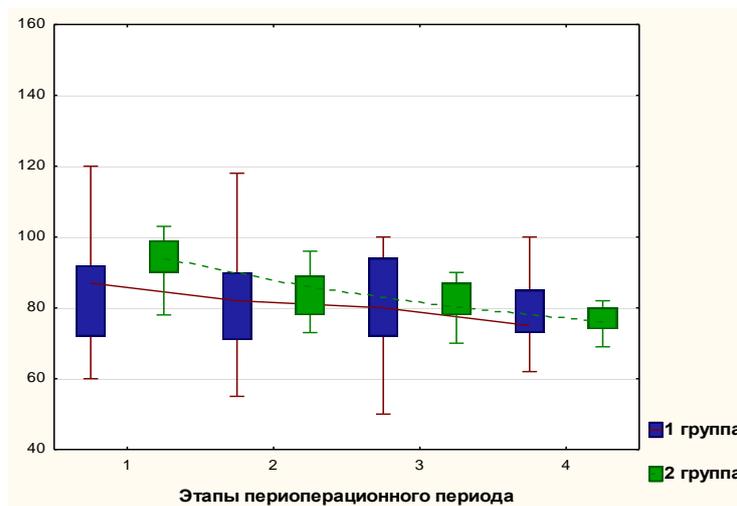


Рисунок 3 — Динамика изменения ЧСС на различных этапах анестезии (Медиана перцентили 25; 75)

При проведении сравнительного анализа показателей среднего АД и ЧСС между клиническими группами на всех этапах анестезиологического пособия статистически значимых различий не выявлено (критерий Манна-Уитни ($p > 0,05$)). В обеих группах нами выявлены статистически значимые отличия между первым и вторым этапами анестезии, которое можно объяснить предоперационным напряжением и активизацией симпатoadренальной системы, в связи с чем отмечалось повышение АД и ЧСС (критерий Уилкоксона ($p < 0,05$)). Между остальными этапами анестезиологического пособия в 1-й группе статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), что обусловлено адекватным обезболиванием, отсутствием выраженной симпатической блокады и расширением емкостных сосудов с депонированием в них крови. Во 2-й клинической группе выявлены статистически значимые от-

личия показателей среднего АД и ЧСС на всех этапах анестезии в сравнении с предыдущим этапом, что может быть связано с более высоким сегментарным блоком симпатического ствола, снижением общего периферического сосудистого сопротивления и депонирования крови в сосудах нижних конечностей [15].

При оценке уровня сенсорного блока при помощи теста «pin prick» нами выявлены следующие данные: в 1-й группе чувствительность отсутствовала на уровне S3-5, а во 2-й группе сенсорный блок достигал сегментов Th10 и выше.

За время проведения исследования в обеих группах боли не ощущал ни один пациент в 100 % случаев ($n = 30$), что соответствовало 0 балл по ВАШ.

Для оценки и сравнительного анализа моторной блокады использована шкала Ф.Р. Бромейджа. Данные, полученные в ходе исследования, представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 — Оценка уровня моторного блока у пациентов двух клинических групп

При проведении анализа нами выявлено, что в 1-й группе в 100 % случаев ($n = 15$) отсутствовал моторный блок — 0 баллов. Во 2-й группе в 40 % случаев ($n = 6$) двигательная блокада составила 3 балла, в 6,7 % ($n = 1$) моторная блокада соответствовала 2 баллам, а в 20 % ($n = 3$) — 1 баллу и только в 33,3 % случаев ($n = 5$) составила 0 баллов. При сравнении категориальных признаков нами выявлены статистически значимые различия (критерий χ^2 ($p < 0,05$)).

При опросе пациентов обеих групп после хирургического вмешательства в 100 % ($n = 30$) случаев они выставили субъективную оценку за качество анестезии 5 баллов из 5 предложенных ($p > 0,05$).

Осложнений анестезии за время исследования отмечено не было.

Заключение

Таким образом, обе методики анестезии, применяемые в исследовании, показали эффективное обезбоживание и удовлетворенность пациентами качеством анестезиологического пособия, но при идентичном качестве седельный блок является более безопасной методикой и имеет преимущества, обусловленные

полным отсутствием моторного блока, снижением риска развития высокой спинальной блокады, которая может сопровождаться нарушениями гемодинамики и дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак предстательной железы А Heidenreich (председатель группы EAU по разработке рекомендаций), M Bolla, S Joniau, MD Mason, V Matveev, N Mottet, H-P Schmid, TH van der Kwast, T Wiegell, F Zattoni.
2. Дж Эдвард Морган-мл, Мэвид С Михаил М79 Клиническая анестезиология: книга 1-я / Изд. 2-е, испр. Пер. с англ. М. СПб.: Издательство БИНОМ-Невский Диалект, 2001. 396с., ил.
3. Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for relief of fluid pressure / WE Wynter // Lancet. 1891. Vol. 1. P. 981-982.
4. Bier A. Experiments regarding the cocainization of the spinal cord / A Bier // Dtsch Z Chir. – 1899. Vol. 51. P. 361-369.
5. Корячкин ВА. Нейроаксиальные блокады / ВА Корячкин. СПб.: ЭЛБИ, 2013. 544 с.
6. Dosage finding for low-dose spinal anaesthesia using hyperbaric prilocaine in patients undergoing perianal outpatient surgery / Gebhardt V [et al.] // Acta anaesthesiologica scandinavica. 2013. Vol 57. Iss 2. P. 249-256.
7. Полушин ЮС. Руководство по анестезиологии и реаниматологии / ЮС Полушин. СПб: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2004. 919 с.
8. Forster JG Short-acting spinal anaesthesia in the ambulatory setting / JG Forster // Current opinion anaesthesiology. 2014. Vol. 27. Iss 6. P. 597-604.
9. Barker AE A report on clinical experiences with spinal analgesia in 100 cases and some reflections on the procedure / AE Barker // British medical Journal. 1907. Vol.1, № 2412. P. 665 – 674.

10. Parmley RT. Saddle block anesthesia with nupercaine in obstetrics / RT Parmley, J Adriani // American Journal of obstetrics and gynecology. 1946. Vol. 52. Iss4 P. 636 – 640.

11. Лахин РЕ. Оценка дозозависимого характера седельного блока / РЕ Лахин, АВ ШЧегелев, ВА Панов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. Том VIII. №4. С. 36–40.

12. Practicability and patients' subjective experiences of low-dose spinal anaesthesia using hyperbaric bupivacaine for transanal surgery / MD Schmittner [et al.] // Internal Journal of colorectal diseases. 2009. Vol. 24. Iss 7. P. 827 – 836.

13. <http://www.globalrph.com/map.htm>.

14. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации / ВА Бывальцев [и др.]. Иркутск: ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 2013. 32 с.

15. Миллер Р – Анестезия Рональда Миллера. Merlin D Larson. Перевод РО Базарова. Редактор перевода КВ Марахин.

REFERENCES

1. Rak predstate'noj zhelezy A Heidenreich (predsedatel' grupy EAU po razrabotke rekomendacij), M Bolla, S Joniau, MD Mason, V Matveev, N Mottet, H-P Schmid, TH van der Kwast, T Wiegel, F Zattoni.

2. Dzh Ehdvard Morgan-ml, Mehgid S Mihail M79 Klinicheskaya anesteziologiya: kniga 1-ya / Izd. 2-e, ispr. Per. s angl. M. SPb.: Izdatel'stvo BINOM-Nevskij Dialekt, 2001. 396s., il.

3. Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for relief of fluid pressure / WE Wynter // Lancet. 1891. Vol. 1. P. 981–982.

4. Bier A. Experiments regarding the cocainization of the spinal cord / A Bier // Dtsch Z Chir. – 1899. Vol. 51. P. 361–369.

5. Koryachkin VA. Nejraktsial'nye blokady / VA Koryachkin. SPb.: EHLBI, 2013. 544 s.

6. Dosage finding for low-dose spinal anaesthesia using hyperbaric prilocaine in patients undergoing perianal outpatient surgery / Gebhardt V [et al.] // Acta anesthesiologiae scandinavica. 2013. Vol 57. Iss 2. P. 249–256.

7. Polushin YUS. Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii / YUS Polushin. SPb.: OOO «EHLBI-SPb», 2004. 919 s.

8. Forster JG Short-acting spinal anesthesia in the ambulatory setting / JG Forster // Current opinion anaesthesiology. 2014. Vol. 27. Iss 6. P. 597–604.

9. Barker AE A report on clinical experiences with spinal analgesia in 100 cases and some reflections on the procedure / AE Barker // British medical Journal. 1907. Vol.1, № 2412. P. 665 – 674.

10. Parmley RT. Saddle block anesthesia with nupercaine in obstetrics / RT Parmley, J Adriani // American Journal of obstetrics and gynecology. 1946. Vol. 52. Iss4 P. 636 – 640.

11. Lahin RE. Ocenka dozozavisimogo haraktera sedel'nogo bloka/ RE Lahin, AV SHCHegolev, VA Panov // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli. 2014. Tom VIII. №4. S. 36–40.

12. Practicability and patients' subjective experiences of low-dose spinal anaesthesia using hyperbaric bupivacaine for transanal surgery / MD Schmittner [et al.] // Internal Journal of colorectal diseases. 2009. Vol. 24. Iss 7. P. 827 – 836.

13. <http://www.globalrph.com/map.htm>.

14. Primenenie shkal i anket v obsledovanii pacientov s degenerativnym porazheniem pojasnichnogo otdela pozvonochnika: metodicheskie rekomendacii / VA Byval'cev [i dr.]. Irkutsk: FGBU «NCRVH» SO RAMN, 2013. 32 s.

15. Miller R – Anesteziya Ronal'da Millera. Merlin D Larson. Perevod RO Bazarova. Redaktor perevoda KV Marahin.

Адрес для корреспонденции

246029, Республика Беларусь,

г. Гомель, ул. Бр. Лизюковых д.5

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии

Тел. моб.: +375-33-380-08-76

E-mail: pharas@bk.ru

Шаймарданкулов Фархат Нуридинович

Сведения об авторах

Шаймарданкулов Ф.Н., клинический ординатор (очная форма) на кафедре травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Карамышев А.М., ассистент кафедры травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246029 Gomel, Republic of Belarus,

5 Br. Lizyukovich Street,

Gomel State Medical University,

Department of Traumatology, Orthopedics, MFS with the course of Anesthesiology and Resuscitation Science

Tel. mobile: + 375-33-380-08-76,

E-mail: pharas@bk.ru,

Farhat N. Shaymardankulov

Information about authors

Shaymardankulov F.N., clinical resident (full-time) at the Department of Traumatology, Orthopedics, MFS with the course of Anesthesiology and Resuscitation Science of the educational institution «Gomel State Medical University».

Karamyshev A.M., Assistant lecturer of the Department of Traumatology, Orthopedics, MFS with the course of Anesthesiology and Resuscitation Science of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 06.03.2019

УДК 616.24-089:616.9-038.11]:616-003.215:612.616.31

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ОБЩЕГО ТЕСТОСТЕРОНА СЫВОРОТКИ КРОВИ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У МУЖЧИН С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ ЛЕГКИХ

В. И. Петухов, С. Н. Ермашкевич, М. Г. Сачек, М. В. Кунцевич, В. В. Янголенко, А. В. Корнилов

Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь

Цель: изучить влияние хирургического вмешательства на уровень общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких (ОИДЛ).

Материалы и методы. Обследовано 60 мужчин, в возрасте от 29 до 84 лет, оперированных по поводу ОИДЛ. Методом радиоиммунного анализа проведено определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови на 2-е сутки после поступления в отделение, накануне операции и через 1–3 суток после нее. Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл.

Результаты. При поступлении в отделение уровень общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ составлял 1,31 [0,55; 3,1] нг/мл. Дефицит тестостерона был выявлен в 46 из 60 (77 %) случаев. 1 пациент не оперировался, еще 1 пациент умер в течение первых суток после операции. После операции у пациентов с ОИДЛ происходило статистически значимое снижение уровня общего тестостерона в сыворот-

ке крови — с 1,33 [0,56; 3,38] до 1,18 [0,66; 2,1] нг/мл ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,026$) и увеличивалось число случаев андрогенного дефицита с 44 (76 %) до 49 (85 %) среди 58 обследованных ($\chi^2 = 1,36$; $p = 0,24$).

Заключение. Хирургическое вмешательство у пациентов с ОИДЛ способствует снижению общего тестостерона сыворотки крови и увеличивает число случаев его дефицита в раннем послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при планировании заместительной терапии препаратами андрогенов.

Ключевые слова: острые инфекционные деструкции легких, абсцесс легкого, гангрена легкого, хирургическое лечение, общий тестостерон, андрогенный дефицит.

Objective: to study the influence of surgery on the serum total testosterone level in males with acute infectious pulmonary destruction (AIPD).

Material and methods. 60 males aged 29–84 who had been operated for AIPD were examined. The serum total testosterone level was measured with the radioimmunoassay method on the 2^d day after the admission to the ward, the day before and within 1–3 days after the surgery. Testosterone deficiency was diagnosed when the testosterone levels were less than 3.5 ng/ml.

Results. The serum total testosterone level was 1.31 [0.55; 3.1] ng/ml in the patients with AIPD upon their admission to the ward. Testosterone deficiency was detected in 46 out of 60 (77 %) cases. 1 patient was not operated, another patient died during the first day after the surgery. After the surgery, the patients with AIPD showed a statistically significant decrease in the serum total testosterone level from 1.33 [0.56; 3.38] to 1.18 [0.66; 2.1] ng/ml ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.026$) and the number of cases of androgenic deficiency increased from 44 (76 %) to 49 (85 %) among the 58 people ($\chi^2 = 1.36$; $p = 0.24$).

Conclusion. Surgical intervention in patients with AIPD contributes to low serum total testosterone levels and increases the number of cases of testosterone deficiency in the early postoperative period, which must be considered during the planning of androgen replacement therapy.

Key words: acute infectious pulmonary destruction, lung abscess, lung gangrene, surgery, total testosterone, androgen deficiency.

V. I. Petukhov, S. N. Ermashkevich, M. G. Sachek, M. V. Kuntsevich, V. V. Yangolenko, A. V. Kornilov
Comparative Description of the Serum Total Testosterone Levels Before and after Surgery in Males with Acute Infectious Pulmonary Destruction
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 36–42

Введение

Течение острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) сопровождается продленной катаболической фазой обмена веществ, обусловленной среди прочих факторов снижением содержания общего тестостерона сыворотки крови [1].

Лечение пациентов с ОИДЛ может включать выполнение оперативного вмешательства, направленного на адекватное дренирование, санацию или удаление очага гнойно-некротической деструкции [2]. В свою очередь, хирургическая операция — это стресс, следствием которого в том числе являются нейроэндокринные (активация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники) и метаболические (катаболизм, инсулинорезистентность) нарушения [3, 4]. Таким образом, хирургическое вмешательство может способствовать срыву адаптивных реакций, в результате чего они принимают патологический характер и способствуют усилению и продолжительному течению катаболизма.

Уровень тестостерона в сыворотке крови рассматривается как один из потенциальных биомаркеров переносимости хирургических вмешательств и в качестве прогностического индикатора вероятных путей восстановления после операции, что можно использовать для индивидуализации периоперационного лечения [5].

В настоящее время отсутствуют сведения о влиянии хирургического вмешательства у пациентов с ОИДЛ на динамику уровня общего тестостерона сыворотки крови.

Цель исследования

Изучить влияние хирургического вмешательства на уровень общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ.

Материал и методы

Работа основана на результатах обследования 60 пациентов мужского пола с ОИДЛ, в возрасте от 29 до 84 лет (Me — 54 [43,5; 61,5] года), находившихся на лечении в торакальном гнойном хирургическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по декабрь 2018 г.

Критериями включения в исследование пациентов с ОИДЛ являлись: мужской пол; формы, варианты и осложнения ОИДЛ, требующие хирургического лечения; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения (не включения) из исследования были: специфическое инфекционное поражение легких (туберкулез, аспергиллез и др.), рак легкого, нагноившиеся кисты легких, бронхоэктатическая болезнь, хронический абсцесс легкого (АЛ), отказ пациента от участия в исследовании. Выборка включает в себя всех пациентов мужского пола с ОИДЛ, оперированных в отделении за указанный период.

Длительность заболевания на момент поступления в отделение у пациентов составляла от 1 до 8 недель, Ме — 3 [2; 4] недели. Пациенты поступали из терапевтических и реанимационно-анестезиологических отделений городских больниц г. Витебска и центральных районных больниц Витебской области, где они получали многокомпонентное лечение по поводу гнойно-воспалительного процесса в легких.

При поступлении всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее их жалобы, анамнез заболевания и жизни, исследование объективного клинического статуса, лабораторное исследование анализов крови и мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), видеофибробронхоскопию, спирографию. При необходимости пациенты были консультированы врачами-специалистами по профилю сопутствующей патологии.

Острый АЛ был диагностирован у 9 из 60 пациентов (15 %), гангренозный абсцесс (ГА) — у 16 (27 %), гангрена легкого (ГЛ) — у 35 (58 %).

Осложнения ОИДЛ были выявлены у 51 из 60 (85 %) пациентов. Эмпиема плевры была диагностирована у 30 из 60 (50 %) пациентов, из них в 8 наблюдениях (27 % от всех эмпием плевры) был пиопневмоторакс, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — у 32 (53 %), сепсис (по Сепсис-3 [6]) — у 13 (22 %), септической шок — у 3 (5 %), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия — у 9 (15 %), кровохарканье — у 3 (5 %).

Сопутствующая патология была диагностирована у 50 из 60 (83 %) пациентов, из них: хроническая обструктивная болезнь легких — у 34 из 60 (57 %), бронхиальная астма — у 2 (3 %), ишемическая болезнь сердца — у 15 (25 %), артериальная гипертензия — у 15 (25 %), сахарный диабет — у 4 (7 %), алкогольная болезнь — у 15 (25 %) (в том числе с хроническим алкогольным панкреатитом — у 5 (8 %), гепатопатией — у 1 (2 %), миокардиодистрофией — у 1 (2 %), энцефалопатией — у 2 (3 %), полинейропатией — у 3 (5 %)), хронический пиелонефрит — у 2 (3 %), хронический вирусный гепатит В и/или С — у 3 (5 %), ВИЧ-инфекция — у 1 (2 %), алиментарное ожирение — у 3 (5 %), желчнокаменная болезнь — у 1 (2 %), посттромбофлебитический синдром — у 1 (2 %), болезнь Бехтерева — у 1 (2 %), выпадение прямой кишки — у 1 (2 %).

Всем пациентам было назначено комплексное лечение, включавшее: антибиотикотерапию; инфузионно-трансфузионную и дезинтоксикационную терапию; этапные санации бронхиального дерева; нутритивную поддержку; коррекцию нарушенных функций органов и

сопутствующей патологии. Эти мероприятия носили характер предоперационной подготовки, направленной на компенсацию или оптимизацию параметров гомеостаза. Длительность предоперационной подготовки составляла от 1 до 13 суток (Ме — 2 [1; 3] суток) и определялась конкретной клинической ситуацией.

Все пациенты были оперированы. Показаниями к хирургическому лечению пациентов с АЛ были: заблокированный АЛ; АЛ размерами более 6 см; АЛ, осложненный эмпиемой плевры или пиопневмотораксом; АЛ, осложненный ССВО или сепсисом, устойчивыми к консервативной терапии; АЛ с сочетанием вышеуказанных характеристик. Показания к хирургическому лечению пациентов с ГА и ГЛ были обусловлены наличием этих форм ОИДЛ.

В рамках подготовки к основному хирургическому вмешательству дренирование плевральной полости было выполнено у 14 пациентов: у 7 — на предшествующем этапе лечения, у 7 — в первые сутки госпитализации в торакальное отделение. При этом в 1 наблюдении дренирование плевральной полости, выполненное на предшествующем этапе, оказалось достаточным и единственным вмешательством, обеспечившим выздоровление пациента. Плевральную полость не дренировали у пациентов с III стадией эмпиемы плевры (по классификации Американского общества торакальных хирургов [7]), которую определяли по результатам МСКТ и плевральной пункции.

Одномоментные радикальные операции были проведены 55 (92 %) пациентам. Операции выполняли под комбинированной многокомпонентной ингаляционной анестезией с раздельной интубацией бронхов. В качестве вводного наркоза использовали 1 % пропафол на фоне тотальной миоплегии 2 % дитилином. Поддерживающая анестезия обеспечивалась ингаляцией газовой смеси закиси азота с кислородом и севораном, а также введением 0,005 % раствора фентанила. Миорелаксацию поддерживали введением атракурия безилата. В качестве доступа использовали переднебоковую торакотомию в IV или V межреберье на стороне поражения. Объем вмешательства был обусловлен характером и локализацией гнойно-некротического поражения легких, наличием плевральных осложнений. При наличии эмпиемы плевры выполняли декортикацию легкого и плеврэктомию. Атипичная резекция легкого была выполнена у 6 пациентов, анатомическая сегментарная резекция легкого — у 2, лобэктомия — у 36, билобэктомия — у 6, пневмонэктомия — у 5. Торакотомия, некротомия, этапные санации с использованием метода программированных реторакотомий были применены при лечении остальных 4 (7 %) пациентов.

Исследование уровня общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ проводилось на 2-е сутки после поступления в отделение, накануне операции и через 1–3 суток после нее. У пациентов, лечившихся с использованием этапных хирургических вмешательств, обследование проводилось после первого вмешательства. Во всех случаях забор образцов венозной крови для анализа выполняли в 8 часов утра натощак. Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунного анализа на автоматическом гамма-счетчике Wallac Wizard 1470 (PerkinElmer Inc., Финляндия) с использованием набора реагентов для определения тестостерона в сыворотке крови человека РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь). Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл [8].

Полученный в ходе исследования материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel, 2016 (Microsoft Corporation, США) и «Statistica», 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных величин и

процентов, медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями [LQ; UQ], минимальных и максимальных значений (min; max). Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнительный анализ по количественным признакам между зависимыми группами проводили с использованием критерия Wilcoxon. При сравнительном анализе качественных данных в группах сравнения использовали критерий χ^2 Pearson. Уровень значимости «р» принимали равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение уровень общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ варьировал в пределах от 0,26 до 52,58 нг/мл, при Me — 1,31 [0,55; 3,1] нг/мл. Дефицит тестостерона был выявлен в 46 из 60 (77 %) случаев. У 1 пациента с ГА была выявлена резко выраженная гиперандрогенемия с общим тестостероном сыворотки крови на уровне 52,58 нг/мл, подтвержденная контрольными исследованиями повторно взятых образцов крови. Данные об уровне общего тестостерона в сыворотке крови и частоте андрогенного дефицита при поступлении в отделение у пациентов с различными формами ОИДЛ представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Уровень общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровень общего тестостерона при нем при поступлении пациентов в отделение в зависимости от формы ОИДЛ

Формы ОИДЛ	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови при его дефиците (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)
АЛ (n = 9)	1,48 [1,09; 4,39] (0,68; 8,43)	6	1,18 [0,74; 1,65] (0,68; 2,71)
ГА (n = 16)	2,57 [0,67; 8,05] (0,26; 52,58)	9	0,67 [0,51; 0,99] (0,26; 2,8)
ГЛ (n = 35)	1,07 [0,43; 1,77] (0,29; 8,35)	31 (89%)	0,88 [0,41; 1,58] (0,29; 3,38)

Примечание: n — число обследованных пациентов

Из дальнейшего анализа исключен 1 пациент с гангреной нижней доли правого легкого, осложненной пиопневмотораксом, которому до поступления в отделение было выполнено дренирование плевральной полости. У него некротизированная легочная ткань подверглась полному гнойному расплавлению и отошла по дренажу, что обеспечило полное выздоровление

пациента. При этом других операций у него не проводилось, и, соответственно, оценить влияние хирургического вмешательства на уровень общего тестостерона сыворотки крови в соответствии с дизайном данного исследования не представляется возможным.

У 56 пациентов, оперированных в течение первой недели с момента поступления в отде-

ление, уровень общего тестостерона сыворотки крови при поступлении одновременно рассматривался как показатель накануне операции. У остальных 3 пациентов, оперированных в сроки более 7 дней с момента поступления, уровень общего тестостерона сыворотки крови был определен повторно за сутки до операции. Перед операцией уровень общего тестостерона в

сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ составлял от 0,26 до 52,58 нг/мл, при Me — 1,33 [0,56; 3,38] нг/мл, а андрогенный дефицит был диагностирован у 45 из 59 (76 %) обследованных. Данные об уровне общего тестостерона в сыворотке крови и частоте андрогенного дефицита накануне операции у пациентов с различными формами ОИДЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Уровень общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровень общего тестостерона при нем у пациентов накануне операции в зависимости от формы ОИДЛ

Формы ОИДЛ	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови при его дефиците (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)
АЛ (n = 9)	1,65 [1,09; 4,39] (0,68; 9,63)	6	1,18 [0,74; 1,65] (0,68; 2,71)
ГА (n = 16)	2,32 [0,62; 8,85] (0,26; 52,58)	9	0,67 [0,51; 0,99] (0,26; 2,8)
ГЛ (n = 34)	1,18 [0,43; 1,84] (0,29; 8,35)	30 (88 %)	0,89 [0,41; 1,58] (0,29; 3,38)

В первые сутки после операции умер 1 пациент, оперированный по поводу ГЛ. Уровень общего тестостерона в сыворотке крови в послеоперационном периоде у него не определялся. Таким образом, периоперационная динамика уровня общего тестостерона сыворотки крови была оценена у 58 пациентов с ОИДЛ. На 1–3-и сутки после операции уровень общего тестосте-

рона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ колебался в пределах от 0,22 до 24,35 нг/мл, при Me — 1,18 [0,66; 2,1] нг/мл. Дефицит тестостерона был выявлен в 49 из 58 (85%) случаев. Данные об уровне общего тестостерона в сыворотке крови и частоте андрогенного дефицита на 1–3-и сутки после операции у пациентов с различными формами ОИДЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Уровень общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровень общего тестостерона при нем у пациентов на 1–3-и сутки после операции в зависимости от формы ОИДЛ

Формы ОИДЛ	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови при его дефиците (нг/мл), Me [LQ; UQ] (min; max)
АЛ (n = 9)	1,87 [1,52; 2,19] (0,78; 5,46)	8	1,8 [1,26; 2,12] (0,78 ; 3,5)
ГА (n = 16)	1,86 [0,78; 4,52] (0,25; 24,35)	10	0,97 [0,4; 1,61] (0,25; 2,21)
ГЛ (n = 33)	0,91 [0,5; 1,43] (0,22; 5,84)	31 (94%)	0,89 [0,46; 1,41] (0,22; 5,84)

После операции у пациентов с ОИДЛ происходило статистически значимое снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,026$) и увеличивалось число случа-

ев андрогенного дефицита — с 44 до 49 из 58 обследованных ($\chi^2 = 1,36$; $p = 0,24$). При дополнительном анализе полученных данных было установлено, что у пациентов, не имев-

ших андрогенного дефицита накануне вмешательства, после операции происходило статистически значимое снижение уровня общего тестостерона сыворотки крови — с 7,65 [5,98; 9,64] до 4,52 [2,19; 5,29] нг/мл ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,00051$), в то время как у пациентов с дефицитом тестостерона изменение его уровня с 0,82 [0,47; 1,62] до 0,9 [0,48; 1,55] нг/мл были статистически не значимы ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,47$).

Таким образом, на момент госпитализации в отделение торакальной хирургии андрогенный дефицит имелся у 77 % пациентов с ОИДЛ, а среди пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, его частота перед операцией составляла 76 %. Это указывало на наличие у них продолженной катаболической фазы обмена веществ в ответ на заболевание. Операция, несмотря на то, что в результате ее происходила санация очага гнойно-некротического поражения легких — источника интоксикации и индуктора стрессовой реакции, являлась дополнительным стрессором, способствовала статистически значимому снижению уровня общего тестостерона сыворотки крови с увеличением числа случаев его дефицита до 85 %. Следовательно, при планировании назначения препаратов андрогенов в программе комплексного лечения пациентов с ОИДЛ необходимо ориентироваться на уровень общего тестостерона сыворотки крови в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Хирургическое вмешательство у пациентов с ОИДЛ способствует снижению общего тестостерона сыворотки крови и увеличивает число случаев его дефицита в раннем послеоперационном периоде, что необходимо учитывать при планировании заместительной терапии препаратами андрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корепанов АМ, Курников ИА. Аминокислоты и анаболические стероиды в лечении нагноительных заболеваний легких. *Клин. мед.* 1987;65(2):61–4.
2. Бисенков ЛН, Попов ВИ, Шалаев СА. Хирургия острых инфекционных деструкций легких. СПб., РФ: ДЕАН; 2003. 400 с.
3. Китиашвили ИЗ, Хрыкова ЕВ, Мухамеджанова СА, Дьяконова НГ. Коррекция хирургического стресса при различных вариантах общей анестезии. *Казанский мед. журнал.* 2006;87(1):23–8.
4. Любосhevский ПА, Забусов АВ, Тимошенко АЛ, Коровкин ДВ. Ограничение метаболических и воспалительных изменений в послеоперационном периоде: роль регионарной анестезии и аналгезии. *Рос. мед. журнал.* 2013;5:15–9.
5. Graham D, Becerril-Martinez G. Surgical resilience: a review of resilience biomarkers and surgical recovery. *Surgeon.* 2014 Dec;12(6):334–44. doi: 10.1016/j.surge.2014.03.006.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR. Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962;85:935–6.

8. Мурашко НВ. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита тестостерона у мужчин: учеб.-метод. пособие. Минск, РБ: БелМАПО; 2016. 20 с.

REFERENCES

1. Korepanov AM, Kurnikov IA. *Aminokisloty i anabolicheskie steroidy v lechenii nagnoitel'nyh zabolovaniy legkih* [Amino acids and anabolic steroids in the treatment of suppurative lung diseases]. *Klin. Med.* 1987; 65(2):61–4. (In Russ.)
2. Bisenkov LN, Popov VI, Shalaev SA. *Hirurgiya ostryyh infektsionnyh destruktivnykh legkih* [Surgery of lung abscesses and gangrene]. St. Petersburg: DEAN, 2003. 400 p. (In Russ.)
3. Kitiashvili IZ, Khrykova EV, Mukhamedzhanova SA, Dyakonova NG. *Korrekcija hirurgicheskogo stressa pri razlichnykh variantah obshchej anestezii* [Correction of surgical stress in various types of general anesthesia]. *Kazan Med. J.* 2006; 87(1):23–8. (In Russ.)
4. Lyuboshevskiy PA, Zabusov AV, Timoshenko AL, Korovkin DV. *Ogranichenie metabolicheskikh i vospalitel'nykh izmeneniy v posleoperacionnom periode: rol' regional'noy anestezii i anal'gezii* [The limitation of metabolic and inflammatory alterations in post-surgery period: the role of field block anesthesia and analgesia]. *Rus. Med. J.* 2013;5:15–9. (In Russ.)
5. Graham D, Becerril-Martinez G. Surgical resilience: a review of resilience biomarkers and surgical recovery. *Surgeon.* 2014 Dec;12(6):334–44. doi: 10.1016/j.surge.2014.03.006.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJ, Webb WR. Management of nontuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962;85:935–6.
8. Murashko NV. *Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu sindroma defitsita testosterona u muzhchin: ucheb.-metod. posobie* [Modern approaches to the diagnosis and treatment of testosterone deficiency syndrome in men: a study-method. allowance]. Minsk: BelMAPO, 2016. 20 p. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27
Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет,
кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и дет-
ской хирургии
Кунцевич Максим Владимирович
E-mail: kuncevicz@mail.ru

Сведения об авторах

Петухов Владимир Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Ермашкевич Сергей Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Сачек Михаил Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Кунцевич Максим Владимирович, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Янголенко Вера Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Корнилов Артем Викторович, аспирант кафедры хирургии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

Address for correspondence

210023 Vitebsk, Republic of Belarus,
27 Frunze Avenue,
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
Department of Hospital Surgery with the courses of Urology &
Pediatric Surgery
Kuntsevich Maksim V.
E-mail: kuncevicz@mail.ru

Information about the authors

Petukhov Uladzimir I., MD, Associate Professor, Head of the
Surgery Department of the Faculty of Retraining and Advanced
Training of Medical Specialists, Vitebsk State Order of Peoples'
Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

Ermashkevich Sergey N., Ph.D., Associate Professor of the
Department of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pedi-

atric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical
University, Vitebsk, Republic of Belarus.

Sachek Michail G., MD, Professor, Head of the Department of Hospital
Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order
of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

Kuncevich Maksim V., Post-Graduate Student of the Depart-
ment of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric
Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical Univer-
sity, Vitebsk, Republic of Belarus.

Yanholenka Vera V., Ph.D., Associate Professor of the De-
partment of Internal Diseases, Vitebsk State Order of Peoples'
Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

Kornilov Artyom V., Post-Graduate Student of the Surgery
Department of the Faculty of Retraining and Advanced Training of
Medical Specialists, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Med-
ical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

Поступила 22.04.2019

УДК 616.34-007.43-03:611.26-073.4-8-053.1

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА
ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ**

А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко

**Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
г. Минск, Республика Беларусь**

Цель: определить перечень ультразвуковых критериев нормального развития легких плода, использование которых позволит эффективно выявлять пороки развития легких плода, а также прогнозировать развитие гипоплазии легких у новорожденного.

Материал исследования. Плоды при моноплодной беременности у 1570 пациенток г. Минска в сроках гестации 20–37 недель.

Результаты. Определен минимальный перечень ультразвуковых критериев характера развития легких, которые необходимо использовать при скрининговом ультразвуковом обследовании беременных с целью выявления врожденных пороков развития легких плода.

Обозначены случаи, при которых необходимо дополнительное измерение объема легких плода, наиболее оптимальной методикой для которого является использование программного пакета VOCAL в ходе трехмерного сонографического исследования или прямое измерение при МРТ.

Разработаны нормативы процентильных значений объемов легких плода, учитывающие региональные биометрические особенности, а также процентильные нормативы количества околоплодных вод.

Заключение. Минимальный перечень ультразвуковых критериев адекватного развития легких, использование которых при скрининговом ультразвуковом обследовании беременных позволит с высокой чувствительностью выявлять врожденные пороки развития легких плода, включает такие характеристики, как однородность паренхимы, положение диафрагмы, наличие жидкости в плевральной полости, а также наличие движения жидкости по воздухоносным путям.

С целью пренатального прогнозирования развития у новорожденного синдрома дыхательных расстройств необходимо непосредственное измерение объема легких при помощи программы объемных расчетов трехмерной сонографии или МРТ с последующей оценкой результатов по разработанным авторами таблицам региональных процентильных значений. Также с целью такого прогнозирования в случае олигогидрамниона необходима оценка количества околоплодных вод при помощи разработанной авторами таблицы региональных процентильных значений.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки легких, синдром дыхательных расстройств.

Objective: to determine the list of ultrasound criteria for normal development of the fetal lung, the use of which will make it possible to identify lung malformations in the fetus effectively, as well as to predict the development of lung hypoplasia in the newborn.

Material of the research. The fetuses of singleton pregnancy in 1570 female patients of Minsk during the gestation period of 20–37 weeks.

Results. The minimum list of the ultrasound criteria for the features of the lung development, which should be used for screening ultrasound examinations of pregnant women aimed at the detection of congenital lung malformations of the fetus, has been determined.

The work indicates cases which require additional measurement of the lung volume of the fetus, the most optimal method for which is to use the VOCAL software package during three-dimensional sonography or direct measurement by MRI. The measurement data for the percentile values of the fetal lung volume taking into account the regional biometric features, as well as the percentile measurement data for the quantity of amniotic fluid have been determined.

Conclusion. The minimum list of the ultrasound criteria for adequate lung development, the use of which during the screening ultrasound examinations of pregnant women will make it possible to detect congenital lung malformations of the fetus with high sensitivity, includes such characteristics as parenchyma homogeneity, diaphragm position, fluid in the pleural cavity, and the presence of fluid movement through the airways. The prenatal prediction of the development of respiratory distress syndrome in newborns requires direct measurement of the lung volume by means of the volumetric calculation program of three-dimensional sonography or MRI, followed by the assessment of the results using the tables of the regional percentile values, developed by the authors. Also, in cases of oligohydramnios, to make such a prediction, it is necessary to assess the quantity of amniotic fluid using the tables of the regional percentile values, developed by the authors.

Key words: prenatal diagnosis, congenital lung malformations, respiratory distress syndrome.

A. N. Chukanov, I. V. Tikhonenko

Optimization of Prenatal Screening for Developmental Lung Anomalies
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 42–48

Введение

Оценка легких плода является одним из важных этапов общей оценки анатомии плода, проводимой в ходе пренатального скрининга беременных. Так как многие пороки развития легких оказывают влияние на витальный прогноз для новорожденного, оценке адекватности процесса формирования легких плода всегда должно уделяться повышенное внимание.

Наш опыт показывает, что имеется прямая зависимость между аномальным уменьшением объема легочной паренхимы у плода и наличием последующих проблем с дыхательной системой у новорожденного. Несмотря на то, что нормальный объем фетальных легких не всегда гарантирует отсутствие патологии легких в постнатальном периоде, выявление уменьшения их объема всегда следует расценивать как бесспорный факт наличия врожденного порока развития.

Эволюция ультразвукового оборудования, характеризующаяся повышением разрешающей способности сканеров, и в особенности появление новых технологий, основанных на трехмерной визуализации, а также начало использования магнитно-резонансной томографии для дородовой оценки анатомии плода позволили повысить эффективность выявления фетальных врожденных аномалий.

Указанный действительный прогресс в пренатальной диагностике пороков легких и прогнозировании развития вторичных осложнений в том числе достигнут благодаря переходу от очень приблизительного измерения объема интересующих структур посредством двухмерного ультразвука к прямому измерению их объема при помощи программного пакета VOCAL в режиме трехмерной сонографии или прямому измерению при МРТ.

При оценке легких плода в ходе пренатального скринингового обследования беременной при помощи ультразвукового метода и магнитно-резонансной томографии, по нашему мнению, стоит оценивать только такие пара-

метры развития, которые достоверно будут указывать на патологический ход органогенеза, и/или параметры, которые возможно использовать в качестве прогностических критериев развития состояний, критических для новорожденного.

К таким параметрам мы предлагаем отнести размеры легких плода, а точнее их объем, однородность структуры паренхимы, движение жидкости по трахее и главным бронхам, фиксируемое доплеровскими методами, место локализации диафрагмы, а также наличие свободной жидкости в плевральной полости.

Оцениваемая сегодня степень зрелости легких, базирующаяся на определении сравнительной эхогенности паренхимы, а также оценка некоторых иных параметров не являются достоверными, так как не отражают истинных характеристик, присущих «созревшим» легким. Использовать сегодня эти параметры как «дань традициям» неправильно, это приведет к ошибочному пренатальному диагнозу и часто — к последующим тяжелым последствиям.

В целом оценка легких плода проводится нами для обнаружения пороков, которые могут привести к гибели новорожденного или его инвалидизации.

Гипоплазия легких, представляющая собой врожденный порок развития легких, характеризуется патологическим уменьшением количества или размеров бронхолегочных сегментов или альвеол.

Частота встречаемости гипоплазии легких составляет около 14 случаев на 10 000 родов в целом и 9–11 случаев на 10 000 родившихся живыми [1]. Она является частой причиной смерти новорожденных или их инвалидизации [2, 3, 4].

В большинстве случаев гипоплазия легких у плода является вторичной аномалией, возникающей как следствие иных пороков, нарушающих нормальный органогенез легких.

К таким порокам относятся пороки развития дыхательных путей с их обструкцией (атрезия гортани или бронхов), пороки, обу-

словливающие нарушение поступления в легкие амниотической жидкости (макрогlossия, микрогнатия, расщелины неба, объемные образования тимуса) или вызывающие уменьшение внутреннего объема грудной клетки (гидроторакс, диафрагмальная грыжа, системная скелетная дисплазия, затрагивающая грудную клетку, тератома), а также врожденные пороки развития, сопровождающиеся выраженным олигогидрамнионом.

Предположения о возможности пренатального выставления диагноза гипоплазии легких на основании констатации факта уменьшения их объема у плода мы в свое время основывали на установленной Bary F. и соавт. и подтвержденной результатами постмортальных исследований тесной корреляции между размерами легких новорожденного и степенью легочной гипоплазии [5].

И хотя объем легких, измеренный у плода при помощи ультразвукового метода и МР-томографии, в силу понятных причин будет отличаться от объема легких, измеренного патоморфологами у новорожденных, наш последующий опыт показал, что обнаруженная Bary F. и соавт. тесная корреляция между размерами легких новорожденного и степенью легочной гипоплазии применима и к соотношению размеров легких плода и гипоплазии легких новорожденного.

Цель исследования

Определить перечень ультразвуковых критериев нормального развития легких плода, использование которых позволит эффективно выявлять пороки развития легких плода, а также прогнозировать развитие гипоплазии легких у новорожденного.

Материал исследования

Для решения поставленной задачи нами было проведено сплошное скрининговое исследование плодов при моноплодной беременности у 1570 пациенток г. Минска в сроках беременности 20–37 недель. Авторами использовалась ультразвуковая диагностическая система экспертного класса модели Voluson 730 Expert производства GE Healthcare, оснащенная конвексным датчиком для объемной сонографии с диапазоном рабочих частот 4–8 МГц, а также высокопольный МР-томограф производства Philips.

Результаты и обсуждение

Оценка размеров легких плода

По нашему мнению, измерение размеров легких плода не следует проводить в скрининговом режиме, так как это лишь увеличит общее время проведения ультразвукового исследования анатомии плода при сравнительно небольшом количестве выявленных патологических находок.

Показанием для прицельного определения размеров легких является выявление следующих пороков развития и патологических состояний:

- 1) атрезия гортани и атрезия главного бронха;
- 2) макрогlossия;
- 3) микрогнатия и микрогения;
- 4) расщелина твердого неба;
- 5) дефекты носогубного треугольника;
- 6) объемное образование тимуса;
- 7) гидроторакс;
- 8) диафрагмальная грыжа;
- 9) системная скелетная дисплазия;
- 10) тератома, локализуемая в грудной клетке плода;
- 11) олигогидрамнион.

Наиболее совершенной методикой измерения размеров легких плода, как показал наш опыт, является измерение их объема при помощи программного пакета VOCAL в режиме трехмерной сонографии [6] или прямое измерение при МРТ.

Методики косвенного расчета объемов легких на основании измерения линейных размеров в режиме двухмерного сканирования, широко используемые в настоящее время практичными специалистами, дают результаты, характеризующиеся очень большими погрешностями (в наших исследованиях до 7–10 %), что делает результаты диагностически малоценными.

Вышеупомянутая предлагаемая методика измерения объема легких плода в режиме трехмерной сонографии, как уже отмечалось, базируется на использовании программного пакета VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis или VOlume CALculations), предназначенного для компьютерного анализа виртуального органа.

Измерение проводится по определенному алгоритму [6]. После завершения оконтуривания программа автоматически рассчитает объем виртуального органа — легкого плода (рисунок 1).

Для оценки результатов проведенных измерений мы рекомендуем использовать таблицу процентильных нормативных значений объемов легких, разработанную с учетом региональных особенностей (таблица 1) [6].

На развитие легких, как уже упоминалось выше, влияют такие физические факторы, как объем жидкости, поступающей в них, а также дыхательные экскурсии.

Основной «органопрофилирующей» физической силой, оказывающей влияние на развитие легких, является растяжение, вызываемое дыхательными движениями и жидкостью, поступающей при этом в дыхательные пути [7].

Таким образом, выраженный олигогидрамнион, сопровождающий целый ряд ВПР, может стать причиной вторичной гипоплазии

легких. В связи с этим мы рекомендуем при выявлении уменьшения количества околоплодных вод дополнительно проводить оценку объема легких для исключения случая их вторичного поражения.

Нами разработаны и внедрены в практику региональные процентильные нормативные значения количества околоплодных вод, выраженного через индекс амниотической жидкости (ИАЖ) (таблицы 2, 3.1, 3.2) [6].

Таблица 1 — Нормативные значения объемов легких плода (И. С. Абельская, А. Н. Чуканов, И.В. Тихоненко, Республика Беларусь, 2012 г.)

Гестационный возраст, недель	Объем правого легкого (см ³)			Объем левого легкого (см ³)			Общий объем обоих легких (см ³)		
	10 %	50 %	90 %	10 %	50 %	90 %	10 %	50 %	90 %
20	4,3	5,4	6,8	3,6	4,7	6,1	8,0	10,0	12,5
21	5,2	6,5	8,2	4,4	5,6	7,0	9,7	12,1	15,2
22	6,2	7,8	9,68	5,2	6,7	8,6	11,6	14,7	18,3
23	7,6	9,4	11,6	6,4	8,0	10,2	14,4	17,7	22,1
24	8,9	11,3	14,2	7,6	9,7	12,3	16,8	21,2	26,9
25	11,0	13,5	16,6	8,9	11,5	14,7	20,3	25,1	31,7
26	12,8	16,2	20,4	10,3	13,7	17,1	23,7	29,7	37,6
27	14,9	18,6	22,9	12,6	15,8	20,2	27,9	34,6	43,5
28	17,1	21,5	27,1	14,1	18,4	23,4	32,0	39,7	50,2
29	20,1	24,5	31,0	16,6	20,7	26,6	36,4	45,1	56,2
30	22,0	27,7	34,5	18,7	23,3	30,0	40,1	50,6	64,0
31	24,8	30,6	38,9	19,7	25,8	32,5	44,8	56,1	71,3
32	27,2	33,8	43,0	22,0	28,2	35,9	49,5	61,2	76,9
33	29,7	36,6	45,6	24,3	30,3	38,1	53,3	66,7	83,4
34	32,1	39,3	50,1	24,8	32,5	41,7	57,7	71,6	92,0
35	33,4	41,7	52,5	27,4	34,1	43,4	60,7	76,2	96,1
36	35,9	43,8	54,6	27,7	35,9	46,5	64,6	80,5	101,9
37	36,8	46,1	58,1	29,4	37,3	47,1	66,8	84,4	106,6

Таблица 2 — Нормативные значения индекса амниотической жидкости для моноплодной беременности (И. С. Абельская, А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко, Республика Беларусь, 2012 г.)

Гестационный срок, недель	Значение индекса амниотической жидкости (мм)	
	5 %	95 %
менее 27	97	221
27	95	226
28	94	231
29	92	228
30	90	234
31	88	242
32	86	238
33	83	245
34	81	249
35	79	248
36	77	248
37	75	244
38	73	239
39	72	226
40	71	214
41	70	194
42	69	175

Таблица 3.1 — Нормативные значения индекса амниотической жидкости для первого плода при беременности двойней (И. С. Абельская, А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко, Республика Беларусь, 2012 г.)

Гестационный срок, недель	Значение индекса амниотической жидкости (мм)	
	5 %	95 %
14–16	85	149
17–19	92	171
20–22	90	199
23–25	96	191
26–28	104	229
29–31	92	195
32–34	97	200
35–37	85	219
38–40	92	191

Таблица 3.2 — Нормативные значения индекса амниотической жидкости для второго плода при беременности двойней (И. С. Абельская, А. Н. Чуканов, И. В. Тихоненко, Республика Беларусь, 2012 г.)

Гестационный срок, неделя	Значение индекса амниотической жидкости (мм)	
	5 ‰	95 ‰
14–16	83	140
17–19	90	163
20–22	87	188
23–25	84	183
26–28	111	225
29–31	91	216
32–34	98	200
35–37	85	197
38–40	81	195

Оценка структуры паренхимы

Нормально развивающиеся легкие плода всегда характеризуются однородной структурой и одинаковой эхогенностью всех участков. Выявление неоднородных по эхогенности участков легочной паренхимы, представляющих собой кистозоподобные или солидные структуры, практически всегда свидетельствует о пороке развития легких.

Образования, имеющие вид анэхогенной кисты в легких, встречаются при таких ВПР, как бронхогенная киста, врожденный кистозно-аденоматозный порок развития (КАПРЛ) легких первого и второго типов, грудная лимфангиома.

Солидные гиперэхогенные структуры, визуализируемые в паренхиме одного из легких, характерны для КАПРЛ третьего типа, интра-торакальной легочной секвестрации, атрезии главного бронха. Значительное повышение эхогенности обоих легких, сопровождающееся увеличением их размеров, является отличительным признаком атрезии гортани.

Оценка места локализации диафрагмы

В ходе ультразвукового скрининга беременных, проводимого во II и III триместрах, должное внимание необходимо уделять определению местоположения диафрагмы, смещение которой практически всегда свидетельствует о наличии у плода такого тяжелого

врожденного порока развития, как диафрагмальная грыжа.

Одним из наиболее тяжелых вторичных осложнений диафрагмальной грыжи является нарушение органогенеза легких плода. Сдавление развивающихся легких сместившимися в грудную клетку органами брюшной полости в железистую стадию развития легких (5–15 неделя эмбрионального развития), в ходе которой формируется бронхиальное дерево, развиваются хрящи трахеи и бронхов, появляются бронхиальные артерии, приводит к уменьшению ветвления бронхов и легочной гипоплазии, а также укорочению и чрезмерной мускуляризации легочного артериального дерева и легочной гипертензии. Такие нарушения развития легких также приводят к дисфункции системы сурфактанта, что в совокупности составляет основу развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

Наиболее отчетливо диафрагма может быть идентифицирована в сагиттальном срезе, в котором она имеет вид дугообразной гиперэхогенной линии, выгнутой в сторону грудной полости, отграничивающей брюшную полость от грудной клетки.

В случае такого варианта врожденной диафрагмальной грыжи, как эвентрация диафрагмы, вид этой линии изменяется с дугообразной на волнистый (рисунок 2).



Рисунок 2 — Sonoграмма в сагиттальном срезе грудной клетки плода при эвентрации диафрагмы. Волнообразная гиперэхогенная линия свидетельствует о дефекте диафрагмы — наличии пролабирующего участка

Также заподозрить наличие у плода врожденной диафрагмальной грыжи можно при обнаружении в аксиальном срезе грудной клетки органов брюшной полости, которые в норме не могут быть там визуализированы.

При выявлении указанных признаков дефекта диафрагмы с целью прогнозирования риска развития гипоплазии легких необходимо проведение оценки их объема.

Идентификация движения жидкости по воздухоносным путям

При нормальном развитии дыхательной системы плода мы должны визуализировать движение жидкости по трахее и главным бронхам, которое хорошо фиксируется при помощи методов доплеровской сонографии, в частности, цветового доплеровского картирования (ЦДК), а еще лучше — высокочувствительной двунаправленной энергетической доплерографии (ДЭД).

Визуализации тока жидкости через крупные воздухоносные пути обязательно должно уделяться внимание в ходе скринингового исследования, так как это является подтверждением как факта отсутствия преград в виде атрезии различных участков путей, так и факта нормального развития дыхательных центров, мускулатуры и диафрагмы, обеспечивающих дыхательный акт плода.

Плевральная эффузия

Скопление жидкости в плевральной полости, особенно большого ее количества, может значительно уменьшить внутренний объем грудной клетки, что будет препятствовать нормальному органогенезу легких по уже упомянутым причинам, связанным с их компрессией.

Для описания данной находки в ультразвуковом заключении или заключении по результатам МРТ мы рекомендуем использовать термин «гидроторакс» без какой-либо детализации, как наиболее правильный в эпоху доказательной медицины.

Выводы

Оценка процесса формирования легких плода, заключающаяся в оценке минимальных критериев, таких как однородность паренхимы, положение диафрагмы, наличие жидкости в плевральной полости, а также наличие движения жидкости по воздухоносным путям должна проводиться в скрининговом режиме у всех без исключения беременных, так как пороки развития легких оказывают прямое влияние на витальный прогноз для новорожденного.

В определенных случаях необходимым является измерение объема легких плода, наиболее оптимальной методикой для которого является использование программного пакета VOCAL в ходе трехмерного сонографического исследования или прямое измерение при МРТ.

Для оценки измеренных параметров легких наиболее правильно использовать специально разработанные процентильные нормативы, учитывающие региональные биометрические особенности беременных, что снижает число ошибочных пренатальных диагнозов, и, соответственно, уменьшает необоснованную стрессорную нагрузку у беременных пациенток.

При прогнозировании развития у новорожденного вторичной гипоплазии легких, вызванной олигогидрамнионом, с этой же целью необходимо использовать разработанные авторами процентильные нормативы количества околоплодных вод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumar P, Burton BK. Congenital malformations: evidence-based evaluation and management. New York: Mc-Graw-Hill; 2008. 390 p.
2. Kuwashima S, Nishimura G, Iimura F. Low-intensity fetal lungs on MRI may suggest the diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31(9): 669-672.
3. Aghabiklooei A, Goodarzi P, Kariminejad MH. Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death. *Indian J. Pediatr.* 2009; 76 (11): 1137-1140.
4. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin. Neonatol.* 2004; 9 (4): 289-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2003.11.003>
5. Bary F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn. Ther.* 2006; 21: 39-44
6. Абельская ИС, Чуканов АН, Тихоненко ИВ. Алгоритмы оценки фетометрических показателей во втором и третьем триместрах беременности: инструкция по применению. Минск, РБ: БЕЛМАПО; 2013. 38 с.
7. Kling DE, Lorenzo HK, Trbovich AM. Pre- and postnatal lung development, maturation and plasticity. MEK-1/2 inhibition reduces branching morphogenesis and causes mesenchymal cell apoptosis in fetal rat lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282(3): 370-378. doi:10.1152/ajplung.00200.2001.

REFERENCES

1. Kumar P, Burton BK. Congenital malformations: evidence-based evaluation and management. New York: Mc-Graw-Hill; 2008. 390 p.
2. Kuwashima S, Nishimura G, Iimura F. Low-intensity fetal lungs on MRI may suggest the diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31(9): 669-672.
3. Aghabiklooei A, Goodarzi P, Kariminejad MH. Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death. *Indian J. Pediatr.* 2009; 76 (11): 1137-1140.
4. Pinar H. Postmortem findings in term neonates. *Semin. Neonatol.* 2004; 9 (4): 289-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2003.11.003>
5. Bary F, Beaudoin S, Barbet P. Fetal lung growth in congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn. Ther.* 2006; 21: 39-44.
6. Chukanov AN, Abelskaya IS, Tikhonenko IV. Algorithms for the evaluation of fetometric indicators in the second and third trimesters of pregnancy: instructions of metod. Minsk, RB: BelMAPO; 2013. 38 p.
7. Kling DE, Lorenzo HK, Trbovich AM. Pre- and postnatal lung development, maturation and plasticity. MEK-1/2 inhibition reduces branching morphogenesis and causes mesenchymal cell apoptosis in fetal rat lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282 (3): 370-378. doi:10.1152/ajplung.00200.2001.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П.Бровки, д. 3, корп.3,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра ультразвуковой диагностики,
тел. моб.: +375 29 6787832,
e-mail: a.chukanov@tut.by
Чуканов Алексей Николаевич

Сведения об авторах

Чуканов А.Н., к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Тихоненко И.В., к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P.Brovki 3/3,
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

Department of Ultrasound Diagnostics,
Tel. mobile.: +375 29 6787832,
e-mail: a.chukanov@tut.by
Alexei N. Chukanov

Information about the authors

Chukanov A.N., PhD, Associate professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Tikhonenko I.V., PhD, Associate professor of the Department of Ultrasound Diagnostics, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Поступила 18.04.2019

УДК 616.1:616.12-008-053.2

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н. А. Скуратова^{1,2}, А. В. Микитюк¹, В. В. Федорова¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельская областная детская клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: охарактеризовать клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с болезнями системы кровообращения.

Материалы и методы. На базе кардиологического отделения Гомельской областной детской клинической больницы обследовано 188 детей в возрасте от 8 до 16 лет с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В зависимости от профиля заболевания пациенты были разделены на 5 основных групп: 1-я группа — дети с малыми аномалиями развития сердца, 2-я группа — дети с врожденными пороками сердца, 3-я группа — дети с нарушениями ритма, 4-я группа — дети с вегетативной дисфункцией, 5-я группа — дети с артериальной гипертензией. Наряду с клиническим обследованием детям выполнялись электрокардиограмма (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ).

Результаты. Для детей всех групп характерен полиморфизм жалоб, по данным ЭКГ у детей 1-й и 2-й групп чаще встречались нарушения проводимости, для детей 3-й группы были характерны нарушения возбудимости. Нормальная ЭКГ чаще регистрировалась у детей 4-й и 5-й групп. По данным ХМ аритмии II класса и выше (по Лауну) чаще выявлялись у детей 1-й и 3-й групп, аритмия V класса преобладала во 2-й группе.

Заключение. По данным кардиологического обследования установлено, что у детей с ССЗ имели место различные жалобы и различные классы аритмии, при этом у большинства детей с вегетативной дисфункцией и артериальной гипертензией на ЭКГ выявлялись незначимые аритмии, что свидетельствует о прогностически благоприятном течении заболевания. Клинически-значимые аритмии чаще выявлялись у детей с малыми аномалиями развития сердца, нарушениями ритма сердца и врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, дети, кардиологическое обследование, электрокардиограмма, холтеровское мониторирование.

Objective: to give the clinical and functional characteristics of the cardiovascular system in children with diseases of the circulatory system.

Material and methods. The study involved 188 children aged 8–16 with different cardiovascular diseases (CVD) examined at the Cardiology Ward of Gomel Regional Children's Hospital. Depending on the profile of their diseases, the children were divided into five main groups: group 1 — children with minor anomalies of heart development, group 2 — children with congenital heart diseases, group 3 — children with rhythm disorders, group 4 — children with autonomic dysfunction, group 5 — children with arterial hypertension. Along with the clinical examination the children were performed an electrocardiogram (ECG) and underwent Holter monitoring (HM).

Results. The polymorphism of complaints was typical of the children of all the groups, according to the ECG data, conduction disturbances were the most common in the children of the first and second groups, and excitability disorders were typical of the children of the third group. Normal ECG was most often recorded in the children of the fourth and fifth groups. By the HM data arrhythmia (II Low class and higher) was most frequently detected in the children of the first and third groups, arrhythmia of V class prevailed in the second group of the children.

Conclusion. The cardiologic examination found that the children with CVD had various complaints and different arrhythmia classes, while the ECG of the majority of the children with autonomic dysfunction and hypertension detected mild arrhythmias, which is indicative of prognostically favorable disease outcomes. Clinically significant

arrhythmias were revealed most frequently in the children with minor anomalies of heart development, cardiac rhythm disorders and congenital heart diseases.

Key words: diseases of the circulatory system, children, cardiologic examination, electrocardiogram, Holter monitoring.

N. A. Skuratova, A. V. Mikityuk, V. V. Fedorova

The Clinical and Functional Description of the Cardiovascular System in Children with Diseases of the Circulatory System

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 48–52

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) детского возраста представляют собой одну из наиболее серьезных проблем здравоохранения, что определяется их широким распространением, тенденцией к омоложению патологии у лиц молодого возраста [1, 2, 5, 9]. Структура патологии в детском возрасте претерпела за последние три десятилетия существенные изменения [2, 3, 6, 7]. Современные достижения детской кардиологии дают основание говорить о множестве патогенетических звеньев в возникновении заболеваний, участвующих в развитии сердечно-сосудистых болезней (малых аномалий развития сердца (МАРС), врожденных пороков сердца (ВПС), различных нарушений ритма сердца (НРС), вегетативной дисфункции (ВД) и артериальной гипертензии (АГ), приводящих к многообразию клинических проявлений, необходимости дифференцированного лечения и прогнозирования [1, 4, 8, 10]. Этим определяется необходимость изучения клинических и функционально-диагностических особенностей различных ССЗ у детей.

Цель исследования

Охарактеризовать клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у детей с болезнями системы кровообращения.

Материалы и методы

На базе кардиологического отделения Гомельской областной детской клинической больницы обследовано 188 детей в возрасте от 8 до 16 лет, из них: 99 (57 %) мальчиков и 89 (43 %) девочек. Наряду с клиническим обследованием детям выполнялись ЭКГ и ХМ. При ХМ проводилась клиническая оценка выявления экстрасистолии (ЭС) различных градаций по Лауну с целью выявления признаков электрической нестабильности миокарда у детей с различными ССЗ [2, 3, 4].

В зависимости от профиля БСК пациенты были разделены на 5 основных групп: 1-я группа — дети с МАРС (аномальные хорды и трабекулы левого желудочка, пролапсы митрального клапана), 50 человек, 2-я группа — дети с ВПС, 22 ребенка, 3-я группа — дети с НРС, 50 человек, 4-я группа — дети с ВД (нейроциркуляторная дистония), 43 ребенка, 5-ю группу составили дети с артериальной гипертензи-

ей (АГ), 23 ребенка. При статистическом анализе использовался критерий хи-квадрат (χ^2).

Результаты и обсуждение

В структуре жалоб у детей 1-й группы кардиологические жалобы выявлены у 27 (54 %) пациентов, астеновегетативные — у 26 (52 %), неврологические жалобы и смешанный характер жалоб — у 5 (10 %) и у 19 (38 %) детей соответственно.

Во 2-й группе кардиологические жалобы имели место у 10 (45,5 %) пациентов, астеновегетативные — у 13 (59 %), неврологические — у 7 (32 %), смешанный характер жалоб отмечался у 7 (32 %), не имело жалоб — 10 (45,5 %) детей.

В 3-й группе кардиологические жалобы выявлены у 41 (82 %) ребенка, астеновегетативные — у 43 (86 %), неврологические жалобы отмечены у 5 (10 %) пациентов, смешанный характер жалоб — у 25 (50 %), не имели жалоб — 6 (12 %) детей.

В 4-й группе кардиологические и астеновегетативные жалобы имели место у 25 (58 %) и 34 (79 %) детей соответственно, неврологические — у 6 (14 %) пациентов, смешанный характер — у 21 (49 %), не имели жалоб 2 (4,6 %) ребенка.

В 5-й группе кардиологические жалобы имели место у 2 (9 %) детей, астеновегетативные — у 23 (100 %) человек, неврологические — у 5 (22 %), смешанный характер жалоб обнаружен у 12 (52 %) пациентов (рисунок 1). Причем у большинства детей с АГ отсутствовали кардиологические жалобы, но значительно чаще выявлялись астеновегетативные жалобы ($p < 0,001$, $\chi^2 = 35,73$ и $p < 0,001$, $\chi^2 = 27,47$ соответственно).

При анализе ЭКГ в 1-й группе детей нарушение функции автоматизма зарегистрировано у 9 (18 %) человек, из них: синусовая брадикардия — у 6 (67 %) детей, миграция водителя ритма — у 2 (22 %), синусовая тахикардия — у 1 (11 %) ребенка; нарушение возбудимости — у 1 (2 %) ребенка (желудочковая экстрасистолия — у 1 (100 %)); нарушение проводимости — у 16 (32 %) детей, включающие атриовентрикулярную блокаду 1-й степени — у 5 (31 %), синоаурикулярную блокаду 2-й степени — у 3 (19 %), укорочение интервала PQ — у 5 (31 %), неполную блокаду правой ножки

пучка Гиса — у 3 (19 %) детей; нарушения сочетанного характера имели место у 17 (34 %) де-

тей; нормальная ЭКГ зарегистрирована у 7 (14 %) пациентов.



Рисунок 1 — Структура жалоб у детей различных групп

Во 2-й группе нарушение автоматизма зарегистрировано у 5 (23 %) человек, из них: синусовая брадикардия — у 2 (40 %), миграция водителя ритма — у 3 (60 %) пациентов; нарушение проводимости выявлено у 10 (45 %) детей, включающие неполную блокаду правой ножки пучка Гиса — у 6 (60 %) и блокаду передней ветви левой ножки пучка Гиса — у 4 (40 %); нарушения сочетанного характера зарегистрированы у 4 (18 %) детей; нормальную ЭКГ имели 3 (14 %) ребенка.

В 3-й группе нарушения автоматизма наблюдались у 15 (30 %) человек, из них: синусовая тахикардия — у 10 (67 %), синусовая брадикардия — у 4 (27 %), синусовая аритмия — у 1 (6 %) ребенка; нарушение возбудимости — у 19 (38 %) детей, включающие желудочковую экстрасистолию — у 7 (37 %), суправентрикулярную экстрасистолию — у 9 (47 %), суправентрикулярную пароксизмальную тахикардию — у 3 (16 %) детей; нарушение проводимости выявлено у 12 (24 %) человек, из них: укорочение интервала PQ — у 6 (50 %), атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени — у 3 (26 %), синоаурикулярная блокада 2-й степени — у 1 (8 %) ребенка, внутрисердечная блокада 1-й степени — у 1 (8 %), WPW синдром имел место у 1 (8 %) пациента; нарушения сочетанного характера выявлены у 4 (8 %) детей.

В 4-й группе нарушение автоматизма наблюдалось у 4 (9 %) детей, из них: синусовая тахикардия — у 3 (75 %), синусовая брадикардия — у 1 (25 %) ребенка; нарушение проводимости — у 17 (40 %) детей, включающие укорочение интервала PQ — у 8 (47 %) детей, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса — у 4 (24 %), блокаду передней ветви левой нож-

ки пучка Гиса — у 3 (17 %), неспецифическую внутрижелудочковую блокаду — у 2 (12 %) пациентов; нарушения ритма сочетанного характера выявлены у 6 (14 %) детей; ЭКГ в пределах нормы наблюдалась у 16 (37 %) пациентов.

В 5-й группе детей нарушение автоматизма наблюдалось у 4 (18 %) человек, из них: синусовая тахикардия выявлена у 4 (100 %) детей; нарушение возбудимости — у 1 (4%) пациента (желудочковая экстрасистолия), нарушение проводимости — у 3 (13 %) детей (атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени); сочетанные нарушения — у 1 (4 %) человека; нормальная ЭКГ имела место у 14 (61 %) детей.

При статистическом анализе не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости тех или иных нарушений автоматизма и проводимости у детей различных групп ($p = 0,160$, $\chi^2 = 6,59$ и $p = 0,083$, $\chi^2 = 8,27$ соответственно), однако нарушения возбудимости достоверно чаще выявлялись у детей 3-й группы ($p < 0,001$, $\chi^2 = 49,76$).

У 139 детей проводилось ХМ, по данным которого оценивалась клиническая значимость экстрасистолии. При этом использовалась классификация по Лауну, согласно которой выделяли 5 классов желудочковой и/или наджелудочковой ЭС [4].

По результатам ХМ у детей 1-й группы ($n = 37$) были зарегистрированы ЭС следующих градаций: I класс — менее 30 ЭС в час (до 350 ЭС в сутки) — у 15 (41 %) детей, II класс — более 30 ЭС в час (более 350 экстрасистол за сутки) — у 7 (19 %), III класс (изолированная полиморфная экстрасистолия) — у 1 (3 %) ребенка, IVa класс (парные мономорфные экстрасистолы) — у 4 (11 %) детей, IVb класс

(парные полиморфные экстрасистолы) — у 6 (16 %), V класс (пробежки желудочковой и/или наджелудочковой тахикардии) — у 4 (10 %) детей.

Во 2-й группе ($n = 17$) была зарегистрирована следующая ЭС: I класс — у 5 (29 %) детей, II класс — у 1 (6 %) ребенка, III класс — у 4 (24%) пациентов, IVa класс — ЭС не наблюдалось, IVb класс — у 2 (12 %) человек, V класс — у 5 (29 %) детей.

При анализе результатов ХМ в 3-й группе ($n = 44$) была установлена аритмия следующих градаций: I класс — у 15 (34 %) детей, II класс — у 16 (36 %), III класс — у 3 (7 %), IVa класс — у 1 (3 %) пациента, IVb класс — у 5 (11 %), V класс — у 4 (9 %) детей.

У детей 4-й группы ($n = 29$) зарегистрированы следующие классы ЭС: I класс — у 17 (59 %), II класс — у 1 (3 %), III класс — у 2

(7 %), IVa класс — у 6 (21 %), IVb класс — у 3 (10 %) детей, V класс — не зарегистрирован ни в одном случае.

При оценке результатов ХМ в 5-й группе ($n = 12$) были зарегистрированы следующие виды аритмии: I класс — у 6 (50 %) детей, II класс — у 2 (17 %), аритмии III класса и IVa класса — не зарегистрированы ни в 1 случае, IVb класс — у 1 (8 %) ребенка, V класс — у 3 (25 %) детей (рисунок 2).

При статистическом анализе результатов выявлены достоверные различия между частотой встречаемости ЭС в представленных группах детей ($\chi^2 = 14,9$, $p < 0,006$). При анализе суммарной частоты встречаемости ЭС I–V классов у детей с различными ССЗ достоверных различий между группами не выявлено ($\chi^2 = 5,9$, $p = 0,21$).

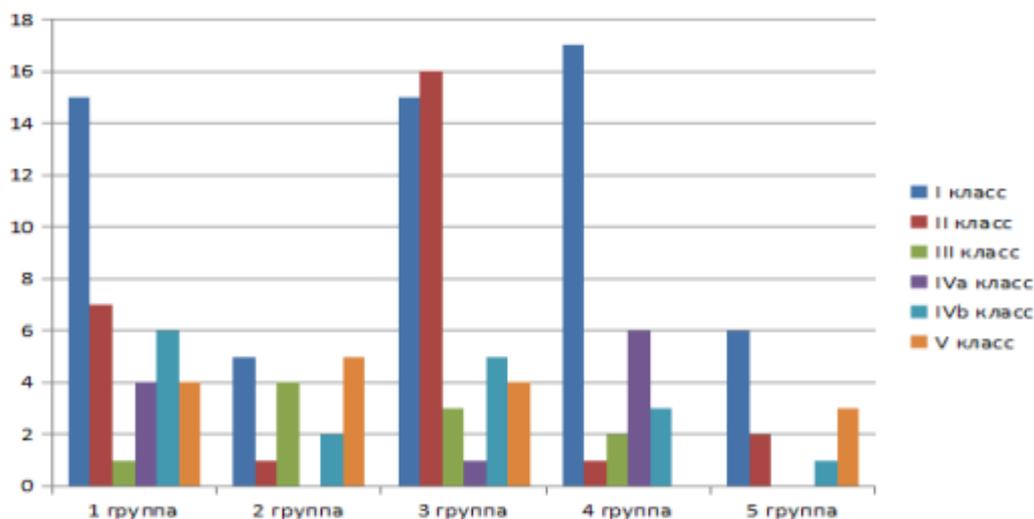


Рисунок 2 — Классы экстрасистолии у детей различных групп по данным холтеровского мониторинга ($n = 139$)

Выводы

1. Для детей с различным профилем БСК характерен полиморфизм жалоб, причем у большинства детей с АГ достоверно чаще регистрировались астеновегетативные жалобы.

2. По данным ЭКГ у детей с МАРС и ВПС чаще встречались нарушения проводимости, среди которых доминировали АВ-блокада 1-й степени, укорочение интервала PQ, а также сочетанные нарушения ритма. Для детей, наблюдавшихся по поводу НРС, были характерны нарушения возбудимости (наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия). Нормальная ЭКГ чаще регистрировалась у детей с ВД и АГ.

3. По данным ХМ у детей с различными ССЗ имели место различные классы аритмии, при этом у большинства детей с ВД и АГ была выявлена аритмия I класса, что свидетельствует о прогностически благоприятном течении

заболевания. Наиболее значимые аритмии (выше II класса) чаще выявлялись у детей с МАРС и НРС, при этом пробежки желудочковой тахикардии (V класс аритмии) преобладали в группе детей с ВПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева ЛМ. Детская кардиология и ревматология: практическое руководство. Москва, РФ: Мед. информ. Агенство; 2011. 584 с.
2. Беляева ЛМ, Хрусталева ЕК, Колупаева ЕА. Нарушения ритма сердца и проводимости у детей и подростков: учеб.-метод. пособие. Минск, РБ; 2006. 48 с.
3. Гутхайль Х, Линдингер А. ЭКГ детей и подростков; Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 256 с.
4. Макаров ЛМ. ЭКГ в педиатрии. Москва, РФ; 2006. 544 с.
5. Скуратова НА, Беляева ЛМ, Проценко ЕЮ. Рекомендации по допуску детей к занятиям спортом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015; № 1:58-63.
6. Скуратова НА. Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ и суточного мониторинга артериального давления у юных спортсменов. *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. 2011;4: 91-99.

7. Скуратова НА. Характеристика показателей сердечно-сосудистой системы у детей-спортсменов. *Кардиология в Беларуси*. 2012; № 2: 58–67.

8. Шипова ЛГ. Нарушения ритма сердца у детей: учеб.-метод. пособие. Н. Новгород, РФ; Изд-во НГМА; 2002. 130 с.

9. Школьниковы МА. Аритмология детского возраста как важнейшее направление педиатрической кардиологии. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 1995; № 2: 4–8.

10. Corrado D. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.* 2010; Vol. 31; № 2: 243–259.

REFERENCES

1. Belyaeva LM. Detskaya kardiologiya i revmatologiya: prakticheskoe rukovodstvo. Moskva, RF: Med. inform. Aгенstvo; 2011. 584 s.

2. Belyaeva LM, Hrustaleva EK, Kolupaeva EA. Narusheniya ritma serdca i provodimosti u detej i podrostkov: ucheb.-metod. posobie. Minsk, RB; 2006. 48 s.

3. Guthajl H, Lindinger A. EKG detej i podrostkov; Moskva, RF: GEHOTAR-Media; 2012. 256 s.

4. Makarov LM. EKG v pediatrii. Moskva, RF; 2006. 544 s.

5. Skuratova NA, Belyaeva LM, Procenko EYU. Rekomendacii po dopusku detej k zanyatijam sportom. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. 2015; № 1: 58–63.

6. Skuratova NA. Rezultaty holterovskogo monitorirovaniya EKG i sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya u yunyh sportmenov. *Reproduktivnoe zdorovie v Belarusi*. 2011; 4: 91–99.

7. Skuratova NA. Harakteristika pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy u detej-sportsmenov. *Kardiologiya v Belarusi*. 2012; № 2: 58–67.

8. Shipova LG. Narusheniya ritma serdca u detej: ucheb.-metod. posobie. N. Novgorod, RF; Izd-vo NGMA; 2002. 130 s.

9. Shkolnikova MA. Aritmologiya detskogo vozrasta kak vazhnejshhee napravlenie pедиатрической кардиологии. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 1995; № 2: 4–8.

10. Corrado D. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.* 2010; Vol. 31; № 2: 243–259.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

кафедра педиатрии

Тел. моб.: +375 297 32 93 98,

e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

Скуратова Наталья Александровна

Сведения об авторах

Скуратова Н.А., к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет», заведующий отделением функциональной диагностики У «Гомельская областная детская клиническая больница»

Микитюк А.В., студентка 4 курса ЛФ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Федорова В.В., студентка 4 курса ЛФ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000 Republic of Belarus

Gomel, 5 Lange Street,

Gomel State Medical University,

Department of Pediatrics,

Mob.tel.: +375 297 32 93 98,

e-mail: nataliaskuratova@mail.ru

Skuratova Natalia Aleksandrovna

Information about the authors

Skuratova N.A., PhD, Associate professor of the Department of Pediatrics of the educational institution «Gomel State Medical University», Head of the Functional Diagnostics Ward of Gomel Regional Children's Clinical Hospital.

Mikityuk A.V., a fourth year student of the Faculty of General Medicine of the educational institution «Gomel State Medical University».

Fedorova V.V., a fourth year student of the Faculty of General Medicine of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 17.04.2019

УДК 616.71-007.234:616.728.13]:591.4.068

ОСТЕОПОРОЗ В МЕСТАХ ПРИКРЕПЛЕНИЯ ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНЫХ СВЯЗОК: ПРОЯВЛЕНИЕ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ИЛИ СЛЕДСТВИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕГРУЗКИ?

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

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить характер гистоморфометрических изменений костной ткани в области энтезов подвздошно-поясничных связок в различных возрастных периодах.

Материал исследования. Подвздошно-поясничные связки, фрагменты костной ткани из мест прикрепления указанных связок, фрагменты костной ткани из тела L_{IV}, полученные при аутопсии от 20 мужчин (средний возраст 64,7 ± 8,7 года) и 15 женщин (средний возраст 54,5 ± 9,5 года).

Результаты. Выявлена тесная ассоциация между показателями, характеризующими выраженность остеопороза в зоне энтезов, и показателями, характеризующими выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок (R = -0,60–0,70 — у мужчин и R = -0,77–0,78 — у женщин). Выявлены статистически значимые (p < 0,05) различия между выраженностью остеопороза в теле L_{IV}, то есть возраст-зависимыми изменениями и выраженностью остеопороза в области энтезов подвздошно-поясничных связок.

Заключение. Локальный остеопороз в зоне энтезов связок прежде всего является признаком функциональной перегрузки подвздошно-поясничных связок. Остеопороз в зоне энтезов подвздошно-поясничных связок также может свидетельствовать о наличии дистрофических изменений.

Ключевые слова: подвздошно-поясничная связка, энтезопатия, гистоморфометрия, структура кости.

Objective: to evaluate the nature of histomorphometric changes in bone tissue within the area of the entheses of the ileo-lumbar ligaments in different age periods.

Material and methods. The ileo-lumbar ligaments, fragments of bone tissue from the attachment sites of the named ligaments, fragments of bone tissue from the body L_{IV} obtained at autopsies of 20 men (the average age was 64.7±8.7) and 15 women (the average age was 54.5±9.5).

Results. The work has revealed a close relationship between the indicators that determine the severity of osteoporosis, and indicators reflecting the intensity of dystrophic changes of the ileo-lumbar ligaments ($R = -0.60-0.70$ among men and $R = -0.77-0.78$ among women). Statistically significant ($p < 0.05$) difference between the severity of osteoporosis in the L_{IV} body (age-dependent changes) and the severity of osteoporosis in the area of the entheses of the iliac-lumbar ligament was found.

Conclusion. Local osteoporosis in the entheses of the ligaments is above all a sign of functional overload of the ileo-lumbar ligament. Osteoporosis within the area of the entheses of the ileo-lumbar ligaments may indicate the presence of dystrophic changes.

Key words: iliolumbar ligament, enthesopathy, histomorphometry, bone structure.

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko
Osteoporosis in the Sites of Attachment of the Iliac-Lumbar Ligaments: is it a Manifestation of Age-Associated Changes or a Consequence of Functional Overload?
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 52–56

Введение

Согласно данным рандомизированных исследований, патология связок пояснично-крестцового отдела позвоночника отмечается у 46,9 % пациентов с синдромом боли в нижней части спины (БНЧС) [1]. Чаще всего у пациентов с синдромом БНЧС выявляют патологию задней длинной крестцово-подвздошной связки (ЗДКПС), подвздошно-поясничной связки (ППС) и крестцово-бугорной связки (КБС). Диагностика указанной патологии в настоящее время основывается на выявлении утолщения связки на симптоматической стороне, изменений (нечеткости, неровности) контуров связки, изменений (смазанности) текстуры связки, выявлении участков мукоидной дистрофии (гиперинтенсивных — на МРТ, гипоехогенных — на сонограмме), выявлении изменений костной ткани (периостальной реакции, остеопороза, остеосклероза) в области энтезов [2, 3–5].

Вышеперечисленные критерии обладают хорошей чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью у пациентов второй-пятой декад жизни. С другой стороны, у пациентов шестой-седьмой декад жизни вышеуказанная специфичность снижается (исключение — критерий «утолщение связки на симптоматической стороне»). Причиной здесь является высокая инцидентность возраст-зависимых дистрофических изменений [5]. Последнее, как выяснилось, в наибольшей мере касается критерия «локальный остеопороз» [4, 5]. Отсюда возникает необходимость иметь представление о характере гистоморфометрических изменений костной ткани в области энтезов в различных возрастных периодах.

Цель исследования

Оценить характер гистоморфометрических изменений костной ткани в зоне энтезов ППС в различных возрастных периодах.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи проанализированы материалы морфологических исследований 35 трупов: 20 мужчин (средний возраст 64,7 ± 8,7 года) и 15 женщин (средний возраст 54,5 ± 9,5 года). Все образцы тканей были взяты не позднее 4 часов после констатации биологической смерти. Условием включения в опытную группу являлось отсутствие в картах стационарного пациента указаний на наличие болевых ощущений в области, расположенной между нижней границей XII пары ребер, и ягодичными складками.

Оценка выраженности дистрофических изменений связок

Материал брался из латеральных третей связок. Осуществлялась стандартная процедура парафиновой проводки, срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим, проводилась ШИК-реакция. Микроскопия гистологических препаратов проводилась в проходящем свете при большом увеличении (×400).

Оценка патогистологических изменений проводилась в баллах двумя специалистами по следующим критериям: оценка межучточного вещества (0 баллов — нет окрашивания; 1 балл — окрашивающийся муцин между волокнами; 2 балла — окрашивающийся муцин между волокнами в сочетании с нарушением дифференцировки коллагеновых волокон; 3 балла — муцин повсюду, малозаметное окрашивание волокон коллагена); оценка клеток фибробластического дифферона (0 баллов — удлиненная форма ядра без отчетливой визуализации цитоплазмы; 1 балл — ядра яйцевидной формы, но без отчетливой визуализации цитоплазмы; 2 балла — ядра округлой формы, немного увеличенные, малое количество цитоплазмы; 3 балла — ядро округлое, большое, обильная цитоплазма с

формирующимися углублениями); оценка коллагеновых волокон (0 баллов — отсутствие разделения волокон; 1 балл — разделение отдельных волокон с сохранением четкости границ; 2 балла — разделение волокон с утратой четкости границ, увеличение межучточного вещества; 3 балла — разделение волокон коллагена с полным нарушением архитектоники связки); васкуляризация (0 баллов — капилляры между волокнами не визуализируются; 1 балл — не более 1 в 10 полях зрения; 2 балла — 1–2 капилляра в 10 полях зрения; 3 балла — более 2 капилляров в 10 полях зрения) [6].

Оценка костной ткани в области прикрепления связки и в теле L_{IV} (данный позвонок был выбран, поскольку в нем раньше других возникают ассоциированные с возрастом и функциональной перегрузкой дистрофические изменения) [7]. В области прикрепления связки к крылу подвздошной кости выпиливался фрагмент кости размером 1,5×1,5×0,5 см, в области тела L_{IV} в горизонтальной плоскости выпиливалась пластинка толщиной 0,5 см. После декальцинации гистологические препараты подвергались стандартной процедуре парафиновой проводки, срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Olympus. Микропрепараты фотографировались с помощью системного микроскопа Olympus CX41 и цифровой фотокамеры OLYMPUS SC20 в 5 полях зрения с увеличением ×100 и в

5 полях зрения с увеличением ×400. Подсчет параметров проводился с использованием пакета прикладных программ анализа изображения. Оценивались следующие показатели: объем трабекулярной кости (ОТК) – доля площади трабекул губчатого вещества от общей площади среза в поле зрения (оценивались 30 полей зрения на каждый срез); средняя толщина трабекул (СТТ, мкм) [8].

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 10.0, Stat Soft Inc. Нормальность распределения показателей идентифицировалась тестом Шапиро — Уилка. Данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q₂₅; Q₇₅)). Для межгруппового сравнения использовался тест Манна — Уитни. Для оценки силы взаимосвязи признаков вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (R). Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Признаки рассасывания кости (эндостальная резорбция и феномен «свободных трабекул») в области латеральных энтезов ППС были выявлены у всех субъектов (рисунок 1, таблица 1). Изменения во всех случаях были симметричными.

Статистически значимых различий между показателями ОТК и СТТ в зоне контрлатеральных энтезов не выявлено. Поэтому данные в таблице 1 приведены с учетом возраста и пола.

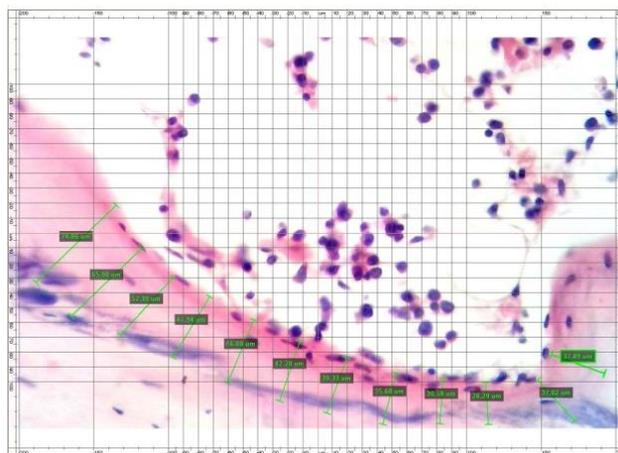


Рисунок 1 — Костные трабекулы в области энтеза: в межтрабекулярном пространстве преобладает жировая ткань и встречаются форменные элементы костного мозга (окраска: гематоксилин и эозин; ув. ×400)

Таблица 1 — Оценка трабекулярной кости в зоне энтеза ППС

Возраст, лет	ОТК		СТТ	
	Ж	М	Ж	М
36–45	23,9 (22,9; 24,5)	нет данных	170,2 (158,4; 178,1)	нет данных
46–60	23,8 (22,1; 24,1)	21,3 (20,0; 22,4)	157,2 (172,1; 176,6)	152,3 (152,4; 179,1)
61–74	20,3 (18,6; 21,2)	19,1 (18,5; 19,8)	157,2 (156,8; 158,2)	113,4 (110,6; 116,2)

Статистически значимых различий между показателями ОТК и СТТ у мужчин и женщин в сопоставимых возрастных периодах не выявлено. При оценке взаимосвязи показателей, характеризующих состояние костной ткани в зоне энтезов, с показателями, характеризующими выраженность дистрофических изменений ППС на участках, сопредельных с энтезами,

были получены следующие данные: $R = -0,60$ и $-0,70$ — у мужчин и $R = -0,77$ и $-0,78$ — у женщин (ОТК и СТТ соответственно).

Признаки рассасывания кости (феномен «свободных трабекул» и заполнение межтрабекулярного пространства жировым костным мозгом) в L_{IV} были выявлены у всех субъектов (рисунок 2, таблица 2).

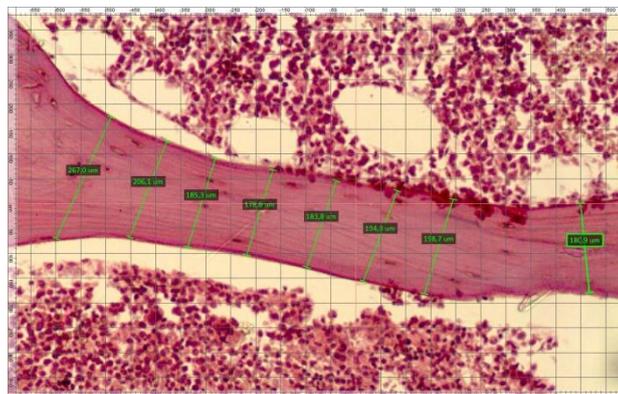


Рисунок 2 — Костные трабекулы в губчатом веществе тела L_{IV} : межтрабекулярное пространство заполнено форменными элементами костного мозга и жировой тканью (окраска: гематоксилин и эозин; ув. $\times 250$)

Таблица 2 — Оценка трабекулярной кости L_{IV}

Возраст, лет	ОТК		СТТ	
	ж	М	ж	М
36–45	29,8 (24,8; 30,1)	нет данных	182,1(175,1; 187,3)	нет данных
46–60	23,8 (22,1; 24,1)	23,6 (23,1; 24,6)	162,2 (152,3; 166,2)	174,3(152,4; 179,1)
61–74	23,2 (21,7; 24,0)	21,8 (20,8; 22,4)	165,3 (132,9; 175,2)	134,2 (132,5; 139,6)

Статистически значимых различий между показателями ОТК и СТТ в теле L_{IV} у мужчин и женщин в сопоставимых возрастных периодах не выявлено. Выявлена тесная ассоциация между возрастом и показателями, характеризующими состояние костной ткани тела: L_{IV}

(ОТК и СТТ соответственно) у мужчин ($R = -0,70$, $p < 0,05$) и умеренная ($R = -0,60$, $p < 0,05$) — у женщин.

При сравнении показателей, характеризующих состояние костной ткани тела L_{IV} и зон энтезов, выявлены значимые различия (рисунок 3).

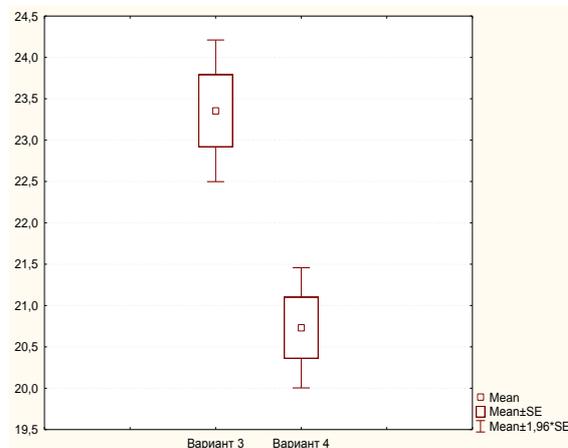
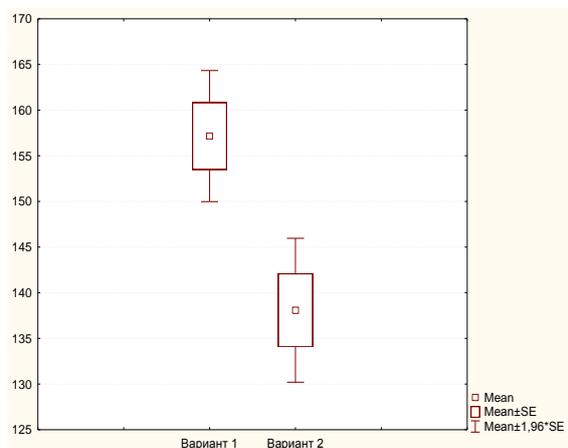


Рисунок 3 — Результаты сравнения показателей, характеризующих состояние костной ткани L_{IV} и зон латеральных энтезов ППС: Var. 1 — ОТК- L_{IV} ; Var. 2 — ОТК-энтез ППС; Var. 3 — СТТ- L_{IV} ; Var. 4 — СТТ-энтез ППС ($p < 0,05$)

Таким образом, полученные данные дают основания полагать, что большая (по сравнению с телом L_{IV}) выраженность остеопороза в зоне латеральных энтезов ППС является не столько следствием ассоциированных с возрастом изменений, сколько следствием функциональной перегрузки ППС. Последнее также подтверждается фактом наличия тесной ассоциации показателей, характеризующих состояние костной ткани в зоне энтезов, с показателями, характеризующими выраженность дистрофических изменений ППС. Приведенные данные полностью согласуются с результатами лучевых исследований [4, 5].

Наши предварительные результаты требуют проведения дальнейших исследований на большем количестве материала.

Выводы

1. Локальный остеопороз в зоне энтезов является прежде всего признаком функциональной перегрузки ППС.

2. Наличие локального остеопороза в зоне энтезов является косвенным признаком наличия дистрофических изменений в ППС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabbaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys. Ther.* 2013; 93(1): 32–40. doi: 10.2522/ptj.20120216.
2. Михайлов АН, Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Алгоритм лучевой диагностики дистрофических поражений связок пояснично-крестцового отдела позвоночника при синдроме боли в нижней части спины: возможности сонографии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2018; 4: 109–114.
3. Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Сонография в диагностике синдрома боли в нижней части спины. *Здравоохранение.* 2018; 11: 50–54.
4. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Бобович НВ. Диагностическая ценность изменений костной ткани в зонах энтезов подвздошно-поясничных связок, задних длинных крестцово-подвздошных связок, крестцово-бугорных связок: сопоставление данных гистологических, сонографических и КТ-исследований. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2018; 8(3): 383–389.
5. Юрковский АМ, Коропо АВ. Диагностическое значение морфометрических параметров подвздошно-поясничных связок и изменений костной ткани в зонах энтезов, по данным КТ у пациентов с синдромом боли в нижней части спины // *Журнал ГрГМУ.* 2012; 4: 54–57.
6. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Назаренко ИВ. Дифференциальная диагностика возраст-зависимых дистрофических изменений и изменений, возникших вследствие функциональной перегрузки в подвздошно-поясничных, задних длинной крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связках (in vitro). *Проблемы здоровья и экологии.* 2018; 3: 30–34.
7. Филюстин АЕ, Юрковский АМ, Гончар АА. Особенности дистрофических изменений тел поясничных позвонков в зависимости от их функционального предназначения // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2014; 2:50–54.
8. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Static histomorphometry of human iliac crest and vertebral trabecular bone: a comparative study. *Bone.* 2002; 30(1): 267–274.

REFERENCES

1. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabbaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys. Ther.* 2013; 93(1): 32–40. doi: 10.2522/ptj.20120216.
2. Mihajlov AN, Yurkovskij AM, Nazarenko IV. Algoritm luchevoj diagnostiki distroficheskikh porazhenij svjazok pojasnično-krestcovogo otdela pozvonochnika pri sindrome boli v nizhnej chasti spiny: vozmozhnosti sonografii. *Problemy zdorov'ja i jekologii.* 2018; 4: 109–114.
3. Yurkovskij AM, Nazarenko IV. Sonografija v diagnostike sindroma boli v nizhnej chasti spiny. *Zdravoohranenie.* 2018; 11: 50–54.
4. Yurkovskij AM, Nazarenko IV, Bobovich NV. Diagnosticheskaja cennost' izmenenij kostnoj tkani v zonah jentezov podvzdoshno-pojasničnih svjazok, zadnih dlinnyh krestcovo-podvzdoshnyh svjazok, krestcovo-bugornyh svjazok: sopostavlenie dannyh gistologicheskikh, sonograficheskikh i KT-issledovanij. *Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa.* 2018;8(3): 383–389.
5. Yurkovskij AM, Koropo AV. Diagnosticheskoe znachenie morfometricheskikh parametrov podvzdoshno-pojasničnih svjazok i izmenenij kostnoj tkani v zonah jentezov, po dannyh KT u pacientov s sindromom boli v nizhnej chasti spiny // *Zhurnal GrGMU.* 2012; 4: 54–57.
6. Yurkovskij AM, Achinovich SL, Nazarenko IV. Differencial'naja diagnostika vozrast-zavisimyh distroficheskikh izmenenij i izmenenij, vznikshih vsledstvie funkcional'noj peregruzki v podvzdoshno-pojasničnih, zadnih dlinnoj krestcovo-podvzdoshnyh i krestcovo-bugornyh svjazkah (in vitro). *Problemy zdorov'ja i jekologii.* 2018; 3: 30–34.
7. Filjustin AE, Yurkovskij AM, Gonchar AA. Osobennosti distroficheskikh izmenenij tel pojasničnih pozvonkov v zavisimosti ot ih funkcional'nogo prednaznachenija // *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti.* 2014; 2:50–54.
8. Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L. Static histomorphometry of human iliac crest and vertebral trabecular bone: a comparative study. *Bone.* 2002; 30(1): 267–274.

Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2
УО «Гомельский государственный медицинский университет»
кафедра внутренних болезней №3, курс лучевой диагностики и лучевой терапии
Тел. моб.: +375 44 789 20 95,
e-mail: yurkovsky@mail.ru
Юрковский Алексей Михайлович

Сведения об авторах

Юрковский А.М., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3 УО «Гомельский государственный медицинский университет».
Ачинович С.Л., к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Назаренко И.В., ассистент кафедры внутренних болезней №3 УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246012 Gomel, Republic of Belarus,
2 Meditsinskaya Street,
Gomel State Medical University
Department of Radiodiagnostics and Radiotherapy,
Tel. mobile.: +375 44 789 20 95,
e-mail: yurkovsky@mail.ru
Aliaxei M. Yurkovskiy.

Information about the authors

Yurkovskiy A.V. PhD, Associate professor of the Department of Internal Diseases No.3 of the educational institution «Gomel State Medical University».

Achinovich S.L. PhD, Head of the Pathoanatomical Department of the institution «Gomel Regional Clinical Oncology Center».

Nazarenko I.V. Assistant lecturer of the Department of Radiodiagnostics and Radiotherapy of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 01.04.2019

УДК 616.711.6/7-089

**МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ДОСТУПЫ
К ПОЗВОНОЧНИКУ НА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ УРОВНЕ***П. С. Ремов*

Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: проанализировать объем костных резекций, выполненных при хирургическом доступе на пояснично-крестцовом отделе позвоночника согласно данным предоперационного компьютерного расчета.

Материал и методы. В группу исследования включены 100 пациентов, оперированных по поводу дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника на пояснично-крестцовом уровне. Проведен анализ объема резекции выше- и нижележащей дуг позвонка, верхнего и нижнего суставных отростков, желтой связки.

Результаты. В сегментах уровня $L_{III}-L_{IV}$ требовалась более широкая резекция верхнего и нижнего суставных отростков ($p < 0,05$) по сравнению с $L_{IV}-L_V$ и L_V-S_1 . Наименьший объем медиальной фасетэктомии выполнялся на уровне L_V-S_1 в сегментах с грыжами межпозвоночного диска (МПД) без стеноза. В этом случае нижний суставной отросток удалось сохранить интактным в 53,9 % случаев, верхний — в 64,1 % случаев. На двух наиболее часто оперируемых $L_{IV}-L_V$ и L_V-S_1 уровнях преобладали хирургические доступы, при которых вышележащая дуга сохранялась интактной или резецировалась в объеме менее $\frac{1}{2}$ общей длины. Достоверного различия по объему резекции дуг между стенозированными позвоночно-двигательными сегментами и сегментами с грыжами МПД без стеноза не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Компьютерный расчет хирургического доступа с локализацией латеральной границы костного окна в 5 мм от края дурального мешка и/или спинномозгового нерва направлен на сохранение стабильности в сегменте, достижение достаточной визуализации секвестра МПД и полноценной декомпрессии в случаях дистрофического стеноза. Выявленные статистические различия ($p < 0,05$) по объему резекции структур заднего опорного комплекса между исследованными уровнями подчеркивают важность учета индивидуальных анатомических особенностей позвоночно-двигательного сегмента при планировании хирургического доступа.

Ключевые слова: объем резекции, частичная гемиламинэктомия, медиальная фасетэктомия, флавектomia.

Objective of the study. Analysis of the volume of bone resections performed during surgical access on the lumbosacral spine according to the data of preoperative computer calculation.

Materials and methods. The study group included 100 patients operated on for degenerative-dystrophic pathology of the spine at the lumbosacral level. An analysis of the resection volume above and the underlying arches of the vertebra, the upper and lower articular processes, and the yellow ligament was carried out.

Results. In segments of the $L_{III}-L_{IV}$ level a wider resection of the upper and lower articular processes was required compared with $L_{IV}-L_V$ L and L_V-S_1 ($p < 0.05$). The smallest volume of medial facetectomy was performed at the L_V-S_1 level in segments with herniated disc without stenosis — in this case, the lower articular process was kept intact in 53.9 % of cases, the upper — in 64.1 % of cases. At the two most frequently operated $L_{IV}-L_V$ L and L_V-S_1 levels, surgical approaches prevailed, at which the overlying arch remained intact or resected in the volume of less than $\frac{1}{2}$ of the total length. Significant differences in the volume of resection of the arcs between stenotic segments and segments with herniated disc without stenosis was not detected ($p > 0.05$).

Conclusion. Computer calculation of surgical access with localization of the lateral border of the bone window 5 mm from the edge of the dural sac and / or spinal nerve is aimed at maintaining stability in the segment, achieving sufficient visualization of the herniated disc and proper decompression in cases of dystrophic stenosis. The identified statistical differences ($p < 0.05$) in the volume of resection of the structures of the posterior support complex between the studied levels underscore the importance of taking into account individual anatomical features of the vertebral segment during planning surgical access.

Key words: resection volume, partial hemilaminectomy, medial facetectomy, flavectomy.

P. S. Remov**Minimally Invasive Surgical Accesses to the Lumbar Spine****Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 57–64****Введение**

Несмотря на постоянное совершенствование микрохирургии позвоночника, компрессионные формы остеохондроза продолжают

оставаться существенной медико-социальной проблемой. При всем многообразии разработанных методик хирургического лечения часть исходов остается неудовлетворительной [1].

В биомеханических исследованиях последних лет отсутствует единый взгляд на объем резекции компонентов заднего опорного комплекса позвоночника. Многие авторы рекомендуют щадящие хирургические доступы, позволяющие сохранить стабильность в позвоночно-двигательном сегменте (ПДС) [2, 3, 4]. Параллельно существует мнение, что экономное удаление дуг позвонков, желтой связки и суставных отростков не обеспечивает достаточной визуализации зоны вмешательства и ассоциировано с высоким риском повторной операции [5, 6].

В рамках предыдущего исследования нами разработан и апробирован способ микрохирургической декомпрессии спинномозговых нервов (патент РБ на изобретение № 22130). Методика включает предоперационный компьютерный расчет параметров хирургического доступа при грыже межпозвонкового диска (МПД) или декомпрессии в случаях дистрофического стеноза. Техническим результатом является обоснованная минимально достаточная резекция костных структур и желтой связки [7].

Цель исследования

Проанализировать объем костных резекций, выполненных при хирургическом доступе на пояснично-крестцовом отделе позвоночника согласно данным предоперационного компьютерного расчета.

Материалы и методы

Проведено хирургическое лечение 100 пациентов с дегенеративно-дистрофической патологией пояснично-крестцового отдела позвоночника.

На дооперационном этапе по разработанным нами методикам определялись размеры и геометрическая форма костного окна, необхо-

димого для доступа к грыже МПД или для декомпрессии при центральном дистрофическом стенозе позвоночного канала [7]. Все хирургические вмешательства проводились с информированного добровольного согласия пациентов.

Выборка пациентов разделена на 2 группы в зависимости от типа компримирующего фактора. Проведенное исследование является проспективным. В группу 1 включены пациенты с секвестрированными грыжами МПД без стеноза (включая случаи краниальной и/или каудальной миграции секвестра) — 66 человек (70 ПДС за счет случаев двухуровневого поражения). Группу 2 составили пациенты с комбинацией грыжи МПД и центрального дистрофического стеноза — 34 человека (39 ПДС за счет двухуровневого поражения). Медиана возраста пациентов в группе 1 составила 46 [43; 69] лет, в группе 2 — 50 [41; 61] лет.

Для измерения рентгеноанатомических параметров использовалась рабочая станция аппарата РКТ или программы для обработки файлов формата DICOM (digital imaging and communications in medicine).

В оперированных ПДС проведен анализ объема резекции выше- и нижележащей дуг позвонка, верхнего и нижнего суставных отростков, желтой связки.

Объем резекции нижнего суставного отростка определялся в абсолютных числах (мм), а также в процентном отношении от его общей ширины. Объем резекции дуги вышележащего позвонка (на всех исследованных уровнях), дуги нижележащего позвонка на уровнях L_{III}–L_{IV} и L_{IV}–L_V определялся в абсолютных числах и в процентном отношении от ее общей длины [8]. Техника измерения ширины нижнего суставного отростка показана на рисунке 1.

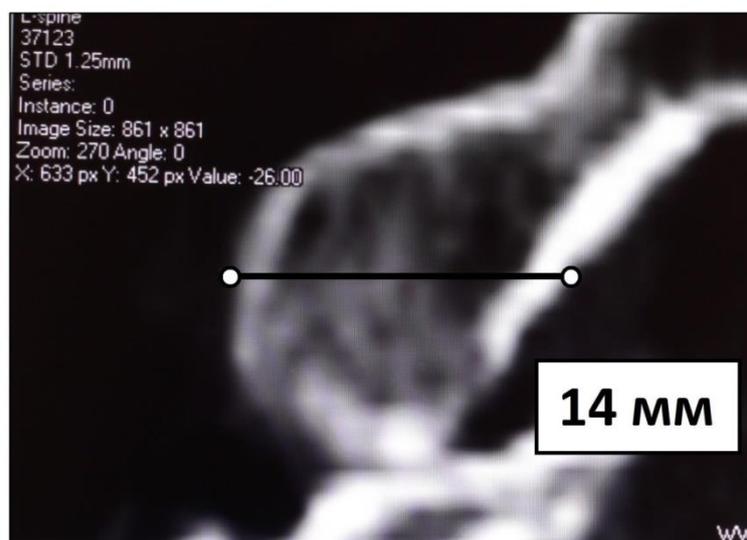


Рисунок 1 — Техника измерения ширины нижнего суставного отростка

На рисунке 1 видно, что ширина нижнего суставного отростка измерялась во фронтальной проекции в его самом широком месте.

Объем резекции верхнего суставного отростка и дуги первого крестцового позвонка, учитывая анатомические особенности и невозможность измерения общей ширины и длины соответственно, определялся только в абсолютных числах.

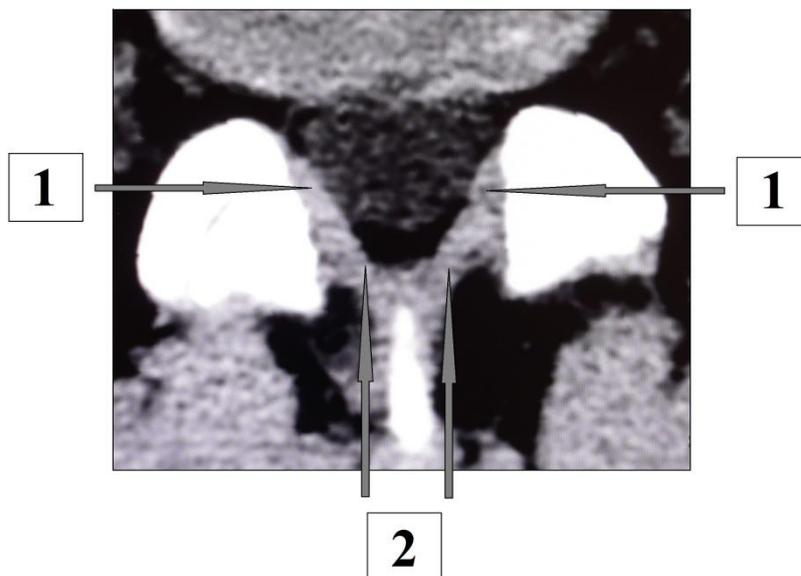
При анализе типов хирургического доступа под краевой резекцией дуг позвонков и суставных отростков подразумевали частичную гемиламинэктомию и медиальную фасетэктомию (соответственно) в объеме 1–2 мм (в абсолютных числах) или менее $\frac{1}{4}$ ширины отростка и длины дуги (в долях).

В рамках исследования нами разработана методика определения объема резекции желтой связки. При расчете ширины зоны флавэктомии учитывали переднезадний размер позвоночного канала. Если значение данного параметра было менее 12 мм, то выполнялась резекция наружной и внутренней части связки

(латеральная и медиальная флавэктомия) на стороне клинических проявлений. При значении переднезаднего размера 12 мм и более удалялась только наружная часть желтой связки (латеральная флавэктомия).

При расчете ширины зоны флавэктомии учитывали переднезадний размер позвоночного канала. Если значение данного параметра было менее 12 мм (в ПДС, пораженных центральным дистрофическим стенозом), то выполнялась резекция наружной и внутренней части связки (латеральная и медиальная флавэктомия одновременно) на стороне клинических проявлений (рисунок 2). При значении переднезаднего размера 12 мм и более удалялась только наружная часть желтой связки (латеральная флавэктомия).

При определении длины зоны флавэктомии учитывали краниально-каудальную протяженность костного окна и резецировали ту часть желтой связки, которая, согласно расчету, попадала в его проекцию. Расчет зон латеральной и медиальной флавэктомии показан на рисунке 2.



1 — зона латеральной флавэктомии; 2 — зона медиальной флавэктомии

Рисунок 2 — Расчет зоны флавэктомии

Статистическая обработка данных проводилась посредством программы «Statistica», 11.0 («StatSoft», США). Изучаемые параметры не подчинялись закону нормального распределения. Учитывая этот факт, использовались непараметрические методы. Описательная статистика проводилась в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я перцентили). Сравнение независимых выборок проводили посредством критериев Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса. Для сравнения частоты

использования преобладающих типов костной резекции в группах исследования использовали двухсторонний точный тест Фишера. При сравнении результатов статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования структурированы по объему резекции анатомических структур заднего опорного комплекса.

В таблице 1 показаны данные по объему резекции нижнего суставного отростка.

Таблица 1 — Объем резекции нижнего суставного отростка

Объем резекции суставного отростка	Уровень											
	L _{III} -L _{IV}				L _{IV} -L _V				L _V -S _I			
	группа 1		группа 2		группа 1		группа 2		группа 1		группа 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Сохранение отростка интактным	0	0	0	0	2	7,1	0	0	21	53,9	1	20
Менее ¼ общей ширины	0	0	0	0	6	21,4	2	6,9	5	12,8	0	0
От ¼ до ½ общей ширины	0	0	0	0	15	53,6	20	69	11	28,2	4	80
Более ½ ширины	3	100	4	80	5	17,9	6	20,7	2	5,1	0	0
Тотальная резекция	0	0	1	20	0	0	1	3,4	0	0	0	0
Всего ПДС	3	100	5	100	28	100	29	100	39	100	5	100

Согласно данным таблицы 1, статистически значимой разницы по типам резекции нижнего суставного отростка между группами исследования не выявлено ($p > 0,05$).

Наибольший объем медиальной фасетэктомии (независимо от группы) требовался на уровне L_{III}-L_{IV}: во всех ПДС суставной отросток резецировался более чем на 50 % от общей ширины. Наименьший объем — на уровне L_V-S_I, где в 95,5 % случаев удалось сохранить суставной отросток интактным либо резецировать его в объеме менее 50 % от общей ширины.

В сегментах уровня L_{IV}-L_V преобладала медиальная фасетэктомия в объеме от ¼ до ½ общей ширины отростка: в группе 1 — 15 ПДС (53,6 %, $p < 0,05$), в группе 2 — 20 ПДС (69 %, $p < 0,05$). На уровне L_V-S_I в группе 1 в большинстве случаев нижний суставной отросток сохранялся интактным — 21 ПДС (53,9 %, $p <$

0,05), в то время как в группе 2 полностью его сохранить удалось только в 1 случае (20 %).

В группе 1 нижний суставной отросток резецировался в объеме: 35,5 [25,0; 49,5] %, в группе 2 — 46,0 [39,3; 53,8] % ($p < 0,05$). В абсолютных числах: в группе 1 — в объеме 6 [4,0; 8,0] мм, в группе 2 — в объеме 7,0 [5,8; 7,0] мм.

На уровне L_{III}-L_{IV} (независимо от группы) медиальная фасетэктомия нижнего отростка выполнялась в объеме 66,5 [60,3; 73,3] %, на уровне L_{IV}-L_V — в объеме 44,0 [29,8; 50,0] %, на уровне L_V-S_I — в объеме 31,5 [23,8; 44,3] % ($p < 0,05$). В абсолютных числах: на уровне L_{III}-L_{IV} — в объеме 9,5 [6,5; 10,0] мм, на уровне L_{IV}-L_V — в объеме 7,0 [5,0; 8,0] мм, на уровне L_V-S_I — в объеме 5,0 [4,0; 7,0] мм ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены данные по объему резекции верхнего суставного отростка.

Таблица 2 — Объем резекции верхнего суставного отростка

Объем резекции суставного отростка	Уровень											
	L _{III} -L _{IV}				L _{IV} -L _V				L _V -S _I			
	группа 1		группа 2		группа 1		группа 2		группа 1		группа 2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Сохранение отростка интактным	1	33,3	0	0	9*	32,1	1	3,5	25	64,1	3	60
Резекция в объеме 1–2 мм	0	0	0	0	2	7,2	2	6,9	4	10,3	1	20
Резекция в объеме 3–5 мм	2	66,7	1	20	17	60,7	19	65,5	10	25,6	1	20
Резекция в объеме 6 мм и более	0	0	4	80	0	0	7*	24,1	0	0	0	0
Тотальная резекция	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего ПДС	3	100	5	100	28	100	29	100	39	100	5	100

* — достоверное различие ($p < 0,05$, точный тест Фишера) между группами исследования

Согласно данным таблицы 2, наибольший объем медиальной фасетэктомии верхнего суставного отростка проводился в стенозированных ПДС на уровне L_{III}-L_{IV}: из 5 оперированных сегментов в 4 (80 %) выполнялась резекция в объеме 6 мм и более.

В сегментах уровня L_{IV}-L_V в группе 2 резекция верхнего суставного отростка достоверно чаще выполнялась в объеме 3–5 мм — 29 ПДС (65,5 %, $p < 0,01$), в то время как в группе 1 ста-

статически значимого преобладания какого-либо из типов резекции не выявлено ($p > 0,05$).

На уровне L_V-S_I в группе 1 в большинстве случаев (64,1 %, $p < 0,01$) верхний суставной отросток сохранялся интактным, в группе 2 при этом статистически значимого преобладания какого-либо из типов медиальной фасетэктомии не выявлено ($p > 0,05$).

Объем резекции верхнего суставного отростка независимо от уровня вмешательства в

группе 1 составил: 4,0 [3,0; 4,0] мм, в группе 2 — 5,0 [4,0; 6,0] мм ($p < 0,01$).

На уровне L_{III}-L_{IV} (независимо от группы) резекция нижнего суставного отростка выполнялась в объеме 6,0 [4,0; 7,0] мм, на уровне L_{IV}-L_V — в объеме 4,0 [3,8; 5,0] мм, на уровне L_V-S_I — в объеме 3,5 [3,0; 5,0] мм. При статистической обработке (критерий Краскела-Уоллиса)

установлено, что на уровне L_{III}-L_{IV} медиальная фасетэктомия проводилась в большем объеме ($p < 0,05$) по сравнению с нижележащими уровнями, в то время как статистически значимой разницы по данному параметру между L_{IV}-L_V и L_V-S_I уровнями не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 3 представлены данные по объему резекции дуги вышележащего позвонка.

Таблица 3 — Объем резекции дуги вышележащего позвонка

Объем резекции дуги	Уровень											
	L _{III} -L _{IV}				L _{IV} -L _V				L _V -S _I			
	группа 1		группа 2		группа 1		группа 2		группа 1		группа 2	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
	Сохранение дуги интактной	0	0	0	0	9	32,1	3	10,3	27	69,1	3
Менее ¼ общей длины	1	33,3	0	0	9	32,1	16	55,2	4	10,3	1	20
От ¼ до ½ общей длины	2	66,7	4	80	6	21,5	9	31,1	4	10,3	0	0
Более ½ длины	0	0	1	20	4	14,3	0	0	4	10,3	1	20
Тотальная резекция	0	0	0	0	0	0	1	3,4	0	0	0	0
Всего ПДС	3	100	5	100	28	100	29	100	39	100	5	100

Как видно из данных таблицы 3, статистически значимых различий по типам резекции дуги вышележащего позвонка между группами исследования выявлено не было ($p > 0,05$).

На уровне L_V-S_I по сравнению с L_{IV}-L_V в обеих группах исследования дуга вышележащего позвонка достоверно чаще ($p < 0,01$ в группе 1, $p < 0,05$ в группе 2) сохранялась интактной.

На уровне L_{IV}-L_V статистически значимого преобладания какого-либо из типов частичной гемилиаминэктомии не выявлено (в обеих группах $p > 0,05$). На уровне L_V-S_I в группе 1 хирургический доступ, при котором вышележащая дуга сохранялась интактной, являлся преобладающим (69,1 %, $p < 0,001$).

В группе 1 (независимо от уровня) частичная гемилиаминэктомия дуги вышележащего

позвонка проводилась: в процентном отношении — в объеме 25,0 [13,0; 50,5] %, в абсолютных числах — в объеме 5,0 [3,5; 9,0] мм, в группе 2 — в объеме 25,0 [17,5; 43,5] % и 5,0 [3,0; 9,0] мм соответственно ($p > 0,05$).

В сегментах уровня L_{III}-L_{IV} (независимо от группы) дуга вышележащего позвонка резецировалась: в процентном отношении — в объеме 35,5 [25,0; 44,5] %, на уровне L_{IV}-L_V — в объеме 19,5 [13,0; 31,3] %, на уровне L_V-S_I — в объеме 33,5 [15,3; 69,5] % ($p > 0,05$). В абсолютных числах: на уровне L_{III}-L_{IV} — в объеме 8,5 [6,0; 11,8] мм, на уровне L_{IV}-L_V — в объеме 5,0 [3,0; 9,0] мм, на уровне L_V-S_I — в объеме 6,0 [3,0; 9,5] мм ($p > 0,05$).

Таблица 4 содержит данные по объему резекции дуги нижележащего позвонка на уровнях L_{III}-L_{IV} и L_{IV}-L_V.

Таблица 4 — Объем резекции дуги нижележащего позвонка на уровнях L_{III}-L_{IV} и L_{IV}-L_V

Объем резекции дуги	Уровень							
	L _{III} -L _{IV}				L _{IV} -L _V			
	группа 1		группа 2		группа 1		группа 2	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Сохранение дуги интактной	2	66,7	1	20	18*	64,3	7	24,1
Менее ¼ общей длины	1	33,3	3	60	7	25,0	11	37,9
От ¼ до ½ общей длины	0	0	1	20	3	10,7	8	27,6
Более ½ длины	0	0	0	0	0	0	3	10,4
Тотальная резекция	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего ПДС	3	100	5	100	28	100	29	100

* — достоверное различие ($p < 0,05$, точный тест Фишера) между группами исследования

В сегментах уровня L_{III}-L_{IV} (независимо от группы) дуга нижележащего позвонка резеци-

ровалась: в процентном отношении — в объеме 20,0 [14,0; 27,5] %, на уровне L_{IV}-L_V — в

объеме 21,0 [18,3; 32,5] %, ($p > 0,05$). В абсолютных числах: на уровне $L_{III}-L_{IV}$ — в объеме 8,5 [6,0; 11,8] мм, на уровне $L_{IV}-L_V$ — в объеме 5,0 [3,0; 5,5] мм, ($p > 0,05$).

В группе 1 (независимо от уровня) частичная гемилэминэктомия нижележащего позвонка проводилась: в процентном отношении — в объеме 21,0 [18,0; 30,0] %, в абсолютных чис-

лах — в объеме 3,0 [3,0; 5,0] мм, в группе 2 — в объеме 21,0 [19,5; 33,0] % и 4,0 [2,8; 6,0] мм соответственно. Достоверного различия между группами исследования по данному параметру не выявлено ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены данные по объему резекции дуги первого крестцового позвонка.

Таблица 5 — Объем резекции дуги первого крестцового позвонка

Объем резекции	Группа 1		Группа 2	
	n	%	n	%
Сохранение дуги интактной	23	58,9	1	20
Резекция в объеме 1-2 мм	3	7,7	0	0
Резекция в объеме 3-5 мм	9	23,1	2	40
Резекция в объеме 6 мм и более	4	10,3	2	40
Всего ПДС	39	100	5	100

Из данных таблицы 5 видно, что в группе 1 преобладал хирургический доступ, при котором дуга первого крестцового позвонка сохранялась интактной (58,9 %).

Объем резекции желтой связки

В группе 1 были выполнены следующие типы резекции желтой связки: субтотальная латеральная флавэктомия — 65 (92,9 %) ПДС, тотальная латеральная флавэктомия — 5 (7,1 %) ПДС. В группе 2 распределение по типам флавэктомии было следующим: тотальная латеральная флавэктомия — 8 (20,5 %) ПДС, тотальная флавэктомия с резекцией медиальной и латеральной части одновременно — 6 (15,4 %), субтотальная латеральная флавэктомия — 16 (41,0 %) ПДС, субтотальная флавэктомия с резекцией латеральной и медиальной части одновременно — 9 (23,1 %) ПДС.

Обсуждение

В рамках проведенного исследования установлено, что у пациентов с дистрофическим стенозом позвоночного канала требовался больший объем резекции обоих суставных отростков, чем у пациентов с грыжами МПД без стеноза ($p < 0,05$). Медиальная фасетэктомия верхнего суставного отростка в пределах 6 мм и более в сегментах с грыжами МПД без стеноза не была использована ни в одном случае.

При сравнительном анализе объема медиальной фасетэктомии на разных уровнях выявлено, что в сегментах $L_{III}-L_{IV}$ требовалась более широкая резекция верхнего и нижнего суставных отростков по сравнению с $L_{IV}-L_V$ и L_V-S_1 ($p < 0,05$). Наименьший объем медиальной фасетэктомии выполнялся на уровне L_V-S_1 в сегментах с грыжами МПД без стеноза. В этом случае нижний суставной отросток удалось сохранить интактным в 53,9 % (21 ПДС), верхний — в 64,1 % (25 ПДС) случаев.

Выбранная нами позиция по объему резекции суставных фасеток совпадает с мнени-

ем других авторов, согласно которому частичная односторонняя фасетэктомия не вызывает биомеханических нарушений в ПДС при условии, что граница резекции не выходит за пределы линии, проведенной вдоль внутренней границы корня дуги [3, 4].

В некоторых источниках сообщается, что медиальная односторонняя фасетэктомия не влияет на подвижность в ПДС и не требует стабилизации, в том случае, если в дооперационном периоде в сегменте отсутствовали признаки нестабильности [6, 9].

По мнению других авторов, даже частичная фасетэктомия ассоциирована с увеличением ротации и подвижности в оперируемом сегменте, следовательно, ее необходимо избегать в ходе выполнения хирургического доступа [2, 10, 11].

На двух наиболее часто оперируемых уровнях преобладали хирургические доступы, при которых вышележащая дуга сохранялась интактной или резецировалась в объеме менее $\frac{1}{2}$ общей длины. На уровне $L_{IV}-L_V$ такой доступ был использован: в группе 1 — в 85,6 % случаев (24 ПДС), в группе 2 — в 96,5 % случаев (28 ПДС). На уровне L_V-S_1 — в 89,8 % (35 ПДС) и 80 % случаев (4 ПДС) соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимого различия по объему резекции дуг между стенозированными ПДС и сегментами с грыжами МПД без стеноза не выявлено ($p > 0,05$). Это объясняется тем, что в группу 1 включены случаи краниальной и/или каудальной миграции секвестра, что, согласно предоперационным расчетам, требовало большей длины костного окна и резекции дуги вышележащего и/или нижележащего позвонка соответственно.

Тотальная резекция дуги позвонка (гемилэминэктомия) использовалась нами только в 1 случае, что было обосновано краниально-

каудальной протяженностью стенозированного участка. Во всех остальных случаях независимо от типа компримирующего фактора и уровня вмешательства выполнялась частичная гемилэминэктомия или интерламинарный доступ.

В 2016 году К. Haddadi, Н. Qazvini в своем исследовании сравнили клиническую эффективность различных типов хирургического доступа к позвоночнику. Результаты показали превосходство частичной гемилэминэктомии, дополненной медиальной фасетэктомией и частичной резекцией желтой связки, по сравнению с более травматичными доступами [12].

Проведенные нами ранее исследования продемонстрировали эффективность предоперационных компьютерных расчетов, позволяющих выполнять обоснованный хирургический доступ. Факторами, определяющими объем резекции структур заднего опорного комплекса при этом являются: рентгеноанатомические параметры ПДС, компримирующего фактора, а также особенности алгоритма расчета [7, 8].

Измерения рентгеноанатомических параметров в абсолютных числах с точностью до миллиметра, с последующим определением объема резекции той или иной анатомической структуры в процентном отношении дают возможность детально спланировать хирургический доступ и локализовать фактор компрессии, повысить качество интраоперационного контроля точности проводимых манипуляций.

Выводы

1. Компьютерный расчет хирургического доступа с локализацией латеральной границы костного окна в 5 мм от края дурального мешка и/или спинномозгового нерва направлен на сохранение стабильности в сегменте, достижение достаточной визуализации секвестра МПД и полноценной декомпрессии в случаях дистрофического стеноза. Стенозированные сегменты требовали большого объема медиальной фасетэктомии по сравнению с ПДС с грыжами МПД без стеноза ($p < 0,05$). Нижний суставной отросток удалось сохранить интактным или выполнить краевую резекцию в группе 1 в 48,6 % случаев, в группе 2 — в 7,7 % случаев ($p < 0,0001$), верхний суставной отросток — в 52,9 и 17,9 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

2. Экономные резекции дуг позвонков превалировали в обеих группах исследования. Дугу вышележащего позвонка удалось сохранить интактной или выполнить краевую резекцию в группе 1 в 71,4 % ПДС, в группе 2 — в 58,9 % ПДС, дугу нижележащего позвонка — в 77,1 и 48,7 % ПДС соответственно.

3. Наиболее широкие костные резекции требовались в сегментах уровня $L_{III}-L_{IV}$, в то время как $L_{V}-S_1$ уровень характеризовался

максимально щадящим удалением дуг позвонков и суставных фасеток. Выявленные статистические различия ($p < 0,05$) по объему резекции структур заднего опорного комплекса между исследованными уровнями подчеркивают важность учета индивидуальных анатомических особенностей ПДС при планировании хирургического доступа.

ЛИТЕРАТУРА

- Guterl C, See E, Blanquer S. Challenges and strategies in the repair of ruptured annulus fibrosus. *European Cells and Materials*. 2013;2(25):1–21. doi: 10.22203/eCM.v025a01.
- Азизов МЖ, Симонович АЕ, Нуралиев ХА. Результаты анализа дискэктомии у больных с поясничным остеохондрозом. *Гений Ортопедии*. 2010; № 1.:59–63.
- Colak A. A less invasive surgical approach in the lumbar lateral recess stenosis: direct approach to the medial wall of the pedicle. *Eur Spine J*. 2008;17(12):1745–1751. doi:10.1007/s00586-009-0960-6.
- Кушнирук ПИ. Морфологическое обоснование медиальной фасетэктомии при микрохирургическом удалении грыж поясничных межпозвонковых дисков: Диссерт. 14.00.28. Москва, РФ; 2005. 113 с.
- Арестов СО, Вершинин АВ, Гуца АО. Сравнение эффективности и возможностей эндоскопического и микрохирургического методов удаления грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела. *Вопросы нейрохирургии*. 2014.6:9–14. doi: 10.17116/neiro20147869-14.
- Шуваева ОБ. Рецидивирующие пояснично-крестцовые радикулопатии в микронеурологии дискогенных поражений: Диссерт. 14.00.13, 14.00.28. Москва, РФ; 2005. 259 с.
- Олизарович МВ, Ремов ПС. Микрохирургические вмешательства на позвоночнике с использованием компьютерного расчета и графической визуализации. *Новости хирургии*. 2016;24(6):592–600. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.592.
- Ремов ПС, Олизарович МВ. Использование рентгеноанатомических параметров заднего опорного комплекса позвоночника при планировании хирургического доступа. *Здравоохранение*. 2017;11:53–59.
- Comparison of outcomes between conventional lumbar fenestration discectomy and minimally invasive lumbar discectomy: an observational study with a minimum 2-year follow [Electronic resource]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*; 2013 [дата обращения: 2018 Сентябрь 10]. Available from: <http://www.josr-online.com/content/8/1/34>.
- Hou T. Repeated microendoscopic discectomy for recurrent lumbar disk herniation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Feb; 70(2):120–125. doi: 10.6061/clinics/2015(02)09.
- Zachary S. Biomechanical Effects of a Unilateral Approach to Minimally Invasive Lumbar Decompression [Electronic resource]. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2018 Sept 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962436/>.
- Haddadi K, Qazvini H. Outcome after Surgery of Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Comparison of Bilateral Laminotomy, Trumpet Laminectomy, and Conventional Laminectomy [Electronic resource]. *Front in Surgery*; 2016. [cited 2018 Oct 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824790/>.

REFERENCES

- Guterl C, See E, Blanquer S. Challenges and strategies in the repair of ruptured annulus fibrosus. *European Cells and Materials*. 2013;2(25):1–21. doi: 10.22203/eCM.v025a01.
- Azizov MZh, Simonovich AE, Nuraliyev HA. Rezul'taty analiza diskjektivnoy u bol'nyh s pojasnichnym osteohondrozom. *Genij Ortopedii*. 2010; №1.:59–63.
- Colak A. A less invasive surgical approach in the lumbar lateral recess stenosis: direct approach to the medial wall of the pedicle. *Eur Spine J*. 2008;17(12):1745–1751. doi:10.1007/s00586-009-0960-6.
- Kushniruk PI. Morfologicheskoe obosnovanie medial'noj fasetjektivnoy pri mikrohirurgicheskom udalenii gryzh pojasnichnyh mezhpозvонkovykh diskov: Dissert. 14.00.28. Moskva, RF; 2005. 113 s.
- Arestov SO, Vershinin AV, Gushha AO. Sravnenie jeffektivnosti i vozmozhnostej jendoskopicheskogo i mikrohirurgicheskogo metodov udalenija gryzh mezhpозvонkovykh diskov pojasnichno-krестcovogo otdela. *Voprosy nejrohirurgii*. 2014.6:9–14. doi: 10.17116/neiro20147869-14.

6. Shuvaeva OB. Recidivirujushhie pojasnichno-krestcovye radikulopatii v mikronejrohirurgii diskogennyh porazhenij: Dissert. 14.00.13, 14.00.28. Moskva, RF; 2005. 259 s.

7. Olizarovich MV, Remov PS. Mikrohirurgicheskoe vmeshatel'stva na pozvonochnike s ispol'zovaniem komp'yuternogo rascheta i graficheskoy vizualizacii. *Novosti hirurgii*. 2016;24(6):592–600. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.592.

8. Remov PS, Olizarovich MV. Ispol'zovanie rentgenoanatomicheskikh parametrov zadnego opornogo kompleksa pozvonochnika pri planirovanii hirurgicheskogo dostupa. *Zdravoohranenie*. 2017;11:53–59.

9. Comparison of outcomes between conventional lumbar fenestration discectomy and minimally invasive lumbar discectomy: an observational study with a minimum 2-year follow [Electronic resource]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*; 2013 [дата обращения: 2018 Сентябрь 10]. Available from: <http://www.josr-online.com/content/8/1/34>.

10. Hou T. Repeated microendoscopic discectomy for recurrent lumbar disk herniation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Feb; 70(2):120–125. doi: 10.6061/clinics/2015(02)09.

11. Zachary S. Biomechanical Effects of a Unilateral Approach to Minimally Invasive Lumbar Decompression [Electronic resource]. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2018 Sept 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962436/>.

12. Haddadi K, Qazvini H. Outcome after Surgery of Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Comparison of Bilateral Laminotomy, Trumpet Laminectomy, and Conventional Laminectomy [Electronic resource]. *Front in Surgery*; 2016. [cited 2018 Oct 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824790/>.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом медицин-
ской реабилитации,
Тел. сот.: +375 44 597 04 76
e-mail: neuro_ugokb2013@mail.ru
Ремов Павел Сергеевич

Сведения об авторах

Ремов Павел Сергеевич, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь.

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Department of Neurology and Neurosurgery With the Course
of Medical Rehabilitation
Mob. tel.: +375 44 597 04 76
E-mail: neuro_ugokb2013@mail.ru
Pavel S. Remov

Information about the authors

Remov Pavel S., Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Course of Medical Rehabilitation, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

Поступила 10.05.2019

УДК 616.24-008.444-074:577.112.6+616.329-002

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА НА УРОВНИ ПРОВΟΣПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ю. Я. Шелкович

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

Цель: оценить взаимосвязь плазменного уровня трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), растворимых в плазме ICAM-1 и E-селектина (sICAM-1 и sE-селектина) с особенностями поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ГЭРБ в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

Материалы и методы. Обследовано 120 пациентов, которым выполнялась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией нижней трети пищевода и последующим гистологическим исследованием, сомнологическое исследование, у 80 пациентов был выполнен иммуноферментный анализ с определением изучаемых цитокинов в плазме крови.

Результаты. У пациентов с ГЭРБ и СОАГС выявлены высокие плазменные концентрации ТФР-β1 ($p = 0,002$), sICAM-1 ($p = 0,009$) и sE-селектина ($p = 0,041$) при сопоставлении с группой сравнения. Установлена положительная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и содержанием ТФР-β1 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), sICAM-1 ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и sE-селектина ($r = 0,32$, $p < 0,05$) в плазме крови.

Заключение. Пациенты с ГЭРБ и СОАГС характеризуются высокими уровнями ТФР-β1, sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови, что может сопровождаться развитием склеротических изменений и микроангиопатии в слизистой пищевода у данной категории лиц.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, цитокины, трансформирующий фактор роста-β1, sICAM-1, sE-селектин.

Objective: to evaluate the connection between plasma levels of transforming growth factor-β1 (TGF-β1), soluble ICAM-1 and E-selectin (sICAM-1 and sE-selectin) and features of esophageal mucosa damage in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS).

Materials and methods. 120 patients have been examined. Patients were undergone esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the lower third of the esophagus with further histological study, somnological investigation. Enzyme linked immunosorbent assay was provided in 80 patients for detection of studied cytokines in blood plasma.

Results. High concentrations of TGF-β1 ($p = 0,002$), sICAM-1 ($p = 0,009$) and sE-selectin ($p = 0,041$) were obtained in patients with GERD and OSAHS in contrast with comparison group. Positive correlation between apnea/hypopnea index and plasma levels TGF-β1 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), sICAM-1 ($r = 0,42$, $p < 0,05$) and sE-selectin ($r = 0,32$, $p < 0,05$) were revealed.

Conclusion. Patients with GERD and OSAHS are characterized by high levels of TGF- β 1, sICAM-1 и sE-selectin in plasma, which may accompanied by the development of sclerotic changes and microangiopathy in esophageal mucosa in this group of patients.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, cytokines, transforming growth factor- β 1, sICAM-1, sE-selectin.

Y. Y. Shaikovich

The Influence of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome on the Levels of Proinflammatory and Profibrotic Cytokines in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 64–70

Введение

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) все чаще рассматриваются в качестве коморбидных заболеваний [1, 2]. Однако особенности поражения пищевода у пациентов с ГЭРБ, протекающей на фоне СОАГС, в настоящее время мало изучены. Установлено, что СОАГС негативно сказывается на течении ГЭРБ, поскольку способствует увеличению частоты и продолжительности рефлюксов из желудка в пищевод и снижает пищеводный клиренс [3]. Ситуация усугубляется тем, что нередко ГЭРБ у пациентов с СОАГС характеризуется низкой выраженностью типичной клинической симптоматики, что может приводить к затруднениям в своевременной диагностике заболевания [4].

В литературных источниках имеются указания на то, что СОАГС способствует развитию фиброза слизистых верхних дыхательных путей за счет повышения провоспалительных и профибротических цитокинов [5]. Стоит полагать, что данное явление может иметь не только местный, но и системный характер и патогенетические основы формирования малосимптомного течения ГЭРБ на фоне СОАГС могут быть связаны с дисбалансом провоспалительных и профибротических цитокинов.

Одним из наиболее известных профибротических цитокинов является трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1). Установлено, что данная молекула синтезируется в организме в неактивном состоянии и существует множество путей ее активации. Изучение вопроса о влиянии СОАГС на течение ГЭРБ дает основание считать, что наиболее значимыми путями активации данного цитокина представляются активация посредством матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9) и активными формами кислорода. ТФР- β 1 является стимулятором роста фибробластов и индуктором синтеза коллагена I и III типов, кроме того, он участвует в процессах модулирования воспалительных реакций [6, 7, 8].

Исследования последних лет показали, что СОАГС может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, микроангиопатии,

атеросклерозу сосудов и быть причиной кардиоваскулярных осложнений у страдающих им пациентов. Одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе данных нарушений, является активация некоторых молекул клеточной адгезии, участвующих в реализации воспалительных реакций. К таким молекулам относятся ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), E-селектин и L-селектин [9, 10, 11].

Однако в экспериментальном исследовании P. Rafiee et al. по выделению и изучению микрососудов пищевода было установлено, что ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин экспрессируются и на эндотелиальных клетках сосудов пищевода [12]. Таким образом, изучение данных молекул клеточной адгезии и их роли в развитии микроангиопатии у пациентов с ГЭРБ представляется вполне обоснованным.

Цель исследования

Оценить взаимосвязь плазменного уровня ТФР- β 1, растворимых в плазме ICAM-1 и E-селектина (sICAM-1 и sE-селектина) с особенностями поражения слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС.

Материалы и методы

На базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» было обследовано 120 пациентов (73 мужчины и 47 женщин), среди которых 29 человек — пациенты с ГЭРБ (группа 1), 35 пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (группа 2), 30 пациентов с СОАГС (группа 3) и 26 пациентов без ГЭРБ и СОАГС составили группу 4 — сравнения. Средний возраст обследуемых лиц был равен 48 (42; 54) годам.

Критерии включения в исследование: возраст от 30 до 60 лет, наличие жалоб на изжогу и/или регургитацию, жалобы на храп и/или остановки дыхания во сне, наличие клинических маркеров СОАГС (абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см — у женщин, микро- и/или ретрогнатия), письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии, недостаточность кровообращения выше IIIA, некоронарогенные за-

болевания миокарда и поражение клапанов сердца, язва желудка и/или 12-перстной кишки, медикаментозное поражение желудка и 12-перстной кишки, тяжелая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких, лор-патология, требующая хирургической коррекции, постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Для подтверждения диагноза ГЭРБ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биопсийного материала из нижней трети пищевода. В основу морфологической верификации ГЭРБ легли рекомендации Лионского консенсуса [13].

Отбор лиц, страдающих СОАГС, осуществлялся с учетом характерных жалоб на храп, указаний на остановки дыхания во сне и клинических маркеров заболевания: абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см — у женщин, особенности строения лицевого скелета (микро- и/или ретрогнатия). На следующем этапе работы с пациентами выполнялся респираторный мониторинг с использованием прибора SOMNOcheck micro (Weinmann): осуществлялась регистрация носового дыхательного потока и пульсоксиметрия для оценки насыщения артериальной крови кислородом. Оценивались следующие показатели: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, индекс вегетативных пробуждений, связанных с респираторными событиями, уровни насыщения крови кислородом за период сна, связь эпизодов апноэ с храпом и десатурацией.

Определение ТФР-β1, sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай) у 80 пациентов. Из них концентрация ТФР-β1 была измерена в

группе 1 у 21 человека (5 с эрозивной ГЭРБ и 16 с неэрозивной ГЭРБ), в группе 2 — у 25 человек, в группе 3 — у 17 человек, в группе 4 — у 17 человек. Содержание молекул клеточной адгезии было определено в группе 1 у 20 человек (из них 5 — с эрозивной ГЭРБ), в группе 2 — у 25 человек, в группе 3 — у 17 человек, в группе 4 — у 18 человек.

Данные обрабатывались непараметрическими методами программы «Statistica», 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q. Для установления различий между группами при множественных сравнениях использовался критерий Краскела — Уоллиса с дальнейшим апостериорным анализом по методу Данна — Бонферрони [14]. При сравнении двух независимых групп использовался тест Манна — Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

При множественных сравнениях исследуемых групп были обнаружены значимые различия ($N = 15,747$, $p = 0,0013$) между группой 2 и 4 ($p = 0,002$), 3 и 4 ($p = 0,01$) по уровню ТФР-β1 в плазме крови. Показатели концентрации ТФР-β1 представлены в таблице 1.

Далее было проведено парное сравнение между группами. Группа 1 статистически значимо не отличалась от группы 4 ($p = 0,07$), несмотря на тенденцию к увеличению плазменной концентрации ТФР-β1. Однако были обнаружены статистически значимые различия в показателях концентрации ТФР-β1 в плазме крови пациентов с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ в группе 1 (таблица 2), а также значимые различия между пациентами с эрозивной ГЭРБ и группой сравнения (таблица 3).

Таблица 1 — Уровни содержания ТФР-β1 в плазме крови исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 25)	Группа 3 (n = 17)	Группа 4 (n = 17)
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	31,6 (12,1; 734,04)	160,9 (39,1; 2080,7)*	111,3 (53,3; 549,3)#	12,1 (10,8; 52,2)

* — статистически значимое отличие группы 2 от группы 4; # — статистически значимое отличие группы 3 от группы 4, $p \leq 0,05$

Таблица 2 — Сравнительная характеристика пациентов с неэрозивной и эрозивной ГЭРБ по содержанию в плазме крови ТФР-β1

Параметр	Неэрозивная ГЭРБ	Эрозивная ГЭРБ	p
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	15,1 (11,5; 221,1)	914,6 (245,3; 1928,5)*	0,015

* — статистически значимые различия между группами, $p \leq 0,05$

Таблица 3 — Сравнительная характеристика пациентов с эрозивной ГЭРБ и группы 4 по содержанию ТФР-β1 в плазме крови.

Параметр	Эрозивная ГЭРБ	Группа 4	p
Концентрация ТФР-β1 в плазме крови, нг/мл	914,6 (245,3; 1928,5)*	12,1 (10,8; 52,2)*	0,000

* — статистически значимые различия между группами, $p \leq 0,05$

Вероятно, наблюдаемое повышение концентрации ТФР-β1 может быть связано с еще одним механизмом его активации — активацией в ответ на повреждение, что может сопровождаться усилением фиброгенеза. Этот механизм описан в литературных источниках [7].

При парном сопоставлении концентраций ТФР-β1 в плазме крови лиц с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС пациенты группы 2 характеризовались значимо более высоким содержанием ТФР-β1 в плазме крови ($p = 0,05$).

При установлении корреляционных связей была обнаружена положительная корреляция между концентрацией ТФР-β1 в плазме крови и ИАГ ($r = 0,4$, $p < 0,05$), отрицательная — между плазменным уровнем ТФР-β1 и средней насыщенностью за период сна ($r = -0,3$, $p < 0,05$).

Избыточная активация ТФР-β1 у пациентов с СОАГС может приводить к развитию фиброзных и склеротических изменений в сли-

зистой оболочке пищевода при ГЭРБ, что подтверждается данными гистологического исследования (рисунки 1 и 2).

Повышенная коллагенизация, развивающаяся в слизистой пищевода, может способствовать преобладанию малосимптомных форм ГЭРБ у пациентов с СОАГС, что согласуется с литературными данными [15].

При множественном сравнении групп испытуемых по уровням молекул клеточной адгезии в плазме крови были получены значимые различия и для sICAM-1 ($H = 15,528$, $p = 0,001$), и для sE-селектина ($H = 8,521$, $p = 0,036$), значения представлены в таблице 4. В группах 2 и 3 были зафиксированы значимо более высокие показатели sICAM-1 по сравнению с группой 4 ($p_{2-4} = 0,009$, $p_{3-4} = 0,019$). В группе 2 наблюдалась более высокая концентрация sE-селектина по сравнению с группой 4 ($p_{2-4} = 0,041$).

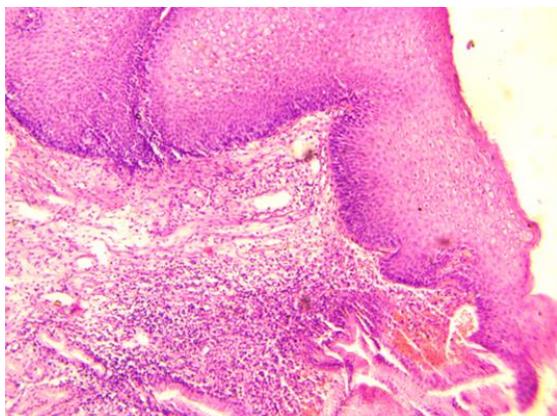


Рисунок 1 — Хронический эзофагит пациента с ГЭРБ. Выраженная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в подслизистом слое пищевода с мелкими геморрагиями. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

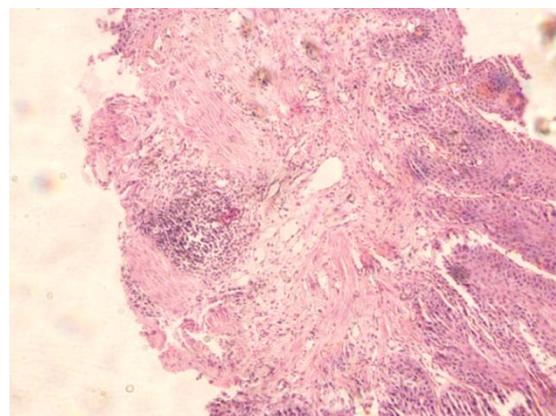


Рисунок 2 — Склеротические изменения в эпителии пищевода пациента с ГЭРБ и СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Таблица 4 — Уровни содержания sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 25)	Группа 3 (n = 17)	Группа 4 (n = 18)
Концентрация sICAM-1, нг/мл	47 (44,7; 52,2)	54,4 (49,9; 69,3)*	58,3 (53; 63)#	47,4 (43; 50,2)
Концентрация sE-селектина, нг/мл	4,542 (4,072; 4,922)	4,672 (4,413; 5,407)*	4,764 (4,224; 5,305)	4,302 (3,769; 4,585)

* — статистически значимое отличие группы 2 от группы 4; # — статистически значимое отличие группы 3 от группы 4, $p \leq 0,05$

При парном сравнении групп 1 и 4 по уровню молекул клеточной адгезии наблюдалась тенденция к увеличению концентрации sE-селектина в плазме крови пациентов с ГЭРБ, хотя значимых различий получено не было ($p = 0,093$).

У пациентов с эрозивной ГЭРБ по сравнению с неэрозивной отмечалась тенденция к более высоким показателям концентрации молекул клеточной адгезии, хотя значимых различий получено не было. Значимые различия были получены между значениями концентрации sE-селектина у пациентов с эрозивным эзофагитом и группой сравнения (таблица 5).

Далее было проведено парное сравнение концентраций молекул клеточной адгезии у пациентов группы 1 и группы 2. Пациенты группы 2 характеризовались статистически значимо более высокой концентрацией sICAM-1 в

плазме крови ($p = 0,015$) и тенденцией к увеличению концентрации sE-селектина ($p = 0,25$).

Увеличение sICAM-1 в плазме крови пациентов с СОАГС может способствовать развитию микроангиопатии у пациентов с ГЭРБ.

Так, действительно, при сравнении морфологических изменений в слизистой пищевода у пациентов группы 1 и 2, у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС высокие соединительнотканые сосочки, вдающиеся в эпителий, были с расширенными на верхушках кровеносными капиллярами — симптом «сосудистых озер». На рисунке 3 представлен эпителий пищевода пациента группы сравнения, на рисунке 4 — эпителий пищевода пациента с ГЭРБ.

На рисунке 5 и 6 представлены фотографии увеличенных соединительнотканых сосочков пациентов с ГЭРБ и СОАГС с полнокровными сосудами на верхушках.

Таблица 5 — Сравнительная характеристика пациентов с эрозивной ГЭРБ и группы 4 по содержанию в плазме крови sICAM-1 и sE-селектина

Параметр	Эрозивная ГЭРБ	Группа 4	p
Концентрация sICAM-1, нг/мл	49,7 (45,5; 52,2)	47,4 (43; 50,2)	0,412
Концентрация sE-селектина, нг/мл	4,984 (4,700; 5,071)	4,302 (3,769; 4,585)*	0,011

* — статистически значимые различия между группами, $p \leq 0,05$

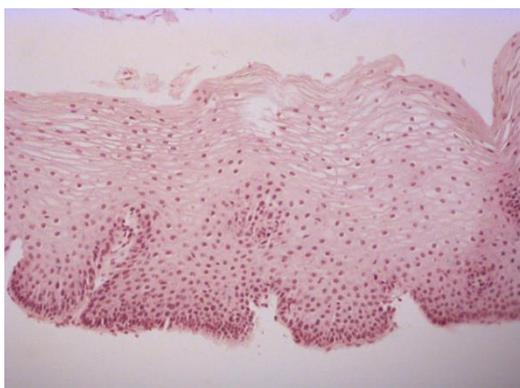


Рисунок 3 — Общий вид эпителия пищевода пациента группы сравнения. Соединительнотканые сосочки невысокие, образуют мелкие углубления в базальной части эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

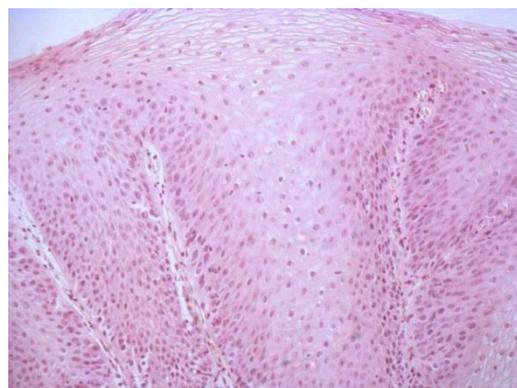
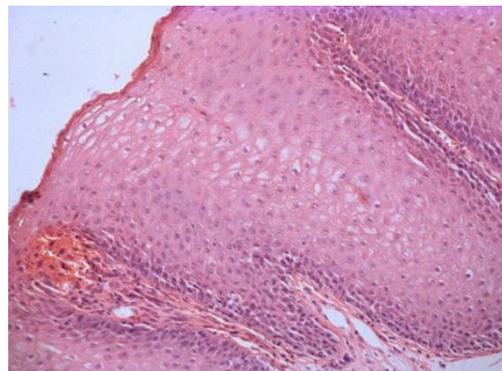
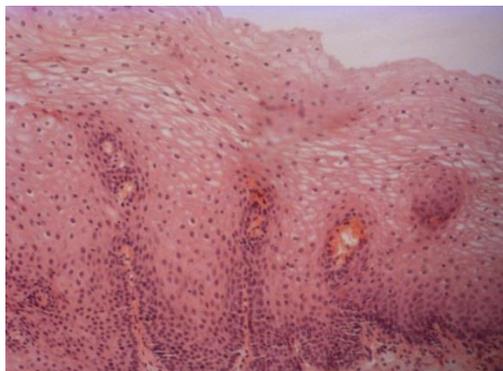


Рисунок 4 — Высокие соединительнотканые сосочки пациента с ГЭРБ без ярко выраженного полнокровия сосудов на верхушках. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$



Рисунки 5, 6 — Увеличенные соединительнотканые сосочки с полнокровными сосудами на верхушках в слизистой пищевода пациентов с ГЭРБ и СОАГС. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Уровень sICAM-1 положительно коррелировал с ИАГ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), с индексом десатурации ($r = 0,4$, $p < 0,05$), индексом пробуждений, связанных с респираторными событиями ($r = 0,3$, $p < 0,05$), отрицательно коррелировал со средней сатурацией ($r = -0,4$, $p < 0,05$).

Концентрация sE-селектина в плазме крови положительно коррелировала с ИАГ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), индексом десатурации ($r = 0,3$, $p < 0,05$), индексом пробуждений, связанных с респираторными событиями ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Таким образом, концентрация sICAM в плазме крови пациентов с ГЭРБ в большей степени связана с тяжестью СОАГС, чем с наличием эрозивного поражения пищевода. Плазменный уровень sE-селектина, напротив, статистически значимо повышается у пациентов с эрозивным эзофагитом, что может говорить о его взаимосвязи с характером поражения слизистой оболочки пищевода, и несколько в меньшей степени зависит от тяжести респираторных нарушений у лиц с СОАГС.

Заключение

Пациенты с ГЭРБ и СОАГС характеризуются высоким содержанием ТФР- β 1 в плазме крови, что может способствовать развитию склеротических изменений в слизистой оболочке пищевода у данной категории лиц.

У пациентов с ГЭРБ наличие СОАГС сопровождается высокими уровнями sICAM-1 и sE-селектина в плазме крови, что может способствовать развитию микроангиопатии в слизистой оболочке пищевода.

Пациенты с эрозивным поражением пищевода имеют более высокие концентрации ТФР- β 1 и sE-селектина в плазме крови в отличие от группы сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380(1):195-203. doi: 10.1111/nyas.13143.
- Jung H, Choung RS, Talley N. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan;16(1):22-29. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
- Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
- Шелкович ЮЯ, Шишко ВИ. Особенности клинического течения эндоскопически позитивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. *Лечебное дело*. 2018;61(3):22-27.
- Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, Hussain S, Bao W, Naor N, Payne RJ, Ariyaratna A, Mulrain K, Petrof BJ. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):89-97. doi: 10.1183/09031936.00048610.
- Рудой АС. Синдромные и «семейные» аневризмы грудной аорты (наследственные аортопатии): монография. Минск, РБ: НиктаграфиксПлюс; 2016. 140 с.
- Поплавец ЕВ, Немцов ЛМ. Значение трансформирующего фактора роста β при заболевании желудочно-кишечного тракта. *Вестник ВГМУ*. 2010;9(1):56-63.
- Москалёв АВ, Рудой АС, Апчел АВ, Зуева ВО, Казымова ОЭ. Особенности биологии трансформирующего ростового

фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;54(2):206-216.

9. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Pulm Med*. 2014 Nov. doi: 10.1155/2014/930535.

10. Cofta S, Wysocka E, Dziegielewska-Gesiak S, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:113-9. doi: 10.1007/978-94-007-4549-0_15.

11. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9(10):1003-12. doi: 10.5664/jcs.m.3070.

12. Rafiee P, Ogawa H, Heidemann J, Li MS, Aslam M, Lamirand TH, Fisher PJ, Graewin SJ, Dwinell MB, Johnson CP, Shaker R, Binion DG. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Dec;285(6):1277-92.

13. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.

14. Гржибовский АМ. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека*. 2008(3):50-58.

15. Скударнов ЕВ, Смирнова ЕВ, Лобанов ЮФ. Дисплазия соединительной ткани и ее роль в формировании эрозий верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. *Вестник алтайской науки*. 2008;1(1):43-47.

REFERENCES

- Oh JH. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380(1):195-203. doi: 10.1111/nyas.13143.
- Jung H, Choung RS, Talley N. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jan;16(1):22-29. doi: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
- Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s11325-018-1691-x.
- Shelkovich JuJa, Shishko VI. Osobennosti klinicheskogo techenija jendoskopicheski pozitivnoj gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni u pacientov s sindromom obstruktivnogo apnoje/gipopnoje sna. *Lechebnoe delo*. 2018;61(3):22-27.
- Kimoff RJ, Hamid Q, Divangahi M, Hussain S, Bao W, Naor N, Payne RJ, Ariyaratna A, Mulrain K, Petrof BJ. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 Jul;38(1):89-97. doi: 10.1183/09031936.00048610.
- Rudoy AS. Sindromnye i «semejnye» anevrizmy grudnoj aorty (nasledstvennyye aortopatii): monografija. Minsk, RB: NiktagrafiksPljus; 2016. 140 s.
- Poplavets EV, Nemcov LM. Znachenie transformirujushhego faktora rosta β pri zabojevanija zheludochno-kishechnogo trakta. *Vestnik VGMU*. 2010;9(1):56-63.
- Moskal'ov AV, Rudoy AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazymova Oe. Osobennosti biologii transformirujushhego rostovogo faktora β i immunopatologija. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2016;54(2):206-216.9
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Pulm Med*. 2014 Nov. doi: 10.1155/2014/930535.
- Cofta S, Wysocka E, Dziegielewska-Gesiak S, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:113-9. doi: 10.1007/978-94-007-4549-0_15.
- Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9(10):1003-12. doi: 10.5664/jcs.m.3070.
- Rafiee P, Ogawa H, Heidemann J, Li MS, Aslam M, Lamirand TH, Fisher PJ, Graewin SJ, Dwinell MB, Johnson CP, Shaker R, Binion DG. Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Dec;285(6):1277-92.

13. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.

14. Grzhibovskij AM. Analiz treh i bolee nezavisimyh grupp kolichestvennyh dannyh. *Jekologija cheloveka*. 2008(3):50-58.

15. Skudarnov EV, Smirnova EV, Lobanov JuF. Displazija soedinitel'noj tkani i ee rol' v formirovanii jerozij verhnego otdela pishhevaritel'nogo trakta u detej. *Vestnik altajskoj nauki*. 2008;1(1):43-47.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, 80,
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
2-я кафедра внутренних болезней,
тел. моб.: +375 29 8878780,
e-mail: Lazarilin@mail.ru

Шелкович Юлия Яновна

Сведения об авторах

Шелкович Ю.Я., ассистент 2-й кафедры внутренних болезней
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Address for correspondence

230009, Republic of Belarus,
Grodno, Gorkogo Str., 80,
Grodno State Medical University,
2nd Department of Internal Diseases
Mob.tel.: +375 29 8878780,
e-mail: Lazarilin@mail.ru
Yuliya Shaukovich

Information about the authors

Yuliya Shaukovich, assistant of the 2nd Department of Internal
Diseases, EE «Grodno State Medical University»

Поступила 14.05.2019

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 616.681-018-092.18/-092.19-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Е. К. Солодова, К. А. Кидун, Т. С. Угольник

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

В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар было установлено, что воздействие моделированного хронического стресса в течение 10 дней вызывает в семенниках крыс нарушение процессов сперматогенеза, а также оказывает влияние на снижение относительного количества клеток Лейдига. Установлено, что через 10 суток после моделирования хронического стресса по Ortiz J. в интерстициальной ткани семенников крыс линии Вистар снижается количество активных форм клеток Лейдига и увеличивается количество неактивных форм стероидпродуцирующих клеток.

Ключевые слова: крысы, хронический стресс, семенники, извитые семенные каналы, индекс сперматогенеза, клетки Лейдига.

The experiment on male Wistar rats has demonstrated that the exposure to modelled chronic stress for 10 days causes disturbances of spermatogenesis processes and exerts influence on the decrease of the relative number of Leydig cells in the rats' testis. It has been found that after 10 days of the chronic stress modelling by Ortiz J., the number of active forms of the Leydig cells decreases and the number of non-active forms of steroid-producing cells increases in the interstitial tissue of the testis of the Wistar rats.

Key words: rats, chronic stress, testes, seminiferous tubules, index of spermatogenesis, Leydig cells.

E. K. Solodova, K. A. Kidun, T. S. Ugolnik

**Morphological Changes in the Testis of Wistar Rats Under the Influence of Non-Specific Chronic Stress
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 70–74**

Введение

В настоящее время увеличение состояния infertility у мужчин подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями [1, 2, 3]. Рост значимости мужской infertility в патогенезе супружеского бесплодия может быть обусловлен различными факторами: органическими патологическими процессами органов мужской половой системы, а также раз-

личными неблагоприятными воздействиями эндогенного и экзогенного характера [4, 5]. Однако роль стресса в механизмах нарушения мужской fertility изучена недостаточно.

Известно, что образующиеся при стрессе свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов оказывают негативное влияние на морфологические характеристики различных тканей и органов, включая семенники.

Общепризнано, что в системе регуляции генеративной функции семенников особое место отводится клеткам Лейдига (КЛ), секретирующим тестостерон, необходимый для регуляции процесса сперматогенеза [6, 7].

Цель работы

Изучить состояние сперматогенеза, относительное количество КЛ и соотношение их различных форм в семенниках крыс линии Вистар, перенесших неспецифический хронический стресс.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 102 половозрелых самцах крыс линии Вистар в возрасте 5–6 месяцев. Животные находились в стандартных условиях вивария. Крысы были разделены на 2 группы: интактные животные составили группу контроля ($n = 31$), опытная группа ($n = 71$) была подвергнута хроническому стрессу по Ortiz J. (1996) [8] для снижения степени привыкания экспериментальных животных к стрессорным воздействиям и минимизации специфического компонента. В течение 10 суток животные опытной группы ежедневно подвергались воздействию двух различных стрессоров, чередующихся в случайном порядке. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (редакция — октябрь 2008 г.) [9]. Животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. С целью исключения влияния анатомических особенностей кровоснабжения на результат исследования для оценки морфологических изменений был выбран правый семенник [10].

Семенники фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (по Лилли) в течение 24 часов при комнатной температуре. Материал после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [11].

Изучение микроструктуры семенников проводили на световом микроскопе MINIMED 502 (Россия) при общем увеличении: $\times 400$, $\times 1000$.

В каждом гистологическом препарате исследовали 100 извитых семенных канальцев (ИСК). Среди них оценивали канальцы с 4 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды и сперматозоиды), с 3 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды), с 2 генерациями половых клеток (сперматогонии, сперматоциты) и с 1 генерацией половых клеток (сперматогонии) [12].

Индекс сперматогенеза рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{\sum \alpha}{A},$$

где I — индекс сперматогенеза, α — количество слоев сперматогенного эпителия, обнаруженных в каждом канальце, A — количество подсчитанных канальцев [12].

Определяли относительное количество КЛ, приходящихся на поперечный срез одного извитого семенного канальца, и процентное соотношение активных и неактивных форм эндокриноцитов [12]. КЛ большого и среднего размеров оценивали как активные формы эндокриноцитов, малого размера — как неактивные.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Триал-версия «Statistica», 13.3 EN. Так как распределение изучаемых параметров отличалось от нормального (тест Шапиро-Уилка), для анализа различий между двумя независимыми группами по количественным показателям применяли критерий Манна-Уитни (U , Z). Данные описательной статистики в тексте и таблицах приведены в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me — медиана, $Q1$; $Q3$ — верхний и нижний квартили. Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$ [13].

Результаты и обсуждение

Для анализа состояния сперматогенеза у крыс линии Вистар после перенесенного хронического стресса в гистологических срезах семенников животных были исследованы ИСК с различными генерациями половых клеток с последующей оценкой индекса сперматогенеза.

В экспериментальных исследованиях неоднократно было показано, что острый и хронический стресс вызывает статистически значимое снижение индекса сперматогенеза в семенниках подопытных крыс [14, 15, 16].

Индекс сперматогенеза, отражающий количество генераций сперматогенных клеток в стенке ИСК, является важным количественным показателем, характеризующим генеративную активность семенника, а его снижение свидетельствует о нарушении процессов сперматогенеза [17, 18].

Результаты, полученные при гистологической оценке генераций мужских половых клеток в ИСК, и индекс сперматогенеза в опытной и контрольной группах крыс линии Вистар представлены в таблице 1.

Проведенные нами исследования показали, что 10-дневное воздействие стрессоров на самцов крыс линии Вистар приводит к статистически значимому снижению индекса сперматогенеза ($p < 0,001$) за счет снижения числа ИСК с 4 генерациями половых клеток на 12,8 % ($p < 0,001$) и увеличения числа ИСК с 3 гене-

рациями на 92,6 % ($p < 0,001$). Полученные результаты, по нашему мнению, могут быть обусловлены замедлением или частичным блоки-

рованием дифференцировки сперматид в сперматозоиды, вызванным 10-дневным воздействием стрессоров.

Таблица 1 — Состояние ИСК и индекс сперматогенеза у крыс опытной и контрольной групп (Me (Q1; Q3))

Параметры	Опытная группа, n = 71	Контрольная группа, n = 31	p
Канальцы с 4 генерациями половых клеток (%)	75 (71; 78)	86 (84; 89,5)	< 0,001
Канальцы с 3 генерациями половых клеток (%)	26 (23; 29)	13,5 (10; 16)	< 0,001
Канальцы с 2 генерациями половых клеток (%)	1 (1; 1)	2,5 (2; 3)	1,0
Канальцы с 1 генерацией половых клеток (%)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1,0
Индекс сперматогенеза (%)	3,75 (3,71; 3,78)	3,86 (3,82; 3,89)	< 0,001

Общепризнано, что важнейшим регулятором сперматогенеза является гормон тестостерон, вырабатываемый интерстициальными эндокриноцитами семенников КЛ, расположенными в рыхлой волокнистой соединительной ткани органа между ИСК поодиночке или группами вокруг кровеносных сосудов [6]. Поэтому для оценки инкреторной активности семенников крыс линии Вистар было проведено морфометрическое исследование КЛ, как од-

ного из важнейших факторов в регуляции сперматогенеза.

В гистологических препаратах семенников крыс КЛ определяли по оксифильно окрашенной цитоплазме, светлым округлой или овальной формы ядрам с четко видимыми ядрышками и глыбчатым расположением гетерохроматина.

Данные об относительном количестве и распределении КЛ по размерам у животных опытной и контрольной групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Относительное количество и субпопуляционный состав КЛ у крыс опытной и контрольной групп (Me (Q1; Q3))

Параметры	Опытная группа	Контрольная группа	p
Количество КЛ на 1 ИСК	3,57 (3,3; 3,74)	5,72 (4,69; 6,2)	$p < 0,001$
Количество малых КЛ, %	14,4 (12,2; 16,4)	11,4 (9,7; 12)	$p < 0,001$
Количество средних КЛ, %	80,4 (78,3; 82,9)	83,4 (81,6; 85,3)	$p < 0,001$
Количество больших КЛ, %	5,2 (4; 6,8)	5 (3,8; 6,7)	$p = 0,675$

Морфометрический анализ популяции КЛ показал, что 10-дневное воздействие стрессоров на организм крыс опытной группы вызывает статистически значимое снижение относительного количества интерстициальных эндокриноцитов по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,001$).

В исследованиях И. Ю. Саяпиной с соавт. [19] было показано, что хронический холодовой стресс приводит к нарастающему снижению относительного количества КЛ через 14 и 28 суток с момента адаптации животных к действию низких температур.

Снижение относительного количества КЛ в семенниках крыс опытной группы в сравнении с интактными животными контрольной группы, на наш взгляд, может быть обусловлено усилением процессов апоптоза в популяции интерстициальных эндокриноцитов вследствие 10-дневного воздействия стрессорных факторов на организм животных. В экспериментальных исследованиях ряда авторов было показано снижение количества КЛ вследствие стресс-

индуцированного апоптоза в их популяции, опосредуемого воздействием глюкокортикоидов и никотина на организм животных [20, 21].

Анализ содержания субпопуляционного состава КЛ у животных, перенесших хронический стресс, показал, что в популяции интерстициальных эндокриноцитов преобладают гормонально активные КЛ среднего размера.

Как показано в таблице 2, снижение относительного количества КЛ у крыс, перенесших неспецифический хронический стресс, обусловлено снижением численности средних КЛ. В опытной группе животных КЛ среднего размера составили 80,4 (78,3; 82,9) % против 83,4 (81,6; 85,3) % в группе контроля ($p < 0,001$).

Показано, что хронический стресс вызывает дегенеративные изменения в популяции КЛ у подопытных крыс [22, 23]. Этим можно объяснить увеличение количества инволюционирующих, гормонально неактивных малых форм КЛ у крыс, перенесших неспецифический хронический стресс в течение 10 суток (таблице 2). Количество малых КЛ у животных

опытной и контрольной группы составило, соответственно, 14,4 (12,2; 16,4) и 11,4 (9,7; 12,0) %, ($p < 0,001$).

Таким образом, неспецифический хронический стресс в течение 10 суток вызывает снижение относительного количества КЛ в семенниках крыс за счет уменьшения количества гормонально активных КЛ среднего размера. Данные изменения происходят на фоне увеличение численности малоактивных в отношении стероидогенеза КЛ, что может стать причиной дефицита андрогенов в организме животных.

Выводы

1. Неспецифический хронический стресс в течение 10 суток вызывает нарушения процессов сперматогенеза и снижение индекса сперматогенеза в семенниках, $p < 0,001$.

2. Неспецифический хронический стресс в течение 10 суток приводит к снижению относительного количества КЛ, приходящихся на поперечный срез одного извитого семенного канальца, $p < 0,001$.

3. Неспецифический хронический стресс в течение 10 суток вызывает уменьшение количества КЛ среднего размера, активно продуцирующих стероидные гормоны, и увеличение количества малоактивных в отношении стероидогенеза КЛ малого размера по сравнению с животными контрольной группы, $p < 0,001$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков ВЛ. Сперматогенез у мужчин в конце XX века. Проблемы репродукции. 2000; 1:6–13.
2. Федорова ИД, Кузнецова ТВ. Генетические факторы мужского бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2007.1:64–72.
3. Carlsen I, Petersen JN, Andersson AM. Effects of ejaculatory and season on variations in semen quality. Fertil. Steril. 2004.82:358–366.
4. Никитин АИ. Факторы среды и репродуктивная система человека. Морфология. 1998.6:7–16.
5. Брюхин ГВ, Сизоненко МЛ, Романов АС. Характеристика инкреторной функции семенников потомства самок крыс с экспериментальным хроническим поражением печени различного генеза. Вопросы морфологии XXI в. 2010.2:70–75.
6. Cheng CY, Mruk DD. The biology of spermatogenesis: the past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010.365 (1546):1459–1463.
7. Bergh A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidens for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules. Int. J. Androl. 1982.3(5):325–330.
8. Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated. Neuropsychopharmacology. 1996;14:443–452.
9. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008). Морфология. 2010.2(4):69–72.
10. Никитин НА, Никитина АВ, Байтингер АВ. Анатомические особенности венозного оттока от репродуктивных органов крыс. Бюллетень сибирской медицины. 2012.2:84–92.
11. Пешков МВ, Дыгало ИИ. Метод гистологической проводки тканей с использованием изопропанола и минерального масла. Архив патологии. 2009.3:39–41.
12. Ухов ЮИ, Астраханцев АФ. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников. Арх. анат. гистол. и эмбриол. 1983.84(3): 66–72.
13. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера.2003:312.

14. Саяпина ИЮ, Огородникова ТЛ. Репродуктивная функция семенников крыс после семидневной адаптации к низким температурам по данным морфологического анализа. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ). 2013.05(89). 316–328.

15. Королев ЮН, Курило ЛФ, Гениатулина МС, Никулина ЛА. Структурно-функциональные нарушения в семенниках крыс в условиях острого иммобилизационного стресса. Андрология и генитальная хирургия. 2012.4:25.

16. Потемина ТЕ. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008.145(6):645–647.

17. Солодова ЕК, Кидун КА, Угольник ТС. Состояние сперматогенеза и эндокринного аппарата семенников крыс в условиях острого иммобилизационного стресса. Проблемы здоровья и экологии. 2015.3(45):57–64.

18. Tash JS, Johnson DC, Enders GC. Long-term (6-wk) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats. Journal of Applied Physiology. 2002.3(92): 1191–1198.

19. Потемина ТЕ. Нарушение сперматогенеза в условиях стресса у самцов крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008.145(6):645–647.

20. Саяпина ИЮ, Целуйко СС. Динамика количественных показателей клеток Лейдига при адаптации организма к низким температурам. Дальневосточный медицинский журнал. 2011.2:84–85.

21. Gao HB, Tong MH, Hu YQ, Ge R, Hardy MP. Glucocorticoid induces apoptosis in rat Leydig cells. Endocrinology. 2002.143(1):130–138.

22. Kim KH, Joo KJ, Park HJ, Kwon CH, Jung MH, Kim CJ. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. Fertility and Sterility. 2005.83(4):1093–1099.

23. Wang F, Wang G, Chen Y, Lin Q, Gao H, Zhang P. Chronic stress induces ageing-associated degeneration in rat Leydig cells. Asian J. Androl. 2012.14(4):643–648.

REFERENCES

1. Bykov VL. Spermatogenez u muzhchin v kontse XX veka. Problemy reproduktivnoy. 2000;1:6–13.
2. Fedorova ID, Kuznetsova TV. Geneticheskiye faktory muzhskogo besplodiya. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2007;1:64–72.
3. Carlsen I, Petersen JN, Andersson AM. Effects of ejaculatory and season on variations in semen quality. Fertil. Steril. 2004;82:358–366.
4. Nikitin AI. Faktory sredy i reproduktivnaya sistema cheloveka. Morfologiya. 1998;6:7–16.
5. Bryukhin GV, Sizonenko ML, Romanov AS. Kharakteristika inkretornoy funktsii potomstva samok krysov s eksperimental'no khronicheskim porazheniyem pecheni razlichnogo geneza. Voprosy morfologii XXI v. 2010;2:70–75.
6. Cheng CY, Mruk DD. The biology of spermatogenesis: the past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010;365(1546):1459–1463.
7. Bergh A. Local differences in Leydig cell morphology in the adult rat testis: evidens for a local control of Leydig cells by adjacent seminiferous tubules. Int. J. Androl. 1982;3(5):325–330.
8. Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated. Neuropsychopharmacology. 1996;14:443–452.
9. Khel'sinskaya deklaratsiya vseмирnoy meditsinskoy sotsiatsii: eticheskiye printsipy meditsinskikh issledovaniy s uchastiyem cheloveka v kachestve ob'yekta issledovaniy (Seul, 2008). Morfologiya. 2010;2 (4):69–72.
10. Nikitin NA, Nikitina AV, Baytinger AV. Anatomicheskiye osobennosti venoznogo otтока ot reproduktivnykh organov krysov. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2012;2:84–92.
11. Peshkov MV, Dygalo II. Metod gistologicheskoy provodki tkaney s ispol'zovaniyem izopropanola i mineral'nogo masla. Arkhiv patologii. 2009;3:39–41.
12. Ukhov YUI, Astrakhtantsev AF. Morfometricheskiye metody v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya semenNIKOV. Arkh. anat. gistol. i embriol. 1983;84(3):66–72.
13. Rebrova OYU. Statisticheskyy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. MediaSfera.2003:312.
14. Sayapina IYU, Ogorodnikova TL. Reproduktivnaya funktsiya semenNIKOV krysov posle semidnevnoy adaptatsii k dannym

po morfoloicheskomu analizu. Nauchno-issledovatel'skiy zhurnal KubGAU. 2013;05(89):316–328.

15. Korolev YUN, Kurilo LF, Geniatulina MS, Nikulina LA. Strukturno-funktsional'nyye narusheniya v semennikakh krysv v usloviyakh ostrogo immobilizatsionnogo stressa. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2012;4:25.

16. Potemina TE. Narusheniye spermatogeneza v usloviyakh stressa u samtsov krysv. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2008;145(6):645–647.

17. Solodova YeK, Kidun KA, Ugol'nik TS. Sostoyaniye spermatogeneza i endokrinnoy apparata semennikov krysv v usloviyakh ostrogo immobilizatsionnogo stressa. Problemy zdorov'ya i ekologiy. 2015;3(45):57–64.

18. Tash JS, Johnson DC, Enders GC. Long-term (6-wk) hindlimb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats. Journal of Applied Physiology. 2002;3(92):1191–1198.

19. Potemina TE. Narusheniye spermatogeneza v usloviyakh stressa u samtsov krysv. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2008;145(6):645–647.

20. Sayapina IYU, Tseluyko SS. Dinamika kolichestvennykh pokazateley kletok. Da'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2011;2:84–85.

21. Gao HB, Tong MH, Hu YQ, Ge R, Hardy MP. Glucocorticoid induces apoptosis in rat Leydig cells. Endocrinology. 2002;143(1):130–138.

22. Kim KH, Joo KJ, Park HJ, Kwon CH, Jung MH, Kim CJ. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. Fertility and Sterility. 2005;83(4):1093–1099.

23. Wang F, Wang G, Chen Y, Lin Q, Gao H, Zhang P. Chronic stress induces ageing-associated degeneration in rat Leydig cells. Asian J. Androl. 2012;14(4):643–648.

Адрес для корреспонденции
246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
тел. моб.: +375 44 7892076,
e-mail: grethen-kot@mail.ru
Солодова Елена Константиновна

Сведения об авторах

Солодова Е.К., к.б.н., доцент кафедры гистологии цитологии и эмбриологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Кидун К.А. старший преподаватель кафедры биологии с курсами нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Угольник Т.С., к.м.н., доцент кафедры биологии с курсами нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Department of histology, cytology and embryology,
Tel. mobile.: +375 44 7892076,
e-mail: grethen-kot@mail.ru
Solodova Elena Konstantinovna

Information about the authors

Solodova E.K., PhD, Ass. Professor, department of histology, cytology and embryology, EE «Gomel State Medical University».

Kidun K.A., Assistant, department of biology with courses of normal and pathological physiology, EE «Gomel State Medical University».

Ugolnok T.S., PhD, Ass. Professor, department of biology with courses of normal and pathological physiology, EE «Gomel State Medical University».

Поступила 24.04.2019

УДК 611.137.83

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРИТАЗОВЫХ АНАСТОМОЗОВ НИЖНЕЙ ЯГОДИЧНОЙ АРТЕРИИ

А. В. Кузьменко

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

Цель: установить варианты локализации, частоту встречаемости и количество внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 117 трупов мужчин (в возрасте от 35 до 78 лет) и 31 труп женщин (в возрасте от 32 до 90 лет), умерших в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись метод инъекции сосудов, метод препарирования и статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Установлено, что наиболее часто формирование анастомозов нижней ягодичной артерии у мужчин и женщин отмечается в средней трети внутритазовой части этой артерии, значительно реже — в ее проксимальной трети, редко — в ее дистальной трети. Нами выявлено отсутствие линейной связи между размерами диаметров нижней ягодичной артерии и размерами диаметров ее внутритазовых анастомозов.

Заключение. Проведенное исследование показало, что внутритазовые анастомозы нижней ягодичной артерии у мужчин и женщин имеют определенную закономерность отхождения.

Ключевые слова: внутритазовые анастомозы, артерии таза.

Objective: to determine the types of localization, frequency of occurrence and quantity of the intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery.

Material and methods. 117 cadavers from men (at 35–78 years of age) and 31 cadavers from women (at 32 to 90 years of age) who had died of accidental causes not related to pelvic pathology were used as the material for the research. The vascular injection method, preparation method, and statistical method were used to achieve the aim of the research.

Results. It has been found out that most often in men and women the intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery develop in the middle one-third of the intrapelvic part of this artery, significantly more rarely — in its proximal one-third, and very rarely — in its distal one-third. The research has found no linear correlation between the sizes of the diameters of the inferior gluteal artery and the sizes of the diameters of its intrapelvic anastomoses.

Conclusion. The performed research has demonstrated that in men and women the intrapelvic anastomoses of the inferior gluteal artery have the definite regularity of origination.

Key words: intrapelvic anastomoses, pelvic arteries.

A. V. Kuzmenko

The Surgical Anatomy of the Intrapelvic Anastomoses of the Inferior Gluteal Artery
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 74–79

Введение

С развитием эндоваскулярных техник оперативных вмешательств и появлением таких методов, как селективная и суперселективная внутрисосудистые эмболизации одним из главных приоритетов у сосудистых хирургов стало сохранение коллатералей артерий, на которых такие операции выполняются [1]. Заинтересованность специалистов в работе артериальных анастомозов, расположенных дистальнее тромба, в послеоперационном периоде связана с рядом фактов, полученных в ходе современных исследований [2]. Эти данные указывают, что артериальные соустья способствуют ускорению реканализации сформированного эмбола в том случае, если использовалась синтетическая масса для временной обтурации сосуда. При сохранении артериальных анастомозов снижается уровень кислородного «голодания» в тканях, которые кровоснабжались артерией перед эмболизацией, что уменьшает количество и степень выраженности послеоперационных осложнений.

Исследователями коллатерального русла артериальной системы подчеркивается, что для успешного эндоваскулярного оперативного вмешательства на определенной артерии необходимо глубоко знать анатомию ее анастомозов [3]. Следует отметить, что в специализированной литературе приводятся лишь отрывочные и поверхностные данные о внутритазовых артериальных соустьях нижней ягодичной артерии (НЯА), ограниченные констатацией наличия того или иного соустья [4, 5], вследствие чего у оперирующих врачей отсутствует информация о том, где наиболее часто локализуются анастомотические ветви этой артерии, а также в каком количестве и с какой частотой они встречаются.

Таким образом, остаются актуальными исследования, направленные на получение сведений по анатомии внутритазового окольного русла НЯА.

Цель исследования

Установить варианты локализации, частоту встречаемости и количество внутритазовых анастомозов нижней ягодичной артерии.

Материал и методы

Исследования выполнили на 117 нефиксированных трупах мужчин (в возрасте от 35 до 78 лет) и на 31 нефиксированном трупе женщин (в возрасте от 32 до 90 лет) с обеих сторон

полости таза. Измерение длины выделенных сосудов проводили с помощью штангенциркуля (тип ШЦ-II-160–0,05), а величину их диаметров установили с помощью микрометра (тип МК-25) с точностью до 0,01 мм. Используемые инструменты прошли метрологическую поверку в республиканском унитарном предприятии «Витебский центр стандартизации, метрологии и сертификации». Набор материала проведен в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Исследования начинали с выполнения оперативного доступа к бифуркации аорты посредством полной срединной лапаротомии или специального дугообразного разреза передней стенки живота.

При осуществлении дугообразного разреза рассекали кожу, начиная от уровня правой передней верхней подвздошной ости, и далее продолжали его к нижнему краю XI правого ребра. Затем пролонгировали разрез по нижнему краю реберной дуги к нижнему краю XI левого ребра и после этого изменяли направление в сторону левой подвздошной кости и завершали выполнение первого этапа доступа на уровне левой передней верхней подвздошной ости. Второй этап оперативного доступа проводили путем рассечения кожи и подкожной жировой клетчатки в медиальном направлении с обеих сторон туловища от передних верхних остей подвздошных костей параллельно паховой связке до пересечения с наружным краем прямой мышцы живота. В соответствии с формой разреза кожи выполняли рассечение мышц передней стенки живота, предбрюшинной клетчатки, переднего листка париетальной брюшины.

Перед препарированием артерий полости малого таза над дистальной третью брюшного отдела аорты с помощью ножниц Рихтера рассекали задний листок париетальной брюшины. Затем, используя анатомические пинцеты и зажим Холстеда, выделяли на одной из половин полости таза общую, наружную и внутреннюю подвздошные артерии. Перед введением раствора красной туши в общую подвздошную артерию в пределах ее проксимальной трети длины накладывали зажим Кохера. Вторым зажимом Кохера пережимали наружную подвздошную артерию в пределах ее проксимальной трети длины. Переднюю стенку окружности общей подвздошной артерии

пунктировали иглой шприца (с объемом 20 мл), посредством которого в *arteria iliaca communis* вводили 60 мл раствора красной туши. После введения контрастного раствора на той же половине полости таза, где был осуществлен метод инъекции сосудов, продолжали выделять из соединительной ткани ветви внутренней подвздошной артерии (ВПА) и их внутритазовые анастомозы. При этом удаляли соединительную ткань, расположенную между ветвями ВПА.

Обработку статистических данных осуществляли в среде специализированного пакета MedStat (лицензионная версия № 3, серийный номер MS 000050). Данные по значениям длины и диаметра сосудов представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, а m — ошибка среднего значения. Все данные, полученные в виде вариационных рядов, подвергались проверке на подчинение нормальному закону распределения посредством вычисления W -критерия Шапиро-Уилка. При сравнительной оценке между размерами диаметров внутритазовых анастомозов НЯА мужчин и женщин рассчитывали T -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для выявления корреляционной связи между увеличением диаметра НЯА и увеличением диаметров ее внутритазовых анастомозов рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (R).

Результаты и обсуждение

В результате наших исследований было установлено, что величина средней длины правой НЯА у мужчин составила $4,6 \pm 0,3$ см, а значение их среднего диаметра — $5,8 \pm 3,6$ мм. В ходе препарирования выявили, что эта артерия формировала внутритазовые коллатеральные соустья в 18,8 % случаев (22 препарата) с другими ветвями ВПА. При этом количество анастомозов НЯА (26 анастомотических ветвей) оказалось больше, чем количество препаратов, на которых они встречались, так как в 1,7 % случаев (2 препарата) *arteria glutea inferior dextra* мужчин формировала 3 артериальных внутритазовых соустья на одном препарате, а в остальных 17,1 % случаев (20 препаратов) — только один внутритазовый анастомоз.

При анализе полученных данных установили, что на протяжении проксимальной, средней и дистальной третей внутритазовой части правой НЯА у мужчин число выявленных коллатералей распределилось неравномерно. Наибольшее количество анастомотических ветвей (18 из 24 отпрепарированных артериальных соустьев) отмечено в средней трети внутритазовой части *arteria glutea inferior dextra*. В проксимальной трети внутритазовой части НЯА выявлено 5 анастомозов, а в дистальной трети внутритазовой части этой артерии — 1 анастомоз.

Среди коллатералей, отходящих от средней трети внутритазовой части правой НЯА у мужчин, от передней части ее окружности ответвлялись 5 анастомозов. Число артериальных соустьев, сформировавшихся из других частей окружности *arteria glutea inferior dextra* в ее средней трети длины внутритазовой части составило: от задней части окружности ответвлялись 3 анастомоза, от медиальной части окружности — 6 анастомозов, от латеральной части окружности — 4 анастомоза. В дистальной трети длины внутритазовой части правой НЯА обнаружена только 1 анастомотическая ветвь, отходящая от медиальной части окружности. В проксимальной трети внутритазовой части длины рассматриваемой артерии от передней части ее окружности отходили 2 коллатерали, от задней части окружности — 2 коллатерали, а от медиальной части окружности — 1 коллатераль. Величина средней длины у обнаруженных внутритазовых артериальных анастомозов правой НЯА у мужчин составила $1,1 \pm 0,4$ см, а значение среднего диаметра — $2,7 \pm 0,7$ мм.

На левой половине полости таза НЯА у мужчин анастомозировала в 17,1 % случаев (20 препаратов), а количество обнаруженных ее внутритазовых коллатералей составило 26, из-за того что в 1,8 % случаев (2 препарата) вышеуказанная артерия формировала 2 анастомотические внутритазовые ветви (рисунок 1), а в 0,9 % случаев (1 препарат) — 3 коллатерали. Значение средней длины левой НЯА составило $4,7 \pm 0,3$ см, а величина среднего диаметра — $5,7 \pm 3,4$ мм.

Большинство выделенных анастомотических ветвей (13 соустьев из 26) отходили от средней трети внутритазовой части левой НЯА у мужчин. Остальные коллатерали *arteriae gluteae inferioris sinistrae* распределились следующим образом: 7 анастомозов формировались из проксимальной трети внутритазовой части этой артерии, а из дистальной трети — 6 артериальных соустьев (рисунок 2).

Большая часть анастомотических ветвей (4 из 7 коллатералей), отходящих от верхней трети левой НЯА у мужчин, ответвлялись от задней части окружности этой артерии. Остальные 3 соустья разделились между передней (2 анастомоза) и задней (1 анастомоз) частями окружности левой НЯА. При исследовании нижней трети внутритазовой части *arteria glutea inferior sinistra* у мужчин было установлено, что от передней части ее окружности отходили 3 анастомоза, от медиальной части ее окружности — 2 анастомоза, от задней части ее окружности — 1 коллатераль. Величина средней длины анастомозов, отпрепарированных на левой половине таза, составила $1,5 \pm 0,6$ см, а значение их среднего диаметра — $2,2 \pm 0,7$ мм.

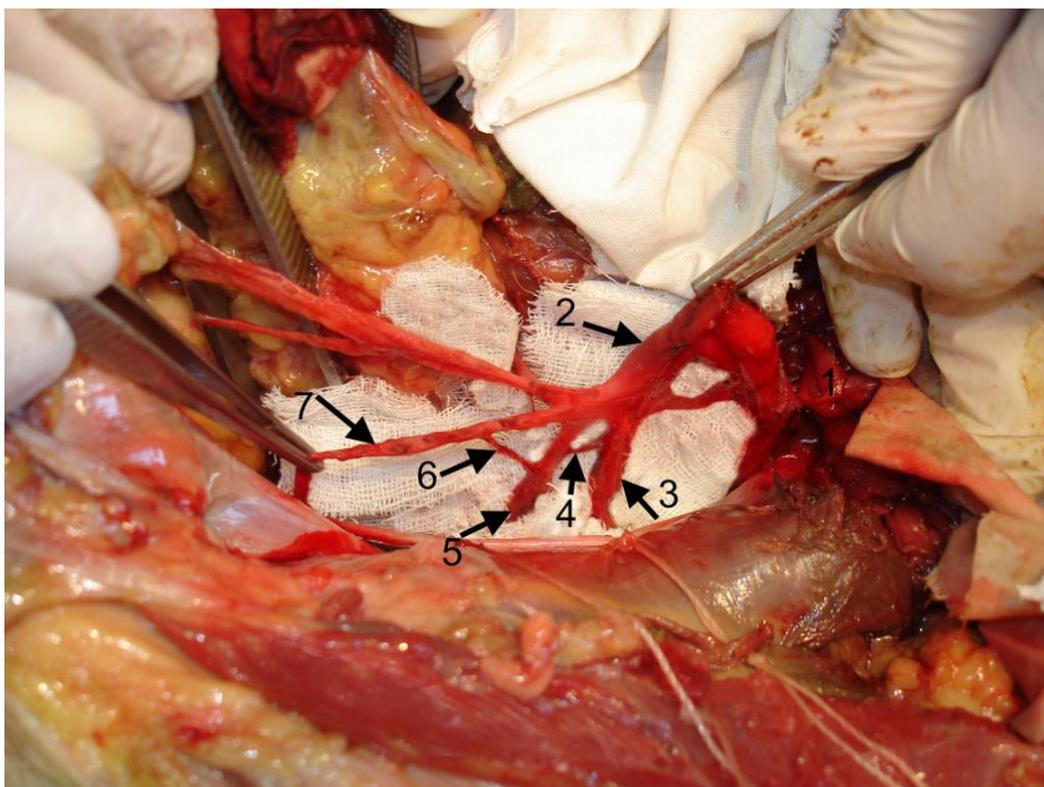


Рисунок 1 — Артерии и анастомозы на левой половине полости таза 59-летнего мужчины:
 1 — крестец; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — верхняя ягодичная артерия;
 4 — анастомоз между верхней и нижней ягодичными артериями; 5 — нижняя ягодичная артерия;
 6 — анастомоз между нижней ягодичной и запирающей артериями; 7 — запирающая артерия

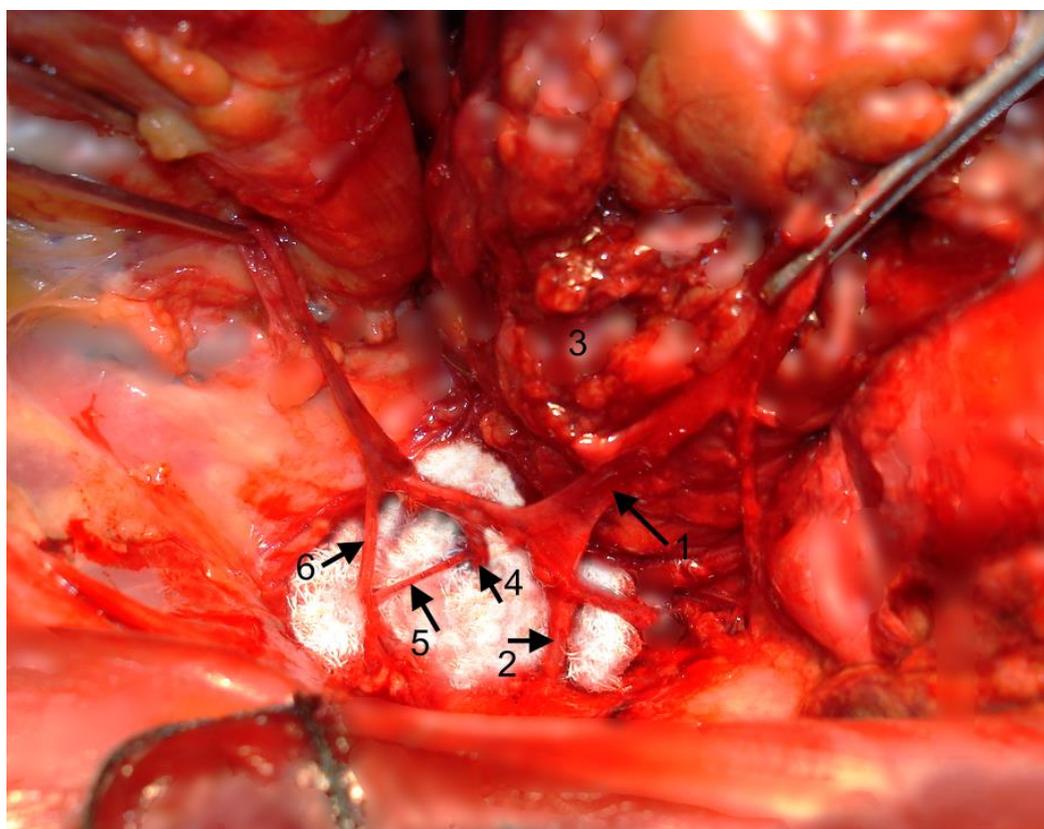


Рисунок 2 — Артерии и анастомоз на левой половине полости таза 37-летнего мужчины:
 1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — верхняя ягодичная артерия; 3 — прямая кишка;
 4 — нижняя ягодичная артерия; 5 — анастомоз между нижней ягодичной и внутренней
 половой артериями; 6 — внутренняя половая артерия

В результате проверки вариационного ряда, включающего значения диаметров внутритазовых анастомозов НЯА у мужчин, установлено, что распределение этого ряда не отличается от распределения, подчиняющегося нормальному закону ($W = 0,925$, $p \leq 0,01$). Расчет коэффициента корреляции Пирсона указал на отсутствие корреляционной связи между размерами диаметров НЯА и размерами диаметров ее внутритазовых анастомозов у мужчин ($R = 0,3$, $p = 0,2$).

При исследовании внутритазовых анастомотических ветвей НЯА на правой половине таза женщин было обнаружено, что *arteria glutea inferior dextra* формировала соустья в 29 % (9 препаратов). Большинство анастомозов этой артерии ответвлялись от средней трети ее внутритазовой части (5 анастомозов из 9), а количество анастомотических ветвей, отходивших от проксимальной трети внутритазовой части правой НЯА, составило 4 анастомоза. В дистальной трети внутритазовой части правой НЯА анастомотические ветви отсутствовали. Артериальные соустья средней трети *arteria glutea inferior dextra* распределились по местам формирования следующим образом: от передней части ее окружности отходил 1 анастомоз, а от медиальной части ее окружности — 4 анастомоза. Величина средней длины анастомозов правой НЯА, выде-

ленной у женщин, составила $1,2 \pm 0,6$ см, а значение их среднего диаметра — $3,7 \pm 0,8$ мм. Протяженность средней длины *arteria glutea inferior dextra* у женщин составила $4,9 \pm 0,4$ см, а размер их среднего диаметра — $6,2 \pm 3,7$ мм.

На левой половине полости таза НЯА у женщин формировала анастомотические ветви в 22,6 % случаев (7 препаратов) (рисунок 3). При этом был обнаружен 1 анастомоз, отходящий от задней части окружности проксимальной трети внутритазовой части *arteria glutea inferior sinistra*, а также зафиксировано 6 анастомозов, формировавшихся из средней трети внутритазовой части этой артерии. Среди анастомотических ветвей средней трети были выделены соустья, отходящие от задней части окружности левой НЯА, в количестве 3 единиц, а также 2 анастомоза, формировавшихся из латеральной части окружности этой артерии и 1 анастомотическая ветвь, ответвившаяся от медиальной части окружности *arteria glutea inferior sinistra*. Величина средней длины анастомозов левой НЯА женщин составила $1,8 \pm 0,6$ см, а значение их среднего диаметра — $4,0 \pm 1,2$ мм. Протяженность средней длины *arteria glutea inferior sinistra* у женщин составила $4,3 \pm 2,5$ см, а размер их среднего диаметра — $6,4 \pm 3,8$ мм.

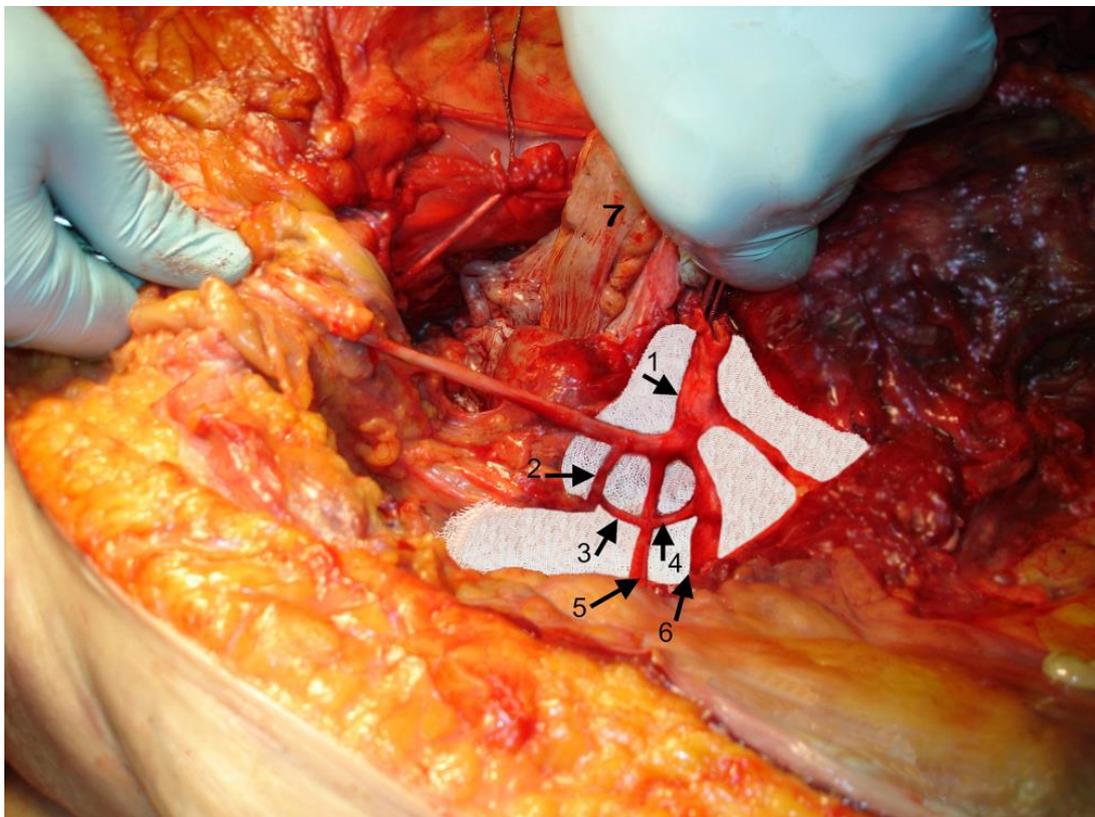


Рисунок 3 — Артерии и анастомозы на левой половине полости таза 82-летней женщины: 1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — нижняя мочепузырная артерия; 3 — анастомоз между нижней ягодичной и нижней мочепузырной артериями; 4 — анастомоз между нижней ягодичной и верхней ягодичной артериями; 5 — нижняя ягодичная артерия; 6 — верхняя ягодичная артерия; 7 — прямая кишка

Проверка вариационного ряда, включающего значения диаметров внутритазовых анастомозов НЯА у женщин, показала, что распределение этого ряда не отличается от распределения, подчиняющегося нормальному закону ($W = 0,897$, $p \leq 0,01$). Расчет коэффициента корреляции Пирсона указал на отсутствие корреляционной связи между размерами диаметров НЯА и размерами диаметров ее внутритазовых анастомозов у женщин ($R = 0,274$, $p = 0,59$).

При сравнении значений диаметров внутритазовых анастомозов НЯА мужчин и женщин установлено, что различия между этими диаметрами не являются статистически значимыми ($T = 1,1$, $p = 0,295$).

При анализе данных по хирургической анатомии НЯА нами установлены закономерности распределения анастомозов на протяжении ее внутритазового отдела. Характерным как для мужчин, так и для женщин является тот факт, что наиболее часто артериальные соустья встречаются в средней трети внутритазовой части НЯА, значительно реже — в проксимальной трети и наиболее редко — в дистальной трети. Следует отметить, что такое распределение анастомотического русла НЯА является типичным как для правой, так и для левой половин таза. Таким образом, при выполнении оперативного приема, включающего стентирование или формирование эмбола с помощью суперселективной эмболизации, следует по возможности минимизировать расположение каркаса стента или размещение титановых спиралей в пределах средней трети внутритазовой части НЯА.

В литературных источниках при описании анастомотических ветвей НЯА основной акцент делается на перечислении артерий, с которыми этот сосуд формирует соустья. В меньшей степени внимание уделяется морфометрическим характеристикам анастомозов, принадлежащих *arteria glutea inferior*, а детальное описание локализации этих коллатералей отсутствует [4, 5].

Обращает на себя внимание тот факт, что у мужчин и женщин с увеличением диаметра НЯА не наблюдается тенденция к увеличению диаметров ее внутритазовых анастомозов. Отсутствие такой линейной зависимости будет затруднять хирургу прогнозирование по степени выраженности влияния окольного кровотока на репаративные процессы или на интенсивность вторичного кровотечения в послеоперационном периоде.

Заключение

1. Внутритазовые анастомозы НЯА у мужчин и женщин имеют определенную закономерность отхождения. Наиболее часто форми-

рование этих соустьев отмечается в средней трети внутритазовой части НЯА, значительно реже — в ее проксимальной трети, редко — в ее дистальной трети.

2. Отсутствует линейная связь между размерами диаметров НЯА и размерами диаметров ее внутритазовых анастомозов.

3. Между величинами диаметров внутритазовых соустьев НЯА мужчин и женщин отсутствуют статистически значимые различия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng Sh, Xu L, Li G, Chen Y, Hu H, Zhang Zh. Superselective internal iliac arterial embolization for severe hemorrhage following radical prostatectomy. *Oncol Lett.* 2012;4(3):521–523. doi: 10.4329/wjr.v9.i4.155.
2. Winship IR, Armitage GA, Krishnang R, Dong B, Todd KG, Shuaib A. Augmenting collateral blood flow during ischemic stroke via transient aortic occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(1):61–71. doi: 10.1038/cbfm.2013.162.
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191–203. doi: 10.1055/s-0028-1085925.
4. Кованов ВВ, Аникина ТИ. Хирургическая анатомия артерий человека. Москва, РФ: Медицина; 1974. 360 с.
5. Минеев КП. Клинико-морфологические аспекты перевязки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. 180 с.

REFERENCES

1. Cheng Sh, Xu L, Li G, Chen Y, Hu H, Zhang Zh. Superselective internal iliac arterial embolization for severe hemorrhage following radical prostatectomy. *Oncol Lett.* 2012;4(3):521–523. doi: 10.4329/wjr.v9.i4.155.
2. Winship IR, Armitage GA, Krishnang R, Dong B, Todd KG, Shuaib A. Augmenting collateral blood flow during ischemic stroke via transient aortic occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(1):61–71. doi: 10.1038/cbfm.2013.162.
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191–203. doi: 10.1055/s-0028-1085925.
4. Kovanov VV, Anikina TI. *Hirurgicheskaya anatomia arteriy cheloveka.* Moskva, RF: Medicina; 1974. 360 p. (in Russ.)
5. Mineev KP. *Klinikomorfologicheskie aspekty pereviazki sudov taza.* Sverdlovsk, RF: Izd. Ural. univer; 1990. 180 c. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра анатомии человека,
Тел. моб.: +375 33 3417868,
e-mail: alexx36.00@mail.ru
Кузьменко Александр Викторович

Сведения об авторах

Кузьменко Александр Викторович, к.м.н., доцент кафедры анатомии человека УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000 Gomel, 5 Lange Street,
Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Human Anatomy
Mob.tel.: +375 33 3417868
E-mail: alexx36.00@mail.ru
Alexander Kuzmenko

Information about the authors

Alexander V. Kuzmenko, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy of Gomel State Medical University.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА**УДК 612.17:6121]-057.578
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ
С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ****С. Н. Мельник¹, В. В. Мельник²****¹Учреждение образования****«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь****²Учреждение образования****«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь**

Цель: Оценить состояние сердечно-сосудистой системы при различных типах саморегуляции кровообращения у юношей, обучающихся в медицинском ВУЗе.

Материалы и методы. Обследовано 58 студентов, средний возраст которых составил $19 \pm 1,13$ лет. Программа исследования включала запись электрокардиограммы (ЭКГ), регистрацию показателей центральной гемодинамики, а также определение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС). У студентов сравнивались показатели сердечно-сосудистой системы (ССС) при трех типах саморегуляции кровообращения (ТСК): сердечном, сердечно-сосудистом и сосудистом.

Результаты. Установлено, что для студентов с сердечным ТСК по сравнению с юношами с сердечно-сосудистым ТСК характерно значимое увеличение ЧСС ($p < 0,001$), укорочение интервалов R-R ($p < 0,01$), QT ($p < 0,01$), QTc ($p < 0,01$), повышение значений показателей минутного объема крови ($p < 0,001$), сердечного индекса ($p < 0,001$) и снижение общего периферического сопротивления ($p < 0,001$). Молодые люди с сосудистым ТСК имели значимо высокие значения САД и ДАД ($p < 0,05$), общего периферического сопротивления ($p < 0,0001$), значимо низкие величины минутного объема крови ($p < 0,0001$), сердечного индекса ($p < 0,0001$), на фоне неизменных показателей ЭКГ по сравнению со сверстниками с сердечно-сосудистым ТСК.

Заключение. Установлены статистически значимые различия показателей сердечно-сосудистой системы у студентов с разными типами саморегуляции кровообращения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, студенты, тип саморегуляции кровообращения.

Objective: to assess the state of the cardiovascular system of young men at different types of self-regulation of blood circulation, studying in medical university.

Materials and methods. 58 medical students, whose average age was $19 \pm 1,13$ years, were examined. The study program included recording of electrocardiogram (ECG), registration of central hemodynamic parameters, as well as determination of systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressure, heart rate (HR). The parameters of the cardiovascular system in students at three types of self-regulation of blood circulation (TSC): cardiac, cardiovascular and vascular.

Results. It was found that the parameters of students with cardiac TSC were characterized by a significant increase of HR ($p < 0,001$), shortening of R-R ($p < 0,01$), QT ($p < 0,01$), QTc ($p < 0,01$) intervals, increased values of cardiac output ($p < 0,001$), cardiac index ($p < 0,001$) and reduced total peripheral resistance ($p < 0,001$) in comparison with the parameters of the boys with cardiovascular TSC. Young people with vascular TSC had significantly high values of SAP and DAP ($p < 0,05$), total peripheral resistance ($p < 0,0001$), significantly low values of cardiac output ($p < 0,0001$), cardiac index ($p < 0,0001$), without changing of the examined ECG parameters in comparison with boys with cardiovascular TSC.

Conclusion. Statistically significant differences in the parameters of the cardiovascular system in students with different types of self-regulation of blood circulation were established.

Key words: cardiovascular system, students, type of self-regulation of blood circulation.

S. N. Melnik, V. V. Melnik**The Features of the Indices of Cardiovascular System of Students with Different Types of Self-Regulation of Blood Circulation****Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 80–85****Введение**

Состояние здоровья учащейся молодежи — важнейший показатель благополучия общества и государства, отражающий не только настоя-

щую ситуацию, но и дающий точный прогноз на будущее.

В юношеском возрасте заканчивается биологическое созревание организма и происхо-

дит социальное становление личности. Достигнутый уровень физического развития в этот период зависит как от закономерностей индивидуального развития, так и от социальных и экологических условий проживания юношей [1].

Учеба в вузе предъявляет повышенные требования к организму студента, при этом обучение студентов медицинского вуза имеет свои особенности: максимально продолжительный учебный день, длительные переезды на клинические базы, работа с гистологическими препаратами, работа с пациентами и в библиотеке. С другой стороны, еще сохраняется возможность систематического наблюдения за состоянием здоровья студентов и их оздоровлением, что является актуальной задачей профилактической медицины [2, 3].

В последнее десятилетие отмечается прогрессирующая тенденция ухудшения состояния здоровья студентов. В литературных источниках приводятся данные о том, что во время учебы в высшем учебном заведении у них наблюдаются физиологические сдвиги во многих системах организма [4, 5].

Одним из информативных интегральных показателей, отражающих особенности адаптивно-приспособительных реакций организма человека, является ТСК. В 60-х годах прошлого столетия на основании интегральной оценки ССС, анализа соотношения сердечного и сосудистого компонентов центральной гемодинамики было установлено наличие в норме у здоровых людей трех типов саморегуляции кровообращения: сердечного, сосудистого и сердечно-сосудистого. Определение ТСК дает возможность оценивать уровень напряжения в регуляции ССС. Изменение саморегуляции кровообращения в сторону превалирования сосудистого компонента свидетельствует о ее экономичности и повышении функциональных резервов ССС для обеспечения долговременной адаптации, а в сторону сердечного — о напряженности функционирования и обеспечения адаптации к внезапным, кратковременным воздействиям возмущающих факторов внешней среды. Сердечно-сосудистый ТСК отражает наиболее оптимально сбалансированную саморегуляцию системы кровообращения [6].

Цель исследования

Оценить состояние сердечно-сосудистой системы при различных типах саморегуляции кровообращения у юношей, обучающихся в медицинском вузе.

Материалы и методы

Обследовано 58 юношей 2-го курса учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», средний возраст которых составил $19 \pm 1,13$ года. С по-

мощью общепринятых методов определяли САД и ДАД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин). Биоэлектрическая активность миокарда изучалась с использованием 12-канального портативного электрокардиографа «Альтоник-06» (РБ) с последующей автоматической (P, Q, R, S, T, R-R, PQ, QRS, QT, QTc) обработкой полученных данных. Электрокардиограмма записывалась в 12 стандартных отведениях. Используя цифровую компьютерную систему «Импекард» (РНПЦ «Кардиология», ИМО «Импекард», РБ), методом грудной тетраполярной реографии (импедансной кардиографии) регистрировали показатели центральной гемодинамики: общее периферическое сопротивление (ОПС, $1200-1900 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^5$), ударный объем (УО, 60–100 мл), минутный объем крови (МО, 4,5–6,5 л/мин), сердечный индекс (СИ, $2,2-3,7 \text{ л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$) [7]. Также был рассчитан вегетативный индекс Кердо (ВИК), характеризующий степень влияния вегетативной нервной системы на ССС. Тип саморегуляции кровообращения определялся по формуле $\text{ТСК} = (\text{ДАД}/\text{ЧСС}) \times 100$ и разделялся на 3 вида: сердечно-сосудистый (ТСК от 90 до 110 усл. ед.), сосудистый (ТСК > 110 усл. ед.), сердечный (ТСК < 90 усл. ед.). Так как, согласно критерию Колмогорова-Смирнова, полученные данные подчинялись закону нормального распределения, они были представлены в виде ($M \pm SD$), где M — средняя арифметическая, SD — стандартное отклонение, а при сравнении 2 независимых групп использовался критерий Стьюдента (t -test). Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

В результате исследований было установлено, что для 41,4 % студентов медицинского университета характерен сердечно-сосудистый ТСК. При анализе полученных результатов выявлено, что у молодых людей этой группы показатели ЭКГ (длина и высота зубцов P, Q, R, S, T, длительность интервалов PQ, QT, QTc, R-R, длина комплекса QRS) соответствовали норме. Показатели артериального давления, ЧСС, а также центральной гемодинамики (УО, МО, СИ, ОПС) у них также колебались в пределах нормальных значений. Величина ВИК составила $-16,87 \pm 14,39$ усл. ед., что указывает на некоторое преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию ССС в покое у юношей с сердечно-сосудистым ТСК.

Среди обследуемых студентов сердечный ТСК наблюдался реже всего и отмечался у 18,9 % юношей. Молодые люди с сердечным

ТСК характеризовались сниженным значением ОПС, остальные исследуемые показатели у них соответствовали норме. Однако при сравнении групп выявлено, что юноши с сердечным ТСК по сравнению со студентами с сердечно-сосудистым ТСК имели значимо большее значение ЧСС (соответственно, $82,09 \pm$

$12,86$ и $69,04 \pm 8,08$ уд/мин) ($p < 0,001$), в связи с этим у них были значимо укорочены интервалы ЭКГ: R-R (соответственно, $0,74 \pm 0,11$ и $0,87 \pm 0,10$ с) ($p < 0,01$), QT (соответственно, $0,35 \pm 0,03$ и $0,38 \pm 0,02$ с) ($p < 0,01$), QTc (соответственно, $0,34 \pm 0,03$ и $0,37 \pm 0,02$ с) ($p < 0,01$) (рисунки 1, 2).

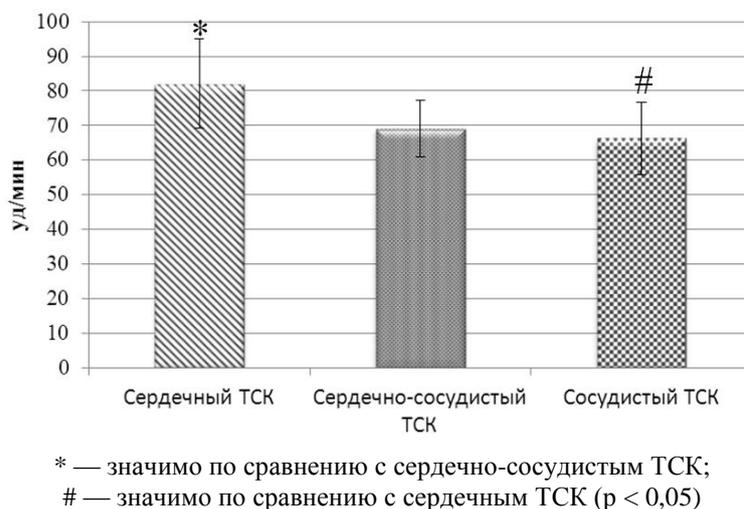


Рисунок 1 — Показатели частоты сердечных сокращений у студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

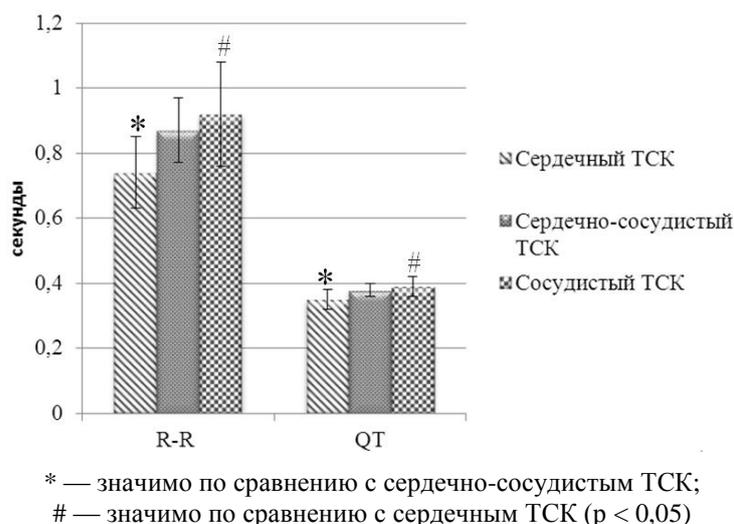


Рисунок 2 — Показатели длительности интервалов R-R и PQ у студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

Различия в величинах артериального давления у юношей с сердечным ТСК по сравнению со сверстниками с сердечно-сосудистым ТСК были незначительными. Анализ показателей центральной гемодинамики показал, что, несмотря на то, что величина УО незначительно отличалась у молодых людей сравниваемых групп, МО и СИ были значимо выше (МО, соответственно, $6,66 \pm 0,85$ и $5,12 \pm 0,49$ л/мин; СИ, соответственно, $3,28 \pm 0,54$ и $2,63 \pm 0,34$ л/(мин \times м²)) ($p < 0,001$), а ОПС — значи-

мо ниже (соответственно, $1080,96 \pm 130,48$ и $1498,91 \pm 150,65$ дин \times с \times см⁻⁵) ($p < 0,001$) у юношей с сердечным ТСК (рисунки 3, 4, 5). Величина ВИК у студентов с сердечным ТСК составила $8,83 \pm 4,98$ усл. ед., что значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у сверстников с сердечно-сосудистым ТСК и свидетельствует о более равномерном влиянии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на ССС.

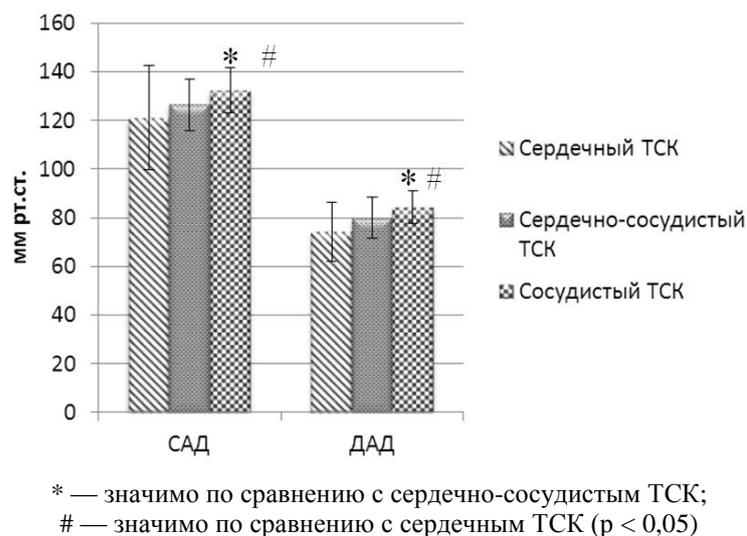


Рисунок 3 — Показатели систолического и диастолического артериального давления у студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

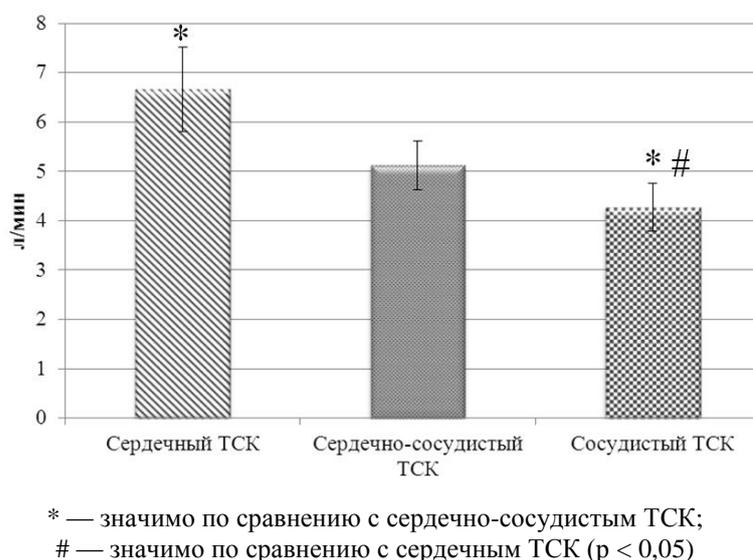


Рисунок 4 — Показатели минутного объема крови у студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

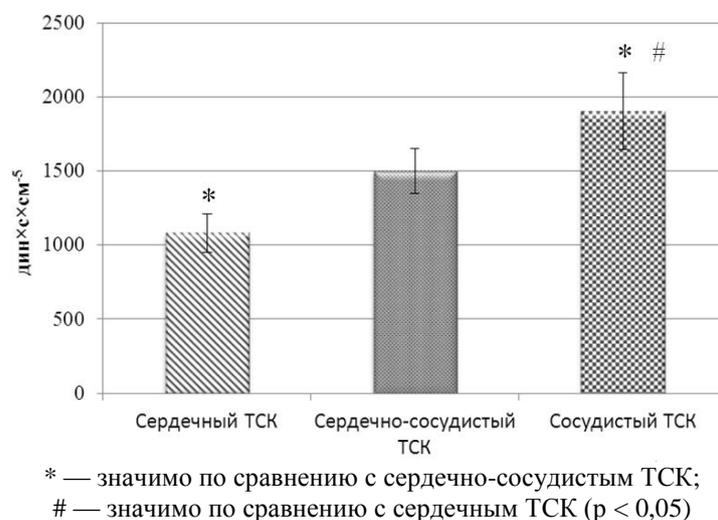


Рисунок 5 — Показатели общего периферического сопротивления у студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

Сосудистый ТСК был характерен для 39,7 % молодых людей. У обследованных студентов с данным ТСК было выявлено снижение величин МО, СИ по сравнению с нормальными значениями, значения остальных исследуемых показателей колебались в пределах нормы. При сравнении показателей молодых людей с сосудистым и сердечно-сосудистым ТСК отмечалось, что у первых по сравнению со вторыми значимых изменений в показателях ЭКГ не выявлено, тем не менее были значимо повышены САД (соответственно, $132,48 \pm 9,17$ и $126,54 \pm 10,62$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$), ДАД (соответственно, $84,30 \pm 6,63$ и $80,04 \pm 8,27$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$), ОПС (соответственно, $1903,93 \pm 258,05$ и $1498,91 \pm 150,65$ дин \times с \times см⁻⁵) ($p < 0,0001$) и снижены МО (соответственно, $4,27 \pm 0,48$ и $5,12 \pm 0,49$ л/мин) ($p < 0,0001$), СИ (соответственно, $2,17 \pm 0,30$ и $2,63 \pm 0,34$ л/(мин \times м²) ($p < 0,0001$). Значение ВИК у юношей данной группы равнялось $-30,18 \pm 22,47$ усл. ед. и было значимо ниже ($p = 0,02$), чем у юношей с сердечно-сосудистым ТСК, что указывает на более сильное влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию деятельности ССС в покое у молодых людей сосудистого ТСК по сравнению со сверстниками с сердечно-сосудистым ТСК.

При анализе полученных результатов сравнения студентов с сердечным и сосудистым ТСК обнаружены различия в состоянии сердечно-сосудистой системы, выражающиеся в значимом увеличении ЧСС ($p = 0,03$), повышении амплитуды зубца Р ($p = 0,03$), укорочении интервалов R-R ($p < 0,01$), QT ($p < 0,01$) QTc ($p < 0,01$), а также снижении САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$), повышении МО ($p < 0,0001$), СИ ($p < 0,0001$) и снижении ОПС ($p < 0,0001$) у студентов с сердечным ТСК в сравнении с молодыми людьми с сосудистым ТСК. Значение показателя ВИК у юношей сравниваемых групп также значимо отличалось и было ниже у студентов с сердечным ТСК ($p < 0,0001$).

Заключение

В результате анализа исследуемых показателей сердечно-сосудистой системы юношей, обучающихся в медицинском вузе и имеющих различные типы саморегуляции кровообращения, установлено:

1. Сердечно-сосудистая система студентов с сердечным типом саморегуляции кровообращения по сравнению с юношами с сердечно-сосудистым типом саморегуляции кровообращения характеризовалась значимым увеличением частоты сердечных сокращений ($p < 0,001$), укорочением интервалов R-R ($p < 0,01$), QT ($p < 0,01$), QTc ($p < 0,01$), повышенными значениями показателей минутного объема крови ($p < 0,001$), сердечного индекса ($p <$

$0,001$) и сниженным общим периферическим сопротивлением ($p < 0,001$).

2. Молодые люди с сосудистым типом саморегуляции кровообращения имели значимо высокие значения показателей систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,05$), общего периферического сопротивления ($p < 0,0001$), значимо низкие величины минутного объема крови ($p < 0,0001$), сердечного индекса ($p < 0,0001$), без изменения исследуемых показателей электрокардиограммы по сравнению со сверстниками с сердечно-сосудистым типом саморегуляции кровообращения.

4. Большинство юношей, обучающихся в медицинском вузе, имели хорошее состояние системы кровообращения в покое, тогда как небольшое количество обследованных студентов (18,9 %) имели неблагоприятный сосудистый тип саморегуляции кровообращения, характеризующийся напряжением функционирования сердечно-сосудистой системы и снижением ее адаптивных возможностей при длительных воздействиях негативных факторов внешней среды.

Полученные данные будут использованы при дальнейшем изучении сердечно-сосудистой системы учащейся молодежи с использованием нагрузочных проб, позволяющих выявлять скрытые формы сосудистых дистоний. Выявленные особенности показателей сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения могут быть учтены при разработке программ по оздоровлению, ориентированных как на имеющиеся отклонения в состоянии здоровья, так и на возможное его ухудшение в период учебы в вузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веневцева ЮЛ, Мельников АХ, Авдеева ОС, Болотских МВ, Саулин АА Компьютерная электрокардиография и холтеровское мониторирование у здоровых студентов: эхокардиографические параллели. *Вестник аритмологии*. 2005; №39-1: 27.
2. Мельник СН, Мельник ВА, Сукач ЕС, Ткаченко ПВ Влияние физической и умственной нагрузки на состояние центральной и мозговой гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения и церебральной микроциркуляции. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016; №1: 117-123.
3. Мельник СН, Сукач ЕС, Савченко ОГ Состояние центральной гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; №.3 (41): 116-120.
4. Жиженина ЛМ, Клокова ТБ Оценка адаптации сердечно-сосудистой системы у студентов в условиях экзаменационного стресса *Молодой ученый*. 2015; №23-2 (103): 123-126.
5. Belaya IY, Kolomiets VI, Vislough GYe Vector electrocardiography in the diagnostics of focal changes in the myocardium. *Российский кардиологический журнал*. 2015; Т.20, №4S: 41-46.
6. Гречкина ЛИ Донозологическая характеристика показателей гемодинамики у мальчиков-уроженцев города Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; №1 (274): 22-26.
7. Старшов АМ, Смирнов ИВ Реография для профессионалов. Методы исследования сосудистой системы. Москва, Познават. кн. Пресс; 2003. 80 с.
8. Платонов АЕ Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. Москва, Изд-во РАМН; 2000. 52 с.

REFERENCES

1. Venevceva YUL, Mel'nikov AN, Avdeeva OS, Bolotskih MV, Saulin AA Komp'yuternaya elektrokardiografiya i holterovskoe monitorirovanie u zdorovyh studentov: ekhokardiograficheskie paraleli. Vestnik aritmologii. 2005; №39–1: 27.
2. Mel'nik SN, Mel'nik VA, Sukach ES, Tkachenko PV Vliyanie fizicheskoy i umstvennoj nagruzki na sostoyanie central'noj i mozgovoy gemodinamiki molodyh lyudej v zavisimosti ot tipa krovoobrashcheniya i cerebral'noj mikrocirkulyacii. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2016; №1: 117-123.
3. Mel'nik SN, Sukach ES, Savchenko OG Sostoyanie central'noj gemodinamiki molodyh lyudej v zavisimosti ot tipa krovoobrashcheniya pri fizicheskikh nagruzkah. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2014; №3 (41): 116-120.
4. Zhizhenina LM, Klokova TB Ocenka adaptacii serdechno-sosudistoj sistemy u studentov v usloviyah ekzamenacionnogo stressa Molodoy uchenyj. 2015; №23-2 (103): 123-126.
5. Belaya IY, Kolomiets VI, Vislouh GYE Vector electrocardiography in the diagnostics of focal changes in the myocardium. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015; T.20, №4S: 41-46.
6. Grechkina LI Donozologicheskaya harakteristika pokazatelej gemodinamiki u mal'chikov-urozhencev goroda Magadana s raznym tipom samoregulyacii krovoobrashcheniya. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2016; №1 (274): 22-26.
7. Starshov AM, Smimov IV Reografiya dlya professionalov. Metody issledovaniya sosudistoj sistemy. Moskva, Poznavat. kn. Press; 2003. 80 s.
8. Platonov AE Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody. Moskva, Izdvo RAMN; 2000. 52 s.

Адрес для корреспонденции
246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра биологии с курсами нормальной и патологической физиологии,
тел. моб.: +375 29 3414820,
e-mail: melniklana26@tut.by
Мельник Светлана Николаевна

Сведения об авторах
Мельник Вероника Викторовна – студентка 2 курса лечебного факультета группы 1203 УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Address for correspondence
246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Department of biology with courses of normal and pathological physiology,
Mob. tel.: +375 29 3414820,
e-mail: melniklana26@tut.by
Melnik Svetlana Nikolaevna

Information about the authors
Melnik Veronika Viktorovna – 2nd year student of the Medical Faculty of the group № 1203 of Belarusian State Medical University.
Поступила 03.05.2019

УДК 616.71-007.21-036.86.-053.2:612.6.03/057

**НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ИНВАЛИДНОСТИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ПРОЯВЛЯЮЩИМИСЯ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ**

И. Т. Дорошенко

**Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»
г. Минск, Республика Беларусь**

Цель: выделить основные гендерно-возрастные закономерности и нозологические единицы, приводящие к инвалидности среди детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью.

Материалы и методы. Объектом анализа являлась медицинская документация на 2197 детей с низкорослостью.

Результаты. Установлено, что девочки имеют более высокий риск ($p < 0,001$) инвалидизации, чем мальчики, при этом у детей, проживающих в сельской местности, он выше, чем у детей, живущих в городе ($p < 0,05$). Наблюдается линейный рост случаев инвалидности по мере взросления с достижением пика в старшем школьном возрасте ($33,2 \pm 2,0$ %). Наиболее часто причиной инвалидности у детей с низкорослостью является дефицит гормона роста ($49,8 \pm 2,1$ %).

Заключение. Структура инвалидности у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, зависит от гендерно-возрастных различий пациентов и обусловлена наличием определенных заболеваний.

Ключевые слова: низкорослость, дети, дети-инвалиды.

Purpose: to distinguish the main gender-age patterns and nosological units leading to disability among children with syndromes and diseases manifested by short stature.

Materials and methods. The object of the analysis was medical documentation for 2197 children with short stature.

Results. It has been established that girls have a higher risk ($p < 0.001$) of disability than boys, while children living in rural areas are higher than in the city ($p < 0.05$). There is a linear increase in disability to the senior school age (33.2 ± 2.0 %). A pituitarism caused disability most often (49.8 ± 2.1 %).

Conclusion. The structure of disability in children with syndromes and diseases associated with short stature depends on the gender and age differences of patients and is due to the presence of certain diseases.

Key words: dwarfism, child, disabled children.

I. T. Doroshenko

Nosological and Gender-Age Features of Disability in Children with Syndrome and Disease, Manifested by Short Stature

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 85–89

Введение

Детская инвалидность представляет собой одну из важных характеристик общественного здоровья и социального благополучия страны, а также служит индикатором состояния здоровья детского населения и качества оказания медицинской помощи детям и их матерям [1, 2]. Одно из лидирующих мест в структуре первичной инвалидности детского населения Республики Беларусь за последние годы принадлежит болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ [3, 4, 5].

Согласно классификации педиатрических эндокринологических диагнозов, низкорослость определяется как рост ниже 2,0 среднего сигмального отклонения роста (ниже 2,3 перцентиля) для данного возраста, пола и в данной популяции, обусловленный нарушением роста кости в предыдущем возрастном периоде, который выражается в виде уменьшенной скорости роста по меньшей мере в течение одного периода жизни [6]. Низкорослость может являться единственным симптомом довольно широкого круга заболеваний, где оценка показателей физического развития ребенка будет иметь важное значение для контроля за состоянием его здоровья [7, 8]. Многие эндокринные, соматические и генетические заболевания сопровождаются задержкой роста, которая в последующем формирует популяцию низкорослых людей. Согласно литературным данным, удельный вес детей с выраженной задержкой роста колеблется в различные возрастные периоды от 2–3 до 8 % [8, 9].

Результаты научных исследований свидетельствуют, что причины приводящие к задержке роста у детей неоднородны. Ученые Республики Узбекистан считают, что в популяции детей раннего и младшего школьного возраста задержка роста чаще обусловлена врожденным гипотиреозом, соматотропной недостаточностью и наследственными заболеваниями, а подросткового возраста — соматогенной низкорослостью, конституциональной задержкой физического и полового развития, синдромом позднего пубертата, синдромом неправильного пубертата и хромосомными заболеваниями [10]. Значительное влияние (18 %) соматической патологии на формирование задержки роста отмечают ученые Республики Казахстан [11]. Анализ причин низкорослости у детей и подростков Ставропольского края показал преобладание неэндокринных форм заболеваний на формирование нарушений роста (73,3 %) [8].

Цель исследования

Выделить основные гендерно-возрастные закономерности и нозологические формы,

приводящие к инвалидности среди детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью.

Материалы и методы

Объектом изучения явилась медицинская документация ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» на 2197 детей с низкорослостью в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Ретроспективный анализ включал медицинскую документацию на 1457 (66,3 ± 1,0 %) мальчиков и 740 (33,7 ± 1,0 %) девочек, средний возраст которых составил 10,0 ± 4,3 года: среди мальчиков — 10,3 ± 4,3, девочек — 9,4 ± 4,3.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel.

Применялись методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах (р), %, стандартная ошибка относительных величин (m_p).

Сравнение качественных признаков, в случае отклонения значений от нормального распределения при числе ожидаемого явления $10 \geq$ проводилось с использованием критерия χ^2 , при числе ожидаемого явления < 10 — χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов изучения медицинской документации показал, что среди 2197 детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, ограничение жизнедеятельности и, соответственно, инвалидность имели 579 (26,4 ± 0,9 %) пациентов.

Среди лиц мужского пола инвалидами являлись 23,7 ± 1,1 % детей, а среди женского — 31,6 ± 1,7 %, что достоверно свидетельствует о более высоком риске инвалидизации среди девочек с низкорослостью по сравнению с мальчиками ($\chi^2 = 15,545$, $p < 0,001$).

Инвалидность была выявлена у 25,2 ± 1,0 % детей, проживающих в городской местности, и у 31,5 ± 2,3 % — в сельской. Следовательно, риск возникновения инвалидности у сельских детей статистически выше ($\chi^2 = 6,352$, $p < 0,05$).

Среди 2197 детей с верифицированными синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, было 3 случая (0,1 ± 0,1 %) в возрасте до года (грудной возраст), 60 (2,7 ± 0,3 %) — 1–2 лет (преддошкольный возраст), 373 (17,0 ± 0,8 %) — 3–5 лет (дошкольный возраст), 536 (24,4 ± 0,9 %) — 6–9 лет (младший школьный), 662 (30,1 ± 1,0 %) — 10–13 лет (средний школьный), 563 (25,6 ± 0,9 %) — 14–17 лет (старший школьный).

При этом среди данного контингента инвалидами являлись 2 (0,3 ± 0,2 %) пациента в возрасте до года, 16 (2,8 ± 0,7 %) — 1–2 года, 92 (15,9 ± 1,5 %) — 3–5 лет, 116 (20,0 ± 1,7 %) — 6–9 лет, 161 (27,8 ± 1,9 %) — 10–13 лет, 192 (33,2 ± 2,0 %) — 14–17 лет.

В ходе исследования было установлено, что среди детей с низкорослостью наблюдается

линейный рост случаев инвалидности по мере взросления с достижением пика (33,2 ± 2,0 %) в возрастной группе старшего школьного (14–17 лет) возраста.

Анализ случаев инвалидности у детей с низкорослостью позволил выявить распространенность случаев инвалидности среди данных детей в разных возрастных группах (таблица 1).

Таблица 1 — Распространенность случаев инвалидности у детей с низкорослостью в разных возрастных группах

Возраст	n	Дети, не имеющие инвалидности		Дети-инвалиды		Достоверность различия
		абс.	p ± m _p , %	абс.	p ± m _p , %	
1 Грудной	3	1	33,3 ± 33,3	2	66,7 ± 33,3	$\chi^2_{36} = 9,015,$ $p < 0,001;$ $\chi^2_{4-6} = 20,525,$ $p < 0,001;$ $\chi^2_{5-6} = 13,722,$ $p < 0,001$
2 Преддошкольный	60	44	73,3 ± 5,7	16	26,7 ± 5,7	
3 Дошкольный	373	281	75,3 ± 2,2	92	24,7 ± 2,2	
4 Младший школьный	536	420	78,4 ± 2,0	116	21,6 ± 2,0	
5 Средний школьный	662	501	75,7 ± 1,7	161	24,3 ± 1,7	
6 Старший школьный	563	371	65,9 ± 2,0	192	34,1 ± 2,0	

Доля детей старшего школьного возраста с низкорослостью, имеющих инвалидность (34,1 ± 2,0 %), была достоверно выше (p < 0,001), чем дошкольного, младшего и среднего школьного возраста.

Результаты оценки влияния гендерных различий на формирование инвалидности в разные возрастные периоды свидетельствуют, что среди пациентов дошкольного и старшего школьного возраста инвалидами чаще становились мальчики (p < 0,05) по сравнению с па-

циентами младшего школьного возраста (таблица 2). При этом в других возрастных группах влияние на инвалидность гендерных различий установлено не было.

В ходе анализа выявлен факт, что наиболее часто (49,8 ± 2,1 %) инвалидность имела место у пациентов с низкорослостью, обусловленной дефицитом гормона роста (52,2 ± 2,9 % — изолированный дефицит гормона роста, 48,8 ± 2,9 % — множественная недостаточность гормонов гипофиза) (рисунок 1).

Таблица 2 — Процентное и количественное распределение детей-инвалидов с низкорослостью различного возраста (n = 579)

Возраст	n	Мальчики		Девочки		Достоверность различия
		абс.	p ± m _p , %	абс.	p ± m _p , %	
1 Грудной	2	2	100,0	—	—	$\chi^2_{3-4} = 5,859,$ $p < 0,05;$ $\chi^2_{4-6} = 3,915,$ $p < 0,05$
2 Преддошкольный	16	8	50,0 ± 12,9	8	50,0 ± 12,9	
3 Дошкольный	92	63	68,0 ± 4,8	29	31,5 ± 4,8	
4 Младший школьный	116	59	50,9 ± 4,6	57	49,1 ± 4,6	
5 Средний школьный	161	92	57,1 ± 3,9	69	42,9 ± 3,9	
6 Старший школьный	192	121	63,0 ± 3,5	71	37,0 ± 3,5	
Всего:	579	345	66,3 ± 1,0	234	33,7 ± 1,0	



Рисунок 1 — Нозологическая структура инвалидности у детей с низкорослостью (n = 579)

Несколько реже к инвалидности приводила низкорослость смешанного генеза, которая встречалась в $12,5 \pm 1,4$ % случаев, и генетический нанизм — в $11,9 \pm 1,3$ %. Конституциональная и семейная низкорослость наблюдалась у $8,1 \pm 1,1$ % детей-инвалидов, а соматогенный нанизм — у $7,3 \pm 1,1$ %, но в данных случаях причиной инвалидности послужили сопутствующие пороки развития и хронические заболевания, приводящие к нарушению функций других систем организма.

В то же время гипотиреоз являлся причиной низкого роста у $5,4 \pm 0,9$ % детей-инвалидов, а скелетные дисплазии — у $3,1 \pm 0,7$ %. Другая патология была представлена единичными случаями.

Изучение случаев инвалидности, обусловленной разными видами патологии, относительно случаев инвалидности, обусловленной конституциональной и семейной низкорослостью, позволило установить, что у детей с множественной недостаточностью гормонов гипофиза (100,0 %), изолированным дефицитом гормона роста ($78,2 \pm 3,0$ %), генетическим нанизмом ($75,0 \pm 4,5$ %), соматогенным нанизмом ($59,2 \pm 5,8$ %), гипотиреозом ($29,0 \pm 4,4$ %), скелетными дисплазиями ($52,9 \pm 8,6$ %) и низкорослостью смешанного генеза ($14,8 \pm 1,6$ %) достоверно чаще ($p < 0,001$) встречаются случаи инвалидности по сравнению с детьми, имеющими конституциональную и семейную низкорослость (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение случаев инвалидности у детей с низкорослостью в зависимости от нозологии

1	Нозология	n	Дети, не имеющие	Дети-инвалиды	Достоверность различий
			инвалидности		
			абс./p ± m _p , %	абс./p ± m _p , %	
1	Конституциональная и семейная низкорослость	1036	989/95,5 ± 0,6	47/ 4,5 ± 0,6	—
2	Генетический нанизм	92	23/25,0 ± 4,5	69/75,0 ± 4,5	$\chi^2_{1-2}=447,115, p < 0,001$
3	Гиперкортицизм	6	—	6/100,0	$\chi^2_{1-3}=93,705, p < 0,001$
4	Гипопаратиреоз	1	—	1/100,0	$\chi^2_{1-4} = 4,668, p < 0,05$
5	Гипотиреоз	107	76/71,0 ± 4,4	31/29,0 ± 4,4	$\chi^2_{1-5} = 87,269, p < 0,001$
6	Изолированный дефицит гормона роста	193	42/21,8 ± 3,0	151/ 78,2±3,0	$\chi^2_{1-6} = 648,441, p < 0,001$
7	Микроаденома гипофиза	22	21/95,5 ± 4,5	1/4,5 ± 4,5	—
8	Множественная недостаточность гормонов гипофиза	138	—	138/100,0	$\chi^2_{1-8} = 828,835, p < 0,001$
9	Низкорослость смешанного генеза	487	415/85,2 ± 1,6	72/14,8 ± 1,6	$\chi^2_{1-9} = 47,019, p < 0,001$
10	Псевдогипопаратиреоз	3	—	3/100,0	$\chi^2_{1-10} = 40,496, p < 0,001$
11	Психосоциальный нанизм	7	7/100,0	—	—
12	Скелетные дисплазии	34	16/47,1 ± 8,6	18/52,9 ± 8,6	$\chi^2_{1-12} = 126,830, p < 0,001$
13	Соматогенный нанизм	71	29/40,8 ± 5,8	42/59,2 ± 5,8	$\chi^2_{1-13} = 260,768, p < 0,001$

Анализ нозологической структуры инвалидности у детей разного пола показал, что изолированный дефицит гормона роста ($29,9 \pm 2,5$ %) превалировал среди мальчиков-инвалидов, а множественная недостаточность гормонов гипофиза ($26,5 \pm 2,9$ %) — среди девочек-инвалидов.

При анализе влияния гендерных различий на возникновение инвалидности при отдельных видах патологии, приводящих к низкорослости, установлено, что мальчики доминировали среди лиц с изолированным дефицитом гормона роста ($\chi^2 = 5,837, p < 0,05$), низкорослостью смешанного генеза ($\chi^2 = 3,986, p < 0,05$) и гипотиреозом ($\chi^2 = 7,940, p < 0,01$), а девочки — генетическим нанизмом ($\chi^2 = 18,859, p < 0,001$). Выявлено отсутствие данной взаимосвязи при множественной недостаточности гормонов гипофиза, конституциональной и семейной низкорослости, соматогенном нанизме, скелетных дисплазиях,

гиперкортицизме, псевдогипопаратиреозе, гипопаратиреозе и микроаденоме гипофиза.

Заключение

Таким образом, на распространенность случаев инвалидности у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, влияют пол ($p < 0,001$), возраст ($p < 0,001$), место жительства ($p < 0,05$) и наличие определенных заболеваний ($p < 0,05$). Структура инвалидности у детей с низкорослостью зависит от гендерно-возрастных различий пациентов и вида патологии, которая привела к инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смычек ВБ. Основы МКФ. Минск, Республика Беларусь: БГАТУ; 2015. 432 с.
2. Смычек ВБ, Голикова ВВ, Исайкина АА, Субель ИВ. Современные подходы к медико-социальной оценке функционирования и ограничения жизнедеятельности у детей-инвалидов. *Медицинские новости*. 2012; 11: 17-23.

3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. Минск, Республика Беларусь: ГУ РНМБ; 2015. 282 с.
4. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2015 г. Минск, Республика Беларусь: ГУ РНМБ; 2016. 278 с.
5. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. Минск, Республика Беларусь: ГУ РНМБ; 2017. 277 с.
6. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses [Electronic resource]. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses; 2018. [cited 2019 Jan 9]. Available from: <http://www.icped.org/>
7. Мельник ВА. Морфофункциональные показатели физического развития городских школьников в перипубертатный период: монография. Гомель, Республика Беларусь: ГомГМУ; 2014. 248 с.
8. Атанесян РА, Климов ЛЯ, Углова ТА, Андреева ЕИ, Санеева ГА. Этиологическая и возрастная-половая структура низкорослости у детей и подростков в ставропольском крае. *Практическая медицина*. 2014; 9 (85):135-139.
9. Дедов ИИ, Петеркова ВА Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Москва, РФ: Практика; 2014. 442 с.
10. Исмаилов СИ, Ибрагимова НШ, Нугманова ЛБ. Частота встречаемости вариантов задержки роста у детей и подростков узбекской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 4 (2):237-240.
11. Крякбаева Ж, Дюсенова СБ. Особенности синдрома задержки роста у детей. *Успехи современного естествознания*. 2013; 9: 53.
8. Atanesyan RA, Klimov LYA, Uglova TA, Andreeva EI, Saneeva GA. Etiologicheskaya i vozrastno-polovaya struktura nizkoroslosti u detej i podrostkov v stavropol'skom krae. *Prakticheskaya medicina*. 2014; 9 (85):135-139. (in Russ.)
9. Dedov II, Peterkova VA Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnyimi zabolevaniyami. Moskva, RF: Praktika; 2014. 442 s. (in Russ.)
10. Ismailov SI, Ibragimova NSH, Nugmanova LB. CHastota vstrechaemosti variantov zaderzhki rosta u detej i podrostkov uzbekskoj populyacii. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011; 4 (2):237-240. (in Russ.)
11. Krykbaeva ZH, Dyusenova SB. Osobennosti sindroma zaderzhki rosta u detej. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013; 9: 53. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

223027, Республика Беларусь,
район д. Юхновка, Колодищанский с/с, 93,
Минский р-н, Минская обл.,
ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»,
лаборатория медицинской экспертизы и реабилитации детей,
Тел. моб.: +375 25 9767161,
e-mail: irinadoroshenkot@gmail.com
Дорошенко Ирина Тоймурадовна

Сведения об авторах

Дорошенко И.Т., научный сотрудник лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации детей, аспирант ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации».

Address for correspondence

223027, The Republic of Belarus,
district v. Yuhnovka, Kolodischansky v/c, 93,
Minsk district, Minsk region,
SI «National scientific and practical center for medical assessment and rehabilitation»,
laboratory of medical assessment and rehabilitation of children,
Mob.tel.: +375 25 9767161,
e-mail: irinadoroshenkot@gmail.com
Doroshenko Irina Toymuradovna.

Information about the authors

Doroshenko I.T., researcher of the laboratory of medical assessment and rehabilitation of children, postgraduate SI «National scientific and practical center for medical assessment and rehabilitation».

Поступила 10.05.2019

УДК 616.4:616.15-053.8(476-25)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. Величко, И. В. Веялкин, А. В. Рожко, Ю. И. Ярец

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить частоту встречаемости гиперкальциемии (ЧВ ГКЭ) среди взрослого населения Гомельской области.

Материалы и методы. Представлены результаты выборочного исследования распространенности гиперкальциемии у жителей Гомельской области. Обследовано 1366 человек (женщин — 884, мужчин — 482) от 20 до 71 года, которым было выполнено исследование общего кальция сыворотки крови арсеназным методом.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 32,0 [32,0; 54,0] года. Гиперкальциемия выявлена у 41 человека 3,0 (2,16–4,0) % и была значимо выше у мужчин (4,0 (2,55–6,0) %) по сравнению с женщинами (2,0 (1,48–4,0) %), $p=0,07$. Достоверных различий в распространенности гиперкальциемии у лиц старше 45 лет (3,6 (2,2–5,5) %) и более молодых (2,6 (1,6–3,9) %) отмечено не было ($p = 0,33$). В то же время статистически значимые различия наблюдались у женщин между возрастными группами 30–39 (1,2 (0,4–2,7) %) и 40–49 лет (10,7 (2,3–28,2) %), $p = 0,01$.

Заключение. Полученный нами результат свидетельствует о достаточно большой доле среди населения Гомельской области людей с высоким содержанием кальция в крови, что может говорить о наличии у них определенной скрытой патологии.

Ключевые слова: гиперкальциемия, частота встречаемости, первичный гиперпаратиреоз.

Aim: to study the prevalence of hypercalcemia among adults in the Gomel region.

Materials and methods. The results of a selective study of the prevalence of hypercalcemia among residents of the Gomel region are presented. The study involved 1366 people (884 women, 482 men) from 20 to 71 years old, who passed tests of blood for serum calcium by the arsenase method.

Results. The median age of patients was 32.0 [32.0; 54.0] years. Hypercalcemia was detected in 41 people of 3.0 (2.16–4.0) % and was significantly higher in men (4.0 (2.55–6.0) %) compared with women (2.0 (1.48–4.0) %), $p = 0.07$. There were no significant differences in the prevalence of hypercalcemia in persons over 45 years old (3.6 (2.2–5.5) %) and younger (2.6 (1.6–3.9) %) ($p = 0.33$). At the same time, statistically significant differences were observed in women between the age groups of 30–39 (1.2 (0.4–2.7) %) and 40–49 years (10.7 (2.3–28.2) %), $p = 0.01$.

Conclusion. The result we obtained indicates quite big proportion of people with a high content of calcium in the blood in the population of the Republic of Belarus. This may indicate that they have a certain hidden pathology.

Key words: hypercalcemia, prevalence, primary hyperparathyroidism.

A. V. Velichko, I. V. Veyalkin, A. V. Rozhko, Yu. I. Yarets
The Prevalence of Hypercalcemia in Adult Population of the Gomel Region
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 89–94

Введение

Кальций является наиболее распространенным минералом в организме и участвует в виде фосфатов в формировании костной и зубной тканей. Также он участвует во многих биологических процессах, необходим для нормального функционирования нервов и мышц и играет важную роль в свертывании крови и в некоторых ферментативных процессах. Уровень кальция в сыворотке обычно поддерживается в пределах нормы, а ионизированный кальций жестко регулируется действием паратиреоидного гормона и 1,25-дигидроксивитамина D (1,25 [ОН] 2D) на почки, кости и желудочно-кишечный тракт, поэтому наиболее частой причиной гиперкальциемии (ГКЭ) является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) [1]. Нарушение кальциевого гомеостаза может оказать глубокое влияние на здоровье человека, и патологическая гиперкальциемия может являться симптомом онкологических заболеваний, костных метастазов злокачественных новообразований, саркоидоза, синдрома множественных эндокринных неоплазий, интоксикации витамином D [2]. Зарубежными исследователями в результате определения уровня кальция крови в больших рандомизированных группах были получены современные представления о частоте первичного гиперпаратиреоза, многие годы считавшегося редким заболеванием. ПГПТ является основной причиной гиперкальциемии и становится все более распространенным [3]. По данным большинства исследователей, в США и странах Западной Европы ПГПТ диагностируется у 0,05–0,1 % амбулаторных или стационарных больных, частота гиперкальциемии среди которых составляет 0,3 % [4]. Гиперкальциемия чаще всего проявляется в виде легкого повышения уровня кальция в условиях бессимптомного ПГПТ, что не требует специальных или активных подходов к лечению. Выявление большого количества бессимптомных случаев ПГПТ с помощью исследова-

ний кальция подтверждает мнение, что поиск должен включать скрининг бессимптомных лиц на ПГПТ. Рутинный скрининг на кальций и раннее выявление таких случаев оправданы для снижения заболеваемости этим легко поддающимся лечению расстройством [5, 6, 7].

В странах СНГ до настоящего времени проблемам распространенности ПГПТ и ГКЭ большого внимания не уделялось. Можно выделить исследование в России на основе базы данных ФГУ ЭНЦ, где оценили эпидемиологические особенности различных форм ПГПТ и отметили, что распространенность ПГПТ в России недооценена и в 2009 г. достигла 3,1 на 100 тыс. человек, что значительно меньше, чем по зарубежным данным. [8]. Близкие по значению результаты были получены Н. Н. Голохвастовым и соав. при определении уровня ионизированного кальция крови [9].

В Беларуси в последнее время было проведено одно выборочное одномерное поперечное исследование уровня кальциемии у жителей города Минска и полученные результаты были сопоставлены с показателями заболеваемости ПГПТ [10, 11]. Таким образом можно сделать вывод, что тема изучения распространенности ГКЭ является актуальной.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости (ЧВ) гиперкальциемии среди взрослого населения Гомельской области.

Материалы и методы

Проведено выборочное одномерное поперечное исследование уровня кальциемии у жителей Гомельской области в рамках двух научных проектов, выполняемых на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Комплексное биохимическое исследование крови осуществлялось участникам «Белорусско-американского научного протокола по изучению рака щитовидной железы и других заболеваний щитовидной железы в Беларуси

после аварии на ЧАЭС» (БелАм) и НИР «Изучить заболеваемость персонала, выполняющего работы на территориях с высокой плотностью загрязнения (зона отчуждения) и разработать рекомендации по динамическому медицинскому наблюдению». Исследование крови проводилось в период с 1 января 2018 г. по 1 апреля 2019 г. В исследовании были использованы данные биохимических анализов сыворотки крови 1089 членов когорты БелАм и 277 сотрудников «Полесского государственного радиэкологического заповедника» (ПГРЭЗ когорты).

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось на высокопроизводительном автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000, производства АВОТТ Laboratories (США). При выполнении биохимических тестов использовались наборы реагентов оригинального производства. Исследование общего кальция выполнялось на основе фотометрического арсеназного метода. Лабораторные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

В рамках протоколов исследования БелАм когорты состояла из лиц, рожденных в период с 26.04.1986 по 31.03.1987 г., и их матерей. Сотрудники ПГРЭЗ, включенные в исследование, были старше 20 лет. Все участники исследования постоянно проживали в Гомельской области и проходили комплексное медицинское обследование на базе ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ в объеме, предусмотренном протоколами исследований (общий анализ крови, полное биохимическое исследование сыворотки крови, УЗИ щитовидной железы, консультация эндокринолога, анкетирование для установления поглощенной дозы радиационного облучения и

наличия сопутствующих факторов риска развития различных заболеваний). При наличии определенных жалоб пациент направлялся на дообследование к профильному врачу-специалисту. Учитывалось наличие мочекаменной болезни, желчно-каменной болезни, гастрита, язвенной болезни, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний и переломов в анамнезе.

Гиперкальциемия регистрировалась при содержании общего кальция в крови более 2,65 ммоль/л в соответствии с референсным интервалом лаборатории.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Office Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 21. ЧВ ГКЭ определялась как доля лиц с ГКЭ (n) от общего количества пациентов, прошедших обследование (N) в %. Оценка достоверности различий частот встречаемости признаков проводилась с использованием точного критерия Фишера. Данные представлены в виде ЧВ и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), построенного с использованием биномиального критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для оценки возраста использовалась медиана возраста и 25 %, 75 % квартили (Me [25 %; 75 %]). Для корреляции между возрастными интервалами и ЧВ применялся критерий χ^2 [12].

Результаты и обсуждение

Анализ встречаемости ГКЭ проводился с учетом пола и возраста, для чего исследуемая группа была разбита на 10-летние возрастные интервалы. Характеристика обследованных лиц в зависимости от возраста и пола представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение обследованных по полу и возрастным интервалам

Возраст	БелАм			ПГРЭЗ			Объединенная когорта		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
20–29	—	—	—	15	1	16	15	1	16
30–39	269	411	680	56	14	70	325	425	750
40–49	—	3	3	79	25	104	79	28	107
50–59	—	287	287	53	20	73	53	307	360
60–69	—	115	115	10	4	14	10	119	129
70–79	—	4	4	—	—	—	—	4	4
Всего	269	820	1089	213	64	277	482	884	1366

Как видно из данных таблицы, исследуемые когорты сильно различаются по возрастно-половой структуре из-за критериев включения в предыдущие исследования. Когорта БелАм состоит из мужчин и женщин в возрасте 31–33 года (269 мужчин и 411 женщин) и их матерей на 90,2 % в возрасте 51–64 года, а ко-

горта ПГРЭЗ представлена на 76,9 % мужчинами трудоспособного возраста. Для повышения статистической мощности исследования и нивелирования возрастно-половых различий была сформирована объединенная когорта из 1366 человек в возрасте от 20 до 71 года (медиана возраста 32,0 [32,0; 54,0] года), среди ко-

торых было 884 женщины (медиана возраста 45,0 [32,0; 56,0] года) и 482 мужчины (медиана возраста 32,0 [32,0; 43,0] года).

ГКЭ в объединенной когорте выявлена у 41 человека (медиана возраста была 31,0 [32,0; 52,0]), из них у 21 женщины (медиана возраста была 52,0 [36,5; 58,0]) и у 20 мужчин (медиана возраста была 32,0 [32,0; 44,0]) (таблица 2). Частота встречаемости ГКЭ составила 3,0 (2,16–4,0) случая на 100 человек. При этом ЧВ ГПЭ была выше у мужчин (4,0 (2,55–6,0) %) по сравнению с женщинами (2,0 (1,48–4,0)) с

уровнем значимости $p = 0,07$. Полученные результаты согласуются с данными исследований, проведенных в странах с внедренным скринингом ГКЭ, и результатами, полученными в выборочном одномоментном исследовании уровня ГКЭ у жителей г. Минска, где ЧВ ГКЭ составила $2,6 \pm 0,15$ случая на 100 человек. [10]. При этом ЧВ ГКЭ в нашем исследовании у мужчин была незначимо выше, чем у жителей г. Минска ($2,5 \pm 0,89$ %), у женщин же различия практически отсутствовали ($2,6 \pm 0,16$ %) [10].

Таблица 2 — Частота встречаемости ГКЭ в объединенной когорте

Возраст	n/N ГКЭ ЧВ (95% ДИ) %		
	мужчины	женщины	оба пола
20–29	1/15 6,7 (0,2–31,9)	0/1 0 (0–97,5)	1/16 6,3 (0,2–30,2)
30–39	13/325 4,0 (2,1–6,7)	5/425 1,2 (0,4–2,7)	18/750 2,4 (1,4–3,8)
40–49	3/79 3,8 (0,8–10,7)	3/28 10,7 (2,3–28,2)	6/107 5,6 (2,1–11,8)
50–59	3/53 5,7 (1,2–15,7)	10/307 3,3 (1,6–5,9)	13/360 3,6 (1,9–6,1)
60–69	0/10 0 (0–30,8)	3/119 2,5 (0,5–7,2)	3/129 2,3 (0,5–6,6)
70–79	0/0 —	0/4 0 (0–60,0)	0/4 0 (0–60,0)
Всего	20/482 4,0 (2,55–6,0)	21/884 2,0 (1,48–4,0)	41/1366 3,0 (2,16–4,0)
$\chi^2_{\text{тренд}}$	0,007	2,19	0,25

Как видно из данных таблицы 2, ЧВ ГКЭ варьирует от возраста и пола, в связи с чем для оценки возрастного-половых различий ЧВ ГКЭ и сопоставления данных с результатами других

исследований [10] были выделены две основные подгруппы: лица до 45 лет (молодые, согласно классификации ВОЗ) и лица старше 45 лет (рисунок 1).

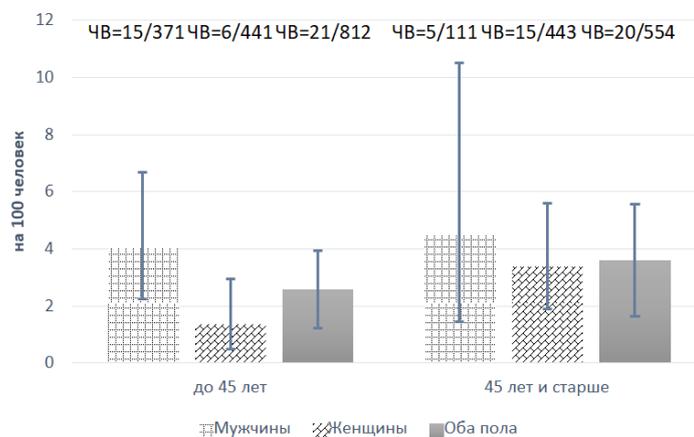


Рисунок 1 — ЧВ ГКЭ у лиц до 45 лет и 45 лет и старше

Результаты сравнительного анализа ЧВ ГКЭ у лиц молодого возраста и пациентов 45 лет и старше свидетельствуют о более высокой ЧВ

ГКЭ в группе лиц 45 лет и старше (3,6 (2,2–5,5) %) по сравнению с более молодыми (2,6 (1,6–3,9) %), однако статистически не значимо ($p = 0,33$).

Различия были менее выражены у мужчин (4,0 (2,3–6,6) % и 4,5 (1,5–10,2); $p = 0,7$), чем у женщин (1,4 (0,5–2,9) % и 3,4 (1,9–5,5) %; $p = 0,07$). При этом ЧВ ГПЭ была выше у мужчин, чем у женщин, однако статистически значимо только в группе младше 45 лет ($p = 0,024$). К сожалению, малый объем выборки не позволяет провести более детальный анализ ЧВ ГКЭ по более узким возрастным интервалам, однако, как видно из данных таблицы 2, четкая корреляция между ЧВ ГКЭ и возрастом отсутствует ($p_{\chi^2} > 0,05$). В то же время максимальные статистически значимые различия между ЧВ ГКЭ у мужчин и женщин отмечаются в группе 30–39 лет (4,0 (2,1–6,7) % и 1,2 (0,4–2,7) % соответственно, $p = 0,015$), а также у женщин между возрастными группами 30–39 и 40–49 лет (1,2 (0,4–2,7) % и 10,7 (2,3–28,2) % соответственно, $p = 0,01$). Следует отметить, что полученные нами данные частично согласуются с результатом, полученном в г. Минске и приведенном в ряде зарубежных публикаций [10, 13], где также показана большая ЧВ ГКЭ у лиц старше 45–50 лет, однако в исследуемой нами когорте отношение ЧВ ГКЭ у мужчин и женщин равно 2:1 в отличие от 1:1 в г. Минске. Также в нашем исследовании при сравнении ЧВ по полу в возрастных группах до 45 лет и 45 лет и старше различия в ЧВ были установлены только у женщин, в то время как в г. Минске — у мужчин. Возникшие противоречия можно объяснить различной возрастно-половой структурой исследуемых выборок и малым их объемом, что затрудняет их статистическое сопоставление. В будущем можно нивелировать данные расхождения путем мультицентрового объединения когорт и/или их целенаправленного формирования для проведения скрининговых исследований ЧВ ГКЭ.

Заключение

Полученный нами результат свидетельствует о достаточно большой доле среди населения Гомельской области людей с высоким содержанием кальция в крови, что может говорить о наличии у них определенной патологии. По данным отечественных и зарубежных публикаций [10, 11, 12], наиболее частой причиной гиперкальциемии является гиперпаратиреоз: первичный — в 48,4 % и вторичный — в 25,8 % случаев, а также нельзя исключать скрытое присутствие злокачественных новообразований. В этой связи планируется в ближайшее время вызвать пациентов с установленной ГКЭ для проведения углубленного клинического обследования для установления ее причины и проведения адьювантной терапии. Также собранные данные позволят в будущем сопоставить ГКЭ с изменениями других биохимических показателей крови и дозами

радиоактивного облучения, накопленными и поглощенными в щитовидной железе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piste P, Didwagh S, Mokashi A. Calcium and its role in human body. *Int. J. of Res. in Pharm. and Biomed. Science.* 2013;Apr-Jun;4(2): 659-68
2. Barstow C, Braun M. Electrolytes: Calcium Disorders. *FP Essent.* 2017;Aug;459:29-34
3. Yeh M, Ituarte P, Zhou H, Nishimoto S, Liu I, Harari A, Haigh P, Adams A. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;Mar;98(3):1122-29. doi: 10.1210/jc.2012-4022
4. Niederle B, Stamm L, Langle F, Schubert E, Woloszczuk W, Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria: results of an 8-year prospective study. *World J. Surg.* 1992;16(4): 777-83
5. Fouda M. Primary hyperparathyroidism: King Khalid University Hospital experience. *Ann Saudi Med.* 1999;Mar-Apr;19(2):110-5. doi: 10.5144/0256-4947.1999.110
6. Boonstra C, Jackson C. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol.* 1971;May;55(5):523-6. doi: 10.1093/ajcp/55.5.523
7. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, Morabito N, Benvenga S, Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;May 29;13:9-13. doi: 10.1016/j.jcte.2018.05.004
8. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мирная СС, Ростомян ЛГ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных фгу ЭНЦ). *Клиническая эндокринология.* 2011;3: 3-10
9. Голохвастов НН, Эммануэль ВЛ, Рыбакова ГВ, Мягков ЛВ. Скрининг кальция крови стационарных больных для выявления первичного гиперпаратиреоза. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск. 1997: 82—85.
10. Бруцкая-Стемпковская ЕВ, Шепелькевич АП, Костин ГМ, Чертко ЭН. Распространенность гиперкальциемии среди взрослого населения города Минска. *Лечебное дело.* 2017;2(54): 35-40
11. Шепелькевич АП, Бруцкая-Стемпковская ЕВ, Павлович ТП, Готина ЯА, Лосик МВ, Бурко ИИ. Результаты сплошного исследования гиперкальциемии у взрослого населения города Минска. *Медицинский альманах.* 2018; ноябрь;6(57): 159-162
12. Silva IS. Cancer epidemiology: principles and methods. In: Muñoz ND, Parkin M, Estève J, Boffetta P, editors. *Lyon, PA: IARC Press; 1999.* p. 130-1
13. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:1122-29. doi:10.1210/jc.2012-4022
14. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin. Endocrinol.* 2009;71:485-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x

REFERENCES

1. Piste P, Didwagh S, Mokashi A. Calcium and its role in human body. *Int. J. of Res. in Pharm. and Biomed. Science.* 2013;Apr-Jun;4(2): 659-68
2. Barstow C, Braun M. Electrolytes: Calcium Disorders. *FP Essent.* 2017;Aug;459:29-34
3. Yeh M, Ituarte P, Zhou H, Nishimoto S, Liu I, Harari A, Haigh P, Adams A. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;Mar;98(3):1122-29. doi: 10.1210/jc.2012-4022
4. Niederle B, Stamm L, Langle F, Schubert E, Woloszczuk W, Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria: results of an 8-year prospective study. *World J. Surg.* 1992;16(4): 777-83
5. Fouda M. Primary hyperparathyroidism: King Khalid University Hospital experience. *Ann Saudi Med.* 1999;Mar-Apr;19(2):110-5. doi: 10.5144/0256-4947.1999.110
6. Boonstra C, Jackson C. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol.* 1971;May;55(5):523-6. doi: 10.1093/ajcp/55.5.523
7. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, Morabito N, Benvenga S, Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;May 29;13:9-13. doi: 10.1016/j.jcte.2018.05.004

8. Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Rostomyan LG, Pigarova EA, Rozhinskaya LA. Epidemiologiya pervichnogo giperparatiroza v Rossii (pervye rezul'taty po baze dannyh fgu ENC). Klinicheskaya endokrinologiya. 2011;3: 3-10.

9. Golohvastov NN, Emmanuel VL, Rybakova GV, Myagkov LV. Skrining kal'ciya krovi stacionarnyh bol'nyh dlya vyyavleniya pervichnogo giperparatiroza. Sovremennye aspekty hirurgicheskoy endokrinologii. Saransk. 1997: 82-85.

10. Bruckaya-Stempkovskaya EV, Shepel'kevich AP, Kostin GM, Chertko EN. Rasprostranennost' giperkal'ciemii sredi vzoslogo naseleniya goroda Minska. Lechebnoe delo. 2017;2(54): 35-40.

11. Shepel'kevich AP, Bruckaya-Stempkovskaya EV, Pavlovich TP, Gotina YA, Losik MV, Burko II. Rezul'taty sploshnogo issledovaniya giperkal'ciemii u vzoslogo naseleniya goroda Minska. Medicinskij al'manah. 2018; noyabr';6(57): 159-162.

12. Silva IS. Cancer epidemiology: principles and methods. In: Muñoz ND, Parkin M, Estève J, Boffetta P, editors. Lyon, PA: IARC Press; 1999. p. 130-1.

13. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harrari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98:1122-29. doi:10.1210/jc.2012-4022.

14. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clin. Endocrinol. 2009;71:485-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.

Адрес для корреспонденции

246040, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ильича, 290,
ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
Лаборатория эпидемиологии,
Тел. моб.: +375 29 6596032,
e-mail: veyalkin@mail.ru
Вейалкин Илья Владимирович

Сведения об авторах

Вейалкин И.В. к.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпидемиологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Рожко А.В., д.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Величко Александр Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий хирургическим отделением (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Address for correspondence

246040, The Republic of Belarus,
Gomel, Ilycha Str., 290,
Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology,
Tel. mobile: +375 29 6596032,
e-mail: veyalkin@mail.ru
Ilya Veyalkin

Information about the authors

Ilya Veyalkin, PhD, Ass. Professor, Head of Laboratory of Epidemiology, Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology.

Aliaksandr Rozhko, PhD, MD, Director of Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology.

Vialichka Aliaksandr, PhD, Head of Surgical Department, Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology

Yarets Yuliya, MD, PhD, Head of Clinical Laboratory Medicine Department, Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology.

Поступила 14.05.2019

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.24-036.12-036.65-078:575

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Д. Ю. Рузанов¹, Е. В. Воропаев¹, В. А. Воробей¹, С. В. Миронова², О. В. Осипкина¹,
Л. Н. Семенова², И. В. Буйневич¹, А. А. Зяцьков¹, Н. Н. Рубаник¹, Н. А. Бонда¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить возможности методики определения гена 16S рРНК бактерий в определении бактериального спектра обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием защищённого забора материала.

Материалы и методы. Проспективно оценены 68 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ. Использовалось молекулярно-генетическое определение гена 16S рРНК бактерий и культуральные микробиологические методики из материала бронхиального дерева, полученного при защищенной браш-биопсии, и рутинные микробиологические исследования мокроты.

Результаты. Бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев острого обострения ХОБЛ. *Pseudomonas aeruginosa* выявлялась в биопсийном материале в 1,8 раза чаще, чем при использовании рутинных методик. Определены паттерны течения ХОБЛ с частыми обострениями, инфекционного обострения и псевдомонадной этиологии обострения.

Заключение. Использование методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК позволяет верифицировать бактериальный спектр обострения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, острое обострение, 16S рРНК, метагеном.

Objective: To study the possibilities of the method of determining the 16S rRNA gene of bacteria in the determination of the bacterial spectrum of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a protected material sampling

Materials and Methods: 68 Hospitalized patients with acute exacerbation of COPD were prospectively evaluated. Molecular genetic determination of the 16S rRNA gene of bacteria and cultural microbiological techniques from sputum and a bronchial tree material obtained using a protected brush biopsy were used.

Results: Bacterial agents were detected in 91,2 % of cases of acute exacerbation of COPD. *Pseudomonas aeruginosa* was detected in the biopsy material 1.8 times more often than with the use of routine methods. Patterns of COPD with frequent exacerbations, infectious exacerbations and *Pseudomonas* etiology of exacerbations were determined.

Conclusion: Using the method of molecular-genetic determination of the 16S rRNA gene allows to verify the bacterial spectrum of acute exacerbation of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, 16S rRNA, metagenome.

D. Yu. Ruzanov, E. V. Voropaev, V. A. Vorobey, S. V. Mironova, O. V. Osipkina, L. N. Semenova, I. V. Buynovich, A. A. Zyatkov, N. N. Rubanik, N. A. Bonda
Etiological verification of

Etiological verification of infectious exacerbation of chronic obstructive lung disease using molecular genetics methods

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 94–102

Введение

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяется как внезапное утяжеление и одномоментное нарастание симптомов у пациента, требующее медицинского вмешательства и интенсификации терапии. Диагностика инфекционного характера обострения ХОБЛ проводится в основном на основании симптомов пациента. Руководства Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) фокусируются на симптомах, которые включают увеличение одышки, гнойности и/или объема мокроты [1]. Спирометрия не рекомендуется пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ. Назначение антибактериальных лекарственных средств (АБЛС) проводится, как правило, эмпирически [2, 3, 4]. Инфекционные обострения могут быть вызваны активным размножением колонизированных бактерий или инфекцией дыхательных путей новыми штаммами микроорганизмов. Поскольку пациенты с ХОБЛ, вероятно, имеют хроническую бактериальную колонизацию, микробиологические исследования мокроты трудно интерпретировать, если только предшествующие данные культуры недоступны для сравнения. Поэтому существует мнение, что рутинное микробиологическое исследование мокроты не информативно [5]. Методы высокопроизводительного секвенирования произвели революцию в исследованиях микробиоты легких, что привело к пониманию того, что здоровые легкие не являются стерильными. Несколько исследований микробиоты здоровых и пациентов с ХОБЛ с использованием

бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и мокроты были описаны с использованием молекулярных методов [6]. В этих исследованиях использовались образцы, полученные через верхние дыхательные пути, такие как индуцированная мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и эндотрахеальный аспират. Многие из этих исследований идентифицировали оральные бактерии в образцах легких нижних дыхательных путей. Микробиота легких была почти неотличима от микробиоты полости рта, но авторы не смогли определить, были ли их результаты следствием аспирации и загрязнения бронхоскопа во время введения через рот.

У пациентов с обострением ХОБЛ, которые отвечают критериям антибактериальной терапии, необходимо учитывать спектр традиционных респираторных патогенов, таких как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [7]. Вероятность атипичных бактерий обычно не рассматривается. Антибиотики, рекомендованные GOLD, включают амоксициллин/клавуланат, макролид или доксициклин, если не требуется активность в отношении устойчивых организмов, основанная на клинических и анамнестических факторах. В большинстве клинических рекомендаций по антибиотикотерапии обострений ХОБЛ амоксициллин/клавуланат заслуженно рассматривается как АБЛС стартовой терапии. К его достоинствам относится высокая биодоступность при приеме внутрь, накопление в тканях и жидкостях организма, широкий спектр антибактериальной активности по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным

к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллиночувствительным *Staphylococcus aureus* и неспорообразующим анаэробам. У пациентов, использовавших антибиотики последние 30 дней, или при наличии рецидивирующих респираторных инфекций показаны другие классы антибиотиков и/или идентификация микроорганизмов с проведением теста лекарственной чувствительности [8, 9]. Однако в июле 2016 года FDA заявило о недостаточно изученной безопасности класса фторхинолонов с позиции отдаленных необратимых нежелательных лекарственных реакций, таких как эффекты со стороны центральной нервной системы, периферическая нейропатия и тендинит или разрыв сухожилий, суициды и др. [10]. Поэтому в рекомендациях Американского Торакального Общества фторхинолоны не рекомендуются для лечения острых обострений ХОБЛ, если только у пациента нет тяжелой аллергии на бета-лактамы и отсутствуют другие доступные варианты лечения [11]. В Республике Беларусь фторхинолоны широко используются в лечении респираторной патологии, в том числе неосложненной, хотя возможность нежелательных реакций, вероятно, недооценена. Но и высокую активность по отношению к *S. pneumoniae*, включая мультирезистентные штаммы, респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) нельзя сбрасывать со счетов. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*), и внутриклеточных патогенов.

Важным фактором этиологической терапии ХОБЛ является верификация вероятного возбудителя и определение лекарственной чувствительности, однако ряд факторов сдерживают использование культуральных методов выявления бактериального триггера инфекционного обострения ХОБЛ. Это длительность и низкая чувствительность проводимого исследования. В

этой связи представляется актуальным использование современных молекулярно-генетических методов, воспроизводимых в рутинной лабораторной и клинической практике.

Целью исследования

Изучить возможность методики определения гена 16S рРНК бактерий в определении бактериального спектра острого обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием защищенного забора материала.

Материалы и методы

Проспективно оценены пациенты с диагнозом: «ХОБЛ, обострение», госпитализированные в пульмонологические отделения Гомельской областной туберкулезной клинической больницы (ГОТКБ) с января по ноябрь 2018 года и давших согласие на включение в исследование с использованием молекулярно-генетических исследований. ХОБЛ была диагностирована в соответствии с руководящими принципами Глобальной инициативы по обструктивным заболеваниям легких (GOLD). Обострение ХОБЛ предполагалось, если пациент имел по крайней мере два из трех симптомов: (а) увеличение одышки, (б) увеличение объема мокроты и (в) увеличение гнойности мокроты. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования. Исследование одобрено комитетом по этике.

Пациенты не включались в исследование, если получили антибиотик в течение последних 48 часов до госпитализации; у них были выявлены ограниченные затемнения на рентгенограмме грудной клетки; обнаружены злокачественные новообразования; они длительно использовали стероиды (> 5 мг преднизолона или эквивалент в день более 3 месяцев). Пациенты были включены в исследование только один раз, даже если они повторно госпитализировались в течение периода исследования. Всего в исследование включено 68 пациентов. Основные характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные характеристики пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ и включенных в исследование

Характеристики	Всего (n = 68), %
Средний возраст (лет)	66,4
Мужской пол, n (%)	59 (86,8 %)
Статус курения, n (%)	
Некурящий	7 (10,3 %)
Бывший курильщик	24 (35,3 %)
Курящий	37 (54,4 %)
Средняя интенсивность курения (пачко-лет)	36,1
Индекс массы тела	22,8
Число обострений за последний год	2,6
Использование кислорода амбулаторно, n (%)	10 (14,7 %)
Использование ИГКС, n (%)	18 (26,5 %)
Использование ДДБА, n (%)	16 (23,5 %)

Окончание таблицы 1

Характеристики	Всего (n = 68), %
Использование ДДМА, n (%)	5 (7,4 %)
Использование системных КС регулярно, n (%)	12 (17,6 %)
ОФВ1, средний (% от должного)	51,6
Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ	46,4
РаО2 (%)	87,5
Инфекционное обострение, n (%)	39 (57,4 %)
Стадия по GOLD;	
легкая (1), n (%)	1 (1,5 %)
среднетяжелая (2), n (%)	32 (47,1 %)
тяжелая (3), n (%)	27 (39,7 %)
очень тяжелая (4), n (%)	8 (11,8 %)
Перекрест астма/ХОБЛ, n (%)	12 (17,6 %)

Примечание: ИГКС — ингаляционные кортикостероиды; КС — кортикостероиды; ДДБА — длительно-действующие бета-агонисты; ДДМА — длительно-действующие мускариновые агонисты

Контрольные группы сформированы из пациентов, которые также были госпитализированы в пульмонологические отделения ГОТКБ с января по ноябрь 2018 года с диагнозом: «ХОБЛ, обострение». Материалом для исследования служила мокрота пациента, а в качестве рутинного микробиологического исследования – посев на питательный агар в лаборатории ГОТКБ (63 пациента). В 37 случаях у одного и того же пациента использовались методики защищенного забора материала и рутинного микробиологического исследования мокроты. Также спектр микробиома легких пациентов с ХОБЛ из группы исследования сравнивался с группой пациентов (8 дифференциально-диагностических случаев) без выявленной бронхолегочной патологии.

Для взятия клинического материала из бронхиального дерева с целью молекулярно-генетических исследований был использован разработанный алгоритм защищенной щеточной браш-биопсии. Алгоритм направлен на предотвращение контаминации микрофлорой из ротовой полости и верхних дыхательных путей. В качестве биоматериала для выделения ДНК использовали соскоб слизистой оболочки бронха пациентов. Браш-биоптаты вместе с фрагментом цитощетки, с помощью которой была выполнена биопсия, помещали в стерильную транспортную пробирку, содержащую транспортную среду.

Для изучения метагенома нижних дыхательных путей использована разработанная методика молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий в соскобах слизистой оболочки бронхов пациентов с обострением ХОБЛ.

Выделение ДНК проводили с использованием готовых коммерческих наборов, позволяющих выделять ДНК из небольшого количе-

ства образца. Для определения качества полученной ДНК проводили спектрофотометрический анализ. Для дальнейшего анализа использовали образцы, соотношение экстинкций A260/A280 которых составляло не ниже 1,85. В качестве контрольных образцов использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Рестрикционный анализ проводили с применением коммерческой рестриктазы согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов ПЦР и рестрикционных фрагментов проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Для визуализации полученных результатов использовали видеосистему фирмы «Bio-Rad» (США) GelDocXR, для переноса изображения на компьютер и регистрации протоколов использовали программу «QuantiOne» той же фирмы. Для выполнения данного исследования в структуру прямого праймера был введен флуоресцентный краситель FAM, а в структуру обратного – HEX. Продукты ПЦР (ампликоны) обрабатывали рестриктазой MspI согласно инструкции производителя. На следующем этапе проводили фрагментный анализ с использованием генетического анализатора ABI PRISM 310 фирмы «Applied Biosystems» (США), используя реагенты той же фирмы.

Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 («Applied Biosystems», США), CLC Sequence Viewer 6.5.4. Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Учитывая, что культуральное исследование является «золотым» микробиологическим

стандартом, у 39 пациентов пробы, полученные из браш-биоптатов или промывных вод бронхов, засеивали на питательные среды с кровяным агаром, средой желточно-солевого агара, средой Эндо, средой Сабуро. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производился посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещался в контейнер с газогенерирующим пакетом Genbag anaer (bioMérieux, Франция). Оставшийся материал использовался для посева на среду «обогащения» (тиогликолевая среда). Инкубация посевов проводилась при температуре 35–37 °С и 5 % содержания CO₂ (CO₂-инкубатор Nuaire NU-4950E, США) в течение 24–48 часов, в анаэробных условиях - в течение 72 часов.

Результаты и обсуждение

Бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев (62 пациента) при использовании методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала, полученного при защищенной браш-биопсии; в 66,7 % — при прицельном микробиологическом исследовании на питательных средах с кровяным агаром, средой желточно-

солевого агара, средой Эндо, средой Сабуро. Для сравнения: бактериальные возбудители, выявленные из мокроты без использования методики защищенного забора материала, с использованием рутинных культуральных методик были обнаружены в 46,0 % случаев (29 пациентов), при этом спектр возбудителей в 55,2 % случаев существенно отличался.

В бронхиальном дереве было выделено 26 различных видов микроорганизмов, которые, по-видимому, представляют только часть метагенома нижних дыхательных путей (бронхов). Секвенирование по Сэнгеру позволило, как правило, определить один род микроорганизма в случаях гетерогенной матрицы. Использование метода фрагментного анализа позволяет определить более широкий спектр родов микроорганизмов в метагеноме нижних дыхательных путей. На рисунке 1 представлена частота встречаемости различных родов микроорганизмов, выявленных у пациентов с обострением ХОБЛ с использованием методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала, полученного при защищенной браш-биопсии.

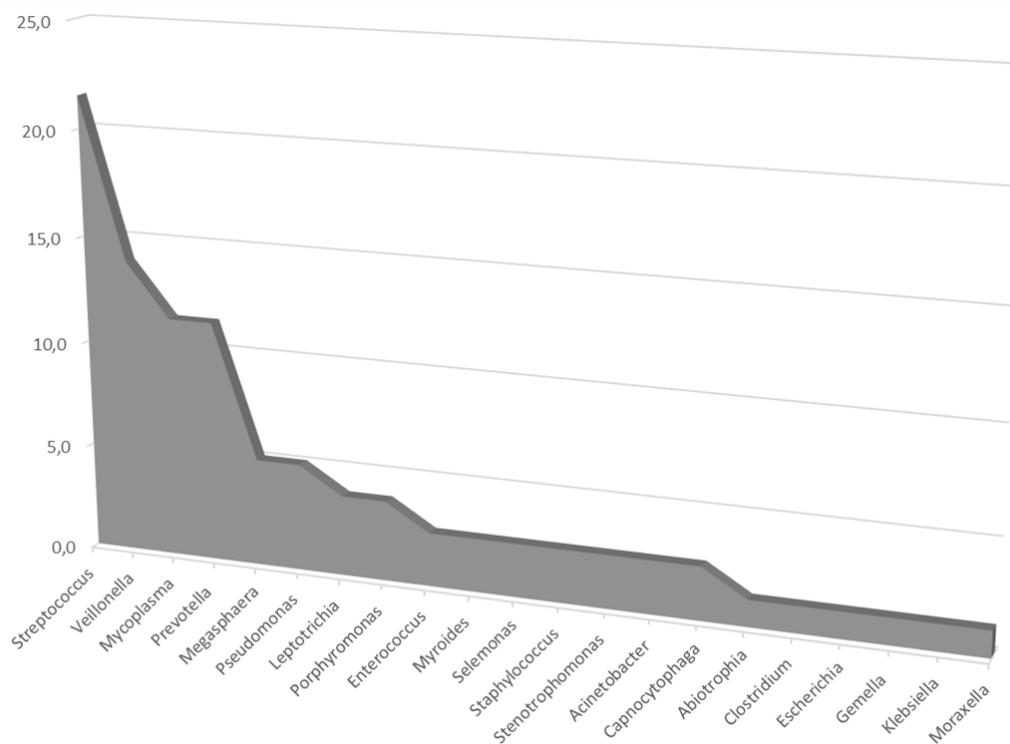


Рисунок 1 — Преобладающие роды микроорганизмов в микробиоте бронхиального дерева пациентов с ХОБЛ без учета клинического течения и факторов риска

В 39 случаях пробы, полученные из браш-биоптатов или промывных вод бронхов, засеивали также на питательные среды с кровяным агаром, средой желточно-солевого агара, средой Эндо, средой Сабуро. В 57,4 % случаев

наблюдались признаки инфекционного обострения. В результате бактериальные возбудители были выявлены в 32 (82,1 %) случаях. Результаты микробиологических исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты микробиологических исследований материала, полученного при защищенной браш-биопсии от пациентов с обострением ХОБЛ

Микроорганизм	%
Не выявлен возбудитель	17,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21,9
<i>Acinetobacter spp.</i>	12,5
Другие возбудители	15,6
Выявлено два и более возбудителя	28,1

Наиболее частыми выявленными патогенами были *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* Более редко выявлялись в диагностических титрах *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium sp.*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus lentus* и *Escherichia coli*. В низких диагностических титрах выявлено 11 различных видов организмов. У 9 пациентов выделено два и более патогенных возбудителя.

У 1 пациента выделялось от 1 до 8 микроорганизмов (геномов микроорганизмов). Множественные комбинации выявлялись, как правило,

молекулярно-генетическими методами. Примечательно, что результаты детекции возбудителей при заборе материала промывными водами бронхов и защищенной браш-биопсией отличались (*Pseudomonas aeruginosa* выявлялась методикой молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК в биопсийном материале в 1,8 раза чаще).

В таблице 3 представлены наиболее часто встречаемые бактерии в бронхиальном дереве пациентов с ХОБЛ по результатам молекулярно-генетических и культуральных микробиологических исследований с использованием защищенных методик забора материала с ранжированием по частоте встречаемости.

Таблица 3 — Наиболее часто встречаемые бактерии в бронхиальном дереве пациентов с ХОБЛ

Пациенты с ХОБЛ с редкими обострениями (не более одного в год), n = 14	Пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями (два и более в год), n = 22	Пациенты с легким и среднетяжелым обострением ХОБЛ, n = 15	Пациенты с тяжелым обострением ХОБЛ, n = 17
<i>Veilonella dispar</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Parvularculaceae bacterium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Veillonella sp.</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Seimonas sp.</i> <i>Abiotrophia sp.</i> <i>Porphyromonas endodontalis</i> <i>Clostridium merdae</i> <i>Leptotrichia sp.</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Mycoplasma amphoriforme</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>Prevotella tanneriae</i> <i>Leptotrichia buccalis</i> <i>Eubacterium sulci</i> <i>Staphylococcus lentus</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Gemella haemolysans</i> <i>Leptotrichia sp.</i> <i>Escherichia sp.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Megasphaera elsdenii</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Myroides pelagicus</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Veillonella parvula</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Prevotella nanceiensis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Mycoplasma sp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae sp.</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Myroides odoratimimus</i>

Как видно из данных таблицы 3, для пациентов с редкими обострениями характерно существенно более выраженное разнообразие микроорганизмов: 23 вида микроорганизмов у пациентов с редкими обострениями против 11 штаммов от пациентов с частыми обострениями и 8 — с тяжелым обострением.

Мы сравнили характеристики пациентов, у которых были обнаружены потенциально-патогенные микроорганизмы (ППМ), в сравнении с не-ППМ. Так, инфекционный характер воспаления с выделением бактериального патогена коррелировал с возрастом ($p < 0,02$), обострениями два и более раз в год ($p < 0,001$), использованием системных кортикостероидов ($p < 0,005$) и снижением ОФВ1 ниже 50 % от должного ($p < 0,02$). Не выявлено существен-

ной разницы в статусе курения и использования ингаляционных стероидов.

Также проанализированы характеристики пациентов, у которых были обнаружены псевдомонадные и непсевдомонадные микроорганизмы. Полученные данные с указанием стандартного отклонения (SD) приведены в таблице 4.

Выделение *P. aeruginosa* значительно чаще встречается у пациентов с частыми обострениями, которым требуется госпитализация, а также использующих системные стероиды, по сравнению с другими патогенами.

Для кластерного анализа пациенты разделены по течению ХОБЛ (в качестве основного критерия выбрана частота обострений в год) и степени тяжести обострения (рисунок 2).

Таблица 4 — Характеристики пациента с псевдомонадной и непсевдомонадной этиологией инфекционного обострения ХОБЛ

Клинические данные	Всего	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 13)	Непсевдомонадные микроорганизмы (n = 31)
Средний возраст, лет, (SD)	66,4 (5,2)	69,4 (4,7)	64,1 (4,6)
Число обострений за последний год (SD)	2,6 (0,7)	3,2 (0,2)	1,1 (0,2)
Использование системных стероидов регулярно, % (SD)	17,6	61,5	12,9
ОФВ1, средний	1,5 (0,4)	1,02 (0,2)	1,61 (0,3)

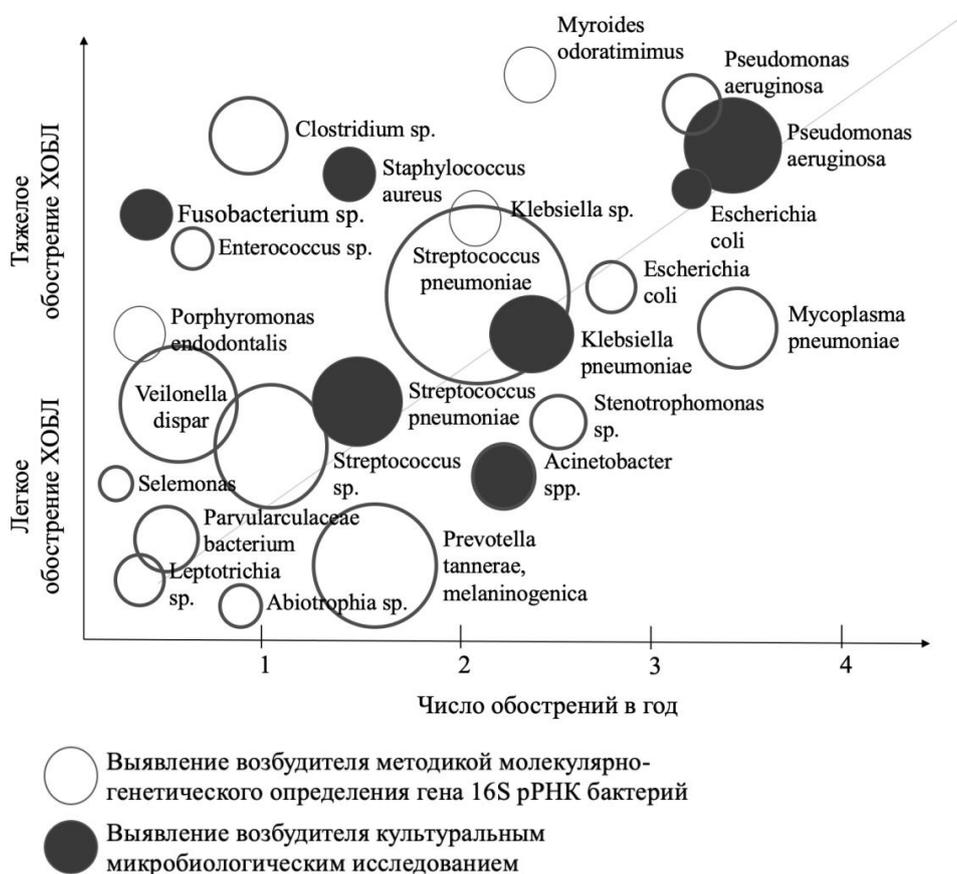


Рисунок 2 — Кластерный анализ частоты встречаемости различных микроорганизмов в зависимости от вариантов течения ХОБЛ

Данные кластерного анализа подтверждают сокращение родового разнообразия микробиоты трахео-бронхиального дерева пациентов с частыми и тяжелыми обострениями ХОБЛ. Причины данного явления не до конца понятны. Возможно, частое использование антибиотиков у пациентов с частыми обострениями приводит к гибели колонистов бронхиального дерева с сокращением родового разнообразия и более частым обнаружением респираторных патогенов. Маркерами частых и тяжелых обострений по данным нашего исследования являются: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, обычно не культивируемая, *Mycoplasma pneumoniae* (о роли которой в обострении ХОБЛ имеются противоречивые мнения) и *Mycoides odoratimimus*.

Изучение чувствительности к антибиотикам выделенных изолятов продемонстрировало устойчивость хотя бы к одному беталактаму в 29 (61,9 %) случаях. Анализ структуры чувствительности различных антибиотиков к *Pseudomonas aeruginosa* показал, что большинство изолятов демонстрируют устойчивость к аминопенициллинам, макролидам и цефалоспорином 4-го поколения, как к часто используемым антибиотикам у этих пациентов. Ципрофлоксацин и пиперациллин/тазобактам эффективны в 79,4 % изолятов, за которыми следуют аминогликозиды — в 76 %. Данные АБЛС, по-видимому, являются наиболее подходящими для большинства микроорганизмов, выделенных от госпитализированных пациентов с выявленными факторами индивидуального риска псевдомонадной этиологии инфекционного обострения ХОБЛ. Существенной проблемой оказалась антибиотикорезистентность *Acinetobacter*, который способен быстро формировать резистентность к различным классам антибактериальных препаратов. Выделенные культуры *A. baumannii* были резистентны к цефепиму (100 %), цефтазидиму (75 %). Высокий уровень резистентности был выявлен и к другим препаратам: к ципрофлоксацину (75 %), гентамицину (100 %), амикацину (50 %). Чувствительны данные микроорганизмы были только к имипенему (100 %).

Заключение

При использовании методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала, полученного при защищенной браш-биопсии, бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев и в 46 % случаев при использовании рутинных микробиологических исследований, при этом спектр возбудителей в 55,2 % случаев существенно отличался. *Pseudomonas aeruginosa* выявлялась методикой молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий в биопсийном материале в 1,8 раза чаще.

Инфекционный характер воспаления с выделением бактериального патогена коррелировал с возрастом ($p < 0,02$), обострениями два и более раз в год ($p < 0,001$), использованием системных кортикостероидов ($p < 0,005$) и снижением ОФВ1 ниже 50 % от должного ($p < 0,02$). Для пациентов с редкими обострениями характерно существенно более выраженное разнообразие микроорганизмов (определение гена 16S рРНК бактерий): 23 вида микроорганизмов у пациентов с редкими обострениями против 11 штаммов от пациента с частыми обострениями или 8 — с тяжелым обострением. Кластерный анализ продемонстрировал, что данные, полученные молекулярно-генетическими методами, совпадают с результатами культуральных микробиологических методов. Антибиотикотерапия оказывает влияние на микробиом (уменьшая его разнообразие) респираторного тракта, что, возможно, связано с частотой и тяжестью обострения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 // [Electronic resource]. – Mode of access: – <http://goldcopd.org/>. – Data of access: 28.05.2018.
2. Авдеев СН. Современные подходы к антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012; 3: 109–114.
3. Wang Jin-Xiang, Zhang Shu-Ming, Li Xiao-Hui, Yao Zhang, Zhen-Yang Xu, Bin Cao. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. International Journal of Infectious Diseases. 2016; 48: 40-45. doi.org/10.1016/j.ijid.2016.04.024
4. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Clinical Respiratory Journal. 2016. DOI:10.1111/crj.12519.
5. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, Porsbjerg C, Knudsen JD, Jensen JU. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11: 1381-1389. doi: 10.2147/COPD.S104051.
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11 (Spec Iss): 21-30. doi.org/10.2147/COPD.S85978
7. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:957–963.
8. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. CHEST. 2000; 117(6): 1638-1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638
9. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD 010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.
10. Miravittles M, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? CHEST. 2013; 144(5): 1571-1577. doi: 10.1378/chest.13-0518.
11. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Updated 9 August 2016. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed 29 November 2016.

REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 // [Electronic resource]. – Mode of access: – <http://goldcopd.org/>. – Data of access: 28.05.2018.
 2. Avdeev SN. Sovremennyye podhody k antibakterial'noi terapii obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul' monologiya. 2012; 3: 109–114.
 3. Wang Jin-Xiang, Zhang Shu-Ming, Li Xiao-Hui, Zhang Yao, Zhen-Yang Xu, Bin Cao. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. International Journal of Infectious Diseases. 2016; 48: 40-45. doi.org/10.1016/j.ijid.2016.04.024.
 4. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Clinical Respiratory Journal. 2016. DOI:10.1111/crj.12519.
 5. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, Porsbjerg C, Knudsen JD, Jensen JU. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11: 1381-1389. doi: 10.2147/COPD.S104051.
 6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11 (Spec Iss): 21-30. doi.org/10.2147/COPD.S85978
 7. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:957–963.
 8. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. CHEST. 2000; 117(6): 1638-1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638
 9. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.
 10. Miravittles M, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? CHEST. 2013; 144(5): 1571-1577. doi: 10.1378/chest.13-0518.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Updated 9 August 2016. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed 29 November 2016.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра фтизиопульмонологии
e-mail: druzanoff@mail.ru
Рузанов Дмитрий Юрьевич

Сведения об авторах

Рузанов Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Воробей Виктория Александровна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Миронова Светлана Валерьевна, врач эндоскопического отделения УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Семенова Лариса Николаевна, заведующий пульмонологическим отделением УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

Буйневич Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедры фтизиопульмонологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Зятков Алексей Александрович, научный сотрудник НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Рубаник Наталья Николаевна, лаборант НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Бонда Наталья Александровна, старший научный сотрудник НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
TB and pulmonology Department
e-mail: druzanoff@mail.ru
Ruzanov Dmitry Y.

Information about the authors

Voropaev Evgeny V., PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Research of the EE «Gomel State Medical University».

Vorobei Victoria A., Assistant of the TB and pulmonology Department of EE «Gomel State Medical University».

Mironova Svetlana V., doctor of the endoscopic department of the «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital».

Osipkina Olga V., Head of the Scientific Research Laboratory of the EE «Gomel State Medical University».

Semenova Larisa N., Head of the Pulmonology Department of the «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital».

Buynovich Irina V., PhD, Associate Professor, Head of the TB and pulmonology Department of EE «Gomel State Medical University».

Zyatkov Alexey A., Researcher of the Scientific Research Laboratory of the EE «Gomel State Medical University».

Rubanik Natalia N., Laboratory Assistant, Scientific Research Laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Bonda Natalya A., Senior Researcher, Scientific Research Laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Поступила 14.05.2019

УДК 576.3:611.013.395[-097]

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ И МАКРОФАГАХ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ

А. Н. Кондрачук¹, Э. А. Надыров¹, А. Е. Козлов², М. В. Матвеев², А. С. Шафорост¹,
А. А. Зятков¹, А. Н. Переволоцкий³, Т. В. Переволоцкая³, В. Н. Беляковский¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси

г. Гомель, Республика Беларусь

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»

г. Обнинск, Российская Федерация

Цель: определить спонтанный и индуцированный уровень экспрессии генов цитокинов в мезенхимальных стромальных клетках (МСК) и макрофагах при их совместном культивировании как модель изучения иммуномодуляторных свойств мезенхимальных стромальных клеток.

Материалы и методы. Анализировали культуры клеток лабораторных мышей линии C57Bl/6: в качестве контрольных групп изучали обособленные краткосрочные интактные культуры мезенхимальных стромальных клеток и макрофагов. Культуры мезенхимальных стромальных клеток и перитонеальных макрофагов при их совместном культивировании в условиях стимуляции липополисахаридом *Escherichia coli* в концентрациях 1 и 5 мкг/мл выступали как экспериментальные группы.

Результаты. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по величине нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами и группами мезенхимальных стромальных клеток, стимулированных липополисахаридом в концентрациях 1 и 5 мкг/мл, что свидетельствует об отличиях в спонтанной и митоген-индуцированной продукции биологически-активных медиаторов.

Заключение. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), которые характеризовались снижением уровня нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами (интактные культуры МСК и перитонеальные макрофаги) и группами стимулированных липополисахаридом МСК в концентрациях 1 и 5 мкг/мл. Проведенные исследования позволяют предложить мезенхимальные стромальные клетки и макрофаги в качестве клеток, осуществляющих регуляцию иммунного ответа при заболеваниях, связанных с риском хронизации воспалительного процесса. Результаты исследования в перспективе будут использованы для создания модели, позволяющей экстраполировать условия *in vitro* к процессам, протекающим в очаге воспаления в живом организме.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, макрофаги, цитокины.

Objective: to determine the spontaneous and induced level of cytokine gene expression in mesenchymal stromal cells (MSCs) and macrophages during their joint cultivation as a model for studying the immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells.

Materials and methods. C57Bl/6 cell cultures of laboratory mice were analyzed: isolated short-term intact cultures of mesenchymal stromal cells and macrophages were studied as control groups. The cultures of mesenchymal stromal cells and peritoneal macrophages at their joint cultivation under conditions of *Escherichia coli* lipopolysaccharide stimulation in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$ acted as experimental groups.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.05$) in the value of normalized expression of TNF- α and IL-1 β genes between control groups and groups of mesenchymal stromal cells stimulated by lipopolysaccharide in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$ were found, which indicates differences in spontaneous and mitogen-induced production of biologically active mediators.

Conclusion. Statistically significant differences ($p < 0.001$) were found, which were characterized by a decrease in the normalized expression of TNF- α and IL-1 β genes between the control groups (intact MSc cultures and peritoneal macrophages) and the groups of MSc stimulated by lipopolysaccharide in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$. The studies performed allow us to propose mesenchymal stromal cells and macrophages as cells that regulate the immune response in diseases associated with the risk of chronization of the inflammatory process. In the long term, the results of the study will be used to create a model that allows extrapolating *in vitro* conditions to the processes occurring in the inflammation zone in a living organism.

Keywords: mesenchymal stromal cells, macrophages, cytokines.

A. N. Kondrachuk, E. A. Nadyrov, A. Y. Kozlov, M. V. Matveyenkov, A. S. Shaforost, A. A. Zyatskov, A. N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya, V.N. Belyakovskiy

Changes in Cytokine Gene Expression Levels in Mesenchymal Stromal Cells and Macrophages During Their Joint Cultivation

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 102–107

Введение

Известно, что любые клетки, введенные в организм с терапевтической целью, в первую очередь сталкиваются с факторами врожденного иммунитета. Важным аспектом влияния мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на врожденный иммунитет является взаимодействие их с моноцитами и происходящими от них клетками воспаления. Моноциты и макрофаги под влиянием микроокружения, проходят поляризацию для обеспечения либо мощных локальных фагоцитарных реакций, либо для продукции ряда противовоспалительных факторов, участвуя в фазе разрешения и восстановления тканевых повреждений [1]. В настоящее время известны две взаимодополняющие концепции влияния МСК на другие клетки *in vivo*: взаимодействие реализуется как

за счет непосредственных клеточных контактов, так и посредством продукции ими паракринных факторов. Спектр секретируемых МСК факторов не постоянен и зависит от взаимной регуляции МСК, клеток иммунной системы, медиаторов иммунного ответа, то есть от локального микроокружения, в том числе воспалительного [2].

В то же время, согласно современной гипотезе, сами МСК по иммуномодулирующей активности можно условно разделить на два типа в зависимости от активации Toll Like рецепторов на клетках: МСК-1 — провоспалительные и МСК-2 — иммуносупрессивные, что, очевидно, характеризуется спектром продуцируемых ими цитокинов и в целом позволяет определить общий эффект МСК на иммунную систему как «иммуномодулирующий» [3].

Эффективное использование МСК как пула малодифференцированных стромальных предшественников в клинической практике невозможно без всестороннего изучения их физиологии с учетом их места и роли *in situ*, в конкретной тканевой локализации. В связи с этим изучение влияния факторов микроокружения на функциональную активность как этих клеток, а также паракринное влияние самих МСК на другие клетки является важной практической и фундаментальной задачей.

Цель работы

Определить спонтанный и индуцированный уровень экспрессии генов цитокинов в МСК и макрофагах при их совместном культивировании как модель изучения иммуномодуляторных свойств МСК.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [4]. Для исследования были сформированы 4 группы культур клеток от 8–10 особей лабораторных мышей линии C57Bl/6 в каждой группе. Первую и вторую группу составили краткосрочные интактные культуры МСК и перитонеальных макрофагов, как контрольные группы, третью и четвертую группы — культуры МСК и перитонеальных макрофагов при их совместном культивировании в условиях индукции липополисахаридом, как группы сравнения. В качестве стимулирующего фактора использован готовый коммерческий препарат липополисахарида — Lypopolysaccharide from *Escherichia coli* 055:B5 (Sigma, США) в концентрациях 1 и 5 мкг/мл (группы «МСК-1» и «МСК-5» соответственно).

МСК жировой ткани получали по адаптированной общепринятой методике выделения путем ферментативной обработки ткани коллагеназой I типа [5]. Концентрацию клеток доводили до 1×10^6 /мл полной культуральной средой и разливали по 3 мл в лунки 6-луночного планшета для адгезионных культур (Sarstedt, Германия). В качестве полной культуральной среды использовали DMEM/F-12 (Gibco-Invitrogen, США) с 10% FBS (HyClone, США). Клетки культивировали в CO_2 инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2 , в виде первичной культуры в течение 7–9 дней с 50 % заменой среды каждые 2 дня. На протяжении всего срока культивирования в разные сроки состояние культуры мониторировали с помощью инвертированного микроскопа. К 7–9-м суткам доминирующей популяцией были фибробластоподобные элементы. Для оценки экспрессии генов цитокинов клет-

ки снимались с пластика с помощью 0,25 % раствора трипсин/EDTA.

Взятие перитонеального экссудата для получения макрофагов проводили по адаптированным общепринятым методикам [6]. После выделения макрофаги подсчитывали в камере Горяева (в среднем выделяется около 1×10^6 клеток в мл). До момента посева культуры клетки сохраняли на льду.

Для сокультивирования использовали мембранные вставки ThinCert™ (Greiner Bio-one, Германия) для 6-луночных планшетов с размером пор 0,4 мкм. В лунки планшета высевали МСК в концентрации 25×10^4 клеток/мл. В ячейки мембранных вставок высевали перитонеальные макрофаги в концентрации 1×10^6 /мл. Клетки стимулировали, как описано выше. После прикрепления клеток к мембране вставок их переносили в лунки планшета и сокультивировали МСК и макрофаги в течение 16 часов. В качестве контроля использовали активированные и интактные культуры МСК и макрофагов, культивируемые в аналогичных режимах и условиях.

Для проведения сравнительной характеристики уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов в культурах МСК и макрофагов выбраны уровни экспрессии генов кодирующих продукцию цитокинов TNF- α и IL-1 β .

Для статистической обработки результатов была использована программа «Statistica», 12.0. В качестве нулевой гипотезы (H_0) принято предположение об отсутствии различий между исследованными группами образцов по нормализованной экспрессии генов IL-1 β и TNF- α . Расчет мощности исследования проводился с использованием двухстороннего Т-критерия. Нормальность распределения числовых признаков проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе числовых данных было установлено, что числовые ряды не подчинялись закону нормального распределения. В этой связи представленные данные были выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q^1 - Q^3). Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения), сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [7].

Оценку уровня потенциальной продукции цитокинов проводили по экспрессии соответствующих генов при помощи метода Real-Time PCR с применением красителя SYBR Green. Структура праймеров, использованных для оценки уровня экспрессии, приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура праймеров для проведения ПЦР

Название локуса	Название праймера, пробы	Нуклеотидная последовательность
GAPDH	mGAPDH-прямой	GGAGGAACCTGCCAAGTATG
	mGAPDH-обратный	TGGGAGTTGCTGTTGAAGTC
IL-1b	mIL-1b-прямой	GGAGAACCAAGCAACGACAAAATA
	mIL-1b-обратный	TGGGGAACCTCTGCAGACTCAAAC
TNF- α	mTNF- α -прямой	TGGCCAGACCTCACACTCAG

Алгоритм обработки данных

На первом этапе анализа определяли значения показателя эффективности протекания ПЦР на экспоненциальной фазе для каждого выявляемого локуса. Для этого предварительно выбирали образец кДНК со значением C_t , равным 20–22 циклам, и готовили следующие варианты разведения: 1:0; 1:1(2 \times); 1:3(4 \times); 1:7(8 \times).

Эффективность протекания реакции рассчитывали по формуле 1.

$$E = (R2/R1)^{1/(Ct2-Ct1)}, \quad (1)$$

где: R — степень разведения образца, C_t — цикл уровня пороговой флуоресценции (наиболее часто значение уровня пороговой флуоресценции находится в пределах 0,05–0,1 единиц флуоресценции). При этом разница C_t между разведениями должна быть примерно одинаковой, в ином случае расчет эффективности амплификации для данного локуса будет недостоверным. В качестве гена нормализатора выступал ген GAPDH. Обработку данных выполняли на основании следующего алгоритма:

- Для каждого образца определяли значение порогового цикла (C_t) гена-нормализатора и гена интереса.

- Показатель экспрессии изучаемого гена относительно экспрессии гена-нормализатора (нормализованная экспрессия) рассчитывали по формуле 2:

$$N = E^h^{(C_{t\text{ген}} - C_{t\text{нормализатор}})}, \quad (2)$$

где: E_h — среднее арифметическое значение показателя эффективности амплификации (в настоящей работе принят как 1,86); $C_{t\text{ген}}$ — значение порогового цикла для гена интереса; $C_{t\text{нормализатор}}$ — значение порогового цикла для гена-нормализатора.

*Результаты и их обсуждение**Морфологическая характеристика культур МСК*

Полученные клеточные культуры отличались различной концентрацией посева, скоростью роста, количеством клеток в первичной культуре. К 7-9-м суткам культивирования преобладающей фракцией клеток были крупные колонии, состоящие из клеток с многочисленными отростками, различной степени зрелости, с четко выраженным ядром (рисунок 1).

На первом этапе исследования был проведен анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Рассчитанное значение этого критерия ($H = 24,255$ при уровне значимости $p < 0,001$) свидетельствует о статистически значимом различии между исследованными группами по величине нормализованной экспрессии гена TNF- α . Аналогичный показатель для IL-1 β составил: $H = 24,255$ при уровне значимости $p < 0,001$, что также отражало значимость различий по данному показателю. В дальнейшем сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты сравнительного анализа TNF- α и IL-1 β в группах исследования представлены в таблице 2.

Рисунок 1 — Морфология нативной культуры МСК. Увеличение $\times 100$

Таблица 2 — Значения нормализованной экспрессии локусов генов, отвечающих за синтез интерлейкинов в экспериментальных группах исследований (Ме [Q₁; Q₃])

Цитокины	Группа				p
	МСК контроль (1)	Макрофаги (2)	МСК-1 (3)	МСК-5 (4)	
TNF- α	34,32 [21,95; 46,82]	82,982 [32,37; 175,67]	1,419 [0,737; 2,142]	1,700 [0,864; 2,976]	p _{1,2} = 0,127 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} < 0,001 p _{2,4} < 0,001 p _{3,4} = 0,270
IL-1 β	1059,15 [265,84; 285,58]	532,07 [275,83; 1131,96]	2,844 [1,824; 4,0536]	5,950 [3,247; 8,237]	p _{1,2} =0,563 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,001 p _{2,3} =0,001 p _{2,4} <0,001 p _{3,4} =0,040

Как видно из данных таблицы 2, максимальный уровень экспрессии TNF- α наблюдался во 2-й группе (макрофаги без стимуляции) и составил 82,982 [32,37; 175,67]. Указанный уровень экспрессии был статистически значимо выше в сравнении с тремя другими группами клеток: 1-й группой (МСК без стимуляции), где уровень экспрессии составил 34,32 [21,95; 46,82], 3-й группой (МСК-1) — 1,419 [0,737; 2,142] и 4-й группой (МСК-5) — 1,700 [0,864; 2,976]. Статистическая значимость для всех групп составила $p < 0,001$.

При анализе уровней экспрессии IL-1 β максимальные значения определялись в контрольных группах (интактные культуры МСК и макрофагов) и составило 1059,15 [265,84; 1285,58] и 532,07 [275,83; 1131,96] для 1-й и 2-й групп соответственно. При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$), что, по-видимому, связано с большим разбросом числовых значений. В 1-й группе указанный показатель статистически превышал аналогичный уровень в 3-й группе — 2,844 [1,824; 4,0536] ($p < 0,001$) и соответствующий показатель в 4-й группе — 5,950 [3,247; 8,237], а также при попарном сравнении показателей экспрессии гена IL-1 β между группами ($p < 0,001$). В то же время были обнаружены различия в значениях в зависимости от концентрации бактериального стимулятора липополисахарида. При стимуляции в концентрации 5 мкг/мл уровень экспрессии IL-1 β был в два раза выше, чем при стимуляции в концентрации 1 мкг/мл.

Известно, что продукция цитокинов является ответом только на определенный стимул, хотя МСК (как и иммунокомпетентные клетки) потенциально являются «запрограммированными» на экспрессию генов определенного спектра цитокинов. Но снятие или изменение этой «программы» не реализуются в культурах

in vitro, а возможно только в организме, в условиях взаимодействия с клетками микроокружения. Этот факт свидетельствует в пользу общепринятого предположения о том, что число МСК, например, в очагах воспаления также, как и синтез цитокинов в первичных культурах будут находиться под влиянием активированных антигенами иммунокомпетентных клеток (макрофаги, лимфоциты).

Заключение

Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), которые характеризовались снижением уровня нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами (интактные культуры МСК и перитонеальные макрофаги) и группами стимулированных липополисахаридом МСК в концентрациях 1 и 5 мкг/мл. Выявленные изменения свидетельствуют об отличиях в модели спонтанной и дозозависимой митогениндуцированной продукции цитокинов.

Таким образом, проведенное исследование расширяет существующие представления о иммуномодуляторных свойствах МСК и их влиянии на иммунокомпетентные клетки, в частности, макрофаги. Интерес к вероятным процессам активации и поляризации макрофагов объясняется тем, что они играют ведущую роль в регуляции репаративных процессов и воспаления. В этой связи взаимовлияние МСК и макрофагов в качестве регуляторных клеток могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов при разработке новых клеточных технологий, осуществляющих регуляцию иммунного ответа при заболеваниях, связанных с риском хронизации воспалительного процесса. Кроме того, полученные в ходе выполнения работы результаты в перспективе будут использованы для создания модели, позволяющей экстраполировать условия *in vitro* к процессам, протекающим в очаге воспаления в живом организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol.* 2017;188:1–11. doi:10.1111/cei.12929.
2. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol.* 2010;184:2321–8. doi:10.4049/jimmunol.0902023.
3. DelaRosa O, Lombardo E. Modulation of Adult Mesenchymal Stem Cells Activity by Toll-Like Receptors: Implications on Therapeutic Potential. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:e865601-9. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2010/865601.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation 1986. 11 p.
5. Gimble JM, Bunnell BA, editors. Adipose-Derived Stem Cells: Methods and Protocols. Humana Press; 2011. 473 p. doi:10.1007/978-1-61737-960-4.
6. Zhang X, Goncalves R, Mosser DM. The isolation and characterization of murine macrophages. *Curr Protoc Immunol.* 2008;Chapter 14:Unit 14.1. doi:10.1002/0471142735.im1401s83.
7. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.

REFERENCES

1. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol.* 2017;188:1–11. doi:10.1111/cei.12929.
2. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol.* 2010;184:2321–8. doi:10.4049/jimmunol.0902023.
3. DelaRosa O, Lombardo E. Modulation of Adult Mesenchymal Stem Cells Activity by Toll-Like Receptors: Implications on Therapeutic Potential. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:e865601-9. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2010/865601.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation 1986. 11 p.
5. Gimble JM, Bunnell BA, editors. Adipose-Derived Stem Cells: Methods and Protocols. Humana Press; 2011. 473 p. doi:10.1007/978-1-61737-960-4.
6. Zhang X, Goncalves R, Mosser DM. The isolation and characterization of murine macrophages. *Curr Protoc Immunol.* 2008;Chapter 14:Unit 14.1. doi:10.1002/0471142735.im1401s83.
7. Rebrova O.YU. Statisticheskiiy analiz meditsinskikh dannyykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2002. s. 60-74. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Научно-исследовательская лаборатория,
тел. моб.: +375 44 7243340,
e-mail: allkond@mail.ru
Кондрачук Алексей Николаевич.

Сведения об авторах

Кондрачук Алексей Николаевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Матвеевков Матвей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории комбинированных воздействий, ГНУ «Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси.

Козлов Александр Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии и биохимии, ГНУ «Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси.

Шафорост Александр Сергеевич, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Зятков Алексей Александрович, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Переволоцкий Александр Николаевич, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования и программно-информационного обеспечения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» (ФГБНУ ВНИИРАЭ).

Переволоцкая Татьяна Витальевна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования и программно-информационного обеспечения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии» (ФГБНУ ВНИИРАЭ).

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Research laboratory,
Mob.tel.: +375 44 7243340,
e-mail: allkond@mail.ru
Konradchuk Aleksey Nikolayevich

Information about the authors

Konradchuk Aleksey Nikolayevich, Senior Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Nadyrov Eldar Arkadyevich, PhD, Ass. Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, EE «Gomel State Medical University».

Kozlov Aleksandr Yevgenyevich, Junior Researcher, State scientific institution «Institute of radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus».

Matveyenkov Matvey Vladimirovich, Junior Researcher, State scientific institution «Institute of radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus».

Shafarost Alexander Sergeevich, Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Zyatskov Aleksey Aleksandrovich, Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Perivolotsky Aleksandr Nikolaevich, Doctor of biological sciences, leading researcher laboratory of the mathematic modeling and software and information support

Russian Institute of Radiology and Agroecology.

Perivolotskaya Tatyana Vitalievna, PhD in biology, associate professor, senior researcher laboratory of the mathematic modeling and software and information support Russian Institute of Radiology and Agroecology.

Belyakovskiy Vasily Nikolayevich, Sc.D., Doctor of medical sciences, Professor, Department of Oncology, EE «Gomel State Medical University».

Поступила 14.05.2019

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева 3 см, сверху и снизу 2,0 см, справа 1 см. Текстовый редактор Microsoft Word 97 и выше. Шрифт Times New Roman, 14.

4. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

10. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

11. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм 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.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особен-

ности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouverstyle (стиль Ванкувера), пример оформления библиографии на сайте. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации на **заимствование** (антиплагиат).

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.