



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 4 (62) 2019
(октябрь – декабрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызиков Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

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 35-97-84

председателя 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)	МИХАЙЛОВ И. В. (Гомель)
АНИЧКИН В. В. (Гомель)	НАДЫРОВ Э. А. (Гомель)
БАРАНОВ И. В. (Гомель)	НАУМОВ А. Д. (Витебск)
БАРАНОВ О. Ю. (Гомель)	НОВИКОВА И. А. (Гомель)
БЕЛЯКОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	ПИТКЕВИЧ Э. С. (Витебск)
БОРТНОВСКИЙ В. Н. (Гомель)	ПЛАТОШКИН Э. Н. (Гомель)
ВОРОБЕЙ А. В. (Минск)	ПОТЕНКО В. В. (Гомель)
ГАИН Ю. М. (Минск)	ПРИЗЕНЦОВ А. А. (Гомель)
ГАЛИНОВСКАЯ Н. В. (Гомель)	РУЗАНОВ Д. Ю. (Гомель)
ДУНДАРОВ Э. 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)	СТАРОДУБЦЕВА 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)
ЛАТЫШЕВА В. Я. (Гомель)	УСОВА Н. Н. (Гомель)
ЛЫЗИКОВ А. А. (Гомель)	ФИЛОНЮК В. А. (Минск)
МАЛАЕВА Е. Г. (Гомель)	ЧЕРНЯКОВА Ю. М. (Гомель)
МЕЛЬНИК В. А. (Гомель)	ЧЕШИК И. А. (Гомель)
МЕЛЬНОВ С. Б. (Минск)	ШИЛОВА О. В. (Минск)
МИХАЙЛОВА Е. И. (Гомель)	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

- I. V. Kruglov*
Flaviviridae — addition to the family 4

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Т. В. Глинкина*
Молекулярно-генетическая диагностика и особенности видовой структуры патогенной флоры при хламидийном и микоплазменном инфицировании респираторного тракта у детей..... 11
- Н. В. Матиевская*
Особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии16
- В. М. Мицура, А. Г. Скуратов, В. А. Саварина, Д. В. Терешков, А. А. Поддубный*
Анализ результатов патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени за 2015–2018 годы.....22
- Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан*
Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции.....27
- А. В. Кузьменко, К. А. Радецкая*
Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей брахиморфного соматотипа32
- Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров*
Реакция опухолевого микроокружения на лучевую терапию: анализ безрецидивной выживаемости пациенток с эндометриоидной аденокарциномой.....38
- Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова*
Прогнозирование спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, корригированной пессарием43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- Е. Н. Максимович, Т. П. Пронько, И. Э. Гуляй, В. А. Снежицкий*
Уровень NO после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения48
- Б. Б. Осипов, А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов*
Оценка эффективности клеточной терапии экспериментального цирроза печени с помощью ультразвукового метода исследования52
- Э. А. Надыров, В. И. Николаев, С. И. Кириленко, В. В. Рожин, Н. Г. Мальцева, С. Л. Ачинович, А. А. Добыш*
Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутосмеси57

- К. А. Кидун, А. Н. Литвиненко, Т. С. Угольник, Н. М. Голубых, Е. К. Солодова*
Анализ показателей вариабельности сердечного ритма у юных спортсменов олимпийского резерва..... 62

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- Я. И. Будник, И. Н. Коляда, Т. М. Шаршакова*
Анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Гомеля за период с 2002 по 2017 гг..... 67
- И. Н. Рубчя, Е. С. Сукач, А. П. Меркис*
Оценка загрязненности радионуклидами тканей рыбы из водоемов белорусского сектора зоны отчуждения ЧАЭС и потенциальных дозовых нагрузок от ее потребления..... 70

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Н. Л. Громыко, Т. Н. Захаренкова, Ю. А. Лызикова, Г. Н. Герасименко*
Опыт ведения беременности с миомой матки больших размеров 75
- Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова*
Внутрипеченочный холестаз беременных с неблагоприятным перинатальным исходом 78
- И. Л. Мамченко, Е. Г. Малаева*
Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа 84

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- А. Г. Скуратов, А. Н. Лызилов, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, Д. В. Терешков, Н. М. Голубых, М. Н. Яцук, А. Н. Кондрачук, А. Е. Козлов*
Роль регуляторов ремоделирования печеночной ткани MMP-9 и TIMP-1 в прогрессировании цирроза печени..... 88
- А. А. Ковалев, В. А. Игнатенко, А. А. Ядченко*
Некоторые проблемы обучения методам статистического анализа данных и возможности современных информационных технологий для их решения..... 94
- Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская*
Модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей100
- С. И. Пиманов, В. М. Бондаренко, Е. В. Макаренко*
Выбор оптимальной ультразвуковой методики измерения количества висцеральной жировой ткани105

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

- Красавцев Евгений Львович*
К 60-летию со дня рождения114

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- I. V. Kruglov*
Flaviviridae — addition to the family 4

CLINICAL MEDICINE

- T. V. Glinkina*
Molecular genetic diagnostics and features of the species structure of the pathogenic flora in chlamydia and mycoplasma infection of the respiratory tract in children 11

- N. V. Matsiyevskaya*
The features of the course and outcomes of HIV infection diagnosed at the stage of pronounced immunosuppression 16

- V. M. Mitsura, A. G. Skuratov, V. A. Savarina, D. V. Tereshkov, A. A. Poddubny*
Analysis of autopsy results in patients with liver cirrhosis over 2015–2018 22

- T. N. Zakharenkova, Yu. D. Kaplan*
Ischemic-cervical insufficiency as a risk factor for intrauterine infection 27

- A. V. Kuzmenko, K. A. Radzetskaya*
The surgical anatomy of the intrapelvic branches of the superior gluteal artery in people of the brachymorphic somatotype 32

- D. A. Zinovkin, E. A. Nadyrov*
The response of tumor microenvironment to radiation therapy: analysis of the disease-free survival of patients with endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri 38

- Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova*
Prediction of spontaneous preterm birth in women with ischemic-cervical insufficiency corrected with the pessary 43

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- E. N. Maksimovich, T. P. Pronko, I. E. Guliay, V. A. Snezhitsky*
The NO level after coronary artery bypass graft under the conditions of artificial circulation 48

- B. B. Osipov, A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov*
The assessment of the efficiency of cell therapy of experimental liver cirrhosis by means of ultrasound examination 52

- E. A. Nadyrov, V. I. Nikolaev, S. I. Kirilenko, V. V. Rozhin, N. G. Maltseva, S. L. Achinovich, A. A. Dobysh*
The morphological characteristics of bone tissue regeneration in the application of bone grafting auto-mixture 57

- K. A. Kidun, A. N. Litvinenko, T. S. Ugolnik, N. M. Golubykh, E. K. Solodova*
Changes of the biochemical parameters of the blood serum of Wistar rats exposed to chronic stress 62

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- Ya. I. Budnik, I. N. Koliada, T. M. Sharshakova*
Analysis of the incidence of circulatory system diseases in the able-bodied population of Gomel over 2002–2017 67

- I. N. Rubchenya, E. S. Sukach, A. P. Merkis*
Analysis of heart rate variability in young athletes of a school of olympic reserve 70

CLINICAL CASE

- N. L. Gromyko, T. N. Zakharenkova, Yu. A. Lyzikova, G. N. Gerasimenko*
The experience of the management of pregnancy with large uterine fibroids 75

- Ya. I. Bik-Mukhametova, T. N. Zakharenkova*
Intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse perinatal outcomes 78

- I. L. Mamchenko, E. G. Malaeva*
Autoimmune polyglandular syndrome type II 84

NEW TECHNOLOGIES

- A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina, D. V. Tereshkov, N. M. Golubykh, M. N. Yatsuk, A. N. Kondrachuk, A. E. Kozlov*
The role of the hepatic tissue remodeling regulators MMP-9 and TIMP-1 in the progression of liver cirrhosis 88

- A. A. Kovalev, V. A. Ignatenko, A. A. Yadchenko*
Some problems in teaching the methods of statistical data analysis and opportunities of modern information technologies for their solution 94

- L. N. Laptiyeva, E. I. Rublevskaya*
Model of simulation training for students of medical colleges 100

- S. I. Pimanov, V. M. Bondarenko, E. V. Makarenko*
Choosing the optimal ultrasound method for the measurement of the amount of visceral adipose tissue 105

OUR ANNIVERSARIES

- Krasavtsev Evgeny Lvovich*
To the 60th anniversary 114

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 577.833.2

FLAVIVIRIDAE — ADDITION TO THE FAMILY

I. V. Kruglov

Federal State Budgetary Scientific Institution

«I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums RAMS»
Moscow, Russian Federation

This review article analyzes and summarizes the history of the replenishment of the family Flaviviridae with new members over the last several decades on the example of the youngest genera of this family — *Hepacivirus* and *Pegivirus*.

It all started in 1966 when surgeon George Barker, who had hepatitis, had blood serum taken in containing an unknown virus. This virus was named *GBV*, by patient initials. Samples of the serum were frozen. A nucleic acid recognized as corresponding to the genomes of 2 separate virus species was isolated from the tested material in 1995. These viruses were named *GBV-A* and *GBV-B*. By this time, the hepatitis C virus had already been discovered, which was assigned to the Flaviviridae family, where a separate, third genus of *Hepacivirus* was allocated for it.

In 2010, a more distantly related virus (named *GBV-D*) was found in bats (Indian flying fox — lat. *Pteropus giganteus*). *GBV-B*, which causes acute hepatitis in experimentally infected tamarines, became the second species in the genus *Hepacivirus* to company with hepatitis C virus. The remaining GB viruses based on phylogenetic relationships, genome organization, and pathogenetic properties were proposed in 2011 to be classified as members of the fourth genus in the Flaviviridae family. This genus was named *Pegivirus* (pe — persistence, g — GB).

11 species of viruses have now been identified in the genus *Pegivirus*. They are indicated by letters in the order of the Latin alphabet — from *Pegivirus A* to *Pegivirus K*. And 14 species of viruses have now been identified in the genus *Hepacivirus*. So the story of the investigation, which began in 1966 with the discovery of the previously unknown *GBV* virus, has so far concluded with the discovery of two new genera of the family Flaviviridae. Numerous members of these two genera infect and also persist among a wide range of species belonging to different orders of the mammalian class, including *Homo Sapiens*.

Key words: Flaviviridae, *Hepacivirus*, *Pegivirus*, viral ecology.

В данной статье обзорного характера анализируется и обобщается история пополнения семейства Flaviviridae новыми членами за последние несколько десятилетий на примере наиболее молодых родов этого семейства — *Hepacivirus* и *Pegivirus*.

Все началось в 1966 году, когда у хирурга Джорджа Баркера, заболевшего гепатитом, была взята сыворотка крови, содержащая неизвестный вирус, который был назван *GBV*, по инициалам пациента. Образцы этой сыворотки крови были заморожены. В 1995 году из исследованного материала была выделена нуклеиновая кислота, признанная соответствующей геномам 2-х отдельных видов вирусов, получивших наименование *GBV-A* и *GBV-B*. К этому времени уже был открыт вирус гепатита С, который был отнесен в семейство Flaviviridae, где для него был выделен отдельный, третий род *Hepacivirus*.

В 2010 году более отдаленно родственный вирус (названный *GBV-D*) был обнаружен у летучих мышей (индийская летучая лисица — лат. *Pteropus giganteus*). *GBV-B*, вызывающий острый гепатит у экспериментально инфицированных тамиринов, стал вторым видом в роде *Hepacivirus*, где составил компанию вирусу гепатита С. Остальные GB вирусы на основании филогенетических взаимоотношений, организации генома и патогенетических свойств в 2011 году было предложено классифицировать как членов четвертого рода в семействе Flaviviridae, названного *Pegivirus* (pe — персистенция, g — GB).

В настоящее время идентифицировано 11 видов вирусов в составе рода *Pegivirus*. Они обозначены буквами по порядку латинского алфавита — от *Pegivirus A* до *Pegivirus K*. Идентифицировано также 14 гепацивирусов, имеющих буквенные обозначения от А до N. Так история исследования, начавшаяся в 1966 году с выявления ранее неизвестного вируса *GBV*, завершилась к настоящему времени открытием двух новых родов семейства Flaviviridae, многочисленные представители которых инфицируют, а также персистируют среди широкого спектра видов, принадлежащих к различным отрядам класса млекопитающих, включая *Homo Sapiens*.

Ключевые слова: Flaviviridae, *Hepacivirus*, *Pegivirus*, экология вирусов.

I. V. Kruglov

Flaviviridae — Addition to the Family

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 04-10

The Flaviviridae family was separated as a separate family from the Togaviridae family in 1985, and included at that time two genera of vi-

ruses — *Flavivirus* and *Pestivirus*. After the discovery of hepatitis C virus in 1989, which has an external envelope, a linear single-stranded positive

RNA genome, based on these features as well as structural features of RNA, it was also included in the Flaviviridae family, where a separate, third genus *Hepacivirus* was established for it. In which this virus was initially in proud lone, unlike the hepatitis B virus, for example, which by that time had become a prototype virus for the whole new family of Hepadnaviridae.

But the hepatitis C virus wasn't alone for long. Yet in 1966, the surgeon George Barker, who had suffered hepatitis without HBsAgemia, came to the attention of virologists. The patient's blood, taken on the 3rd day of the icteric period, was injected to tamarins, who first developed acute hepatitis, and then — postinfection immunity, protecting them from reinfection. After that, the supposed new hepatitis virus was named *GBV*, according to the patient's initials, and the patient's serum samples were frozen for further investigation by the future virology methods [15].

This future came in 1995, when the PCR-based method, known as representative differential analysis, was used to investigate this material. As a result, a nucleic acid recognized as corresponding to the genomes of 2 separate viral species, was isolated from the tested material. These viruses were named *GBV-A* and *GBV-B* [39]. When tamarins were infected, acute hepatitis and the subsequent development of immunity caused only *GBV-B* virus. This allowed this virus to be initially seen as an etiological agent of hepatitis in this monkey species. However, the *GBV-B* virus was not detected in wildlife and its natural host is unknown [41]. Although there is a suggestion that these are the New World's wild monkeys [40]. Tamarins were resistant to *GBV-A*, and this virus was initially recognized as anthroponotic. However, a number of variants of *GBV-A* were subsequently identified in the New World's wild monkeys. The chimpanzees are also the natural host for *GBV-A*.

Also in 1995, another virus was isolated from the blood of patients with hepatitis no A — no E. The nucleotide sequence of the viral genome was quite close to the above-mentioned viruses. Therefore, this new virus has been designated as *GBV-C* [38]. *GBV-C* was especially close to *GBV-A*, which with it, as was initially thought, had 59 % identical nucleotides and 64 % identical amino acids, while with *GBV-B* it had only 30 % identical amino acids. As a result, *GBV-A* and *GBV-C* were recognized as different isolates of the *GBV-A/C* virus.

Among the many hepatitis C virus isolates, a virus was also identified, which was subsequently found to be frequent in intravenous drug abusers and people with repeated blood transfusions and in the absence of hepatitis C. Since 1995, this virus has been named the hepatitis G virus — *HGV*. However, it turned out that the nucleotide and amino acid sequences of this virus were very close

to *GBV-C* — 95 % of the nucleotide and 85 % of the amino acid sequences coincided. As a result, *HGV* and *GBV-C* were recognized as different isolates of a single virus, which at that stage received the unifying name of *HGV*.

In 2010, a more distantly related virus (named *GBV-D*) was found in bats (Indian flying fox — lat. *Pteropus giganteus*) [17]. In the result of the analysis of the nucleotide composition and genome structure, all these viruses were also classified to the same family of Flaviviridae, in which the hepatitis C virus was at that time. Initially, only *GBV-B* causing acute hepatitis in experimentally infected tamarins, was classified. It became the second species in the genus *Hepacivirus* to make up the hepatitis C virus company. The other GB viruses were not assigned to any genus in the Flaviviridae family.

Therefore, Jack Stapleton, Peter Simmonds et al. proposed in 2011 to classify *GBV-A*-like viruses, *GBV-C* and *GBV-D* on the basis of phylogenetic relationships, genome organization and pathogenetic properties as members of the fourth genus in the Flaviviridae family, named *Pegivirus* (pe — persistence, g — GB). And it was done [41].

Two species of viruses belonging to the genus *Pegivirus* were initially identified. These were *pegivirus A*, combining viruses formerly known as *GBV-A* and *GBV-C/HGV*, and *pegivirus B*, formerly known as *GBV-D*. It has been found that humans and chimpanzees are the natural hosts for the *GBV-C/HGV* subspecies of *Pegivirus A*, and chimpanzees and some New World's monkeys for the *GBV-A* subspecies of *Pegivirus A*. The first natural hosts identified for *Pegivirus B* were bats, as mentioned above.

It should be noted that, although the terminology based on the host species is not approved by the International Committee on Virus Taxonomy, *pegiviruses A* have received additional names in the classification of viruses: HPgV — for isolates obtained from humans; SPgV — for isolates obtained from New World's monkeys; SPgVcpz — for isolates obtained from chimpanzees.

Further research has identified several other species as candidates for the *Pegivirus* genus. It was a rodent pegivirus identified in white-throated woodrats (lat. *Neotoma albigula*) in 2013 [23]. Horse pegivirus was detected in these animals, respectively [22]. It was found that Theiler's disease (horse hepatitis with parenteral transmission) is caused by pegivirus too. This virus was initially named Theiler's disease virus [11]. Both horse viruses were identified in 2013. As well as the new human hepegivirus *HHPgV* or *HPgV-2*, detected in people with history of blood transfusions, in 2015 [21]. A closely related virus was identified in the graceful catshark (lat. *Proscyllium habereri*). However, the question of whether this virus be-

longs to pegiviruses or hepaciviruses has not yet been resolved [35].

At present, 11 virus species have been identified in the genus *Pegivirus* on the basis of deep sequencing technologies. These viruses differ more than 50 % in the nucleotide sequence and more than 55 % in the amino acid sequence [40]. They are indicated by letters in the order of the Latin alphabet — from *Pegivirus A* to *Pegivirus K*. For pegiviruses persisting with high frequency in the human population and initially described as GB virus C (*GBV-C*) and Hepatitis G virus (*HGV*) [26, 38], the name of the human pegivirus HPgV was subsequently proposed. Since at present there is no evidence that this virus is associated with hepatitis [41], and the surgeon GB was not infected with it. HPgV is transmitted sexually, through contact with infected blood and from mother to child. This virus has now been identified as *Pegivirus C* [40]. Another subspecies of *Pegivirus C* (*GBV-Ctro*) infects the chimpanzees [3, 9]. Initial data on the high degree of nucleotide and amino acid sequence homology of *GBV-A* and *GBV-C/HGV* viruses have not been confirmed. Thus, these viruses, initially combined into one species of *Pegivirus A*, were subsequently still divided into two species — *Pegivirus A* and *Pegivirus C*, respectively. *Pegivirus C* is not the lone human pegivirus. There is also the parenterally transmitted *HHPgV* or *HPgV-2* pegivirus [8, 21], now identified as *Pegivirus H* [40]. *Pegiviruses A, B, D, E, F, G, I, K* infect Old World's monkeys [7, 36]. At the same time, as already mentioned, *Pegivirus A* (*GBV-A*) also infects several species of New World's monkeys [10, 30], and *Pegivirus B* infects bats. *Pegivirus E* (equine pegivirus) [22] and *Pegivirus D* (Theiler's disease virus) [11] also infect horses. *Pegivirus K* also infects pigs [6]. *Pegiviruses F, G, I, J* also infect a wide range of rodent and bat species [23]. Pegiviruses, as well as hepaciviruses, differ from other flaviviruses — members of the genera *Flavivirus* and *Pestivirus*, limited ability to replicate in cell cultures. Although this barrier has been overcome for the hepatitis C virus [1, 2] as well as for the *Pegivirus C* [13].

Pegivirus C, formerly known as *GBV-C*, persists with high frequency in human society. But, except for the association with non-Hodgkin's lymphoma, *Pegivirus C* is not associated with the development of any identifiable disease [12, 24]. According to current information, the infection of other mammalian species with pegiviruses is persistent and nonpathogenic, except for infection of horses by *Pegivirus D* [11]. In general, this is quite typical for viruses of this genus, the name of which came from the word «persistence».

Pegiviruses have both similarities and some differences in the genome organization from vi-

ruses of the genus *Hepacivirus* and other genera of the Flaviviridae family (Fig. 1, 2, 3). All pegiviruses have a long 5'-untranslated region with predicted internal ribosome entry site (IRES) function. The most part of pegiviruses have a picornavirus-like IRES type I, that has no structural analogues in other flaviviruses, while some others have IRES type IV structurally similar to hepaciviruses and pestiviruses. Besides that, pegiviruses do not encode a protein similar to the nucleocapsid protein of other flaviviruses [28, 31, 41]. IRES is a structural part of the RNA, that allows to initiate cap-independent translation as part of the overall process of protein synthesis. IRES sequences were first discovered in 1988 in polyovirus (PV) [29] and encephalomyocarditis virus (EMCV) [19].

As with other flaviviruses, the pegivirus genome contains one open reading frame (ORF). The genome encodes a polyprotein that is co- and posttranslationally cuts into individual viral proteins (Fig. 1). The structural proteins common to all pegiviruses are the E1 and E2 envelope glycoproteins. The non-structural proteins NS2 — NS5B are also common to all pegiviruses. Cutting of structural proteins by cellular signal peptidases, NS2/NS3 by NS2-NS3 autoprotease and other NS proteins by NS3-NS4A protease complex is carried out in the same order as in hepaciviruses.

The size of the pegivirus genome ranges from 8900 to 11300 nucleotide bases.

Pegiviruses with a longer genome are thought to encode the additionally predicted structural proteins X and Y. Thus, although pegiviruses lack an analogue of the nucleocapsid protein characteristic for other flaviviruses, some of them probably have the predicted Y protein with an unknown function preceding E1. Several pegiviruses also probably have the predicted additional glycoprotein X, following E2 (Fig. 1).

And what is the situation with the hepaciviruses? Initially, we focused on the fact that the second species in the genus *Hepacivirus*, which accompanied the hepatitis C virus, was *GBV-B*, causing acute hepatitis in experimentally infected tamarins (see above). Then hepaciviruses were detected in bats [16], rodents [16, 23], horses [16] and dogs, and African primates [25]. Based on the results of such methods as immunoblot of the sera of infected animals, PCR and sequencing of viral genomes, J.F.Drexler et al. obtained the following initial picture of the phylogenetic relationships of potential members of the genus *Hepacivirus* with each other and with other viruses of the Flaviviridae family (Fig. 4) [16].

14 species of viruses have now been identified in the genus *Hepacivirus* [40]. *Hepacivirus A* is the dog's and horse hepacivirus. This virus is evolutionarily closest to the hepatitis C virus [43].

Hepacivirus B is a virus formerly known as *GBV-B*. *Hepacivirus C* is the hepatitis C virus. *Hepacivirus D* is the guereza hepacivirus (the eastern black-and-white colobus or the guereza (lat. *Colobus guereza*) — a species of monkey inhabiting central Africa and Ethiopia). *Hepacivirus E* is the virus formerly known as rodent hepacivirus 339. *Hepacivirus F* is the virus formerly known as rodent hepacivirus NLR07-oct70. *Hepacivirus G* corresponds to hepacivirus 1 of brown rats (lat. *Rattus norvegicus*) and *Hepacivirus H* corresponds to hepacivirus 2 of brown rats. *Hepacivirus I* corresponds to rodent hepacivirus SAR-3/RSA/2008 and *Hepacivirus J* corresponds to rodent hepacivirus RMU10-3382/GER/2010. *Hepaciviruses K, L, M* are hepaciviruses of bats formerly known as PDB-829, PDB-112 and PDB-491.1, respectively. Hepacivirus N is the cattle hepacivirus [5, 14]. And it is questionable whether hepacivirus is a new virus isolated from hoary bamboo rats (lat. *Rhizomys pruinosus*) [44]. As already mentioned above, the question of whether a virus identified in the graceful catshark (lat. *Proscyllium habereri*) belongs to *Hepaciviruses* or *Pegiviruses* has not yet been resolved [35].

Hepaciviruses have both similarities and some differences in the genome organization from viruses of other genera of the Flaviviridae family (Fig. 3). The most part of hepaciviruses contain IRES type IV in the 5'-untranslated region, however the IRES of such rodent hepaciviruses as F and J, has some homology with the corresponding sequence of pegiviruses [16, 18, 28, 40]. The hepacivirus genome sizes range from 8900 to 10500 nucleotide bases. The hepacivirus genome contains one ORF encoding a polyprotein of about 3000 amino acids (Fig. 2). The *HCV* virion contains at least three proteins: the nucleocapsid C core protein and two envelope glycoproteins, E1 and E2. An additional protein, p7 (which is supposed to have the properties of an ion channel protein important for the virus assembly), is not completely cleaved from the E2 precursor, forming E2-p7 and p7 [34]. However, it is unknown whether they are structural elements of the virion. The *GBV-B* corresponding protein, p13, is cut into p7 and p6 [42]. The genomes of other hepaciviruses have the similar organization with genomes of *HCV* and *GBV-B*, with the predicted splitting sites in the coding region, potentially producing the proteins C, E1, E2, p7/p13, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B, comparable in the size to those of *HCV* and *GBV-B*. The only exception is the additional amino acid sequence of the NS5A guereza hepacivirus protein (*Hepacivirus D*) [25].

The cutting of viral proteins from the polyprotein in hepaciviruses occurs generally in a sim-

ilar order to pegiviruses. Structural proteins are also cut by cellular signal peptidases. The peculiarity of hepaciviruses is that they have a signal peptide peptidase involved in this process. This enzyme cuts a part of the protein already sliced from the polyprotein, unlike signal peptidases in general. Concretely, it cuts off the C-end of the nucleocapsid protein in hepaciviruses. Since pegiviruses have not the analogous nucleocapsid protein, the analogous peptide peptidase is not involved in the processing of their proteins. Cutting of non-structural proteins in hepaciviruses is the same as in pegiviruses — the NS2/NS3 sequence is cut by NS2-NS3 autoprotease and the other NS proteins are cut by the NS3-NS4A protease complex.

Hepatitis C, the infection caused by *Hepacivirus C*, is well known, and here is no need to describe it. The natural host of *Hepacivirus B*, formerly named *GBV-B*, is unknown [41], although there is a suggestion that these are wild New World's monkeys [40]. Horse hepacivirus infection is accompanied by hepatitis with a slight increase of enzyme levels [27, 30]. Quantitative PCR and histopathology of hepacivirus-infected rodents confirmed tropism to liver tissue with hepatitis C-like inflammation [16]. The pathogenicity of other hepaciviruses has not yet been sufficiently studied. However, the presence of miR-122 microRNA binding sites in the majority of hepaciviruses suggests widespread hepatotropism among species of this genus [40]. MicroRNA 122 (miR-122) is a small RNA molecule that is specifically expressed in the liver. According to the information obtained, miR-122 promotes both hepacivirus RNA replication [20, 32] and its translation [32, 33] as a result of interaction between miR-122 and the 5'-non-coding region of the viral genome [4]. This is quite typical for viruses of this genus, the name of which came from the word «hepatotropism».

However, some of the characteristics that were initially used in the classification in the long run are no strictly different for all the viruses that form these two genera. It concerns to the IRES type, the presence of miR-122 binding sites in the 5'-non-coding region of the viral genome and the virus persistence. At present, the demarcation between these genera is based on the phylogenetic difference and, above all, the presence or absence of the nucleocapsid protein.

So the story of the investigation, which began in 1966 with the discovery of the previously unknown *GBV* virus, has so far concluded with the discovery of two new genera of the family Flaviviridae. Numerous members of these two genera infect and also persist among a wide range of species belonging to different orders of the mammalian class, including *Homo Sapiens*.

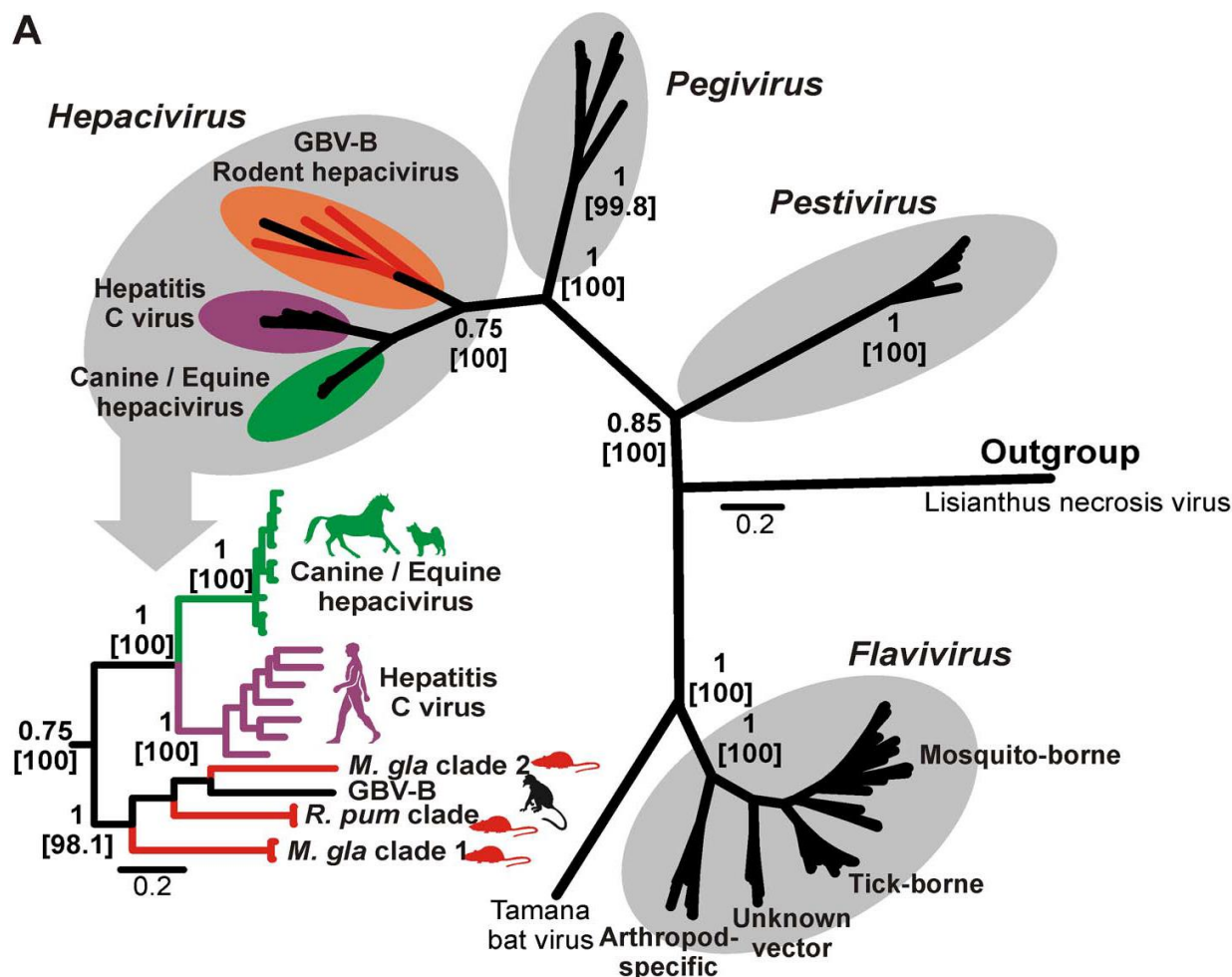


Fig. 4 — Phylogenetic relationships of potential members of the genus *Hepacivirus* with each other and with other viruses of the *Flaviviridae* family according to the results of the investigation J. F. Drexler et al. [16]

REFERENCES

1. Deryabin PG, Vyazov SO, Isayeva YeI, Samokhvalov YeI, Lvov DK. Persistence of hepatitis C virus in newborn mouse brain cultures. *Probl Virol.* 1997;42(6):254-58.
2. Deryabin PG, Isayeva YeI, Vyazov SO, Samokhvalov YeI, Lvov DK. Chronic infection of porcine embryo kidney cell (PS) culture with hepatitis C virus. *Probl Virol.* 1997;42(6):59-63.
3. Adams NJ, Prescott LE, Jarvis LM, Lewis JCM, McClure MO, Smith DB, et al. Detection in chimpanzees of a novel flavivirus related to GB virus-C/hepatitis G virus. *J Gen Virol.* 1998;79(8):1871-77. doi: 10.1099/0022-1317-79-8-1871.
4. Ahmed CS, Winlow PL, Parsons AL, Jopling CL. Eukaryotic translation initiation factor 4AII contributes to microRNA-122 regulation of hepatitis C virus replication. *Nucleic Acids Research.* 2018;46(12):6330-43. doi: 10.1093/nar/gky262.
5. Baechlein C, Fischer N, Grundhoff A, Alawi M, Indenbirken D, Postel A, et al. Identification of a Novel Hepacivirus in Domestic Cattle from Germany. *Journ Virol.* 2015;89(14):7007-15. doi: 10.1128/JVI.00534-15.
6. Baechlein C, Grundhoff A, Fisher N, Alavi M, Hoeltig D, Waldmann K-H, et al. Pegivirus Infection in Domestic Pigs, Germany. *Emerging Infectious Diseases.* 2016; 22(7):1312-14. doi: http://dx.doi.org/10.3201/eid2207.160024.
7. Bailey AL, Lauck M, Ghai RR, Nelson CW, Heimbruch K, Hughes AL, et al. Arteriviruses, Pegiviruses, and Lentiviruses Are Common among Wild African Monkeys. *J Virol.* 2016;90(15):6724-37. doi:10.1128/JVI.00573-16.
8. Berg MG, Lee D, Collier K, Frankel M, Aronsohn A, Cheng K, et al. Discovery of a Novel Human Pegivirus in Blood Associated with Hepatitis C Virus Co-Infection. *PLoS Pathogens.* 2015;11(12):e1005325. doi:10.1371/journal.ppat.1005325.
9. Birkenmeyer LG, Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Montes CC, et al. Isolation of a GB virus-related genome from a chimpanzee. *J Med Virol.* 1998;56(1):44-51. doi: 10.1002/(sici)1096-9071(199809)56:1<44::aid-jmv8>3.0.co;2-n.
10. Bukh J, Apgar CL. Five new or recently discovered (GBV-A) virus species are indigenous to New World monkeys and may constitute a separate genus of the *Flaviviridae*. *Virology.* 1997;229(2):429-36. doi: 10.1006/viro.1997.8461
11. Chandriani S, Skewes-Cox P, Zhong W, Ganema DE, Diversb TJ, Van Blaricum AJ, et al. Identification of a previously undescribed divergent virus from the *Flaviviridae* in an outbreak of equine serum hepatitis. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences USA.* 2013;110(15):5752-53. doi: 10.1073/pnas.1219217110
12. Chang CM, Stapleton JT, Klinzman D, McLinden JH, Purdue MP, Katki HA, et al. GBV-C infection and risk of NHL among U.S. adults. *Cancer Research.* 2014;74(19):5553-60. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0209.
13. Chivero ET, Stapleton JT. Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection. *J Gen Virol.* 2015;96(7):1521-32. doi:10.1099/vir.0.000086.
14. Corman VM, Grundhoff A, Baechlein C, Fischer N, Gmyl A, Wollny R, et al. Highly Divergent Hepaciviruses from African Cattle. *J Virol.* 2015;89(11):5876-82. doi:10.1128/JVI.00393-15.
15. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. *J Exper Med.* 1967; 125(4):673-88. doi: 10.1084/jem.125.4.673
16. Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Lukashev AN, Gmyl A, Coutard B, et al. Evidence for Novel Hepaciviruses in Rodents. *PLoS Pathogens.* 2013;9(6): e1003438. doi:10.1371/journal.ppat.1003438.

17. Epstein JH, Quan P-L, Briese T, Street C, Jabado O, Conlan S. et al. Identification of GBV-D, a Novel GB-like Flavivirus from Old World Frugivorous Bats (*Pteropus giganteus*) in Bangladesh. *PLoS Pathogens*. 2010;6(7): e1000972. doi:10.1371/journal.ppat.1000972.
18. Honda M, Beard MR, Ping L-H, Lemon SM. A Phylogenetically Conserved Stem-Loop Structure at the 5' Border of the Internal Ribosome Entry Site of Hepatitis C Virus Is Required for Cap-Independent Viral Translation. *J Virol*. 1999;73(2):1165-74.
19. Jang SK, Kräusslich HG, Nicklin MJ, Duke GM, Palmenberg AC, Wimmer E. A segment of the 5' nontranslated region of encephalomyocarditis virus RNA directs internal entry of ribosomes during *in vitro* translation. *J Virol*. 1988;62(8):2636-43.
20. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science*. 2005;309(5740):1577-81. doi: 10.1126/science.1113329.
21. Kapoor A, Kumar A, Simmonds P, Bhuvana N, Chauhan LC, Lee B. et al. Virome Analysis of Transfusion Recipients Reveals a Novel Human Virus That Shares Genomic Features with Hepaciviruses and Pegiviruses. *Mbio*. 2015;6(5):e01466-15. doi:10.1128/mBio.01466-15.
22. Kapoor A, Simmonds P, Cullen JM, Scheel TKH, Medina JL, Giannitti F. et al. Identification of a Pegivirus (GB Virus-Like Virus) That Infects Horses. *J Virol*. 2013;87(12):7185-90. doi:10.1128/JVI.00324-13.
23. Kapoor A, Simmonds P, Scheel TKH, Hjelle B, Cullen JM, Burbelo PD. et al. Identification of Rodent Homologs of Hepatitis C Virus and Pegiviruses. *MBio*. 2013;4(2): e00216-13. doi:10.1128/mBio.00216-13.
24. Krajdin M, Yu A, Braybrook H, Lai AS, Mak A, Chow R. et al. GBV-C/hepatitis G virus infection and non-Hodgkin lymphoma: a case control study. *Int J Cancer*. 2010;126(12):2885-92. doi: 10.1002/ijc.25035.
25. Lauck M, Sibley SD, Lara J, Purdy MA, Khudyakov Y, Hyeroba D. et al. A Novel Hepacivirus with an Unusually Long and Intrinsically Disordered NS5A Protein in a Wild Old World Primate. *J Virol*. 2013;87(16):8971-81. doi: 10.1128/JVI.00888-13.
26. Linnen J, Wages JJ, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H. et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science*. 1996;271(5248):505-8. doi: 10.1126/science.271.5248.505.
27. Lyons S, Kapoor A, Schneider BS, Wolfe ND, Culshaw G, Brendan Corcoran B et al. Viraemic frequencies and seroprevalence of non-primate hepacivirus and equine pegiviruses in horses and other mammalian species. *J Gen Virol*. 2014;95(8):1701-11. doi: 10.1099/vir.0.065094-0.
28. Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ, Erker JC. et al. Genomic organization of GB viruses A and B: two new members of the Flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol*. 1995;69(9):5621-30.
29. Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. *Nature*. 1988;334(6180):320-25. doi: 10.1038/334320a0
30. Pfaender S, Cavalleri JM, Walter S, Doerrbecker J, Campana B, Brown RJP. et al. Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus-like nonprimate hepaciviruses in horses. *Hepatology*. 2015;61(2):447-59. doi: 10.1002/hep.27440.
31. Quan P-L, Firth C, Conte JM, Williams SH, Zambrana-Torrel CM, Anthony SJ. et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2013;110(20):8194-99. doi: 10.1073/pnas.1303037110.
32. Roberts APE, Doidge R, Tarr AW, Jopling CL. The P body protein LSM1 contributes to stimulation of hepatitis C virus translation, but not replication, by microRNA-122. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(2):1257-69. doi: 10.1093/nar/gkt941.
33. Roberts APE, Lewis AP, and Jopling CL. miR-122 activates hepatitis C virus translation by a specialized mechanism requiring particular RNA components. *Nucleic Acids Research*. 2011;39(17):7716-29. doi: 10.1093/nar/gkr426.
34. Shanmugam S. and Yi M. Efficiency of E2-p7 Processing Modulates Production of Infectious Hepatitis C Virus. *J Virol*. 2013;87(20):11255-66. doi: 10.1128/JVI.01807-13.
35. Shi M, Lin X-D, Vasilakis N, Tian J-H, Li C-X, Chen L-J. et al. Divergent Viruses Discovered in Arthropods and Vertebrates Revise the Evolutionary History of the Flaviviridae and Related Viruses. *J Virol*. 2016;90(2):659-69. doi: 10.1128/JVI.02036-15.
36. Sibley SD, Lauck M, Bailey AL, Hyeroba D, Tumukunde A, Weny G. et al. Discovery and Characterization of Distinct Simian Pegiviruses in Three Wild African Old World Monkey Species. *PLoS One*. 2014;9(6):e98569. doi: 10.1371/journal.pone.0098569.
37. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(1):2-3. doi: 10.1099/jgv.0.000672.
38. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG. et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Medicine*. 1995;1(6):564-69. doi: 10.1038/nm0695-564.
39. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG. et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1995;92(8):3401-3405. doi: 10.1073/pnas.92.8.3401.
40. Smith DB, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T. et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. *J Gen Virol*. 2016;97(11):2894-2907. doi: 10.1099/jgv.0.000612.
41. Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2011;92(2):233-46. doi: 10.1099/vir.0.027490-0.
42. Takikawa S, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH, Claire MS, Bukh J. Functional analyses of GB virus B p13 protein: Development of a recombinant GB virus B hepatitis virus with a p7 protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2006;103(9):3345-50. doi: 10.1073/pnas.0511297103.
43. Theze J, Lowes S, Parker J, Pybus OG. Evolutionary and Phylogenetic Analysis of the Hepaciviruses and Pegiviruses. *Genome Biol Evol*. 2015;7(11):2996-3008. doi:10.1093/gbe/evv202.
44. Van Nguyen D, Van Nguyen C, Bonsall D, Tri Ngo T, Carrique-Mas J, Hong Pham A. et al. Detection and Characterization of Homologues of Human Hepatitis Viruses and Pegiviruses in Rodents and Bats in Vietnam. *Viruses*. 2018;10(3):102. doi:10.3390/v10030102.

Адрес для корреспонденции

115088, Российская Федерация,
Москва, ул. Первая Дубровская, 15,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»,
Отдел вирусологии им. О.О.Анджапаридзе,
Лаборатория молекулярно-биологической технологии,
Тел. моб.: +7 917 5329418,
e-mail: kruglov15@inbox.ru
Круглов Игорь Вячеславович

Сведения об авторах

Круглов И.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярно-биологической технологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

Address for correspondence

115088, Russian Federation,
Moscow, Pervaya Dubrovskaya Str., 15,
Mechnikov Research Institute of Vaccines & Sera,
O.G.Andzhaparidze Department of Virology,
Laboratory of Molecular Biological Technology,
Mob. tel.: +7 917 5329418,
e-mail: kruglov15@inbox.ru
Kruglov Igor Vyacheslavovich

Information about the authors

Kruglov I.V., Dr. Sci., Leader Researcher, Laboratory of Molecular Biological Technology, Mechnikov Research Institute of Vaccines & Sera.

Поступила 06.11.2019

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.9:579.882.11:577.2/:616.2-053.2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
И ОСОБЕННОСТИ ВИДОВОЙ СТРУКТУРЫ ПАТОГЕННОЙ ФЛОРЫ
ПРИ ХЛАМИДИЙНОМ И МИКОПЛАЗМЕННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ
РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Т. В. Глинкина

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

Цель: установить особенности инфицирования *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* детей с бронхитами и пневмониями и усовершенствовать методологию молекулярно-генетической диагностики респираторных инфекций, обусловленных хламидиями и микоплазмами.

Материалы и методы. Обследовано 272 ребенка от рождения до 17 лет с диагнозами: «Бронхит», «Пневмония» на наличие хламидийно-микоплазменного инфицирования респираторного тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ).

Результаты. Выявлена высокая доля ассоциаций хламидий и микоплазм (23 %) с основным участием *Mycoplasma pneumoniae* в составе ассоциаций — 73 %. Идентификация ассоциаций *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* при бронхитах и пневмониях у детей оптимизирована применением метода ПЦР РВ с использованием *Chlamydiaceae*-специфичных и *Mycoplasma*-специфичных праймеров.

Заключение. Для подтверждения этиологической роли хламидий и микоплазм в развитии респираторной патологии у детей перспективно применение специфичного и высокочувствительного метода молекулярно-генетической диагностики — ПЦР РВ.

Ключевые слова: хламидии, микоплазмы, респираторный тракт, полимеразная цепная реакция.

Objective: to determine the features of the infection caused by *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* in children with bronchitis and pneumonia and to improve the methodology of molecular genetic diagnostics of the respiratory infections caused by chlamydia and mycoplasma.

Material and methods. 272 children aged 0–17 diagnosed with bronchitis, pneumonia, were examined for the presence of chlamydia-mycoplasma respiratory tract infection by Real-time PCR.

Results. The study has revealed a high proportion of chlamydia and mycoplasma associations (23 %) with the predominance of *Mycoplasma pneumoniae* — 73 %. The identification of the associations *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* in bronchitis and pneumonia in the children was optimized by the use of Real-time PCR with *Chlamydiaceae*- and *Mycoplasma*-specific primers.

Conclusion. To confirm the etiological role of chlamydia and mycoplasma in the development of respiratory pathology in children, it is promising to apply the specific and highly sensitive method of molecular genetic diagnostics — Real-time PCR.

Key words: chlamydia, mycoplasma, respiratory tract, polymerase chain reaction.

Т. В. Глинкина

Molecular Genetic Diagnostics and Features of the Species Structure of the Pathogenic Flora in Chlamydia and Mycoplasma Infection of the Respiratory Tract in Children
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 11-16**Введение**

В последние годы в этиологической структуре респираторных заболеваний детей возрастает роль *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, которые адаптированы к персистенции на эпителии респираторного тракта, могут вызывать пролонгированный воспалительный ответ в респираторном тракте и являться этиологическими факторами фарингитов, синуситов, бронхитов, пневмоний, ассоциированы с развитием бронхиальной астмы [1–4].

Данные возбудители эффективно преодолевают защитные механизмы слизистой дыхательных путей и оказывают повреждающее действие на клетки респираторного эпителия. *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* нарушают мерцательную функцию реснитчатого эпителия респираторного тракта, ослабляя тем самым нормальные механизмы мукоцилиарного клиренса, что может стать причиной активации и вовлечения условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих верхние отделы респираторного тракта, в

патологический процесс в респираторном тракте или суперинфекции другими патогенными микроорганизмами [5–8].

В свою очередь вопрос об одновременном инфицировании хламидиями и микоплазмами респираторного тракта детей к настоящему времени мало изучен, одной из причин этого является сложность подтверждения этиологической роли *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в формировании респираторных инфекций [9].

Культивирование данных патогенов является длительным и трудоемким процессом, микроорганизмы требовательны к составу питательных сред и условиям роста [4, 8, 10].

Серологические исследования при отсутствии парных сывороток и возможности исследования сероконверсии носят ретроспективный, а не диагностический характер [11].

Применение современного специфичного и высокочувствительного метода молекулярно-генетической диагностики — полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ) представляет собой перспективный способ выявления хламидий и микоплазм в целях ранней этиологической диагностики, в том числе в условиях смешанного инфицирования [4, 11].

Цель исследования

Установить особенности инфицирования *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* детей с бронхитами и пневмониями и усовершенствовать методологию молекулярно-генетической диагностики респираторных инфекций, обусловленных хламидиями и микоплазмами.

Материалы и методы

Группу исследования составили 272 ребенка от рождения до 17 лет с диагнозами: «Бронхит», «Пневмония», которые были обследованы на наличие хламидийно-микоплазменного инфицирования респираторного тракта методом ПЦР РВ.

Материалом для генетического анализа стали соскобы эпителиальных клеток из носоглотки и ротоглотки (далее — соскобы), трахеобронхиальный секрет, мокрота.

Выделение ДНК из биологического материала пациентов (соскоб, трахеобронхиальный секрет) проводили методом сорбционной экстракции («РеалБест ДНК-экстракция 1», АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Российская Федерация). Выделение ДНК из мокроты проводили способом с применением бромистого цетилтриметиламмония (ЦТАБ). Для снижения вязкости мокроты каждый образец смешивали с реагентом «Муколизин» в соотношении 5:1 (5 частей муколизина к 1 части мокроты) и инкубировали в течение 30 минут. Смесь мокроты и муко-

лизина в объеме 1 мл центрифугировали 10 минут при 7000 g. Осадок клеточных элементов мокроты ресуспендировали в 565 мкл ТЕ буфера и инкубировали 1 час при 37 °С с 30 мкл 10 % додецилсульфата натрия (SDS) и 5 мкл протеиназы К (10 г/л). Затем добавляли 100 мкл ЦТАБ/NaCl раствора (4.1 г NaCl, 10 г ЦТАБ в 100 мкл стерильной воды) и инкубировали при 65 °С в течение 10 минут. После инкубирования экстракты очищали смесью хлороформ-изоамиловый спирт, ДНК осаждали изопропанолом [12].

Выявление ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae* проводили с применением наборов реагентов ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация) на амплификаторе «Rotor — Gene 6000» («Corbett research», Австралия). Наличие ДНК условно-патогенных бактерий родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, семейства *Enterobacteriaceae* и *Haemophilus influenza* в исследуемом биологическом материале определяли методом ПЦР РВ, согласно инструкции на метод номер 034–0418, чувствительность 1×10^4 копии/мл, и с использованием набора *Haemophilus influenza* ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования определено, что в возрасте до 2 лет у детей с респираторной патологией (n = 120) с наибольшей частотой были выявлены *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* (10 %). Причиной их обнаружения в биологическом материале респираторного тракта детей первых лет жизни является высокий риск перинатального заражения при естественном родоразрешении от матерей, инфицированных данными возбудителями [13]. У детей в возрасте до 2 лет частота инфицирования *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* составила 4 %.

В группе детей старше 2 лет с бронхитами и пневмониями (n = 152) только в 2 случаях была выявлена ДНК *Mycoplasma hominis* в биологическом материале из респираторного тракта, ДНК *Chlamydia trachomatis* не была обнаружена. Частота выявления ДНК *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* у детей старше 7 лет составила 16 % при бронхитах и 52 % при пневмониях. Таким образом, в значительной степени в спектре возможных возбудителей хламидийно-микоплазменной инфекции преобладали *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* (28 %), что согласуется с результатами других исследований, направленных на изучение этиологической роли данных микроорганизмов при бронхитах и пневмониях у детей [1, 2, 3].

Инфицирование респираторного тракта у детей может протекать в виде смешанных инфекций. Так, в группе детей до 2 лет среди 16 случаев инфицирования хламидиями и микоплазмами были выявлены ассоциации: *Chlamydia trachomatis* + *Mycoplasma hominis* — в 5 случаях и ассоциация *Chlamydia trachomatis* + *Mycoplasma pneumoniae* — в 1 случае. У детей старше 2 лет сочетанная хламидий-

но-микоплазменная инфекция респираторного тракта была представлена ассоциацией *Chlamydia pneumoniae* + *Mycoplasma pneumoniae* в 9 из 48 случаев хламидийно-микоплазменного инфицирования в данной возрастной группе.

Также определена структура ассоциаций хламидий и микоплазм с условно-патогенными микроорганизмами (таблице 1).

Таблица 1 — Ассоциации хламидий и микоплазм с возбудителями не хламидийно-микоплазменной природы

Ассоциация		n
атипичные патогены	классические бактерии	
<i>C. trachomatis</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	1
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	<i>Str. pyogenes</i>	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	<i>Staph. aureus</i>	2
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	3
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Str. pyogenes</i>	1
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Staph. aureus</i>	3
<i>M. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	2

Исходя из отличий в структуре хламидийно-микоплазменного инфицирования в различных возрастных группах детей с бронхитами и пневмониями, принимая во внимание отсутствие различий в протоколах лечения инфекционного процесса респираторного тракта, обусловленного *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* у детей [1], для сокращения времени назначения этиотропной терапии при подозрении на атипичную инфекцию респираторного тракта предложен способ диагностики на основе ПЦР РВ с использованием *Chlamydiaceae*-специфичных и *Mycoplasma*-специфичных праймеров и олигонуклеотидных меченых проб, позволяющих выявлять ДНК представителей семейства *Chlamydiaceae* (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*) и рода *Mycoplasma* (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Праймеры для детекции ДНК представителей семейства *Chlamydiaceae* (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*), рода *Mycoplasma* (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*) и последовательности соответствующих олигонуклеотидных меченых проб были выбраны на основе генетических последовательностей 16S-23S рРНК спейсерного региона и 16SpРНК с использованием Primer Express программного обеспечения соответственно: Cf-forward 5'-TCGCCACCAAGAGTTCATATC-3', Cf-reverse 5'-TTAATGTGGCGAACAGCCAAAC-3', Cp-probe 5'(ROX)-TTTGGCACCTCGATGTCGGCTCATCGCAT-(TAMRA)3',

ожидаемый размер ампликона — 106 п.н. и Mf-forward 5'-GCCACATGGGACTGAGA-3', Mr-reverse 5'-TCCATCAAGCTTTCGCTCAT-3', Mp-probe 5'(ROX)-ACTCCTACGGGAGGCAGCAGTAGGGAAT-(TAMRA)3',

ожидаемый размер ампликона — 84 п.н.

Определение гомологичных участков 16S-23S рРНК спейсерного региона *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, 16SpРНК *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, предварительная оценка специфичности праймеров, ампликонов и проб TaqMan проводились с помощью on-line программы BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Приготовление положительных контрольных образцов (ПКО) для ПЦР РВ осуществлялось на базе лаборатории молекулярной биотехнологии Института микробиологии НАН Беларуси путем клонирования необходимого ампликона в плазмиду рХcmkn12 (The cloning vector collection, Япония). Для получения ампликона, содержащего анализируемый гомологичный фрагмент 16S-23S спейсеров *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* использовалась суммарная ДНК *Chlamydia pneumoniae* (AmpliRun® *Chlamydia pneumoniae* DNA Control, Vircell), 10⁴ копий/мкл. Для получения ампликона, содержащего анализируемый гомологичный фрагмент гена 16S рРНК *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae* использовалась суммарная ДНК *Mycoplasma pneumoniae* (AmpliRun® *Mycoplasma pneumoniae* DNA Control, Vircell), 10⁴ копий/мкл. Присутствие анализируемого

фрагмента 16S-23S спейсера и фрагмента гена 16S рРНК в полученных плазидах рС16s23s в рМ16s соответственно проверяли с помощью реакции секвенирования.

Плазида рС16s23s и плазида рМ16s в концентрации 1×10^4 копии/мл использовались в качестве отдельных ПКО. Отрицательным контрольным материалом служила бидистиллированная вода.

Оптимизацию условий амплификации и определение аналитической чувствительности проводили на образцах ПКО.

Апробация разработанного способа идентификации представителей семейства *Chlamydiaceae* и рода *Mycoplasma* была проведена на 50 клинических образцах (соскобы, мокрота, трахеобронхиальный секрет), в которых была выявлена ДНК одного или нескольких возбудителей хламидийно-микоплазменной природы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae* методом ПЦР РВ с использованием референсных тест-систем с видоспецифичными праймерами ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация).

Аналитическая чувствительность (предел обнаружения) для усовершенствованных методов составила $(2-3) \times 10^2$ копии/мл.

При сопоставлении результатов разработанного способа с референсными тест-системами значения диагностической специфичности и чувствительности составили 100 %: все случаи выявления ассоциаций *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* у детей с бронхитами и пневмониями были подтверждены при использовании усовершенствованного способа.

Согласно полученным данным (таблица 1), наиболее частым микроорганизмом, который выявлялся в ассоциациях, была *Mycoplasma pneumoniae*. В ходе исследования была оценена концентрация ДНК *Mycoplasma pneumoniae* при моно-инфицировании данным патогеном и в ассоциациях.

Для проведения количественного теста амплификацию ДНК, выделенную из исследуемых образцов мокроты, проводили одновременно с амплификацией ДНК калибраторов – образцов с известной концентрацией ДНК-мишени. По результатам амплификации ДНК-калибраторов строили калибровочные линии, по которым определяли концентрацию ДНК-мишени в исследуемых образцах. Калибратором стала плазида рМ16s. Концентрация рМ16s в калибраторе I составила 1×10^2 копий/мл, в калибраторе II — 1×10^3 копий/мл, в калибраторе III — 1×10^4 копий/мл и в калибраторе IV — 1×10^5 копий/мл.

Концентрацию ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, выраженную в количестве копий в 1 мл мокроты ($Q_{\text{ДНК-М}}$), рассчитывали по формуле:

$$Q_{\text{ДНК-М}} = X \times \frac{V_{\text{разв}} \times V_{\text{ДНК}}}{V_{\text{экстр}} \times V_{\text{м}}} \times k,$$

где X — концентрация ДНК, найденная по калибровочной зависимости порогового цикла флуоресценции Ct от концентрации калибратора, соответствует копиям ДНК на 1 мл раствора ДНК после экстракции;

$V_{\text{ДНК}}$ — объем раствора ДНК после экстракции, мл;

$V_{\text{разв}}$ — объем смеси мокроты и муколизина, мл;

$V_{\text{экстр}}$ — объем смеси мокроты и муколизина, взятой для экстракции ДНК, мл;

$V_{\text{м}}$ — объем мокроты, взятой для смешивания с муколизинном, мл;

k — коэффициент, соответствующий эффективности выделения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* из мокроты с применением ЦТАБ.

Для определения коэффициента k готовились разведения суммарной ДНК *Mycoplasma pneumoniae* (AmpliRun® *Mycoplasma pneumoniae* DNA Control, Vircell) и культуры *Mycoplasma pneumoniae*, которые в параллельных экспериментах добавлялись к образцам мокроты после ее предварительной обработки реагентом «Муколизин». Коэффициент k рассчитывался как отношение концентрации ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, внесенной в образец мокроты до процесса экстракции методом на основе ЦТАБ, к концентрации ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, найденной по калибровочной кривой при проведении количественной ПЦР РВ. Коэффициент k составил 1,5.

При использовании количественной ПЦР РВ для выявления ДНК *Mycoplasma pneumoniae* были определены концентрации ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в мокроте в случае моно-инфицирования данным микроорганизмом (1500–8000 копий на мл) и в ассоциациях (12000–55600 копий на мл). Было показано, что отличие концентраций ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в ассоциациях от концентраций ДНК данным микроорганизмом при моно-инфицировании статистически значимо по результатам применения U-критерия Манна-Уитни с уровнем значимости $p = 0,05$.

Заключение

1. В данном исследовании впервые выявлена высокая доля ассоциаций хламидий и микоплазм (23 %) среди всех случаев хламидийно-микоплазменного инфицирования респираторного тракта у детей с бронхитами и пнев-

мониями. В структуре ассоциаций хламидий и микоплазм у детей до 2 лет выявлялись *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis*, у детей старше 2 лет превалировала ассоциация *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

2. Идентификация ассоциаций *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* при бронхитах и пневмониях у детей оптимизирована применением метода на основе ПЦР РВ с использованием *Chlamydiaceae*-специфичных и *Mycoplasma*-специфичных праймеров. В ходе двух параллельных реакций происходит выявление ДНК возбудителей хламидийно-микоплазменной природы, этиологически значимых в формировании бронхитов и пневмоний у детей различных возрастных групп. Разработанный способ позволяет выявлять ассоциации *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* у детей с бронхитами и пневмониями, сокращая количество ПЦР реакций с 4 до 2 в каждой из возрастных групп: дети до 2 лет и дети старше 2 лет. При этом используется меньшее количество реактивов и экономические затраты на проведение молекулярно-генетической диагностики инфицирования респираторного тракта детей хламидиями и микоплазмами сократились более, чем на 50 % в сравнении с использованием коммерческих тест-систем (ООО НПФ «Литех» (Российская Федерация).

3. Отличительной особенностью *Mycoplasma pneumoniae* является ее основное участие в составе ассоциаций — 73 %, что превышает долю участия в смешанных ассоциациях других хламидий и микоплазм: *Chlamydia pneumoniae* выявлялась в 38 % ассоциаций, *Chlamydia trachomatis* — в 27 % и *Mycoplasma hominis* — в 19 % ассоциаций. Концентрация ДНК *Mycoplasma pneumoniae* в ассоциациях при исследовании методом ПЦР РВ превышала 1×10^4 копии/мл мокроты, тогда как при моно-инфицировании была менее 1×10^4 копии/мл, различия в концентрациях ДНК для случаев микст- и моно-инфекции были статистически значимыми.

4. Для дальнейшего изучения роли *Mycoplasma pneumoniae* в формировании бронхолегочной патологии представляет интерес исследование патогенных свойств клинических изолятов *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных из биологического материала пациентов с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae* в форме моно-инфекции и в ассоциациях с другими микроорганизмами, этиологически значимыми в формировании респираторных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жерносок ВФ, Орынбасарова КК, Батырханов ШК. Острая пневмония у детей: лечение, профилактика: учеб.-метод. пособие. Минск, Беларусь: БелМАПО; 2013. 51 с. <https://b-ok.org/book/3244088/82f05f>.

2. Hao Y, Kuang Z, Jing J, Miao J, Mei LY, Lee RJ, Kim S, Choe S, Krause DC, Lau GW. Mycoplasma pneumoniae modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins. *Infect Immun*. 2014 Dec;82(12):5246-55. doi: 10.1128/IAI.01989-14.

3. Kem JM, Maass V, Maass M. Molecular pathogenesis of chronic Chlamydia pneumoniae infection: a brief overview. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02631.x>.

4. She RC, Thurber A, Hymas WC, Stevenson J, Langer J, Litwin CM, Petti CA. Limited utility of culture for Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae for diagnosis of respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2010 Sep;48(9):3380-82. doi: 10.1128/JCM.00321-10.

5. Bailey L. Infection biology of Chlamydia pneumoniae. Sweden: Umeå University; 2008. 70 p. <https://pdfs.semanticscholar.org/44c8/8eb59ba8022fc28e9de6cd3d3215b7e56df9.pdf>.

6. Choroszko-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M, Sarowska J, Jama-Kmiecik A. Infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:123-26. <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2014/23/1/123.pdf>.

7. Ewig S, Torres A. Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community-acquired pneumonia? *Eur Respir J*. 2003;21:741-42. doi: 10.1183/09031936.03.00023003.

8. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae and therapeutic implications [Electronic resource]. *Front Microbiol*. 2014;5. [дата обращения: 2019 Май 14]. doi:10.3389/fmicb.2014.00410.

9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):617-30. doi: 10.1093/cid/cir625.

10. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, Hammerschlag MR, Jackson LA, Kuo CC, Maass M, Messmer TO, Talkington DF, Tondella ML, Zaki SR. Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis*. 2001 Aug;33(4):492-503. <https://doi.org/10.1086/322632>.

11. Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Apr;47(2):137-44. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.015.

12. Костюк СА, Руденкова ТВ, Полюян ОС, Глинкина ТВ. Методология выявления ДНК-возбудителей хламидийно-микоплазменной инфекции в мокроте. *Лаб Диагностика. Восто́чная Европа*. 2018;7(4):497-508.

13. Кулага ОК, Костюк СА. Коэффициент перинатальной контагиозности урогенитальных инфекций. *Мед Новост*. 2007;(14):92-94.

REFERENCES

1. Zhernosek VF, Orynbasarova KK, Batoryhanov ShK. Ostraya pnevmoniya u detej: lecheniye, profilaktika: Ucheb.-metod. posobiye. Minsk, Belarus': BelMAPO; 2013. 51 p. <https://b-ok.org/book/3244088/82f05f>. (in Russ.).

2. Hao Y, Kuang Z, Jing J, Miao J, Mei LY, Lee RJ, Kim S, Choe S, Krause DC, Lau GW. Mycoplasma pneumoniae modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins. *Infect Immun*. 2014 Dec;82(12):5246-55. doi: 10.1128/IAI.01989-14.

3. Kem JM, Maass V, Maass M. Molecular pathogenesis of chronic Chlamydia pneumoniae infection: a brief overview. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02631.x>.

4. She RC, Thurber A, Hymas WC, Stevenson J, Langer J, Litwin CM, Petti CA. Limited utility of culture for Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae for diagnosis of respira-

- tory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep;48(9):3380-82. doi: 10.1128/JCM.00321-10.
5. Bailey L. Infection biology of Chlamydia pneumoniae. Sweden: Umeå University; 2008. 70 p. <https://pdfs.semanticscholar.org/44c8/8eb59ba8022fc28e9de6cd3d3215b7e56df9.pdf>.
6. Choroszy-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M, Sarowska J, Jama-Kmieć A. Infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23:123-26. <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2014/23/1/123.pdf>.
7. Ewig S, Torres A. Is Chlamydia pneumoniae an important pathogen in patients with community-acquired pneumonia? *Eur Respir J.* 2003;21:741-42. doi:10.1183/09031936.03.00023003
8. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae and therapeutic implications [Electronic resource]. *Front Microbiol.* 2014;5. [дата обращения: 2019 Май 14]. doi: 10.3389/fmicb.2014.00410.
9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(7):617-30. doi: 10.1093/cid/cir625.
10. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, Hammerschlag MR, Jackson LA, Kuo CC, Maass M, Messmer TO, Talkington DF, Tondella ML, Zaki SR. Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis.* 2001 Aug;33(4):492-503. <https://doi.org/10.1086/322632>
11. Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM. Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of Mycoplasma pneumoniae infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014 Apr;47(2):137-44. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.015.
12. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Poluyan OS, Glinkina TV. Metodologiya vyyavleniya DNK vzbuditelej hlamidijno-mikoplazmennoj infekcii v mokrote. *Lab Diagnostika. Vostochnaya Yevropa.* 2018;7(4):497-508. (in Russ.).
13. Kulaga OK, Kostyuk SA. Koeffitsient perinatal'noj kontagioznosti urogenital'nyh infekcij. *Med Novosti.* 2007;(14):92-94. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П.Бровки, 3 к.3
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
тел. моб.: +375 33 6320711,
e-mail: kuklitsk@mail.ru
Глинкина Татьяна Владимировна.

Сведения об авторах

Глинкина Т.В., научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования

Address for correspondence

3 P.Brovki Street, Building No. 3,
220013, Minsk, Republic of Belarus,
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
Mob.: +375 33 6320711,
E-mail: kuklitsk@mail.ru
Glinkina Tatsiana Vladimirovna

Information about authors

Glinkina T.V., researcher of the Scientific and Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Поступила 19.09.2019

УДК [616.98:578.826.6]:615.37-036-07

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ДИАГНОСТИРОВАННОЙ НА СТАДИИ ВЫРАЖЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Н. В. Матиевская

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Цель: представить особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии.

Материалы и методы. 492 пациента, живущих с ВИЧ, исходя из первичного показателя CD4+Т-лимфоцитов были разделены на 2 группы: группа 1 — 220 пациентов (CD4+ТЛ менее или равен 350 кл/мкл), группа 2 — 272 пациента (CD4+ТЛ более 350 кл/мкл). Статистический анализ выполнялся с использованием пакета «Statistica», 10.

Результаты. Среди пациентов 1-й группы было больше мужчин, чем во 2-й группе: 136 (61,8 %) и 125 (46 %) ($p < 0,001$) соответственно; пациентов, находящихся на 3-й и 4-й клинических стадиях ВИЧ-инфекции — 52,7 и 27,6 % ($p < 0,05$); пациентов на АРТ: 208 (94,5 %) и 148 (54,4 %) ($p < 0,001$) соответственно. Показатели Т-хелперов и ИРИ (иммунорегуляторный индекс) у пациентов группы 2 в динамике наблюдения сохранялись значительно более высокими по сравнению с аналогичными показателями пациентов группы 1. Частота туберкулеза была выше в 1-й группе: 33 (15 %) и 15 (5,5 %) соответственно ($p < 0,05$). В 1-й группе умерли 23 (10,5 %) пациента, во 2-й — 9 (3,3 %) ($p < 0,003$).

Заключение. ВИЧ-инфекция на стадии выраженной иммуносупрессии диагностирована у 220 пациентов — 44,7 % (95 % ДИ: 40,4–49,1) случаев. Выраженная иммуносупрессия у пациентов с первично выявленным заболеванием ассоциировалась с наличием 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции (OR — 2,9; 95 % ДИ 2,0–4,3), более высокой частотой туберкулеза (OR — 3,02; 95 % ДИ: 1,6–5,7) и летальных исходов (OR — 3,4; 95 % ДИ 1,5–7,5), более медленным приростом Т-хелперов и ИРИ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, поздняя диагностика, иммуносупрессия, летальность.

Objective: to present the features of the course and outcomes of HIV infection diagnosed at the stage of pronounced immunosuppression.

Material and methods. Based on the primary CD4 + T-lymphocytes count, 492 patients living with HIV were divided into 2 groups: group 1 — 220 patients (CD4 + TL less than or equal to 350 cells/ μ l), group 2 — 272 patients (CD4 + TL more than 350 cells/ μ l). The statistical analysis was performed using the package «Statistica» v.10.

Results. Among the patients of the first group there were more men than in the second group: 136 (61.8 %) and 125 (46 %), $p < 0.001$, respectively; more patients in HIV clinical stages 3 and 4 — 52.7 % and 27.6 %, $p < 0.05$; more ART patients: 208 (94.5 %) and 148 (54.4 %) $p < 0.001$, respectively. The levels of T-helpers and IRI (immunoregulatory index) in the patients of group 2 in the follow-up dynamics remained significantly higher compared with those of the patients of group 1. The incidence of tuberculosis was higher in group 1: 33 (15 %) and 15 (5.5 %), respectively, $p < 0.05$. In the first group, 23 (10.5 %) patients died, in the second — 9 (3.3 %), $p < 0.003$.

Conclusion. HIV-infection at the stage of pronounced immunosuppression was diagnosed in 220 patients — 44.7 % (95 % CI: 40.4–49.1) of the cases. Severe immunosuppression in the primarily diagnosed patients was associated with the presence of HIV clinical stages 3 and 4 (OR — 2.9; 95 % CI: 2.0–4.3), higher incidence rates of tuberculosis (OR — 3.02; 95 % CI: 1.6–5.7) and fatal outcomes (OR — 3.4; 95 % CI: 1.5–7.5), a slower increase in T-helpers and IRI counts.

Key words: HIV infection, late diagnosis, immunosuppression, mortality.

N. V. Matsiyevskaya

The Features of the Course and Outcomes of HIV Infection Diagnosed at the Stage of Pronounced Immunosuppression

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 16-22

Введение

ВИЧ-инфекция в настоящее время рассматривается как длительно протекающее хроническое заболевание, требующее проведения регулярного мониторинга и пожизненной антиретровирусной терапии (АРТ). В условиях универсального доступа к АРТ, выдвижения глобальной цели 90-90-90 актуальным вопросом становится диагностика ВИЧ-инфекции на ранней стадии. Наиболее оптимальным является отсутствие у пациента с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией выраженной иммуносупрессии, клинических проявлений оппортунистических инфекций и заболеваний [1, 2].

Во многих странах позднюю диагностику (ПД) ВИЧ-инфекции определяют как наличие СПИД-индикаторных заболеваний и/или уровня CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл у пациента с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией. Одним из наиболее широко используемых в мире подходов к определению ПД ВИЧ-инфекции является уровень CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл на момент установления диагноза, что свидетельствует о наличии у пациента выраженной иммуносупрессии независимо от клинических проявлений заболевания [3, 4].

Цель работы

Представить особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии.

Материалы и методы

Представлен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных показателей 492 пациентов, живущих с ВИЧ, в зависимости от стадии иммуносупрессии на момент диагностики заболевания, которые состояли на учете в консультативно-диспансерном кабинете Гродненской областной инфекционной клинической больницы на 31 декабря 2016 г. Исходя из показателя CD4+Т-лимфоцитов (ТЛ) пациенты

были разделены на 2 группы: группа 1 — 220 пациента, у которых ВИЧ-инфекция была диагностирована на стадии выраженной иммуносупрессии (CD4+ТЛ менее или равен 350 кл/мкл), группа 2 (группа сравнения) — 272 пациента, у которых на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции показатель CD4+ТЛ был более 350 кл/мкл. Летальные исходы у пациентов в группах были оценены по состоянию на сентябрь 2019 г.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета «Statistica», 10. Использован тест Манна-Уитни, отношение шансов, sign test, χ^2 test (при необходимости с поправкой Йетса). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР).

Результаты

Среди 492 пациентов, включенных в исследование, ПД ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии, установлена у 220, что составило 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1) случаев.

Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, пациенты в группах не различались по возрасту, среди пациентов группы 1 было больше мужчин. Мужской пол ассоциировался с достоверно более высоким шансом диагностики ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии: OR — 1,9 (95 % ДИ 1,3–2,7).

Распределение по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции различалось в группах сравнения. Так, несмотря на отсутствие различий в группах в частоте 1-й и 2-й стадий ($p > 0,05$), в 1-й группе пациентов установлена большая частота 3-й и 4-й стадий заболевания. Суммарно частота 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции в группе 1 составила — 52,7 %, в группе 2 — 27,6 % ($p < 0,05$). Таким образом, выявление ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии повышало шанс наличия 3-й или 4-й клинической стадии заболевания более, чем в 2 раза: OR — 2,9 (95 % ДИ 2,0–4,3).

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов в группах наблюдения

Показатель	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p
Возраст, годы, Me (ИКР)	38 (32; 45)	37 (32; 44)	>0,05, M-W UT*
Мужчины, n (%)	136 (61,8 %)	125 (46 %)	<0,001, χ^2 test
Женщины, n (%)	84 (38,2 %)	147 (54 %)	<0,001, χ^2 test
ПИН, n (%)	44 (20 %)	42 (15,4 %)	>0,05, χ^2 test
Стадии ВИЧ-инфекции			
1-я стадия, n (%)	90 (40,9 %)	182 (66,9 %)	>0,05, χ^2 test
2-я стадия, n (%)	14 (6,4 %)	15 (5,5 %)	>0,05, χ^2 test
3-я стадия, n (%)	88 (40,0 %)	62 (22,8 %)	<0,001, χ^2 test
4-я стадия, n (%)	28 (12,7 %)	13 (4,8 %)	<0,015, χ^2 test
Получали АРТ, n (%)	208 (94,5 %)	148 (54,4 %)	<0,001, χ^2 test
Стаж АРТ, месяцы, Me (ИКР)	49,0 (40,0; 60,0)	45 (37; 53)	<0,05, M-W UT

* M-W UT — тест Манна-Уитни

Большинство пациентов 1-й группы (94,5 %) получали АРТ, что связано с действующими на период анализа нормативными документами по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь, регламентирующими назначение АРТ при показателе CD4+Т-лимфоцитов 350 кл/мкл и менее. В связи с данным обстоятельством доля лиц,

получавших АРТ, во 2-й группе на момент анализа была меньше и составила 54,4 %. Продолжительность получения АРТ была более длительной в 1-й группе пациентов.

Распределение пациентов по длительности наблюдения после установления диагноза ВИЧ-инфекции представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по длительности наблюдения ВИЧ-инфекции

Срок наблюдения	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p
До 5 лет	132 (60,0 %)	187 (68,8 %)	> 0,05
От 5 до 10 лет	43 (19,5 %)	56 (20,6 %)	> 0,05
Более 10 лет	45 (20,5 %)	29 (10,6 %)	> 0,05
Длительность наблюдения, годы, Me (ИКР)	3 (1; 7)	3 (1; 7)	> 0,05

Как видно из данных таблицы 2, большинство пациентов в группах сравнения находилось на диспансерном учете менее 5 лет, в то же время 20,5 % в группе 1 и 10,7 % в группе 2 имели длительность наблюдения ВИЧ-инфекции более 10 лет ($p > 0,05$).

Показатели иммунограммы — содержание CD4+ТЛ, CD8+ТЛ, иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — соотношение CD4+ТЛ/CD8+ТЛ у пациентов на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции и в динамике наблюдения на 2016 г. представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, несмотря на то, что первичные показатели иммунограммы (при взятии пациента на учет по ВИЧ-инфекции) были значительно ниже у пациентов группы 1 при сравнении с группой 2, установлено достоверное увеличение всех анализируемых показателей иммунограммы в группе 1 в динамике наблюдения к 2016 г., что связано с частичным восстановлением Т-клеточного иммунитета на фоне проводимой АРТ. В то же время показатели Т-хелперов и ИРИ у пациентов группы 2 в динамике наблюдения (на 2016 г.) сохранялись значительно более высокими по сравнению с пациентами

группы 1. Показатели иммунограммы у пациентов 2-й группы на момент установления диагноза и в динамике наблюдения значительно не различались. Таким образом, несмотря на частичное восстановление Т-клеточного иммунитета на фоне проводимой АРТ, прирост Т-хелперов и ИРИ был более медленным в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой.

Показатели вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ) на момент установления диагноза были определены у 103 пациентов 1-й группы и 130 — во 2-й. Установлено, что показатели ВН ВИЧ были выше в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й, Me (ИКР): 5000 (< 500; 64000) коп./мл и 1900 (< 500; 17000) коп./мл соответственно ($p < 0,05$). Неопределяемый уровень ВН (менее 500 коп./мл) был установлен у 40 (37,7 %) пациентов в 1-й группе и 53 (41 %) — во 2-й ($p > 0,05$).

Частота серологических маркеров гепатита С и В (анти-НСV и HBsAg), различных форм туберкулеза (ТВ) у пациентов в группах представлена в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, частота обнаружения маркеров парентеральных гепатитов была сравнимой в группах пациентов ($p > 0,05$).

Таблица 3 — Показатели иммунограммы пациентов в группах сравнения на момент установления диагноза и в динамике наблюдения ВИЧ-инфекции

Показатель, Me (ИКР)	Группа 1, n = 220		Группа 2, n = 272	
	первичные данные	данные на 2016 г.	первичные данные	данные на 2016 г.
CD4+Т-лимфоциты (%)	15,1 (9; 20,9)*	20 (13; 27)**	28 (22; 35)	29 (23; 36)♦
CD4+Т-лимфоциты (кл/мкл)	204 (109; 221)*	331 (186; 519)**	562 (451; 680,5)	558 (393; 743)♦
CD8+Т-лимфоциты (%)	58 (49; 66,2)*	49 (40; 60)**	46 (38,0; 54)	45 (37; 53)♦
CD8+Т-лимфоциты (кл/мкл)	669,4 (398,5; 1090,9)*	803,4 (604,4; 1120,9)**	907 (638,6; 1249,7)	857,5 (655,3; 1137,2)♦
CD4+/CD8+	0,2 (0,1; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,7)**	0,6 (0,4; 0,9)	0,7 (0,4; 1,0)

* — $p < 0,05$, тест Манна-Уитни при сравнении с первичными данными пациентов группы 2; ** — $p < 0,05$, sign test при сравнении показателей внутри группы 1; ♦ — $p < 0,05$, тест Манна-Уитни при сравнении с данными пациентов группы 1 на 2016 г.

Таблица 4 — Частота серологических маркеров гепатита С, В и туберкулеза в группах пациентов

Показатель	Группа 1, n = 220	Группа 2, n = 272	p*
Анти-НСV+, n (%)	77 (35 %)	81 (29,8 %)	> 0,05
HBsAg+, n (%)	2 (0,9 %)	1 (0,4 %)	> 0,05
Анти-НСV+HBsAg+, n (%)	7 (3,2 %)	2 (0,8 %)	> 0,05
Туберкулез (ТВ), всего, n (%)	33 (15 %)	15 (5,5 %)	< 0,05
Инфильтративный ТВ легких, n (%)	15 (6,8 %)	8 (2,9 %)	> 0,05
Очаговый ТВ легких, n (%)	9 (4,1 %)	5 (1,8 %)	> 0,05
Диссеминированный ТВ легких, n (%)	5 (2,3 %)	1(0,4 %)	> 0,05
Внелегочный ТВ, n (%)	4 (1,8 %)	1(0,4 %)	> 0,05

* — χ^2 test

Туберкулез продолжает сохранять лидирующую позицию среди причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в странах Центральной и Восточной Европы и Азии. Суммарно частота всех форм туберкулеза была выше в группе 1 более чем в 2 раза по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$). Данные результаты закономерны, так как иммуносупрессия пациентов 1-й группы предрасполагала к более частому возникновению и тяжелому течению туберкулеза. Так, шанс возникновения туберкулеза у пациентов группы 1 был более чем в 3 раза выше по сравнению с пациентами группы 2: OR — 3,02 (95 % ДИ: 1,6–5,7).

Достоверных отличий в группах по частоте инфильтративного, очагового, диссеминированного туберкулеза легких не установлено.

При анализе частоты летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов по состоянию на сентябрь 2019 было выявлено, что в 1-й группе умерли 23 (10,5 %) пациента, во 2-й — 9 (3,3 %) ($p < 0,003$, χ^2 test с поправкой Йетса). Таким образом, диагностика ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии увеличивала шансы летального исхода заболевания в 3,4 раза: OR — 3,4 (95 % ДИ 1,5–7,5). Установлено, что частота СПИД-ассоциированных причин летальности составила в группе 1 — 4,5 % (10 из 220), в группе 2 — 1,1 % (3 из 272) ($p < 0,04$, χ^2 test с поправкой Йетса).

СПИД-ассоциированные причины летальности пациентов группы 1 были представлены

тяжелыми рецидивирующими бактериальными пневмониями — 4 случая, туберкулез — 1 случай, диссеминированным атипичным микотуберкулезом — 1, СПИД-ассоциированной кахексией на фоне полиорганной недостаточности — 3, дилатационной кардиомиопатией — 1.

В группе 2 СПИД-ассоциированные причины летальности были представлены саркомой Капоши — 1, токсоплазмозом головного мозга — 1 случай, тяжелой бактериальной пневмонией — 1. При этом все указанные пациенты имели низкую приверженность к АРТ, в 2 случаях злоупотребляли алкоголем.

Причины летальности, не связанные со СПИДом, составили 12 случаев в группе 1 (5,9 %), среди них были: суицид — 1, декомпенсированный цирроз печени — 5, острый коронарный синдром — 4, онкозаболевания — 2. В 1 случае причина смерти пациента в группе 1 осталась неустановленной.

В группе 2 причины летальности, не связанные со СПИДом, составили 6 (2,2 %) случаев, среди них были: отравления — 2, декомпенсированный цирроз печени — 2, острый коронарный синдром — 2.

Причинами поздней диагностики на манифестных стадиях заболевания часто были связаны с отсутствием должной настороженности врачей общей практики и узких специалистов в отношении ВИЧ-инфекции. Данные факты иллюстрирует клиническое наблюдение.

Пациентка ВИЧ+, 37 лет. Муж умер от тяжелой пневмонии (со слов пациентки) несколько лет назад. ВИЧ-статус мужа не известен. Предположительный путь инфицирования — половой, гетеросексуальные контакты. Заболела в январе 2017 г.: появилась лихорадка, выраженное снижение массы тела, слабость, кашель, одышка в покое, увеличение всех групп лимфатических узлов, печени и селезенки, обильное потоотделение. В течение 8 месяцев обследовалась и лечилась в амбулаторных и стационарных учреждениях у врачей различных специальностей: терапевта, гематолога, онколога, фтизиатров. Обследование на ВИЧ-инфекцию выполнено в сентябре 2017 года. В тяжелом состоянии пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации областной инфекционной больницы. Установлена ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия, тяжелый иммунодефицит (CD4-54 кл/мл), дефицит массы тела более 10 %. Получала лечение по поводу пневмоцистной пневмонии, лабораторно подтвержденного диссеминированного атипичного микобактериоза, тяжелой анемии смешанной этиологии. Пациентка лечилась в инфекционном стационаре 30 дней, из них 10 — в отделении интенсивной терапии и реанимации. Выписана с клиническим улучшением, за время лечения получала дорогостоящее лечение: препараты крови, антибактериальные, противогрибковые препараты, антиретровирусную терапию и другие.

Обсуждение

Проблема поздней диагностики ВИЧ-инфекции актуальна в настоящее время во многих странах и регионах мира. Так, по данным ВОЗ, в 2016 г. количество новых случаев ВИЧ-инфекции с показателем CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл в Европейском регионе в целом составил 55,1 %, в Западно-Европейском — 47,4 %, в Центрально-Европейском — 49,1 %, в Восточно-Европейском — 55,6 % [1]. В ретроспективном исследовании (Франция), в которое были включены пациенты с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в 2014–2015 гг., среди 1421 нового случая ВИЧ-инфекции у 44 % пациентов диагноз был установлен на поздних стадиях заболевания (CD4+Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл). Поздние стадии ВИЧ-инфекции (CD4 < 350) на момент диагностики заболевания были отмечены у 53,2 % пациентов. По данным авторов, группами риска поздней диагностики ВИЧ-инфекции были следующие пациенты: гетеросексуалы, а также те, кто ранее не обследовался на ВИЧ-инфекцию [3].

По данным исследования, выполненного в Швейцарии, из 1366 вновь диагностированных ВИЧ-инфицированных пациентов в 2009–2012 гг.,

включенных в Swiss HIV Cohort Study (SHCS), поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в среднем в 49,8 % случаев, с вариациями от 44,4 % в Цюрихе до 58,6 % — в Базеле [4].

По данным Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE), среди 84524 HIV-инфицированных пациентов из 23 европейских стран, диагностированных с 2000 по 2011 гг., поздняя диагностика ВИЧ-инфекции установлена у 53,8 %. Наиболее значимыми факторами, связанными с поздней диагностикой заболевания, в данном исследовании названы пожилой возраст пациентов и неевропейское происхождение [2].

В представленном исследовании частота поздно диагностированных случаев ВИЧ-инфекции составила 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1), что согласуется с приведенными выше данными других авторов.

ПД ВИЧ-инфекции ассоциируется с ростом заболеваемости, летальности, инвалидизации пациентов. Пациенты, у которых заболевание выявлено на стадии выраженной иммуносупрессии, как правило, имеют высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ), что повышает их роль как источников ВИЧ-инфекции при половых и других путях передачи. Назначение антиретровирусной терапии на фоне манифестации тяжелых оппортунистических инфекций сопряжено с рядом проблем, включая риск возникновения синдрома восстановления иммунной системы. Пациенты, впервые диагностированные на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, практически с первых дней наблюдения получают значительную медикаментозную нагрузку. Это связано с необходимостью назначения им одновременно комбинации трех и более антиретровирусных лекарственных средств, препаратов для лечения и профилактики оппортунистических заболеваний, что приводит к полипрагмазии, риску нежелательных лекарственных взаимодействий. В условиях полипрагмазии у пациентов нередко возникает нарушение приверженности к лечению, и как следствие, формирование резистентности ВИЧ к используемым антиретровирусным препаратам. Таким образом, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции ложится тяжелым бременем не только на конкретного пациента, но и на систему здравоохранения и общества в целом [4–7].

Представленные результаты свидетельствуют, что ВИЧ-инфицированные пациенты, диагностированные на стадии выраженной иммуносупрессии, несмотря на высокую частоту получения АРТ, в динамике наблюдения сохраняли более низкие показатели Т-хелперов и ИРИ по сравнению с пациентами 2-й группы, что свидетельствует о более слабом иммуноло-

гическом ответе на АРТ при назначении терапии на стадии выраженной иммуносупрессии.

Закономерным является более высокая частота манифестных стадий ВИЧ-инфекции у пациентов группы 1, а также более высокая частота туберкулеза и летальных исходов ВИЧ-инфекции. Обращает на себя внимание достоверно более высокая частота СПИД-ассоциированной летальности в группе пациентов, диагностированных на стадии выраженной иммуносупрессии.

Одним из важнейших аспектов своевременной диагностики ВИЧ-инфекции является дальнейшее обучение врачей всех специальностей по вопросам клинических, лабораторных проявлений и диагностики ВИЧ-инфекции. Отсутствие должной настороженности у врачей приводит к тому, что пациенты с неустановленным ВИЧ-статусом могут длительно и безуспешно обследоваться и лечиться у врачей разных специальностей, что продемонстрировано в представленном клиническом случае, а также в работах других авторов [8, 9, 10]. В связи с этим поиск наиболее информативных ВИЧ-индикаторных состояний у пациентов с недиагностированной ВИЧ-инфекцией позволил определить 10 наиболее информативных, при которых частота выявления ВИЧ-инфекции достигает более 0,1 %. При этом наиболее информативным индикатором был признан инфекционный мононуклеоз [11].

Заключение

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции на стадии выраженной иммуносупрессии установлена у 44,7 % (95% ДИ: 40,4–49,1) пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов, диагностированных на стадии выраженной иммуносупрессии, было больше мужчин, чем женщин. Выраженная иммуносупрессия у пациентов с первично выявленным заболеванием ассоциировалась с наличием 3-й и 4-й клинических стадий ВИЧ-инфекции (OR — 2,9; 95 % ДИ 2,0–4,3), более высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, высокой частотой туберкулеза (OR—3,02; 95 % ДИ: 1,6–5,7) и летальных исходов (OR — 3,4; 95 % ДИ 1,5–7,5). Раннее назначение АРТ пациентам с выраженной иммуносупрессией ассоциируется с восстановлением Т-клеточного иммунитета за счет достоверного увеличения содержания CD4+Т-лимфоцитов и ИРИ, при этом иммунологический ответ на АРТ остается более слабым по сравнению с пациентами без выраженной иммуносупрессии. Необходимо дальнейшая разработка мер, направленных на повышение качества диагностики ВИЧ-инфекции на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 - 2016 data [Electronic resource]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2017-2016-data>.

2. Cuzin L, Yazdanpanah Y, Huleux T, Cotte L, Pugliese P, Allavena C et al. Dat'AIDS Study Group No relationship between late HIV diagnosis and social deprivation in newly diagnosed patients in France. *HIV Med.* 2018;Mar;19(3):238-42. doi: 10.1111/hiv.12545. Epub 2017 Aug 18.

3. Noble G, Okpo E, Tonna I, & Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health.* 2016;139:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.06.007>.

4. Darling KEA., Hachfel A, Cavassini M, Kirk O, Furrer H, Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14348. doi:10.4414/smw.2016.14348.

5. Celesia BM., Castronuovo D, Pinzone MR., Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:2218-24.

6. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.

7. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ., Molerob F, Nouvilas E, Arzob P, Dalmau D. Determinants of late diagnosis of HIV infection in Spain. *Psychosocial Intervention.* 2014;23:177-85.

8. MacCarthy S, Brignol S, Reddy M, Nunn A, Dourado I. Making the invisible, visible: a cross-sectional study of late presentation to HIV/AIDS services among men who have sex with men from a large urban center of Brazil. *BMC Public Health.* 2014;14:1313. doi: 10.1186/1471-2458-14-1313.

9. Панкова ЕД., Никульшина ЛЛ. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у молодого пациента. Клинический случай. *Вестник СМУС74.* 2018;2(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyaya-diagnostika-vich-infektsii-u-molodogo-patsienta-klinicheskij-sluchay>.

10. Матиевская НВ. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: монография. Гродно, Беларусь: ГрГМУ; 2013. 352 с.

11. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadziosmanović V, Vassilenko A, Chkhartsvili N, Mitsura V. et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: results from the HIDES II study – 2012-2015 *PLoS One.* 2019;14(8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108.

REFERENCES

1. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 - 2016 data [Electronic resource]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2017-2016-data>.

2. Cuzin L, Yazdanpanah Y, Huleux T, Cotte L, Pugliese P, Allavena C et al. Dat'AIDS Study Group No relationship between late HIV diagnosis and social deprivation in newly diagnosed patients in France. *HIV Med.* 2018;Mar;19(3):238-42. doi: 10.1111/hiv.12545. Epub 2017 Aug 18.

3. Noble G, Okpo E, Tonna I, & Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: a six-year retrospective study. *Public Health.* 2016;139:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.06.007>.

4. Darling KEA., Hachfel A, Cavassini M, Kirk O, Furrer H, Wandeler G. Late presentation to HIV care despite good access to health services: current epidemiological trends and how to do better. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14348. doi:10.4414/smw.2016.14348.

5. Celesia BM., Castronuovo D, Pinzone MR., Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:2218-24.

6. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10:e1001510.

7. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ., Molerob F, Nouvilas E, Arzob P, Dalmau D. Determinants of late diagnosis of HIV infection in Spain. *Psychosocial Intervention.* 2014;23:177-85.

8. MacCarthy S, Brignol S, Reddy M, Nunn A, Dourado I. Making the invisible, visible: a cross-sectional study of late presentation to HIV/AIDS services among men who have sex with men from a large urban center of Brazil. *BMC Public Health.* 2014;14:1313. doi: 10.1186/1471-2458-14-1313.

9. Pankova ED., Nikul'shina LL. Pozdnyaya diagnostika VICH-infektsii u molodogo patsienta. Klinicheskiy sluchay. Vestnik SMUS74. 2018;2(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pozdnyaya-diagnostika-vich-infektsii-u-molodogo-patsienta-klinicheskiy-sluchay>. (in Russ.)

10. Matievskaya NV. Ko-infektsiya VICH/VGS: etiologiya, epidemiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie: monografiya. Grodno, Belarus: GrGMU; 2013. 352 p. (in Russ.)

11. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, Kutsyna G, Hadžiosmanović V, Vassilenko A, Chkhartsvili N, Mitsura V. et al. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: results from the HIDES II study – 2012-2015 *PLoS One*. 2019;14(8): e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, 80
Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней.
Тел./факс: (0152) 43-53-01
Тел. моб.: +375 295804208,

e-mail: natamati@mail.ru

Матиевская Наталья Васильевна

Сведения об авторах

Матиевская Н.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней Учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

80 Gorkogo Street, 230009,
Grodno, Republic of Belarus,
Grodno State Medical University
Tel./fax: (0152) 43-53-01
Mob.: +375 295804208,
E-mail: natamati@mail.ru
Matsiyenskaya Natallia Vasileuna.

Information about authors

Matsiyenskaya N.V., MD, PhD, Head of the Department of Infectious Diseases of the educational institution «Grodno State Medical University».

Поступила 28.10.2019

УДК 616.36-004

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ВСКРЫТИЙ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ЗА 2015–2018 ГОДЫ

В. М. Мицура¹, А. Г. Скуратов¹, В. А. Саварина¹, Д. В. Терешков², А. А. Поддубный¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения

«Гомельская областная клиническая инфекционная больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: проанализировать структуру летальности пациентов с циррозом печени за 2015–2018 годы в городе Гомеле.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный когортный анализ 130 заключений патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени по данным отделения Гомельского областного патологоанатомического бюро на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы, Гомельской городской клинической больницы № 3 и Гомельской городской клинической больницы № 2 за 2015–2018 гг. Была проанализирована возрастная и половая структура пациентов, этиология и причина смерти. Данные заносились и анализировались в MS Excel, 2010.

Результаты. Наиболее часто пациенты с циррозом умирают в возрасте 50–59 лет, причиной смерти обычно выступают гепаторенальный синдром, желудочно-кишечное кровотечение и острая постгеморрагическая анемия. Невирусные гепатиты как причина цирроза имеют небольшой перевес (61,5 %) над гепатитами вирусной этиологии, при этом для более трети циррозов (38,5 %) этиология не установлена. Большинство умерших (67,7 %) были трудоспособного возраста, чаще мужского пола (56,2 %). Более трети пациентов (38,5 %) имели алкогольную зависимость, однако только у 11,5 % в диагнозе была отражена алкогольная этиология цирроза.

Заключение. Таким образом, цирроз печени по-прежнему остается социально значимой проблемой, касающейся людей молодого трудоспособного возраста. Сохраняется тенденция недооценки алкогольной этиологии циррозов, а также неуточненности этиологии значительной части выявленных случаев цирроза.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатит, алкоголизм, коморбидность.

Objective: to analyze the mortality structure of patients with liver cirrhosis over 2015–2018 in Gomel.

Material and methods. A retrospective cohort analysis of 130 findings of postmortem autopsy of patients with liver cirrhosis has been performed (data of the departments of Gomel Regional Pathology Bureau at Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel City Clinical Hospital No. 3 and Gomel City Clinical Hospital No. 2, 2015–2018). The age and gender structure of the patients, etiology and cause of death were analyzed. The data were entered and analyzed in MS Excel, 2010.

Results. Most frequently, the patients with cirrhosis die at 50–59 and usually of hepatorenal syndrome (HRS), gastrointestinal bleeding, and acute posthemorrhagic anemia. Non-viral hepatitis as a cause of cirrhosis is more prevalent (61.5 %) than viral hepatitis, while the etiology for more than a third of the cirrhosis cases (38.5 %) is not determined. Most of the patients who died were of the working age (67.7 %) and mainly males (56.2 %). More than a third of the patients (38.5 %) had been dependent on alcohol, while only 11.5 % patients had been diagnosed with alcohol related cirrhosis.

Conclusion. Thus, liver cirrhosis is still a socially topical issue for young able-bodied people. There remains a tendency to underestimate the alcoholic etiology of cirrhosis, as well as the uncertainty of the etiology of a significant part of detected cirrhosis cases.

Key words: liver cirrhosis, hepatitis, alcoholism, comorbidity.

V. M. Mitsura, A. G. Skuratov, V. A. Savarina, D. V. Tereshkov, A. A. Poddubny
Analysis of Autopsy Results in Patients with Liver Cirrhosis over 2015–2018
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 22-26

Введение

Цирроз печени (ЦП) — тяжелое заболевание, представляющее собой терминальную фазу хронического поражения печени различной этиологии. Оно по-прежнему сохраняет свою актуальность, поскольку является частой причиной снижения и потери трудоспособности, инвалидизации, а также летальности, в том числе и среди людей молодого возраста [1, 2]. Летальность при фиброзе и циррозе печени в Республике Беларусь составляет 16,2 случая на 100 тысяч населения [3]. Наиболее частыми причинами этого заболевания являются вирусы гепатитов В, С, а также алкоголь [4]. При этом в разных странах наблюдается различие в превалировании основных причин: так, в России алкоголь является причиной 45 % ЦП у стационарных больных, а в Японии основной этиологический фактор — гепатит С (60,9 %) [5, 6].

Риск декомпенсации у пациентов с циррозом печени оценивается около 5 % в год. После первого эпизода декомпенсации 5-летняя выживаемость составляет примерно 50 % [7]. Прогноз жизни пациентов с циррозом печени во многом зависит от развития его различных осложнений, к наиболее важным из которых относятся следующие состояния: печеночная энцефалопатия, кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка, асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости), гепаторенальный синдром [8].

При циррозе печени также может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Эта

опухоль наиболее часто развивается на фоне ЦП, особенно вирусной этиологии [9].

Цель исследования

Проанализировать структуру летальности пациентов с циррозом печени за 2015–2018 годы в городе Гомеле с учетом длительности госпитализации, наличия сопутствующей патологии, осложнений цирроза, причин смерти, трудового анамнеза, возраст-половой структуры.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный когортный анализ 130 заключений патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени по данным отделения Гомельского областного патологоанатомического бюро на базе Гомельской областной инфекционной клинической больницы, Гомельской городской клинической больницы № 3 и Гомельской городской клинической больницы № 2 за 2015–2018 гг. Проанализированы такие показатели, как возрастная и половая структура пациентов, койко-день, этиология цирроза печени и причина смерти, наличие сопутствующих заболеваний. Данные заносились и анализировались в MS Excel, 2010. Использовался критерий χ^2 , статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По возрасту пациенты распределились следующим образом: до 30 лет — 0 человек (0 %), 30–39 лет — 19 чел. (14,6 %), 40–49 лет — 28 чел. (21,5 %), 50–59 лет — 40 чел. (30,8 %), 60–69 лет — 24 чел. (18,5 %), 70 лет и старше — 19 чел. (14,6 %) (рисунок 1). Мужчин было 73 человека (56,2 %), женщин — 57 (43,8 %).

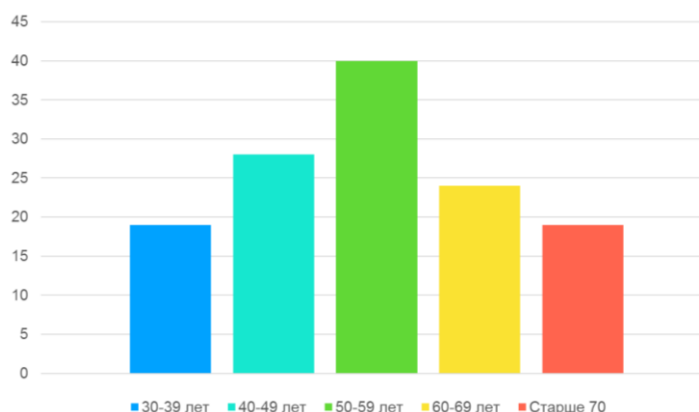


Рисунок 1 — Возрастное распределение умерших от цирроза

Средний возраст умерших составил 54,2 года (от 31 до 88 лет). Превалирующая часть пациентов была трудоспособного возраста (67,7 %), из них мужчин было 56 человек (64,4 %),

женщин — 32 человека (35,6 %) ($\chi^2 = 7,68$, $p = 0,001$) (рисунок 2). Группа инвалидности была указана в медицинской документации у 16 человек (12,3 %).

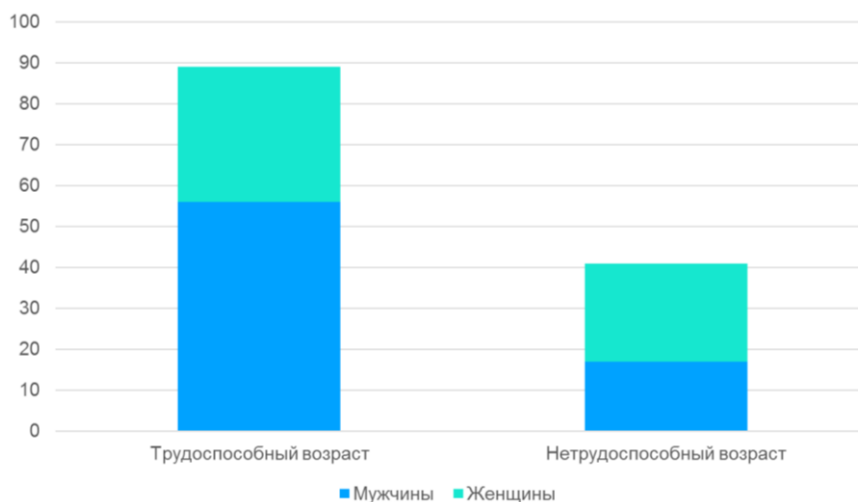


Рисунок 2 — Показатели трудоспособности пациентов

Количество дней пребывания в стационаре составило от 1 до 44, в среднем — 9,5 дня (ри-

сунк 3). Чаще смерть наступала до 5 дней лечения (47,7 %).

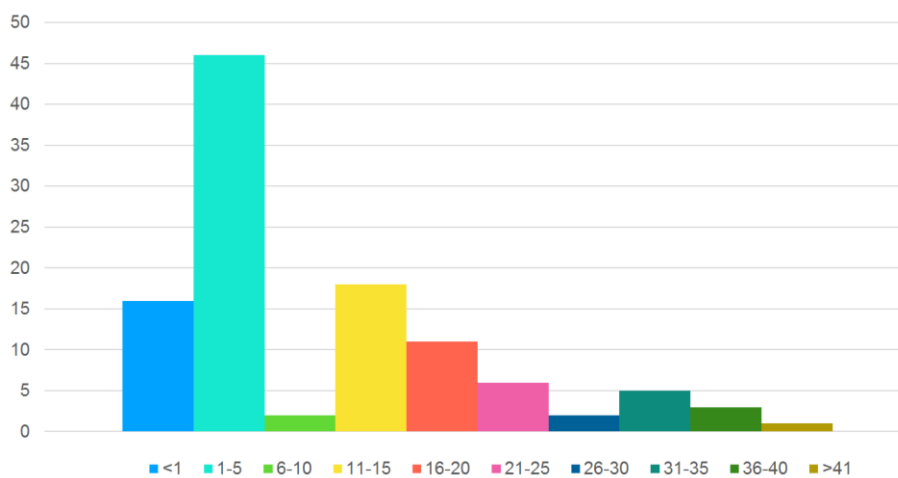


Рисунок 3 — Сроки пребывания в стационаре, койко-дни

Этиологическая характеристика цирроза печени представлена следующим образом: вирус-ассоциированные циррозы — 50 (38,5 %), невирусные — 80 (61,5 %). Этиологические факторы вирус-ассоциированных циррозов распределились таким образом: HCV — 14 случаев (28 %), HBV — 2 случая (4 %), смешанный — 34 случая: HCV + токсико-метаболический (ТМ) — 31 случай (62 %), HBV + ТМ — 1 случай (2 %), HBV + HCV + ТМ — 2 случая (4 %).

Среди невирусных циррозов этиологическая структура была следующей: аутоиммунный — 1 (0,7 %), криптогенный — 50 (38,5 %), токсико-метаболический — 29 (22,3 %).

У большинства пациентов (79,2 %) был установлен класс тяжести С по Чайлд-Пью, класс В — у 18 (13,8 %), класс А — у 3 пациентов (2,3 %), нет данных — у 6 (4,6 %). Алкогольную зависимость имели 50 пациентов (38,5 %), однако при этом только у 15 пациентов (11,5 %) в их диагнозе была указана алкогольная этиология цирроза.

Среди осложнений цирроза печени был выявлен асцит — у 106 пациентов (81,5 %), варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) были установлены у 75 пациентов (57,7 %), из них ВРВП 1-й степени имели 10 пациентов (13,3 %), 2-й степени — 33 че-

ловека (44 %), 3-й степени — 32 человека (42,7 %). Печеночно-клеточная недостаточность (ПКН) была определена у 81 пациента (62,3 %), у 4 пациентов (4,9 %) — 1-й степени, у 35 (43,2 %) — 2-й степени, 42 пациента (51,9 %) имели 3-ю степень ПКН. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) была указана для 81 пациента (62,3 %), из них 1-ю степень имели 4 пациента (4,9 %), 2-ю степень — 35 (43,2 %), 3-ю степень — 42 (51,6 %).

У большинства пациентов имелась какая-либо коморбидность. Чаще всего это были ишемическая болезнь сердца, зарегистрированная у 49 пациентов (37,7 %), хронический панкреатит — у 29 человек (22,3 %), сахарный диабет 2 типа имелся у 13 человек (10 %), артериальная гипертензия отмечена у 20 человек (15,4 %). ВИЧ-инфекция имелась у 3 человек (2,3 %), наркозависимостью страдали 2 пациента (1,5 %) (рисунок 4).

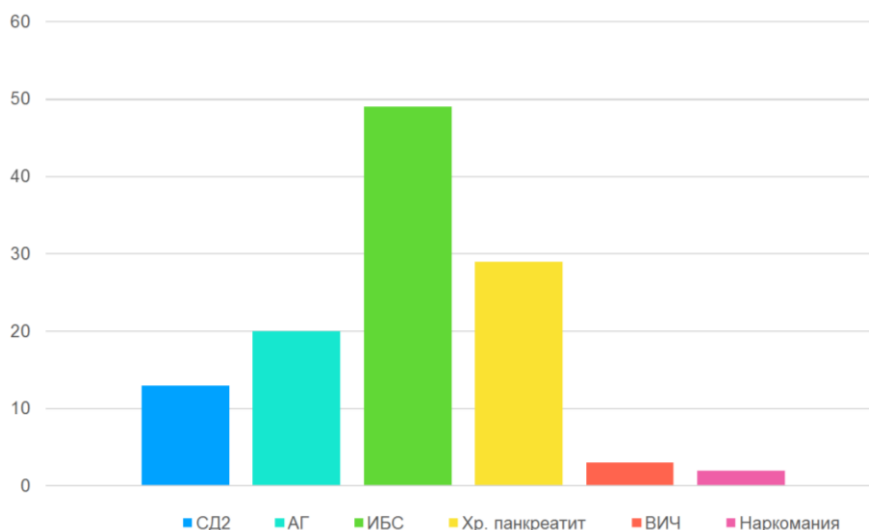


Рисунок 4 — Коморбидность умерших с циррозом печени

Причиной смерти пациентов послужили следующие события: гепаторенальный синдром — 57 чел. (43,8 %), острая постгеморрагическая анемия (ОПГА) — 18 человек (13,8 %), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) — 14 чел. (10,7 %), отек головного мозга — 6 человек (4,6 %), печеночная недостаточность —

10 человек (7,7 %), другие причины (полиорганная недостаточность, атеросклеротический кардиосклероз, внезапная остановка сердца, фибрилляция предсердий, хронический миелобластный лейкоз, хронический остеомиелит и прочие заболевания) — 25 человек (19,2 %) (рисунок 5).

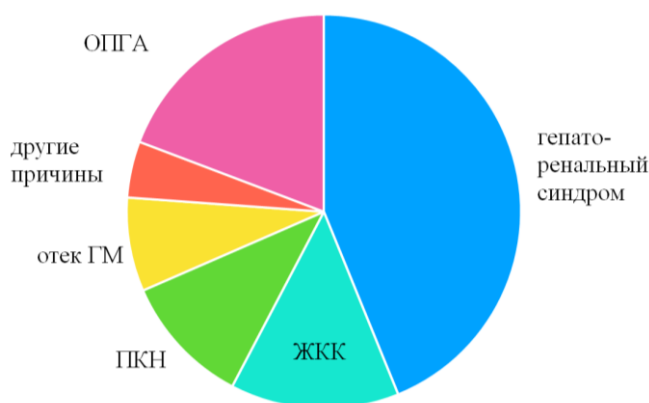


Рисунок 5 — Причины смерти пациентов с циррозом печени

Заключение

Таким образом, анализ результатов аутопсий показал, что среди умерших пациентов с

циррозом печени в незначительной степени преобладали мужчины (56,2 %), пациенты в возрасте 50–59 лет составили 30,8 %. Большин-

ство пациентов с циррозом печени погибает в трудоспособном возрасте (67,7 %), причем мужчины несколько чаще, чем женщины ($p = 0,001$).

Количество пациентов с невирусной этиологией циррозов преобладало (61,5 %) над количеством пациентов с вирус-ассоциированным циррозом (38,5 %). В более чем трети случаев (38,5%) этиология цирроза не была установлена. Среди вирус-ассоциированных циррозов чаще всего регистрировались ЦП смешанной этиологии (HCV + токсико-метаболический — 62 %). Преобладающее число пациентов имели класс тяжести С по Чайлд-Пью (79,2 %). Алкогольную зависимость имели 50 пациентов (38,5 %), при этом только у 15 пациентов (11,5 %) в диагнозе была указана алкогольная этиология цирроза.

Наиболее частыми осложнениями цирроза печени у умерших пациентов были асцит (81,5 %) и печеночная энцефалопатия (62,3 %). Печеночно-клеточная недостаточность развилась у 62,3 % пациентов. Непосредственной причиной смерти чаще всего были гепаторенальный синдром (43,8 %) и желудочно-кишечное кровотечение (10,7 %).

Таким образом, цирроз печени по-прежнему остается социально значимой проблемой, касающейся людей молодого трудоспособного возраста. Необходимо более тщательное обследование пациентов на предмет выявления развившейся на фоне цирроза печени почечной недостаточности и, соответственно, гепаторенального синдрома. Также, по всей видимости, происходит недооценка алкогольной этиологии циррозов, что отражается в диагнозе умерших пациентов с ЦП. У значительной части пациентов с циррозами этиология заболевания печени является неуточненной, что требует применения дополнительных методов диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мицура ВМ. HCV-ассоциированный цирроз печени: клинические проявления и причины неблагоприятных исходов. *Клин Инфектология и Паразитология*. 2013;3(6):75-82.
2. Кучерявый ЮА, Стукова НЮ, Ахтаева МЛ. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома - звенья одной цепи. *Клин Перспект Гастроэнтерол Гепатол*. 2012;5:3-11.
3. Смертность в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник за 2015-2016 гг. Минск, Беларусь: РНМБ; 2017. 234 с.
4. Хазанов АИ, Плюснин СВ, Васильев А.П. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996-2005 гг.): распространенность и исходы. *Рос Журн Гастроэнтерол*. 2007;2:9-27.
5. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2010;1(45):86-94.
6. Сухорук АА, Герасимова ЕВ, Эсауленко ОА. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. *Журн Инфектологий*. 2014;1(6):67-71.
7. Мицура ВМ. Клиническая характеристика HCV-ассоциированного цирроза печени, скорость прогрессирования заболевания и влияние алкоголя. *Мед Журн*. 2013;4(46):79-82.

8. Kuntz E., Kuntz HD. Hepatology: Textbook And Atlas. Würzburg: Springer; 2008. 937 p.

9. Кучерявый ЮА, Оганесян ТС, Стукова НЮ. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики. *Consilium Medicum*. 2011;1:38-41.

REFERENCES

1. Micura VM. HCV-associated cirros pecheni: klinicheskie projavlenija i prichiny neblagoprijatnyh ishodov. *Klin Infektologija i Parazitologija*. 2013;3(6):75-82. (in Russ.)
2. Kucherjavij JuA, Stukova NJu, Ahtaeva ML. Hronicheskiy gepatit, cirroz pecheni i gepatocelljuljarnaja karcinoma - zven'ja odnoj cepi. *Klin Perspekt Gastroenterol Gepatol*. 2012;5:3-11. (in Russ.)
3. Smernost' v Respublike Belarus'. Oficial'nyj statisticheskiy sbornik za 2015-2016 gg. Minsk, Belarus': RNMB; 2017. 234 p. (in Russ.)
4. Hazanov AI, Pljusnin SV, Vasil'ev A.P. Alkogol'nye i virusnye cirrozy pecheni u stacionarnykh bol'nyh (1996-2005 gg.): rasprostranennost' i ishody. *Ros Zhurn Gastroenterol*. 2007;2:9-27. (in Russ.)
5. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2010;1(45):86-94.
6. Suhoruk AA, Gerasimova EV, Jesaulenko OA. Cirroz pecheni kak ishod hronicheskogo gepatita S. *Zhurn Infektologii*. 2014;1(6):67-71. (in Russ.)
7. Micura VM. Klinicheskaja harakteristika HCV-associirovannogo cirroza pecheni, skorost' progressirovaniya zabolevaniya i vlijanie alkalogolja. *Med Zhurn*. 2013;4(46):79-82. (in Russ.)
8. Kuntz E., Kuntz HD. Hepatology: Textbook And Atlas. Würzburg: Springer; 2008. 937 p.
9. Kucherjavij JuA, Oganesjan TC, Stukova NJu. Gepatocelljuljarnaja karcinoma: vzgljad vracha obshej praktiki. *Consilium Medicum*. 2011;1:38-41. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5
Учреждение образования «Гомельский государственный
медицинский университет»
Тел. моб.: +375 29 6471710,
e-mail: mitsura_victor@tut.by
Мицура Виктор Михайлович

Сведения об авторах

Мицура В.М., д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Скуратов А.Г., к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Саварина В.А., магистр, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Терешков Д.В., заведующий инфекционным отделением № 1 ГУЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница».

Поддубный А.А., студент 5 курса лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University.
Tel. mob.: +375 29 6471710,
E-mail: mitsura_victor@tut.by
Mitsura Viktor Mikhailovich

Information about the authors

Mitsura V.M., DMedSci., Professor of the Department of Infectious Diseases of the EI «Gomel State Medical University».

Skuratov A.G., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Savarina V.A., Master, assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology of the EI «Gomel State Medical University».

Tereshkov D.V., Head of the Infectious Diseases Ward No. 1 of the SHI «Gomel Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases».

Poddubny A.A., 5th year student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University».

УДК 618.146-008.64:618.3-06-022

**ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
КАК ФАКТОР РИСКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ***Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: изучить клинико-морфологические параллели у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и провести анализ взаимосвязи реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) плода с исходом беременности.

Материалы и методы. Обследовано 88 беременных с корригированной пессарием ИЦН (основная группа), у 32 из них беременность завершилась преждевременными родами, у 56 - срочными родами. Группу контроля составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. Проведен анализ течения беременности, изучены морфологические особенности фетоплацентарного комплекса, состояние здоровья новорожденных детей.

Результаты. Независимо от срока начала родов у пациенток с ИЦН в 36 раз повышается риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с группой контроля ($p = 0,012$), при этом в 96,6 % случаев наблюдаются воспалительные изменения в плаценте ($2p(F) < 0,0001$). При спонтанных преждевременных родах на фоне ИЦН в 7,3 раза чаще наблюдается хориоамнионит ($p = 0,0005$), чем при срочных родах и ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек ($r = 0,34$; $p = 0,023$) и в 3 раза чаще сопровождается развитием ВУИ новорожденного ($p = 0,017$).

Заключение. ИЦН является важным фактором риска развития интраматочной инфекции и реализации внутриутробной инфекции новорожденного, что необходимо учитывать при ведении беременности у пациенток с ИЦН.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, внутриутробная инфекция, хориоамнионит, преждевременные роды.

Objective: to study the clinical and morphological parallels in women with ischemic-cervical insufficiency (ICI) and to analyze the relationship between the development of intrauterine infection (IUI) of the fetus and the outcome of pregnancy.

Material and methods. Pregnant women ($n = 88$) with corrected pessaries of ICI (main group) were examined, in 32 of which pregnancy ended in premature birth and in term birth in 56 women. The control group consisted of 30 women with the physiological course of pregnancy. The course of pregnancy has been analyzed, the morphological features of the fetoplacental complex and the health status of the newborns have been studied.

Results. Regardless of the term of labor, the patients with ICI have an increased risk for IUI in the newborn by 36 times compared with the control group ($p = 0.012$), and inflammatory changes in the placenta are observed in 96.6 % of the cases ($2p(F) < 0.0001$). In spontaneous preterm birth associated with ICI, chorioamnionitis is observed 7.3 times more often ($p = 0.0005$) than in urgent birth and is related to premature rupture of the fetal membranes ($r = 0.34$; $p = 0.023$) and is 3 times more often accompanied by the development of IUI of the newborn ($p = 0.017$).

Conclusion: ICI is an important risk factor for intrauterine infection and the development of intrauterine infection of the newborn, which must be taken into account in the management of pregnancy in patients with ICI.

Key words: ischemic-cervical insufficiency, intrauterine infection, chorioamnionitis, preterm birth.

T. N. Zakharenkova, Yu. D. Kaplan**Ischemic-Cervical Insufficiency as a Risk Factor for Intrauterine Infection****Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 27-32****Введение**

Одной из причин поздних выкидышей или ранних преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), когда при отсутствии маточных сокращений происходит безболезненная дилатация шейки матки. ИЦН наблюдается в 0,2–9 % случаев от всех беременностей, при этом частота недонашивания составляет 36–59 % [1, 2], а большинство прерываний беременности происходит в сроке до 30 недель, когда исход беременности для ребенка сомнителен из-за выраженной функциональной незрелости.

Шейка матки является первичным физическим барьером для восходящего инфицирования. Цервикальный канал заполнен плотной защитной пробкой слизи, а в эпителии продуцируется целый ряд защитных иммунных и антимикробных факторов [3]. В случаях ИЦН значительно увеличивается риск восходящего инфицирования и досрочного прерывания беременности уже по причине инфекционных факторов. С другой стороны, развитие цервикальной недостаточности может быть обусловлено интраматочной инфекцией и воспалением со вторичным преждевременным укорочением

шейки матки [1]. Доказано, что важным фактором риска преждевременных родов является неспецифический аэробный вагинит и расширение спектра условно-патогенных микроорганизмов во влагалищном биотопе на момент диагностики ИЦН на сроках 19–23/6 недель [2]. Активация продукции провоспалительных цитокинов на фоне бактериального вагинита или вагиноза запускает простагландиновый каскад и сокращения миометрия, что приводит к дальнейшему укорочению шейки матки и может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек. В такой ситуации коррекция цервикальной недостаточности швом или акушерским пессарием может быть неэффективной и повысить риск преждевременного прерывания беременности за счет нарастания колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами на фоне инородного тела [4, 5].

Внутриматочная инфекция может реализоваться на этапе плацентарной стадии, когда наблюдаются воспалительные и дегенеративные изменения в плаценте, а также на этапе плодовой стадии, когда происходит манифестация инфекционно-воспалительных заболеваний у плода. При этом досрочное прерывание беременности является своеобразным защитным механизмом для материнского организма от распространения инфекции. При реализации ВУИ у новорожденного чаще наблюдаются поражения кожи и слизистых (везикулиты, конъюнктивиты), легких (пневмония) и нередки случаи генерализации инфекции [6]. До 30 % случаев младенческой смертности прямо или косвенно обусловлены ВУИ [7]. Ближайшие и отдаленные последствия ВУИ являются причиной отклонений в состоянии здоровья детей более старшего возраста [5]. При наличии ИЦН у матери до 32,8 % новорожденных имеют признаки ВУИ и 21,3 % нуждаются в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1]. При этом частота и тяжесть инфекционных заболеваний у недоношенных детей значительно выше, чем у доношенных. Если у недоношенных новорожденных на сроке 34 недели частота сепсиса достигает 3,5 %, то на сроке 30 недель — 11,3 %, а на сроке 26 недель генерализованная инфекция наблюдается у 33,3 % новорожденных, что непосредственно влияет на их выживаемость [8]. Таким образом, изучить роль несостоятельности шейки матки в развитии не только внутриматочного инфицирования, но и в реализации внутриутробной инфекции плода и новорожденного в зависимости от срока родов является важной задачей для разработки комплекса мероприятий по предупреждению этого грозного осложнения беременности.

Цель исследования

Изучить клинико-морфологические параллели у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и провести анализ взаимосвязи реализации внутриутробной инфекции плода с исходом беременности.

Материалы и методы

Обследовано 118 беременных. Основную группу составили 88 пациенток, у которых на сроках 19–23/6 недель диагностирована ИЦН и корригирована пессарием. В зависимости от исхода беременности были выделены подгруппы. У 32 женщин беременность закончилась досрочно преждевременными родами (1А подгруппа), 56 женщин доносили беременность до срока родов (1Б подгруппа). Группу контроля составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. Были изучены морфологические особенности фетоплацентарного комплекса, состояние здоровья 118 новорожденных детей.

Полученные данные обрабатывались при помощи программ Excel (2016), «Statistica», 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Для описания качественных признаков использованы абсолютные и относительные частоты с указанием доли (P) и ошибки доли (s_p). Для сравнения качественных признаков использованы метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (P), хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность (χ^{21}). Количественные признаки представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (Z). Для установления направления и силы статистической связи количественных и/или порядковых признаков использована ранговая корреляция по Спирмену (r_s). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом для них (95 % CI). Различия между группами считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для выявления особенностей состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью проведен анализ гистологического исследования последов. Так как у женщин 1А подгруппы беременность завершилась преждевременно, сравнение по массе последа проведено только в 1Б подгруппе и группе контроля. Установлено, что по массе последов и показателю плацентарно-плодового коэффициента женщины 1Б подгруппы и группы контроля статистически значимо не различались (таблица 1).

Таблица 1 — Макроскопическая характеристика последов в исследуемых группах (n = 118)

Характер осложнений гестации	Основная группа (n = 88)	Подгруппа		Группа контроля (n = 30)	Уровень статистической значимости, p
		1А (n = 32)	1Б (n = 56)		
Масса плаценты Me (25; 75)	470 (410; 540)	420 (385; 480)	530 (469; 575)	500 (430; 560)	$U_{1Б-К} = 719; p = 0,27$
Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) Me (25; 75)	0,17 (0,13; 0,2)	0,18 (0,13; 0,21)	0,15 (0,14; 0,17)	0,15 (0,13; 0,17)	$U_{1Б-К} = 733; p = 0,33$
Гипоплазия плаценты абс. (отн.)	6 (6,8 %)	5* (15,6 %)	1 (1,8 %)	2 (6,7 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,26$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,022$
Норма, абс. (отн.)	61 (69,3 %)	10* (31,3 %)	51 (91,1 %)	24 (80 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,47$ $2p(F)_{1А-1Б} < 0,0001$
Гиперплазия плаценты абс. (отн.)	21 (23,7 %)	17* (53,1 %)	4 (7,1 %)	4 (13,3 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,31$ $2p(F)_{1А-1Б} < 0,0001$

* — Статистически значимые различия с 1Б подгруппой

У женщин с скорректированной ИЦН и последующим прерыванием беременности на сроках до 258 дней гестации значимо чаще встречалась гипоплазия плаценты (ППК $\leq 0,1$) по сравнению с женщинами с скорректированной ИЦН и последующими срочными родами ($2p(F)_{1А-1Б} < 0,0001$).

Воспалительные изменения в плаценте были выявлены у 96,6 % (85 из 88) пациенток основной группы и у 53,3 % (16 из 30) пациенток группы контроля ($2p(F) < 0,0001$). Таким образом у бере-

менных с ИЦН риск инфицирования последа в 25,3 раза был выше, чем при физиологическом течении беременности с последующими срочными родами ($OR_{О-К} = 25,3; 95 \% CI 6,54-98,48; p < 0,0001$). При этом не выявлено статистически значимых различий между пациентами 1А и 1Б подгрупп, где одинаково часто наблюдались воспалительные изменения в последах.

Выявленные патологические морфологические изменения в фетоплацентарном комплексе у обследуемых женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Патологические морфологические изменения фетоплацентарного комплекса у обследуемых женщин (n=120), абс. (отн. %)

Показатель	Основная группа (n = 88)	Подгруппа		Группа контроля (n = 30)	Уровень статистической значимости, p
		1А (n = 32)	1Б (n = 56)		
1. Воспалительные изменения последов					
Лимфо-лейкоцитарная инфильтрация оболочек	7 (7,8 %)	3 (9,4 %)	4 (7,1 %)	1 (3,3 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,67$ $2p(F)_{1А-1Б} = 1,0$
Децидуит	5 (5,7 %)	3 (9,4 %)	2 (3,6 %)	1 (3,3 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,75$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,19$
Хориодецидуит	75 (85,2 %)*	30 (93,8 %)	45 (80,4 %)	15 (50 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,0005$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,39$
Хориоамнионит	13 (14,8 %)*	10 (31,3 %)**	3 (5,3 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,036$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,0036$
Виллузит	4 (4,5 %)	3 (9,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,57$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,14$
Интервилезит	4 (4,5 %)	3 (9,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,57$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,14$
Омфаловаскулит	4 (4,5 %)	3 (9,4 %)	1 (1,8 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,57$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,14$
Фуникулит	12 (13,6 %)*	5 (15,6 %)	7 (12,5 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,034$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,76$
2. Расстройства кровообращения					
Тромбоз сосудов	6 (6,8 %)	2 (6,3 %)	4 (7,1 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,33$ $2p(F)_{1А-1Б} = 1,0$
Кровоизлияния	15 (17 %)	6 (18,8 %)	9 (16,1 %)	2 (6,6 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,23$ $2p(F)_{1А-1Б} = 1,0$
Ишемический некроз ворсин	2 (2,3 %)	2 (6,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 1,0$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,14$
Петрификаты	6 (6,8 %)	3 (9,4 %)	3 (5,4 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,33$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,67$
Ангиопатии	13 (14,8 %)	6 (18,8 %)	7 (12,5 %)	2 (6,6 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,35$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,54$
Хроническая плацентарная недостаточность	3 (3,4 %)	3 (9,4 %)**	0 (0 %)	0 (0 %)	$2p(F)_{О-К} = 0,52$ $2p(F)_{1А-1Б} = 0,049$

* — Статистически значимые различия с группой контроля; ** — статистически значимые различия с 1Б подгруппой.

У пациенток основной группы значимо чаще, чем у пациенток группы контроля наблюдались хориодецидуит ($2p(F)_{O-K} = 0,0005$), хориоамнионит ($2p(F)_{O-K} = 0,036$) и фуникулит ($2p(F)_{O-K} = 0,034$). У женщин с ИЦН и последующими СПР в 7,3 раза чаще наблюдался хориоамнионит, чем у женщин с ИЦН и последующими срочными родами ($OR_{1A-1B} = 7,3$; 95 % CI 1,8–29,2; $p = 0,0005$). При этом установлена ассоциативная связь гистологического хориоамнионита с преждевременным разрывом плодных оболочек ($r = 0,34$; $p = 0,023$) и не была обнаружена связь с длительностью безводного промежутка. Еще одной особенностью последов у пациенток 1А подгруппы явились морфологические признаки хронической плацентарной недостаточности, наблюдаемые у 3 (8,8 %) беременных ($2p(F)_{1A-1B} = 0,049$) на фоне выраженных воспалительных изменений в плаценте. Во всех случаях плацентарные нарушения были диагностированы еще в третьем триместре беременности при ультразвуковом и кардиотокографическом обследовании, а роды у всех произошли на сроке менее 35 недель.

Изучено состояние здоровья 118 новорожденных, из которых 32 ребенка были рождены преждевременно (1А подгруппа); 56 доношенных детей были рождены женщинами с корри-

гированной ИЦН (1Б подгруппа) и 30 доношенных детей, рожденных от матерей группы контроля.

Антропометрические показатели новорожденных в 1Б подгруппе и группе контроля были сопоставимы. Вес новорожденных у женщин 1Б подгруппы и группы контроля составил 3350 (3180; 3705) и 3420 (3240; 3720) г соответственно ($U_{1B-K \text{ вес}} = 792$; $p = 0,66$), а рост — 52 (51; 55) и 54 (52; 56) см соответственно ($U_{1B-K \text{ рост}} = 845$; $p = 0,71$). Вес недоношенных новорожденных у женщин 1А подгруппы составил 2320 (1890; 3010) г, рост — 48 (45; 50) см.

У женщин в контрольной группе все 100 % (30 из 30) детей родились без признаков асфиксии. В исследуемых группах не было выявлено случаев тяжелой асфиксии новорожденных. При оценке новорожденных по шкале Апгар на первой минуте в 1А подгруппе в 40,6 % (13 из 32) случаях была диагностирована умеренная асфиксия против 3,6 % (2 из 56) в 1Б подгруппе ($2p(F) < 0,0001$).

На пятой минуте умеренная асфиксия сохранялась у 37,6 % (11 из 32) детей 1А подгруппы и у 1,8 % (1 из 56) новорожденных 1Б подгруппы ($2p(F) < 0,0001$).

Структура заболеваемости новорожденных представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура заболеваемости новорожденных в исследуемых группах (n = 118), абс. (отн. %)

Признак	Основная группа (n = 88)	Подгруппа		Группа контроля (n = 30)	Уровень статистической значимости, p
		1А (n = 32)	1Б (n = 56)		
Врожденные аномалии и пороки развития	1 (1,1 %)	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,81$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,79$ $2p(F)_{1B-K} = 0,35$
Замедленный рост и недостаток питания	6 (6,8 %)	5 (15,6 %)*	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,33$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,023$ $2p(F)_{1B-K} = 1,0$
Крупновесные для гестационного срока	6 (6,8 %)	0 (0,0 %)	6 (10,7 %)	2 (6,7 %)	$2p(F)_{O-K} = 1,0$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,45$ $2p(F)_{1B-K} = 0,71$
Родовая травма	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (3,6 %)	1 (3,3 %)	$2p(F)_{O-K} = 1,0$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,98$ $2p(F)_{1B-K} = 1,0$
Синдром респираторных расстройств	14 (15,9 %)**	12 (37,5 %)*	2 (3,6 %)	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,019$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,0001$ $2p(F)_{1B-K} = 0,54$
ВУИ (все случаи), в том числе:	33 (37,5 %)**	17 (53,1 %)*	16 (28,6 %)**	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} < 0,0001$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,022$ $2p(F)_{1B-K} = 0,0008$
— врожденная пневмония	19 (21,6 %)**	9 (28,1 %)	10 (17,8 %)**	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,003$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,23$ $2p(F)_{1B-K} = 0,013$
— инфекции, специфичные для новорожденных (ринит, конъюнктивит, везикулит)	12 (13,6 %)*	7 (21,9 %)	5 (8,9 %)	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,035$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,11$ $2p(F)_{1B-K} = 0,16$

Окончание таблицы 3

Признак	Основная группа (n = 88)	Подгруппа		Группа контроля (n = 30)	Уровень статистической значимости, p
		1А (n = 32)	1Б (n = 56)		
— генерализованная ВУИ	2 (2,3 %)	1 (3,1 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,84$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,76$ $2p(F)_{1B-K} = 1,0$
Другие неонатальные желтухи	15 (17 %)	8 (25 %)	7 (12,5 %)	3 (10 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,38$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,15$ $2p(F)_{1B-K} = 1,0$
Нарушение церебрального статуса	3 (3,4 %)	2 (6,3 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	$2p(F)_{O-K} = 0,19$ $2p(F)_{1A-1B} = 0,55$ $2p(F)_{1B-K} = 1,0$

* — различия статистически значимы по сравнению с 1Б подгруппой; ** — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля

Частота случаев внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденных основной группы составила 37,5 % (33 из 88). Наличие ИЦН, выявленной и скорректированной на сроках 19–23/6 недель, в 36 раз повышало риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с детьми из группы контроля ($OR_{O-K} = 36$; 95 % CI 2,17–620,2; $p = 0,0124$). В 1А подгруппе частота ВУИ составила 53,1 % (17 из 32), что было значимо чаще, чем у новорожденных 1Б подгруппы, где ВУИ развилась у 28,6 % (16 из 56) новорожденных ($2p(F)_{1A-1B} = 0,035$). У женщин с ИЦН и последующими преждевременными родами в 3 раза чаще, чем у женщин со срочными родами выявлялись случаи ВУИ ($OR_{1A-1B} = 3,0$; 95 % CI 1,2–7,6; $p = 0,017$). У детей 1Б подгруппы, несмотря на то, что роды у их матерей произошли в срок, риск реализации ВУИ был в 24,9 раза выше, чем у детей группы контроля ($OR_{1B-K} = 24,9$; 95 % CI 1,4–430,7; $p = 0,027$).

Дети, рожденные от матерей с ИЦН, в 28,4 % (25 из 88) случаев нуждались в наблюдении и лечении в условиях отделения детской реанимации и интенсивной терапии, куда поступили 61,8 % (21 из 32) новорожденных 1А подгруппы и 7,1 % (4 из 56) — 1Б подгруппы. В группе контроля таких детей не было.

Для дальнейшего наблюдения и лечения все дети 1А подгруппы были переведены в другие стационары: 65,6 % (21 из 32) — в отделение выхаживания недоношенных; 15,7 % (5 из 32) — в отделение патологии центральной нервной системы и 18,7 % (6 из 32) — в отделение патологии новорожденных. В 1Б подгруппе 37,5 % (21 из 56) детей были переведены для дальнейшего лечения и наблюдения в другие стационары: 33,9 % (19 из 56) — в отделение патологии новорожденных; 3,6 % (2 из 56) — в отделение патологии центральной нервной системы. Доношенные дети, рожденные от матерей с ИЦН, в 17,4 раза чаще, чем

дети от матерей с физиологическим течением беременности нуждались в дополнительном обследовании и лечении в других стационарах ($OR_{O-K} = 17,4$; 95 % CI 2,2–137,3; $p = 0,0067$).

Домой было выписано 62,5 % (35 из 56) новорожденных 1Б подгруппы и 96,7 % (29 из 30) новорожденных группы контроля, из которых только один ребенок с аномалиями развития почек был переведен для оперативного лечения в отделение детской хирургии.

Выводы

1. Наличие ИЦН в 96,6 % случаев приводит к воспалительным изменениям в плаценте независимо от срока завершения беременности. Значимо чаще при ИЦН выявляется хориодецидуит ($2p(F)_{O-K} = 0,0005$), хориоамнионит ($2p(F)_{O-K} = 0,036$) и фуникулит ($2p(F)_{O-K} = 0,034$), что сопровождается в 65,6 % случаев преждевременных родов и 26,8 % случаев срочных родов преждевременным разрывом плодных оболочек.

2. ИЦН в 36 раз повышает риск реализации ВУИ новорожденного по сравнению с детьми группы контроля ($OR_{O-K} = 36$; 95 % CI 2,17–620,2; $p = 0,0124$).

3. У пациенток с ИЦН и последующими спорадическими преждевременными родами в 7,3 раза чаще, чем при срочных родах наблюдается гистологический хориоамнионит ($OR_{1A-1B} = 7,3$; 95 % CI 1,8–29,2; $p = 0,0005$), что ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек ($r = 0,34$; $p = 0,023$) и в 3 раза чаще при преждевременных родах реализуется ВУИ новорожденного ($OR_{1A-1B} = 3,0$; 95 % CI 1,2–7,6; $p = 0,017$).

4. Пролонгирование беременности при ИЦН до срока родов не снижает риск реализации ВУИ, который в 24,9 раза выше у этих пациентов, чем в группе контроля ($OR_{1B-K} = 24,9$; 95 % CI 1,4–430,7; $p = 0,027$), в связи с чем в 37,5 % случаев новорожденным требуется дальнейшего лечения в стационарных условиях.

5. Таким образом, ИЦН является важным фактором риска развития внутриматочной инфекции и реализации внутриутробной инфекции новорожденного, особенно в случаях преждевременных родов, хронической плацентарной недостаточности, что необходимо учитывать при ведении беременности у пациенток с ИЦН и активно проводить у них профилактику внутриутробной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич ТЮ, Бабич ГЮ, Садовая ЕВ. Оценка состояния здоровья детей, рожденных у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов в условиях перинатального центра Республики Крым. *Здоровье и Образование В XXI веке*. 2018;20(2):9-15. doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-9-14>.
2. Захаренкова ТН, Каплан ЮД. Влияние микробиоты урогенитального тракта на исход беременности. *Акушерство. Гинекология. Генетика*. 2019;1(15):5-9.
3. Манухин ИБ. Шейка матки как «врата» репродуктивной системы: вклад в механизм преждевременных родов. Status Present. *Гинекология, Акушерство, Бесплодный Брак*. 2019;1(54):89-95.
4. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;23:2317-24. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.18956>.
5. Янковская НИ. Влияние характера течения беременности и родов на реализацию внутриутробной инфекции у новорожденных. В кн: Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Гродно, Беларусь: ГрГМУ; 2019:639-42.
6. Барановская ЕИ, Жаворонок СВ, Захаренкова ТН, Крот ИФ. Внутриутробная инфекция: учебное пособие. Минск, Беларусь: Тесеи; 2005. 112с.
7. Кузьмин ВН, Адамян ЛВ. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные Болезни: Новости, Мнения, Обучение*. 2017;3:32-36.
8. Desai SV, Tank P. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting. London, JP Medical Ltd; 2012. 40 p.

REFERENCES

1. Babich TYU, Babich GYU, Sadovaya EV. Ocenka sostoyaniya zdorov'ya detej, rozhdennyh u zhenshchin s istmiko-cervikal'noj nedostatochnost'yu i ugrozoy prezhdevremennyh rodov v usloviyah perinatal'nogo centra Respubliki Krym. *Zdorov'e i Obrazovanie V XXI Veke*. 2018;20(2):9-15. (in Russ.)
2. Zaharenkova TN, Kaplan YUD. Vliyanie mikrobioty urogenital'nogo trakta na iskhod beremennosti. *Akusherstvo. Ginekologiya. Genetika*. 2019;15(1):5-9. (in Russ.)

3. Manuhin IB. Shejka matki kak «vrata» reproductivnoj sistemy: vklad v mekhanizm prezhdevremennyh rodov. Status Present. *Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyj Brak*. 2019;1(54):89-95.

4. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length. *JAMA*. 2017;318(23):2317-24. doi:10.1001/jama.2017.18956.

5. Yankovskaya NI. Vliyanie kharaktera techeniya beremennosti i rodov na realizatsiyu vnutriutrobnoy infektsii u novorozhdennykh. V kn: Aktual'nye problemy meditsiny: materialy ezhegodnoy itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Grodno, Belarus: GrGMU; 2019:639 42. (in Russ.)

6. Baranovskaya EI, ZHavoronok SV, Zaharenkova TN, Krot IF. Vnutriutrobnaya infekciya: uchebnoe posobie. Minsk, RB: Tesej; 2005. 112 p. (in Russ.)

7. Kuz'min VN, Adamyan LV. Problema vnutriutrobnoy infekcii v sovremennom akusherstve. *Infekcionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;20(3):32-36. (in Russ.)

8. Desai SV, Tank P. Handbook on preterm prelabor rupture of membranes in a low resource setting. London JP Medical Ltd; 2012. 40 p.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП,
тел.: +375 232 516195,
e-mail: tera03@yandex.by
Захаренкова Татьяна Николаевна.

Сведения об авторах

Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Каплан Ю.Д., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course
of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Tel.: +375 232 516195,
E-mail: tera03@yandex.by
Zakharenkova Tatiana Nikolaevna.

Information about authors

Zakharenkova T.N., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Kaplan Yu.D., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University».

Поступила 13.11.2019

УДК 611.137.83

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРИТАЗОВЫХ ВЕТВЕЙ ВЕРХНЕЙ ЯГОДИЧНОЙ АРТЕРИИ У ЛЮДЕЙ БРАХИМОРФНОГО СОМАТОТИПА

А. В. Кузьменко¹, К. А. Радецкая²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь

Цель: установить варианты топографии внутритазовых ветвей и анастомозов верхней ягодичной артерии (ВЯА).

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 29 трупов мужчин (прижизненный возраст — от 27 до 75 лет) и 11 трупов женщин (прижизненный возраст — от 32 до 82 лет), умерших в ре-

зультате 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 внутритазовых ветвей и анастомозов ВЯА у мужчин и женщин отмечается в проксимальной и средней третях внутритазовой части этой артерии, редко — в ее дистальной трети. Надёжность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней третей внутритазовой части ВЯА.

Заключение. Проведенное исследование показало, что внутритазовые ветви и анастомозы ВЯА у мужчин и женщин имеют определенную закономерность отхождения.

Ключевые слова: верхняя ягодичная артерия, внутритазовые анастомозы, полость таза.

Objective: to determine the topography variants of the intrapelvic branches and anastomoses of the superior gluteal artery (SGA).

Material and methods. 29 cadavers of males (the intravital age ranged 27–75) and 11 cadavers of females (the intravital age ranged 32–82) who had died of accidental causes not related to pelvic pathology were used as the research material. The preparation method, vascular injection method, and statistical method were applied to achieve the objective.

Results. It has been established that most often the formation of the intrapelvic branches and anastomoses of the SGA in the males and females is found in the proximal and middle thirds of the intrapelvic part of the artery, rarely — in its distal third. Stable hemostasis with a high probability can be achieved by excluding the proximal and middle thirds of the intrapelvic part of the SGA from the bloodstream by means of selective emboli or ligation.

Conclusion. The performed research has demonstrated the presence of a certain pattern of origination of the intrapelvic branches and anastomoses of the SGA in the males and in females.

Key words: superior gluteal artery, intrapelvic anastomoses, pelvic cavity.

A. V. Kuzmenko, K. A. Radzetskaya

The Surgical Anatomy of the Intrapelvic Branches of the Superior Gluteal Artery in People of the Brachymorphic Somatotype

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 32-38

Введение

Хирургическая анатомия верхней ягодичной артерии (ВЯА) и ее морфометрические характеристики являются приоритетными вопросами в специализированных литературных источниках, которые касаются анатомии сосудов таза [2, 3, 4, 5]. Работы, описывающие внутритазовые ветви а. glutea superior, предоставляют поверхностные данные по частоте их встречаемости и вариантам топографии ответвления этих сосудов [1, 2, 4].

Недостаток этой информации ведёт к пролонгации оперативного приёма и снижению эффективности гемостаза при эндоваскулярных вмешательствах на внутритазовых ветвях ВЯА, что подтверждает актуальность проведения наших исследований.

Цель исследования

Установить варианты топографии внутритазовых ветвей и анастомозов ВЯА.

Материалы и методы

Исследования проведены на нефиксированных 40 трупах брахиморфного соматотипа (29 мужских и 11 женских). Доступ к сосудам правой и левой половин таза осуществляли путем выполнения полной срединной лапаротомии. Оперативный доступ выполняли на протяжении от мечевидного отростка до лобкового симфиза, обходя пупок слева. Рассекали кожу, подкожную клетчатку, белую линию живота, поперечную фасцию и предбрюшинную клетчатку вместе с париетальной брюшиной.

На трупах с выраженной подкожной жировой клетчаткой разрез проводили от передней верхней правой ости подвздошной кости по направлению к нижнему краю XI ребра вверх и далее по нижнему краю реберной дуги дугообразно к нижнему краю левого XI ребра. Затем доступ продолжали вертикально вниз до передней верхней ости левой подвздошной кости. Дополнительно рассекали кожу и подкожную жировую клетчатку в медиальном направлении от передних верхних остей подвздошных костей с двух сторон параллельно паховой связке до пересечения с наружным краем прямой мышцы живота. По ходу кожного разреза рассекали наружные и внутренние косые, а также поперечную мышцы живота.

После получения доступа в cavitas peritonei рассекали задний листок париетальной брюшины в проекции общих подвздошных сосудов, отделяли её от них при помощи анатомических пинцетов и офтальмологических ножниц. Перед введением раствора красной туши в а. iliaca communis на нее накладывали кровостанавливающий зажим Кохера в области места ее отхождения, а второй такой же зажим — на проксимальную треть наружной подвздошной артерии. После этого пунктировали общую подвздошную артерию и вводили 60 мл раствора туши красного цвета, а затем продолжали отслаивать брюшину по ходу наружных подвздошных сосудов и их крупных коллатералей с последующим смещением её ме-

диального края к срединной линии тела. Последовательно выделяли следующие артерии: внутреннюю подвздошную (ВПА), пупочную (ПА), верхнюю мочепузырную (ВерхМоА), нижнюю мочепузырную (НижМоА), маточную (МаА), внутреннюю половую (ВПоА), запирающую (ЗА), среднюю прямокишечную (СрПрА), боковую крестцовую (БКА), подвздошно-поясничную (ППА), верхнюю ягодичную (ВЯА) и нижнюю ягодичную (НЯА). Описывали в протоколе исследования особенности пространственного расположения места отхождения внутритазовых ветвей *a. glutea superior*. На отпрепарированных ВЯА измеряли длину с помощью штангенциркуля с диапазоном измерений от 0 до 160 мм и ценой деления 0,05 мм. Величину диаметра вышеуказанного сосуда устанавливали с помощью микрометра МК-63 с диапазоном измерений от 0 до 25 мм и ценой деления 0,01 мм. По аналогичному алгоритму выполняли исследования на левой половине таза.

Проводили макрофотосъемку.

Определение соматотипа проводили по методу Никитюка-Козлова. Используя данные, полученные при применении антропометрического метода, определили относительную ширину плеч на всех исследуемых трупах при помощи следующей формулы:

Ширина плеч $\times 100 \div$ рост трупа = относительная ширина плеч

Затем определяли среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратическое отклонение (SD) от всех показателей относительной ширины плеч исследуемых трупов.

Используя определённые формулы, рассчитали показатели, которые являются границами между интервалами, определяющими конкретный вид соматотипа:

$$M - 3 \times SD \quad (1)$$

$$M - 0,67 \times SD \quad (2)$$

$$M + 0,67 \times SD \quad (3)$$

$$M + 3 \times SD \quad (4)$$

Границы для брахиморфного соматотипа — ($M + 0,67 \times SD$, $M + 3 \times SD$).

Обработку количественных данных проводили в среде пакета статистического анализа MedStat (лицензионная версия № 3, серийный номер MS 000050). Процедуру статистической обработки полученных вариационных рядов начинали с проверки их подчинения нормальному закону распределения. В зависимости от размера выборки применяли критерий χ -квадрат или критерий Шапиро-Уилка. Рассчитывали средние значения длины и диаметра ВЯА вместе с доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считали распределение с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У мужчин среднее значение длины ВЯА на правой половине таза составило 3,9 см, при ДИ = (3,5; 4,3) см, а средняя величина диаметра — 7,9 мм, при ДИ = (7,3; 8,6) мм.

По нашим данным, *a. iliolumbalis* отходила от ВЯА в 34,5 % случаев (10 препаратов) у мужчин справа. При этом ППА ответвлялась от следующих стенок *a. glutea superior*: в 24,1 % случаев (7 препаратов) — от латеральной стенки, в 6,9 % случаев (2 препарата) — от задней стенки, в 3,5 % случаев (1 препарат) — от передней стенки. Отхождение *a. iliolumbalis* от медиальной стенки этой артерии отсутствовало.

ППА наиболее часто формировалась из ВЯА в полости таза в ее проксимальной трети в 17,2 % случаев (5 препаратов). *A. iliolumbalis* ответвлялась от средней трети *a. glutea superior* в 13,8 % случаев (4 препарата). Наименьшая вероятность отхождения ППА от ВЯА нами установлена в дистальной трети этой артерии, что составляет 3,5 % случаев (1 препарат).

A. sacralis lateralis отходила у мужчин на правой половине таза от ВЯА в 27,5 % случаев (8 препаратов) (рисунок 1). При этом нами зафиксировано ответвление БКА от задней стенки *a. glutea superior* в 17,2 % случаев (5 препаратов), и в 10,4 % случаев (3 препарата) — от медиальной стенки этой артерии. Формирование *a. sacralis lateralis* от передней и латеральной стенок ВЯА нами не выявлено.

БКА отходила справа от средней трети *a. glutea superior* в 17,2 % случаев (5 препаратов), в 6,9 % случаев (2 препарата) — от ее проксимальной трети и в 3,5 % случаев (1 препарат) — от дистальной трети этой артерии.

Следует отметить, что у мужчин на правой половине таза ЗА отходила от ВЯА в 10,3 % случаев (3 препарата). При этом *a. obturatoria* ответвлялась от латеральной стенки *a. glutea superior* в 3,5 % случаев (1 препарат) и в 6,9 % случаев (2 препарата) — от передней стенки этой артерии. Отхождение ЗА от медиальной и задней стенок ВЯА отсутствовало.

A. obturatoria формировалась из проксимальной трети *a. glutea superior* в 3,5 % случаев (1 препарат), а из дистальной трети — в 6,9 % случаев (2 препарата). Ответвление ЗА от средней трети ВЯА нами отмечено не было.

У мужчин на правой половине *a. glutea superior* анастомозировала с общим стволом для НЯА и ВПоА в 13,8 % случаев (4 препарата). ВЯА формировала артериальное соустье с НЯА в 10,4 % случаев (3 препарата).

На левой стороне таза у этих мужчин среднее значение длины ВЯА составило 3,7 см, при ДИ = (3,3; 4,1) см, а величина среднего диаметра — 7,7 мм, при ДИ = (6,9; 8,4) мм.

На левой половине таза у мужчин ППА отходила от *a. glutea superior* в 51,7 % случаев (15 препаратов) (рисунок 2). Среди этих случаев нами обнаружено ответвление *a. iliolumbalis* от следующих стенок ВЯА: от латеральной

стенки — в 31 % случаев (9 препаратов), от задней стенки — в 13,8 % случаев (4 препарата), от передней стенки — в 3,5 % случаев (1 препарата). Формирование ППА от медиальной стенки *a. glutea superior* нами не выявлено

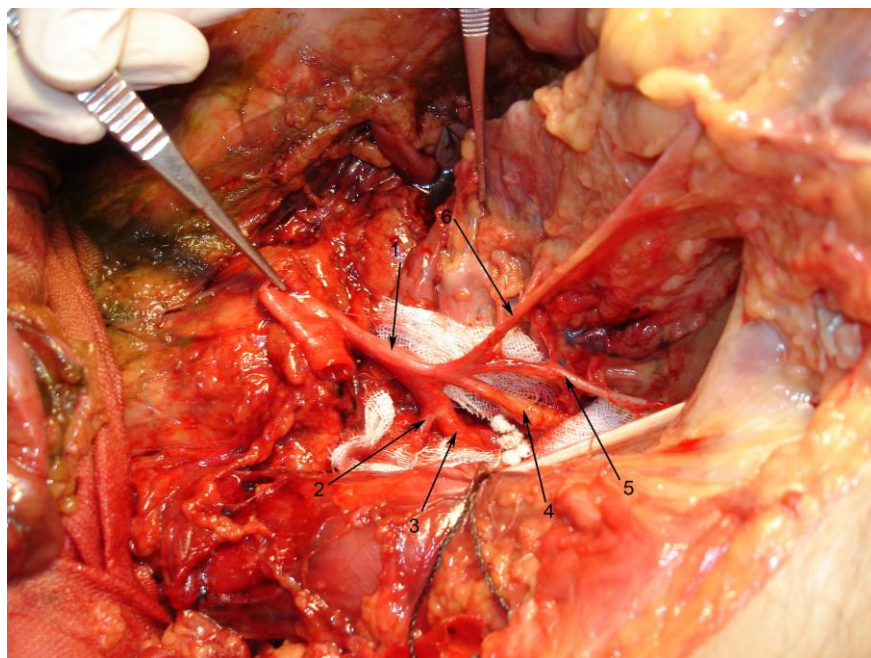


Рисунок 1 — Артерии правой половины полости таза 43-летнего мужчины:
1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — боковая крестцовая артерия; 3 — верхняя ягодичная артерия, 4 — нижняя ягодичная артерия; 5 — запирательная артерия, 6 — пупочная артерия

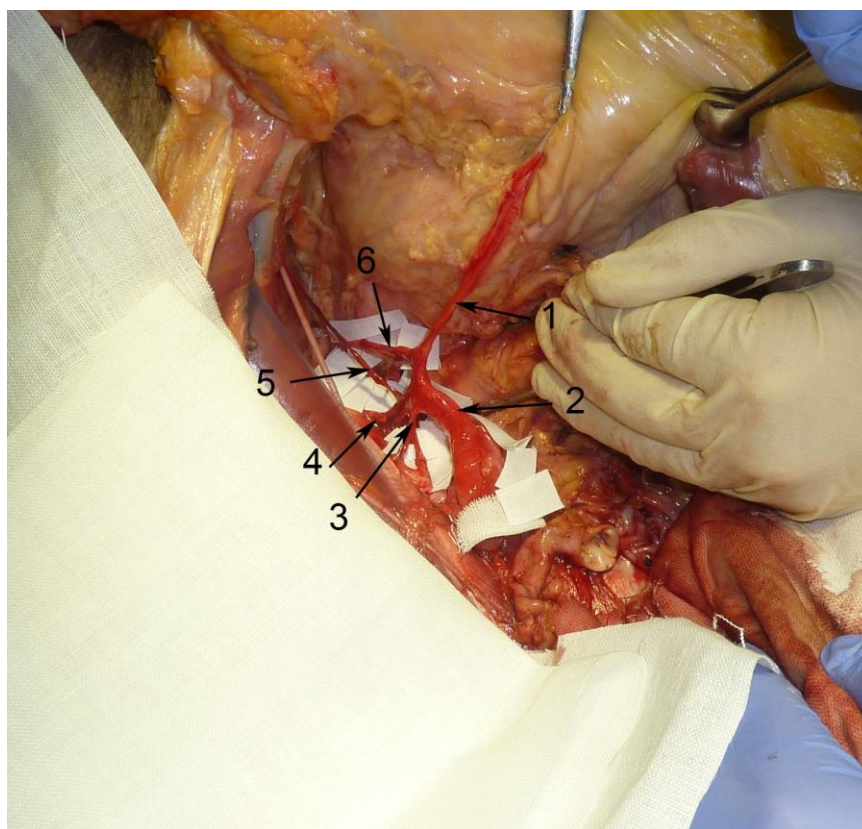


Рисунок 2 — Артерии левой половины полости таза 48-летнего мужчины:
1 — пупочная артерия; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — подвздошно-поясничная артерия; 4 — верхняя ягодичная артерия; 5 — запирательная артерия; 6 — нижняя мочепузырная артерия

У мужчин на левой половине таза наиболее часто *a. iliolumbalis* отходила от ВЯА в ее проксимальной трети — в 27,6 % случаев (8 препаратов), в средней трети этой артерии — в 13,8 % случаев (4 препарата). ППА ответвлялась от *a. glutea superior* в 6,9 % случаев (2 препарата) в ее дистальной трети.

Нами выявлено отхождение *a. sacralis lateralis* от ВЯА в 31 % случаев (9 препаратов) у мужчин слева. При этом БКА ответвлялась от задней стенки *a. glutea superior* в 17,2 % случаев (5 препаратов) и в 13,8 % случаев (4 препарата) — от медиальной стенки этой артерии. Отхождение *a. sacralis lateralis* от передней и латеральной стенки ВЯА отсутствовало.

БКА формировалась из средней трети *a. glutea superior* в 17,2 % случаев (5 препаратов) и в 13,8 % случаев (4 препарата) — из проксимальной трети этой артерии. Ответвление *a. sacralis lateralis* от дистальной трети ВЯА нами зафиксировано не было.

На левой половине таза у мужчин *a. obturatoria* отходила от *a. glutea superior* в 10,3 % случаев (3 препарата). Среди этих случаев нами зафиксировано ответвление *a. obturatoria* от латеральной стенки ВЯА в 3,5 % случаев (1 препарат), а от передней стенки этой артерии — в 6,9 % случаев (2 препарата). Формирование ЗА из медиальной и задней стенок *a. glutea superior* нами не выявлено.

A. obturatoria отходила от средней трети ВЯА в 6,9 % случаев (2 препарата) и в 3,5 % случаев (1 препарат) — от дистальной трети этой артерии. При этом формирование ЗА из проксимальной трети *a. glutea superior* нами не обнаружено.

По нашим данным, у мужчин слева Ниж-МоА отходит от *a. glutea superior* в 3,5 % случаев (1 препарат). При этом мышечная ветвь ответвлялась от ВЯА в 3,5 % случаев (1 препарат).

Установлено, что ВЯА формирует артериальные соустья у мужчин на левой половине таза со следующими артериями: в 6,9 % случаев (2 препарата) с общим стволом для НЯА и ВПоА и в 3,5 % случаев (1 препарат) с НЯА.

На нашем материале у женщин с брахиморфным соматотипом среднее значение длины *a. glutea superior* на правой половине таза равнялось 3,8 см, при ДИ = (3,0; 4,6) см, а средняя величина диаметра — 8,3 мм, при ДИ = (7,6; 9,0) мм.

На правой половине таза у женщин *a. iliolumbalis* отходила от ВЯА в 36,4 % случаев (4 препарата). Следует отметить, что ППА ответвлялась от латеральной стенки и от задней стенки *a. glutea superior* в 18,2 % случаев (по 2 препарата). Формирование ППА от медиальной и передней стенок ВЯА нами не выявлено.

A. iliolumbalis ответвлялась от проксимальной и от дистальной трети ВЯА в 18,2 % случаев (по 2 препарата). Отхождение ППА от средней трети *a. glutea superior* отсутствовало.

A. sacralis lateralis отходила от ВЯА у женщин справа в 45,5 % случаев (5 препаратов). Установлено, что БКА формировалась из *a. glutea superior* в 27,3 % случаев (3 препарата) от задней стенки и в 18,2 % случаев (2 препарата) — от медиальной стенки этой артерии. Отхождение *a. sacralis lateralis* от передней и латеральной стенок ВЯА нами не зафиксировано.

Установлено, что БКА ответвлялась от проксимальной трети ВЯА в 36,4 % случаев (4 препарата), а от средней трети этой артерии — в 9,1 % случаев (1 препарат). *A. sacralis lateralis* не формировалась из дистальной трети ВЯА.

Отхождение *a. obturatoria* от *a. glutea superior* у женщин справа нами не выявлено.

На правой половине таза у женщин ВЯА анастомозировала с СрПрА и МаА в 9,1 % случаев (по 2 препарата).

На левой стороне таза у женщин средняя длина составила 4,2 см, при ДИ = (3,1; 5,3) см, а величина среднего диаметра равнялась 6,8 мм, при ДИ = (7,6; 9,0) мм. Значения средних диаметров ВЯА у мужчин и женщин не отличаются на уровне статистически значимого различия, что было установлено на основании расчета критерия Стьюдента ($T = 21,0$ при $p < 0,001$).

У женщин на левой половине таза ППА ответвлялась от *a. glutea superior* в 27,3 % случаев (15 препаратов). Установлено, что *a. iliolumbalis* формировалась от латеральной стенки ВЯА в 18,2 % случаев (2 препарата) и в 9,1 % случаев (1 препарат) — от задней стенки этой артерии. Отхождение ППА от передней и медиальной стенок *a. glutea superior* нами не зафиксировано.

ППА ответвлялась от проксимальной трети ВЯА у женщин слева в 27,3 % случаев (3 препарата). Отхождение *a. iliolumbalis* от средней и дистальной третей *a. glutea superior* нами не выявлено.

Установлено, что на левой половине таза у женщин отхождение БКА от *a. glutea superior* встречается в 45,5 % случаев (5 препаратов). При этом *a. sacralis lateralis* ответвлялась от задней стенки ВЯА в 27,3 % случаев (3 препарата) и в 18,2 % случаев (2 препарата) — от медиальной стенки этой артерии. Формирование БКА от латеральной и передней стенок *a. glutea superior* нами не обнаружено.

A. sacralis lateralis ответвлялась от средней и от дистальной трети ВЯА в 18,2 % случаев (по 2 препарата) и в 9,1 % случаев (1 препарат) — от проксимальной трети *a. glutea superior*.

Согласно результатам наших исследований, а. obturatoria ответвлялась от ВЯА у женщин слева в 10,3 % случаев (3 препарата) (рисунок 3). Во всех этих случаях ЗА форми-

ровалась из латеральной стенки а. glutea superior. Отхождение а. obturatoria от передней, задней и медиальной стенок ВЯА нами не выявлено.

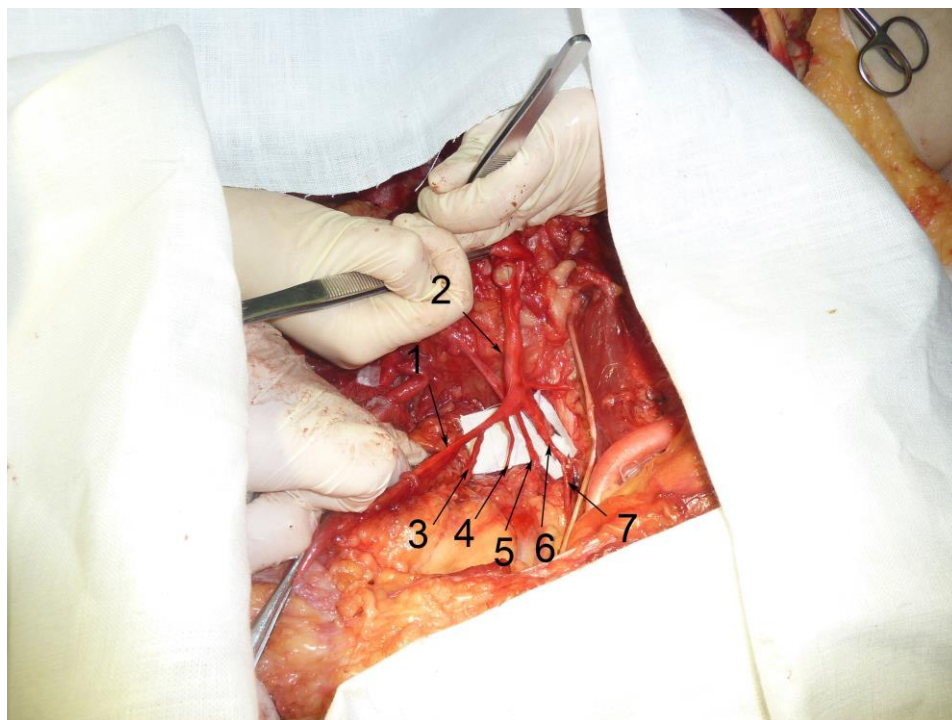


Рисунок 3 — Артерии левой половины полости таза 78-летней женщины:
 1 — пупочная артерия; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — верхняя мочепузырная артерия,
 4 — нижняя мочепузырная артерия; 5 — нижняя ягодичная артерия;
 6 — верхняя ягодичная артерия; 7 — запирательная артерия

Во всех зафиксированных нами случаях ЗА ответвлялась от дистальной трети а. glutea superior. При этом отхождение а. obturatoria от других третей ВЯА нами не обнаружено.

У женщин на левой половине таза а. glutea superior анастомозировала с ВПолА и НЯА в 9,1 % случаев (по 1 препарату).

Установлено, что частота отхождения ЗА от а. glutea superior слева у мужчин и женщин не отличается на уровне статистически значимого различия. Однако для женщин на левой половине таза не характерно наличие отхождения а. obturatoria в средней и проксимальной третях ВЯА. Следует отметить, что у женщин на правой половине таза не зафиксировано ответвление ЗА от ВЯА.

У мужчин на правой половине таза частота ответвления БКА от а. glutea superior в 1,5 раза меньше, чем у женщин. Необходимо подчеркнуть, что у мужчин справа встречается формирование а. sacralis lateralis из проксимальной, средней и дистальной третей ВЯА. При этом у женщин на правой половине таза отхождение БКА от дистальной трети а. glutea superior не обнаружено. По нашим данным, ответвление а. sacralis lateralis от дистальной трети ВЯА у

мужчин слева не выявлено. У женщин на левой половине полости таза эта артерия формировалась из всех третей а. glutea superior.

Установлено, что частота отхождения ППА от а. glutea superior у мужчин и женщин справа не отличается на уровне статистически значимого различия. Однако у женщин на правой половине таза не обнаружено отхождение ППА в средней трети ВЯА. Согласно результатам нашего исследования, у мужчин эта артерия ответвлялась в проксимальной, средней и дистальной третях а. glutea superior. Частота ответвления а. iliolumbalis от ВЯА у мужчин на левой половине таза, по нашим данным, в 2 раза больше, чем у женщин. При этом у мужчин слева отмечено формирование ППА из проксимальной, средней и дистальной третей а. glutea superior. А. iliolumbalis отходила у женщин на левой половине таза только от проксимальной трети ВЯА.

ВЯА анастомозирует на правой половине cavitas pelvis у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. Частота отхождения анастомозов от а. glutea superior слева у мужчин и женщин не отличается на статистически значимом уровне.

В специализированных литературных источниках отмечается, что размещение се-

лктивного эмбола в проксимальной части ВЯА не всегда приводит к окончательной остановке кровотечения [1, 2]. Согласно нашим данным, этот факт объясняется возможностью наличия внутритазовых ветвей и анастомозов а. glutea superior на протяжении всей длины этой артерии. Надежность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута, при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней третей внутритазовой части ВЯА.

Заключение

1. Внутритазовые ветви и анастомозы ВЯА в подавляющем большинстве случаев отходят от проксимальной и средней третей внутритазовой части этой артерии.

2. Надежность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута, при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней третей внутритазовой части ВЯА.

3. ВЯА анастомозирует на правой половине cavitas pelvis у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. Частота отхождения анастомозов от а. glutea superior слева у мужчин и женщин не отличается на статистически значимом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-92. doi: 10.1055/s-0028-1085928
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-97. doi: 10.1055/s-0037-1608862.
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 КИ. Клинико-морфологические аспекты перерывки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. 180 с.

REFERENCES

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-92. doi: 10.1055/s-0028-1085928
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-97. doi: 10.1055/s-0037-1608862.
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 KI. Klinikomorfologicheskie aspekty pereviazki sodudov taza. Sverdlovsk, RF: Izd. Ural. univer; 1990. 180 p. (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: alex3800@mail.ru
Кузьменко Александр Викторович

Сведения об авторах

Кузьменко А.В., к.м.н., доцент кафедры анатомии человека УО «Гомельский государственный медицинский университет». Радецкая К.А., студентка 15 группы 4 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
Gomel State Medical University,
Department of Human Anatomy
Mob.: +375 33 3417868
E-mail: alex3800@mail.ru
Kuzmenko Alexander Victorovich

Information about authors

Kuzmenko A.V., PhD, Ass. Professor, Department of Human Anatomy of the EI «Gomel State Medical University». Radzetskaya K.A., a 4-year student (group 15) of the Faculty of General Medicine of the EI «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Поступила 15.10.2019

УДК [577.346]618.14-006.6-097:615.849.14 РЕАКЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ: АНАЛИЗ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ТЕЛА МАТКИ

Д. А. Зиновкин, Э. А. Надыров

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

Цель: выявить пороговые значения экспрессии FoxP3, CD56, PGRMC1 и Galectin-1, провести анализ выживаемости пациенток на основании полученных пороговых значений, определить статистические различия в группах в зависимости от наличия/отсутствия лучевой терапии.

Материалы и методы. Группу с лучевой терапией (ЛТ+) составили 42 пациентки, без лучевой терапии (ЛТ-) — 38. Для определения пороговых значений проводился ROC-анализ. Анализ выживаемости проводился с использованием log-rank теста. Сравнение групп проводилось с использованием таблиц 2×2 (двухсторонний тест Фишера), также проводился расчет отношения шансов. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты. Изучение паренхиматозной экспрессии Galectin-1 показало, что при исследовании безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Проведение гамма-лучевой терапии снижало паренхиматозную экспрессию

Galectin-1 ниже порогового значения (ОШ = 0,490 95 % ДИ 0,288–0,800). Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения стромальной экспрессии Galectin-1 выявил статистически значимые различия ($p = 0,0002$). Проведение гамма-лучевой терапии снижало стромальную экспрессию Galectin-1 ниже порогового значения (ОШ = 0,289 95 % ДИ 0,112–0,742).

Заключение. При низкой безрецидивной выживаемости чаще наблюдается статистически значимое увеличение выше порогового значения паренхиматозной ($p < 0,0001$) и стромальной ($p = 0,0002$) экспрессии Galectin-1.

Ключевые слова: лучевая терапия, опухолевое микроокружение, выживаемость, рак эндометрия.

Objective: to identify the threshold values of FoxP3, CD56, PGRMC1, and Galectin-1 expression, to analyze the survival rate of female patients based on the obtained threshold values, to determine the statistical differences in groups depending on the presence/absence of radiotherapy.

Material and methods. The group with radiotherapy (LT+) included 42 female patients, the group without radiotherapy (LT-) included 38. The ROC-analysis was performed to determine the threshold values. The analysis of the survival rate was performed using the log-rank test. The groups were compared using the tables 2×2 (Fisher's two-sided test), as well as the odds ratio (OR) was calculated. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The study of the Galectin-1 parenchymatous expression showed that statistically significant differences ($p < 0.0001$) were revealed in the study of the relapse-free survival rate based on the obtained threshold value. Gamma ray therapy reduced the parenchymatous expression of Galectin-1 below the threshold value (OR = 0.490 95% CI 0.288–0.800). The analysis of the relapse-free survival rate on the basis of the obtained threshold value of the stromal expression of Galectin-1 revealed statistically significant differences ($p = 0.0002$). Gamma ray therapy reduced the stromal expression of Galectin-1 below the threshold value (OR = 0.289 95 % CI 0.112–0.742).

Conclusion. At a low relapse-free survival rate, a statistically significant increase above the threshold values of the parenchymatous ($p < 0.0001$) and stromal ($p = 0.0002$) Galectin-1 expression was observed most frequently.

Key words: radiotherapy, tumor microenvironment, survival, endometrial cancer.

D. A. Zinovkin, E. A. Nadyrov

The Response of Tumor Microenvironment to Radiation Therapy: Analysis of the Disease-Free Survival of Patients with Endometrioid Adenocarcinoma of the Corpus Uteri
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 38-43

Введение

Рак тела матки является злокачественной опухолью, имеющей потенциальную способность к инвазии в миометрий и метастазированию. Опухоль данной локализации занимает шестое место в мире по количеству ежегодно появляющихся новых случаев заболевания [1]. Если на ранних стадиях заболевания уровень пятилетней выживаемости больных достигает 96 %, то на поздних стадиях из-за агрессивных свойств опухоли снижается до 17 % [2]. Эндометриоидная аденокарцинома (ЭА) тела матки является наиболее распространенным типом рака данной локализации и встречается, по данным Мавричева С.А. и соавт., в 80 % случаев рака эндометрия [3]. FoxP3, CD56, PGRMC1 и Galectin-1 являются одними из ведущих маркеров нарушений микроокружения матки как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях эндометрия [4, 5].

Для лечения ЭА используется в ряде случаев предоперационная гамма-лучевая контактная терапия. До настоящего времени дискутируется роль маркеров радиационного воздействия на клетки и ткани. Между тем особенности экспрессии сигнальных молекул и инфильтрации клетками опухолевого микроокружения могут иметь прогностическое значение.

Цель исследования

Выявить пороговые значения экспрессии FoxP3, CD56, PGRMC1 и Galectin-1, провести анализ выживаемости пациенток на основании полученных пороговых значений, определить статистические различия в группах в зависимости от наличия/отсутствия лучевой терапии.

Материалы и методы

Данная работа является ретроспективным «случай-контроль» исследованием, которое проводилось на архивном гистологическом материале 80 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом ЭА тела матки I-III клинической стадии по FIGO (2009). Группу с лучевой терапией (ЛТ+) составили 42 пациентки, без лучевой терапии (ЛТ-) — 38. Предоперационную лучевую терапию проводили с использованием гамма-терапевтического комплекса Агат-В, с использованием источника излучения ^{60}Co . Пациентки в ЛТ+ группе контактно, получали суммарную дозу гамма-облучения, равную 13,5 Гр, после чего через 24–48 часов проводилась тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфаденэктомией. В ЛТ-группе пациенткам проводилась только операция гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и тазовой лимфаденэктомией.

Для иммуногистохимического исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на вымороженные и обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную гистологическую проводку с применением высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности с использованием микроволновой печи. В данном исследовании использовали первичные поликлональные мышиные антитела к FoxP3 (Elabscience, КНР) (1:100) для выявления регуляторных Т-лимфоцитов, CD56 (Elabscience, КНР) (1:150) для выявления NK-лимфоцитов, Galectin-1 (Abcam, Великобритания) (1:100) и PGRMC1 (Elabscience, КНР) (1:150) для выявления экспрессии соответствующих протеинов. Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрокрашивание гематоксилином проводили с помощью набора системы визуализации антител 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System (Elabscience, КНР). Измерения проводились с помощью микроскопа HumaScore Premium Led (Human Diagnostics, Германия) в 10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении $\times 400$ с использованием пакета программ ИС profiler ImageJ (NIH, США). Экспрессия Galectin-1 и PGRMC-1 оценивалась отдельно в строме и в паренхиме и

выражалась как процент позитивных клеток к общему количеству клеток. Затем полученные значения использовались для расчета среднего значения показателя для 10 полей зрения. Подсчет FoxP3- и CD56-позитивных клеток проводился в паренхиме и в строме, после чего конвертировался в количество клеток в мм^2 .

Определение нормальности распределения числовых признаков проводилось с использованием критерия Лиллифорса. Для определения пороговых значений проводился ROC-анализ. Анализ выживаемости проводился с использованием log-rank теста. Сравнение групп проводилось с использованием таблиц 2×2 (двухсторонний тест Фишера), также проводился расчет отношения шансов (ОШ). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Анализ данных проводили с применением пакета программ GraphPad Prism, v. 7.0.

Результаты и обсуждения

ROC-анализ паренхиматозной экспрессии PGRMC1 показал, что площадь под ROC-кривой составила 60,9 % (95% ДИ 48,4–73,4 %; $p = 0,08$), чувствительность — 89,2 % (95 % ДИ 74,6–97 %), специфичность — 34,9 % (95 % ДИ 21–50,9 %), пороговое значение показателя составило 65,6 %. Изучение паренхиматозной экспрессии PGRMC1 показало, что при исследовании безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,119$) (рисунок 1А).

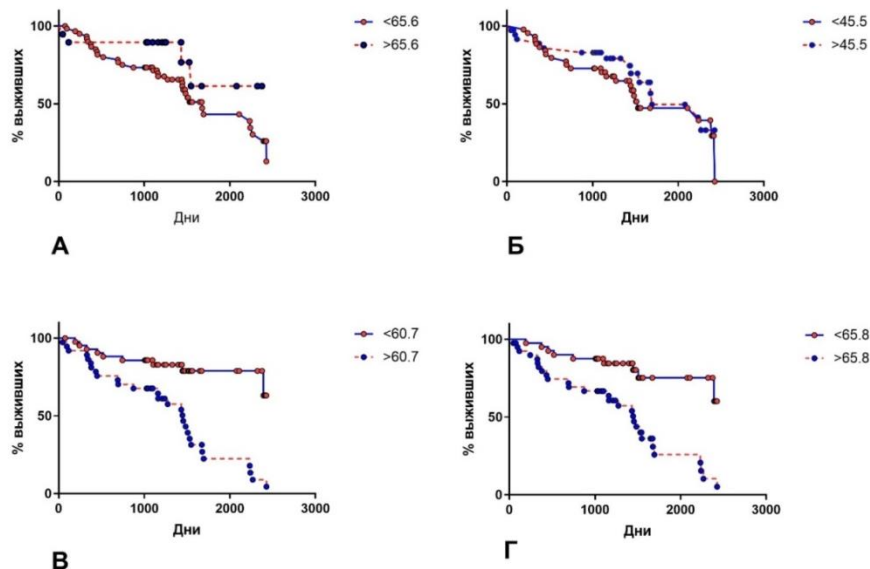


Рисунок 1 — Статистическая характеристика безрецидивной выживаемости групп в зависимости от: А — порогового значения паренхиматозной экспрессии PGRMC1; Б — порогового значения стромальной экспрессии PGRMC1; В — порогового значения паренхиматозной экспрессии Galectin-1; Г — порогового значения стромальной экспрессии Galectin-1

При анализе паренхиматозной экспрессии PGRMC1 относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах отмечались статистически значимые различия ($p = 0,003$).

Проведение гамма-лучевой терапии приводило к увеличению паренхиматозной экспрессии PGRMC1 выше порогового значения (ОШ = 6,196 95 % ДИ 1,984–18,400).

При проведении ROC-анализа стромальной экспрессии PGRMC1 было выявлено, что площадь под ROC-кривой составила 53,1 % (95 % ДИ 40,1–66 %; $p = 0,64$), чувствительность — 64,8 % (95 % ДИ 47,5–79,8 %), специфичность — 48,8 % (95 % ДИ 33,3–64,5 %), пороговое значение показателя составило 45,5 %. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения стромальной экспрессии PGRMC1 не выявил статистически значимых различий ($p = 0,337$) (рисунок 1Б). При анализе стромальной экспрессии PGRMC1 относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,263$). Проведение гамма-лучевой терапии не влияло на стромальную экспрессию PGRMC1 относительно порогового значения (ОШ = 2,143 95 % ДИ 0,705–6,938).

ROC-анализ паренхиматозной экспрессии Galectin-1 показал, что площадь под ROC-кривой составила 78,6 % (95 % ДИ 68,1–89,2 %; $p < 0,001$), чувствительность — 75,7 % (95 % ДИ 58,8–88,2 %), специфичность — 81,4 % (95 % ДИ 66,6–91,6 %), пороговое значение показателя составило 60,7 %. Изучение паренхиматозной экспрессии Galectin-1 показало, что при исследовании безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$) (рисунок 1В). При анализе паренхиматозной экспрессии Galectin-1 относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах отмечались статистически значимые различия ($p = 0,007$). Прове-

дение гамма-лучевой терапии снижало паренхиматозную экспрессию Galectin-1 ниже порогового значения (ОШ = 0,490 95 % ДИ 0,288–0,800).

При проведении ROC-анализа стромальной экспрессии Galectin-1 было выявлено, что площадь под ROC-кривой составила 78,2 % (95 % ДИ 67,8–88,5 %; $p < 0,0001$). Чувствительность — 75,7 % (95 % ДИ 58,8–88,2 %), специфичность — 74,4 % (95 % ДИ 58,8–86,5 %), пороговое значение показателя составило 65,8 %. Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения стромальной экспрессии Galectin-1 выявил статистически значимые различия ($p = 0,0002$) (рисунок 1Г). При анализе стромальной экспрессии Galectin-1 относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,013$). Проведение гамма-лучевой терапии снижало стромальную экспрессию Galectin-1 ниже порогового значения (ОШ = 0,289 95 % ДИ 0,112–0,742).

ROC-анализ паренхиматозной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами показал, что площадь под ROC-кривой составила 58,6 % (95 % ДИ 46–71,2 %; $p = 0,18$), чувствительность — 89,2 % (95 % ДИ 74,6–97 %), специфичность — 34,9 % (95 % ДИ 21–50,9 %), пороговое значение показателя составило 110,8 клеток/мм². Изучение паренхиматозной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами показало, что при исследовании безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,169$) (рисунок 2А).

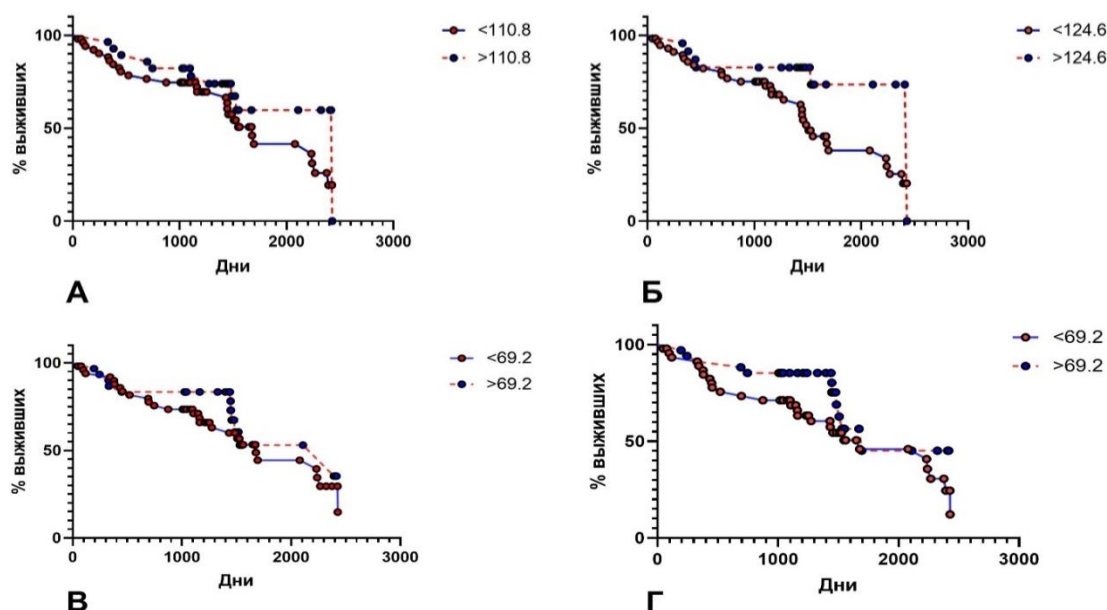


Рисунок 2 — Статистическая характеристика безрецидивной выживаемости групп в зависимости от: А — порогового значения количества паренхиматозных FoxP3 лимфоцитов в 1 мм²; Б — порогового значения количества стромальных FoxP3 лимфоцитов в 1 мм²; В — порогового значения количества паренхиматозных CD56 лимфоцитов в 1 мм²; Г — порогового значения количества стромальных CD56 лимфоцитов в 1 мм²

При анализе паренхиматозной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Проведение гамма-лучевой терапии приводило к увеличению паренхиматозной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами выше порогового значения (ОШ = 29,25 95 % ДИ 6,725–130,900).

При проведении ROC-анализа стромальной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами было выявлено, что площадь под ROC-кривой составила 65,3 % (95 % ДИ 53,4–77,2 %; $p = 0,015$). Чувствительность — 91,3 % (95% ДИ 78,1–98,3 %), специфичность — 34,8 % (95 % ДИ 21–50,9 %), пороговое значение показателя составило 124,6 клеток/мм². Анализ безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения стромальной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами не выявил статистически значимых различий ($p = 0,091$). При анализе стромальной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Проведение гамма-лучевой терапии приводило к увеличению стромальной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами выше порогового значения (ОШ = 10,61 95 % ДИ 3,105–35,89).

ROC-анализ паренхиматозной инфильтрации CD56 лимфоцитами показал, что площадь под ROC-кривой составила 63 % (95% ДИ 50,8–75,1 %; $p = 0,0361$), чувствительность — 78,4 % (95 % ДИ 61,8–90,2 %), специфичность — 39,6 % (95 % ДИ 25–55,6 %), пороговое значение показателя составило 69,2 клеток/мм². Изучение паренхиматозной инфильтрации CD56 лимфоцитами показало, что при исследовании безрецидивной выживаемости на основании полученного порогового значения не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,347$). При анализе паренхиматозной инфильтрации CD56 лимфоцитами относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах отмечались статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Проведение гамма-лучевой терапии приводило к увеличению паренхиматозной инфильтрации FoxP3 лимфоцитами выше порогового значения (ОШ = 13,81 95 % ДИ 4,087–40,12).

При проведении ROC-анализа стромальной инфильтрации CD56 лимфоцитами было выявлено, что площадь под ROC-кривой составила 64,4 % (95 % ДИ 52,4–76,5 %; $p = 0,019$), чувствительность — 81,1 % (95 % ДИ 64,8–92 %), специфичность — 46,5 % (95 % ДИ 31,2–62,3 %), пороговое значение показателя составило 69,2 клеток/мм². Анализ безрецидивной выживаемости на основании получен-

ного порогового значения стромальной инфильтрации CD56 лимфоцитами не выявил статистически значимых различий ($p = 0,106$). При анализе стромальной инфильтрации CD56 лимфоцитами относительно полученного порогового значения в ЛТ+ и ЛТ-группах были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0008$). Проведение гамма-лучевой терапии приводило к увеличению стромальной инфильтрации CD56 лимфоцитами выше порогового значения (ОШ = 5,065 95% ДИ 1,864–12,940).

Выводы

1. При низкой безрецидивной выживаемости у пациенток с ЭА чаще наблюдается статистически значимое увеличение выше порогового значения паренхиматозной ($p < 0,0001$) и стромальной ($p = 0,0002$) экспрессии Galectin-1.

2. Пороговые значения показателей опухолевого микроокружения могут быть использованы как патогистологические маркеры воздействия гамма-облучения на стромальный и паренхиматозный компоненты опухолевого микроокружения ЭА.

3. Гамма-облучение повышает вероятность экспрессии выше порогового значения PGRMC1 паренхиматозным (ОШ = 6,196 95 % ДИ 1,984–18,400) и стромальным (ОШ = 2,143 95 % ДИ 0,705–6,938) компонентом, увеличения количества FoxP3 лимфоцитов в паренхиматозном (ОШ = 29,25 95 % ДИ 6,725–130,900) и стромальном (ОШ = 10,61 95% ДИ 3,105–35,89) компоненте выше пороговых значений, увеличения количества CD56 лимфоцитов в паренхиматозном (ОШ = 13,81 95% ДИ 4,087–40,12) и стромальном (ОШ = 5,065 95% ДИ 1,864–12,940) компоненте выше пороговых значений;

4. Гамма-облучение ЭА снижает вероятность экспрессии выше порогового значения Galectin-1 паренхиматозным (ОШ = 0,490 95 % ДИ 0,288–0,800) и стромальным (ОШ = 0,289 95 % ДИ 0,112–0,742) компонентом.

Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработка и внедрение прогностической модели течения эндометриоидной аденокарциномы тела матки на основании патоморфологических параметров опухолевого микроокружения», номер государственной регистрации 20190038 от 24.01.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol.* 2014;772:147-65. doi: 10.1007/978-1-4614-5915-6_7.
2. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenviron.* 2009 Sep;2 Suppl 1:9-17. doi: 10.1007/s12307-009-0025-8. Epub 2009 Aug 23.
3. Мавричев СА, Ипатий ТИ. Современные тенденции в определении группы риска рака эндометрия I стадии. *Онкологический Журн.* 2018;12:5-14.
4. Лызикова ЮА., Рублевская ЕИ. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием. *Охрана Материнства и Детства.* 2017;2:5-7.

5. Зиновкин ДА. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриальной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания. *Опухоли Женской Репродуктивной Системы*. 2016;12(1):73-78.

REFERENCES

1. Thompson RF, Maity A. Radiotherapy and the Tumor Microenvironment: Mutual Influence and Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2014;772:147-65. doi: 10.1007/978-1-4614-5915-6_7.
2. Witz IP. The Tumor Microenvironment: The Making of a Paradigm. *Cancer Microenviron*. 2009 Sep;2 Suppl 1:9-17. doi: 10.1007/s12307-009-0025-8. Epub 2009 Aug 23.
3. Mavrichev SA, Ipatij TI. Sovremennye tendencii v opredelenii grupy riska raka jendometrija I stadii. *Onkologicheskij Zhurn*. 2018;12:5-14. (in Russ.).
4. Lyzikova JuA., Rublevskaja EI. Kliniko-morfologicheskie osobennosti hronicheskogo jendometrita u zhenshhin s besplodiem. *Ohrana Materinstva Detsiva*. 2017;2:5-7. (in Russ.).
5. Zinovkin DA. Rol' vospalitel'nogo komponenta opuholevogo mikrookruzenija jendometrioidnoj adenokarcinomy tela матки pri razlichnyh ishodah zabolevanija. *Opuholi Zhenskoi Reproaktivnoj Sistemy*. 2016;12(1):73-78. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет».

кафедра патологической анатомии,
Тел. моб.: +375 29 1827416,
e-mail: zinych007@yandex.ru
Зиновкин Дмитрий Александрович

Сведения об авторах

Зиновкин Д.А., ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет».
Надыров Э.А. к.м.н., доцент, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Pathology,
Mob.: +375 29 1827416,
E-mail: zinych007@yandex.ru
Zinovkin Dmitry Aleksandrovich

Information about the authors

Zinovkin D.A., assistant of the Department of Pathologic Anatomy of the EI «Gomel State Medical University».
Nadyrov E.A. PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology of the EI «Gomel State Medical University».

Поступила 18.11.2019

УДК 618.146-008.64:618.396-037

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОРРИГИРОВАННОЙ ПЕССАРИЕМ

Ю. Д. Каплан, Т. Н. Захаренкова

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

Цель: разработать модель прогнозирования спонтанных преждевременных родов (СПР) у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), выявленной и корригированной пессарием на сроках 19–23/6 недель гестации.

Материал и методы. Проведено исследование 90 пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью, выявленной на сроках 19–23/6 недель гестации (1-я группа (n = 34) — женщины, родившие преждевременно, 2-я группа (n = 56) — женщины, родившие в срок.

Результаты. Факторы риска СПР у пациенток с ИЦН разнятся в зависимости от срока гестации. Значимыми факторами риска СПР до выявления ИЦН являются: невынашивание беременности; отсутствие срочных родов в анамнезе у повторнородящих женщин; нарушение микрофлоры влагалища; перенесенные урогенитальные инфекции. Факторы риска СПР на момент верификации ИЦН: «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря; симптомный вариант течения ИЦН; низкие значения ИБФ в цервикальной слизи. Факторы риска СПР после проведенной коррекции ИЦН пессарием: высокие значения УЦУ на 24-й и 28-й неделях гестации; «сладж» в околоплодных водах; тонус нижнего сегмента матки; уменьшение длины сомкнутой части цервикального отдела шейки матки (ДСЦО); смещение пессария. Динамический прогноз позволит выявить группу риска СПР на каждом этапе наблюдения за беременной, что позволит улучшить перинатальные исходы.

Заключение. Предложенная прогностическая модель (AUC = 0,935; Se = 76,5 %; Sp = 96,4 %; 95 % CI 0,86–0,98; p = 0,0001) обладает высокой диагностической эффективностью — 90,3 %.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, прогноз.

Objective: to develop a model for prediction of spontaneous preterm birth (SPB) in women with ischemic-cervical insufficiency (ICI), identified and corrected with the pessary at the term 19–23/6 weeks of gestation.

Material and methods: 90 female patients with ischemic-cervical insufficiency, identified at 19–23/6 weeks of gestation (group 1 (n = 34) included women who gave preterm birth, group 2 (n = 56) were women who gave term birth), have been examined.

Results. The risk factors for SPB in the patients with ICI vary depending on the gestational age. The significant risk factors before the detection of ICI are: miscarriage; absence of term birth in the past history of multiparous women; violation of the vaginal microflora; transmitted urogenital infections. The risk factors for SPB at the time of the ICI verification: «sludge» in the lower pole of the fetal bladder; symptomatic variant of the course of ICI; low values of fluorescence protein in the cervical mucus. The risk factors for SPB after the performed correction of the

ICI with the pessary are: high UCA values at 24 and 28 weeks of gestation; «sludge» in the amniotic fluid; tone of the lower segment of the uterus; reduced length of the closed part of the cervical cervix; pessary displacement. A dynamic prognosis will make it possible to identify the risk group for SPB at each stage of the management of pregnant women, which will improve perinatal outcomes.

Conclusion. The proposed prognostic model (AUC = 0.935; Se = 76.5%; Sp = 96.4 %; 95% CI 0.86–0.98; p = 0.0001) has a high diagnostic efficiency of 90.3 %.

Key words: pregnancy, preterm birth, ischemic-cervical insufficiency, prognosis.

Yu. D. Kaplan, T. N. Zakharenkova

Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Women with Ischemic-Cervical Insufficiency Corrected with the Pessary

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 43-48

Введение

В последние годы частота преждевременных родов в Республике Беларусь остается на стабильно низком уровне — около 4 %, в то же время отмечается тенденция к снижению рождаемости [1]. В таких условиях наиболее важным становится сохранение каждой беременности и каждого ребенка. Несмотря на полиэтиологичность преждевременных родов, одной из ведущих причин, вызывающих прерывание беременности во втором, начале третьего триместров является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) [2]. Данная проблема имеет важное социальное значение, учитывая высокую стоимость выхаживания недоношенных детей. По данным рандомизированных контролируемых исследований, нет убедительных данных в пользу какого-либо из предлагаемых методов коррекции ИЦН [3, 4, 5]. Таким образом, эффективность коррекции зачастую зависит не только от выбранного метода, но и от состояния шейки матки на момент коррекции, а также от осложнений беременности, возникших после ее проведения. Выявление прогностических факторов риска на каждом этапе ведения беременности, осложненной ИЦН, позволит своевременно провести лечение и улучшить перинатальные исходы.

Цель исследования

Разработать модель прогнозирования спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, выявленной и скорректированной пессарием на сроках 19–23/6 недель гестации.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2». В проспективное исследование были включены 90 беременных женщин с диагностированной ИЦН (шифр по МКБ-10 -O 34.3) на сроках 19–23/6 недель. Из них были сформированы две группы: в 1-ю группу (n = 34) вошли женщины, беременность которых завершилась преждевременными родами (ранее 258 дней), во 2-ю группу (n = 56) — беременные женщины, родоразрешенные в срок. Всем женщинам

коррекция ИЦН была проведена пессарием. Проведена трансвагинальная ультразвуковая оценка параметров шейки матки в двух положениях (лежа и стоя), бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища, оценена интенсивность лазериндуцированной флуоресценции белковой фракции цервикальной слизи. Проведен статистический анализ полученных данных. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1: Q3). Частотный анализ проведен с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера (p) для четырехпольных таблиц. Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U), зависимыми выборками — Вилкоксона (Z). Множественный регрессионный анализ использовали для изучения связи бинарного признака с одним или несколькими количественными и/или качественными признаками. Результаты представлены в виде коэффициента логистической регрессии β и уровня p. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При первичном поступлении всем женщинам была проведена оценка анамнестических факторов риска и факторов риска течения первой половины беременности. Возраст женщин 1-й группы составил 27 (26; 31) лет и статистически значимо не различался с возрастом женщин 2-й группы — 28,5 (26,5; 32,5) года ($p = 0,21$). Также нами не выявлено значимых различий в группах по антропометрическим показателям (рост, вес, индекс массы тела). Частота курящих табак беременных в исследовании составила 15,5 %. Курение в 3,9 раза повышало шанс развития СПР ($p = 0,023$). Так, курящими были 26,5 % пациентов 1-й группы и 8,9 % пациентов 2-й группы ($p = 0,036$). Анализ менструальной функции в исследуемых

подгруппах не выявил значимых различий. Изучен паритет беременности у обследуемых пациенток. Первородящих женщин в исследовании было 21,1 %. Стоит отметить, что в 1-й группе количество женщин, ставших на учет с первой беременностью, было больше, чем во 2-й группе (32,3 % против 14,3 %), что в 2,9 раз повышало шанс развития СПР ($p = 0,042$). Проведен анализ исходов предыдущей беременности среди повторнородящих женщин (в 1-й группе таких пациенток было 23, во 2-й группе — 48). Только 21,7 % пациенток 1-й группы имели срочные роды в анамнезе в отличие от пациенток 2-й группы — 54,2 % ($p = 0,012$). Среди потерь беременностей стоит отметить высокую частоту невынашивания беременности на сроках 0–36/6 недель гестации в 1-й группе — у 13 человек (56,5 %), во 2-й группе — у 15 (31,3 %) человек ($p = 0,041$), в частности, за счет самопроизвольного аборта на сроках 0–21/6 недель (1-я группа — 12 (52,2 %) случаев, 2-я группа — 11 (22,9 %) случаев ($p = 0,014$)). Проблему с зачатием имели 18,9 % женщин, вошедших в исследование. Так, предшествующий беременности период бесплодия был выявлен у 10 (29,4 %) и у 7 (12,5 %) пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,047$). Наличие в анамнезе урогенитальных инфекций наблюдалось у 15,6 % пациенток, данное осложнение было выявлено в анамнезе у 9 (26,5 %) пациенток 1-й группы и у 5 (8,9 %) пациенток 2-й группы ($p = 0,036$).

Таким образом, нельзя исключить роль инфекционного фактора в создании условий для развития СПР у женщин с ИЦН.

При оценке экстрагенитальной патологии у обследуемых женщин наиболее часто наблюдались заболевания эндокринной системы (24,4 %), сердечно-сосудистой системы (18,9 %), органов зрения (17,7 %) и пищеварительной системы (16,7 %). Однако статистически значимых различий не было выявлено. Наиболее частыми осложнениями первой половины беременности явились: нарушения микрофлоры влагалища (25,6 %), угрожающий самопроизвольный аборт (21,1 %) и анемия (20 %). В 1-й группе у 16 (47,1 %) пациенток первая половина беременности осложнилась угрозой прерывания, что было значимо чаще, чем у пациенток 2-й группы, где у 13 (23,2 %) женщин было выявлено это осложнение ($p = 0,0192$). Нарушения микрофлоры влагалища были выявлены у 13 (38,2 %) пациенток 1-й группы и у 10 (17,9 %) пациенток 2-й группы ($p = 0,031$), это в 2,9 раза повышало шанс развития СПР ($p = 0,035$), при этом независимо от того, были ли нарушения биоценоза обусловлены бактериальным вагинозом ($p = 0,41$) или вагинитом неспецифической этиологии ($p = 0,09$).

Проведенный множественный регрессионный анализ позволил выявить предикторы развития СПР до развития ИЦН: невынашивание беременности на сроках 0–36/6 недель гестации (0,42 балла); отсутствие срочных родов в анамнезе у повторнородящих женщин (0,37 балла); нарушение микрофлоры влагалища в первой половине наступившей беременности (0,2 балла), перенесенные урогенитальные инфекции в анамнезе (0,18 балла). Далее методом ROC-анализа выявлено пороговое значение суммы предикторов СПР до выявления ИЦН. Так, при сумме баллов более 0,18 женщина должна быть отнесена в группу риска СПР (Criterion: $> 0,18$; AUC = 0,698; Se = 61,8 %; Sp = 71,4 %; 95 % CI 0,59–0,79; $p = 0,0008$). Предсказательная способность предлагаемой модели — средняя.

Срок верификации ИЦН составил 157 (147; 163) дней, при этом не выявлено статистически значимых различий между пациентками 1-й и 2-й групп, где срок диагностики ИЦН составил 159 (147; 165) и 160 (154; 164) дней соответственно ($U = 872$; $p = 0,5$). При проведении ТВУЗИ параметров шейки матки в положении лежа не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, родившими преждевременно и в срок. В положении стоя при ДСЧЦО менее 23 мм (AUC = 0,73; Se = 76,5 %; Sp = 62,5 %; 95 % CI 0,627–0,819; $p = 0,0001$) и при значении УЦУ 115° и более (AUC = 0,79; Se = 84,4 %; Sp = 58,8 %; 95 % CI 0,644–0,889; $p = 0,0001$) возможно прогнозирование СПР (качество модели — хорошее). Данный риск сохраняется, если на 2–3-й день после коррекции ИЦН пессарием сохраняется значение ДСЧЦО 23 мм и менее (AUC = 0,73; Se = 76,5 %; Sp = 62,5 %; 95 % CI 0,627–0,819; $p = 0,0001$), а значение УЦУ — 115° и более (AUC = 0,67; Se = 83,6 %; Sp = 44,1 %; 95 % CI 0,554–0,579; $p = 0,0075$). Также при проведении ТВУЗИ у 5 (8,8 %) женщин в области внутреннего зева была выявлена взвесь в амниотической полости, так называемый «сладж». Все 5 женщин родили преждевременно ($p = 0,006$). Наличие «сладжа» до проведения коррекции ИЦН ассоциировалось с досрочным ее прерыванием. Средний срок родов составил 222 (219; 232) дня, что было статистически значимо меньше, чем у женщин без «сладжа», у которых беременность завершилась на сроке 268 (254; 276) дней ($U = 22,5$; $p = 0,0008$).

Также значимым фактором риска СПР является выявление централизации шейки матки. Так, у пациенток 1-й группы централизация имела место в 16 (47,1 %) случаях, а во 2-й группе — в 12 (21,4 %) случаях ($p = 0,011$). На момент верификации ИЦН у 26 (28,9 %) пациенток были жалобы на чувство тяжести в низу

живота, обильные слизистые выделения из половых путей (симптомные пациентки). В 1-й группе частота встречаемости симптомных пациенток составила 47,1 % (16), что значимо больше, чем во 2-й группе — 17,7 % (10) ($p = 0,003$). Нарушения микрофлоры влагалища значимо чаще встречались у женщин с ИЦН и последующими преждевременными родами (14 случаев — 41,2 %), чем у пациенток с ИЦН и последующими срочными родами (10 случаев — 17,9 %) ($p = 0,015$), в первую очередь, за счет вагинита неспецифической этиологии ($p = 0,025$). Всем пациенткам на момент верификации ИЦН была проведена оценка ИБФ цервикальной слизи, которая составила 480 (410; 524) у.е. в 1-й группе и 511 (423; 540) у.е. во 2-й группе ($U_{1A-1B} = 655$; $p = 0,02$). Анализ факторов риска позволил выявить значимые предикторы СПР, выявленные у женщин на момент верификации ИЦН на сроке 19–23/6 недели гестации: «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря (0,32 балла); симптомный вариант течения ИЦН (0,2 балла); значение ИБФ в цервикальной слизи 411 у.е. и менее (0,54 балла). Так, при выявлении любого из представленных предикторов позволяет отнести женщину в группу риска развития СПР (Criterion: > 0 ; $AUC = 0,774$; $Se = 64,7\%$; $Sp = 82,1\%$; $95\% CI 0,67–0,85$; $p = 0,0001$). Предсказательная способность предлагаемой модели — хорошая.

После проведенной коррекции ИЦН пессарием при динамическом наблюдении во II и III триместрах беременности наиболее частым осложнением гестации явились угрожающие преждевременные роды. У женщин 1-й группы — 35,5 % (12) случаев, что было в 2,8 раза чаще, чем у женщин 2-й группы — 16,1 % (9) случаев ($p = 0,044$). В 18,9 % (17) случаев течение беременности осложнилось хронической плацентарной недостаточностью, диагностированной по данным доплерометрии и кардиотокографии. Так, хроническая плацентарная недостаточность была выявлено у 10 (33,3 %) пациенток 1-й группы и 7 (12,5 %) — 2-й группы ($p = 0,047$). Еще в 8,8 % (8) случаев течение беременности осложнилось острыми и/или обострением хронических инфекций. В 1-й группе в 3 (8,8 %) случаях было выявлено обострение хронического пиелонефрита и по 1 (2,9 %) случаю — гестационный пиелонефрит, обострение хронического тонзиллита и обострение хронического бронхита. Во 2-й группе только у 1 (1,1 %) женщины на сроке 236 дней беременности развился гестационный пиелонефрит ($p = 0,011$). Смещение пессария произошло в 8 (23,5 %) и 5 (8,9 %) случаях у пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,04$). Стоит отметить, что ДСЧЦО у пациенток при выявлении смещения составила 12 (10; 16) мм. Таким

образом, смещение пессария при прогрессивном уменьшении ДСЧЦО не столько осложнение, сколько следствие неэффективности выбранного метода коррекции, в результате которого этиологический фактор продолжил свое действие и привел к СПР. «Сладж» был выявлен у 6 (17,6 %) женщин 1-й группы, что было значимо чаще, чем у пациенток 2-й группы, где «сладж» был выявлен у 2 (3,6 %) женщин ($p = 0,049$). Наличие «сладжа» на любом сроке беременности у женщин с корригированной ИЦН в 5,7 раза повышало шанс преждевременного прерывания беременности ($p = 0,038$).

Методом ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения для показателей значения ИБФ цервикальной слизи и УЦУ на сроках 24 и 28 недель гестации, было выявлено значимое уменьшение ДСЧЦО, что позволило построить прогностические модели для оценки риска СПР, а также значение УЦУ на сроках 480 у.е. и менее на сроке 24 недели гестации ($AUC_{ИБФ\ 24\ нед.} = 0,829$; $AUC_{ИБФ\ 28\ нед.} = 0,632$; $AUC_{УЦУ\ 24\ нед.} = 0,692$; $AUC_{УЦУ\ 28\ нед.} = 0,733$; $AUC_{ДСЧЦО} = 0,748$). Проведенный анализ факторов риска позволил выявить предикторы развития СПР у женщин после проведенной коррекции ИЦН пессарием: значение УЦУ 117° и более на 24 неделе гестации (0,33 балла); «сладж» в околоплодных водах, выявленный после проведения коррекции ИЦН (0,28 балла); значение УЦУ 112° и более на 28 неделе гестации (0,28 балла); тонус нижнего сегмента матки; уменьшение ДСЧЦО более 4 мм за 4 недели (0,18 балла); смещение пессария (0,16 балла). При значении суммы баллов более 0,33 с чувствительностью 67,6 % и специфичностью 94,6 % у женщин с корригированной ИЦН возможно прогнозирование СПР (Criterion $> 0,33$; $AUC = 0,822$; $Se = 67,6\%$; $Sp = 96,4\%$; $95\% CI 0,73–0,89$; $p = 0,0001$). Предсказательная способность предлагаемой модели — очень хорошая.

Для построения единой математической модели расчета предполагаемого срока родов нами был проведен множественный регрессионный анализ всех значимых предикторов СПР у пациенток с ИЦН, выявленной на сроках 19–23/6 недель гестации. В основу модели легли значимые предикторы, представленные в таблице 1.

Далее методом ROC-анализа выявлено пороговое значение суммы маркеров СПР у женщин с ИЦН. Так, при суммарном риске более 0,16 возможно прогнозирование СПР с чувствительностью 76,5 % и специфичностью 96,4 % (Criterion: $> 0,16$; $AUC = 0,935$; $Se = 76,5\%$; $Sp = 96,4\%$; $95\% CI 0,86–0,98$; $p = 0,0001$). Предсказательная способность предлагаемой математической модели — отличная (рисунок 1).

Таблица 1 — Суммарный вклад предикторов СПР у женщин с ИЦН, выявленной и скорректированной пессарием на сроках 19–23/6 недель гестации

Предиктор СПР	Коэффициент регрессии, β	Статистический уровень значимости, p
УЦУ в положении стоя $\geq 115^\circ$	0,16	p = 0,025
Значение ИБФ цервикальной слизи ≤ 411 у.е.	0,44	p < 0,0001
Уменьшение ДСЧЦО более 4 мм за 4 недели	0,15	p = 0,27
УЦУ $\geq 117^\circ$ на 24-й неделе гестации, после коррекции	0,29	p < 0,0001
Смещение пессария	0,14	p = 0,037
«Сладж» в околоплодных водах	0,26	p = 0,0002

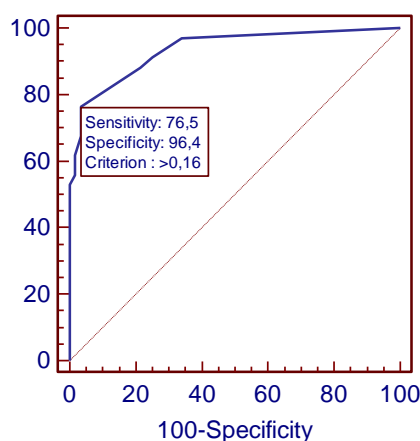


Рисунок 1 – ROC-кривая прогнозирования спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, выявленной и скорректированной на сроках 19–23/6 недель гестации

Таким образом, предложенная прогностическая модель позволяет с диагностической эффективностью 90,3 % прогнозировать развитие СПР у пациенток с ИЦН, выявленной на сроках 19–23/6 недель гестации.

Заключение

Оценка вероятности развития неблагоприятного исхода беременности у женщин с ИЦН проводится согласно разработанной математической модели прогнозирования СПР по данным, полученным до проведения коррекции ИЦН: значение ИБФ цервикальной слизи ≤ 411 у.е. (0,44 балла), значение УЦУ в положении стоя $\geq 115^\circ$ (0,16 балла), и данным, полученным после проведения коррекции ИЦН пессарием: значение УЦУ $\geq 117^\circ$ на 24 неделе гестации (0,29 балла), уменьшение ДСЧЦО более 4 мм за 4 недели (0,15 балла), наличия смещения пессария (0,14 балла), наличия «сладжа» в околоплодных водах (0,26 балла) в любой момент исследования. При значении суммы баллов более 0,16 с чувствительностью 76,5 % и специфичностью 96,4 % данная модель позволяет прогнозировать развитие СПР у пациенток с ИЦН, выявленной на сроках 19–23/6 недель гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведев ИВ, Кангро ИС, Василевская ЖН, Довнар ОА, Кухаревич ЕИ, Палковская ЕМ, Лапковская ТВ, Мазайская ИА,

Чигирёва ИГ. Дети и молодежь Республики Беларусь: стат. сборник. Минск, Беларусь; 2018. 133 с.

2. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Bhutta ZA. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):119-23. doi:10.1016/j.ajog.2011.10.866.

3. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou, A, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016;74(11):1044-52. doi:10.1056/nejmoa1511014.

4. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):233-47. doi:10.1016/j.jogc.2018.08.009.

5. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):789-801. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.015.

REFERENCES

1. Medvedev IV, Kangro IS, Vasilevskaya ZhN, Dovnar OA, Kukharevich EI, Palkovskaya EM, Lapkovskaya TV, Mazayskaya IA, Chigireva IG. *Deti i molodezh' Respubliki Belarus': stat. sbornik.* Minsk, Belarus'; 2018. 133 p.

2. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Bhutta ZA. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):119-23. doi:10.1016/j.ajog.2011.10.866.

3. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou, A, Rodriguez Calvo J. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016;74(11):1044-52. doi:10.1056/nejmoa1511014.

4. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):233-47. doi:10.1016/j.jogc.2018.08.009.

5. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):789-801. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.015.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП,
тел. моб.: +375 29 7309872,
e-mail: jangle@bk.ru
Каплан Юлия Дмитриевна.

Сведения об авторах

Каплан Ю.Д., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Захаренкова Т.Н., к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course
of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Mob.: +375 29 7309872,
E-mail: jangle@bk.ru
Kaplan Yulia Dmitrievna.

Information about the authors

Kaplan Yu.D., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University».

Zakharenkova T.N., PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University».

Поступила 13.11.2019

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК [616.155.18]:616.12-005.4-089.844

УРОВЕНЬ NO ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е. Н. Максимович, Т. П. Пронько, И. Э. Гуляй, В. А. Снежицкий

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

Цель: изучить характер изменения содержания стабильных метаболитов оксида азота — нитритов и нитратов (NO_x) в крови пациентов после коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. В соответствии с $[\text{Hb}_{\text{св.}}]$ в плазме крови пациенты с операцией КШ разделены на 3 группы: 1-я — без интраоперационного гемолиза (ИОГ) ($\text{Hb}_{\text{св.}} \leq 0,1$ г/л, $n = 43$), 2-я — с низким ИОГ (нИОГ) — с $[\text{Hb}_{\text{св.}}] > 0,1$ г/л и $< 0,5$ г/л, $n = 42$, 3-я — с высоким ИОГ (вИОГ) — $[\text{Hb}_{\text{св.}}] \geq 0,5$ г/л, $n = 38$. Пациентам проводилось определение NO_x в плазме крови.

Результаты. В конце КШ по сравнению с исходным значением у пациентов отмечалось снижение $[\text{NO}_x]$ в плазме крови и его увеличение — в течение 5–7 суток после операции в наибольшей степени в группе с вИОГ.

Заключение. Изменение $[\text{NO}_x]$ в плазме крови зависело от степени выраженности интраоперационного гемолиза, что указывает на влияние продуктов гемолиза на процессы образования и утилизации оксида азота.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, оксид азота, искусственное кровообращение.

Objective: to study the nature of changes in the content of stable metabolites of nitric oxide (NO_x) — nitrites and nitrates — in the blood of patients after coronary artery bypass graft (CABG) under the conditions of artificial circulation.

Material and methods. Depending on the level of $[\text{Hb}]$ in the blood plasma, the patients with CABG surgery were divided into three groups: 1 — without IOH ($\text{Hb} \leq 0.1$ g/l, $n = 43$), 2 — with low IOH (l IOH, $\text{Hb} > 0.1$ g/l and < 0.5 g/l, $n = 42$), 3 — with high IOH (hIOH, $\text{Hb} \geq 0.5$ g/l, $n = 38$). The level of NO_x was determined in the blood plasma of the patients.

Results. At the end of CABG, compared with the baseline, the patients revealed a decrease of NO_x in the blood plasma and its increase — within 5–7 days after the surgery, to the utmost in the group with high IOH.

Conclusion. The change of NO_x in the blood plasma depended on the severity of intraoperative hemolysis, which indicates the influence of the hemolysis products on the formation and utilization of nitric oxide.

Key words: coronary artery bypass graft, nitric oxide, artificial circulation.

E. N. Maksimovich, T. P. Pronko, I. E. Guliay, V. A. Snezhitsky
The NO Level after Coronary Artery Bypass Graft under the Conditions of Artificial Circulation
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 48-52

Введение

После коронарного шунтирования (КШ) развивается реперфузионный синдром в ишемизированном сердце, основным патогенетическим механизмом которого является окислительный стресс. Проявлением окислительного стресса является избыточная наработка активных форм кислорода и азота радикальной и нерадикальной природы [1–4]. В литературных источниках отсутствуют сведения о влиянии интраоперационного гемолиза (ИОГ) на уровень оксида азота (NO) у пациентов после КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Известно, что NO является важным фактором, обеспечивающим адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы. Оксид азота (NO) — продукт ферментативного превращения — является одной из ключевых сигнальных молекул в сосудистом гомеостазе. Недостаточное его образование приводит к избыточной вазоконстрикции, адгезивному и агрегационному эффектам в отношении тромбоцитов и лейкоцитов, развитию окислительного стресса, провоспалительному и проапоптотическому эффектам [5]. Значительное повышение продукции активных форм кислорода, преобразующих NO в высокотоксичный пероксинитрит (ONOO⁻) способствует преобразованию положительных эффектов NO в негативные [5].

Учитывая возможность развития осложнений после операции КШ в условиях ИК, многие из которых имеют сосудистый генез (инфаркт миокарда, аритмии, сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения), их возникновение может быть связано с изменением баланса NO, последствием которого может быть активация ряда патогенетических механизмов (окислительный стресс, воспаление, тромбоз и др.).

ИК является неотъемлемой частью кардиохирургических операций, в том числе операции КШ, позволяющее создать оптимальные условия для обеспечения кровообращения в органах и тканях во время ее проведения. Наряду с этим его использование имеет ряд отрицательных эффектов, одним из которых является механическое повреждение форменных элементов [6, 7]. В наибольшей степени влияние последствий гемолиза может касаться осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, представляющих основную угрозу для жизни пациентов, перенесших операцию КШ. Во время ИК при операции КШ из-за гемолиза повышается уровень свободного гемоглобина и уровень свободного железа — компонента гема гемоглобина, что может оказывать влияние на уровень оксида азота и его ме-

таболитов [7–10]. В то же время гемолиз и инициируемый обломками клеточных мембран эритроцитов воспалительный процесс может также способствовать изменению уровня NO вследствие активации индуцибельной NOS, приводя к наработке NO в концентрациях, в тысячу раз превышающих его образование при участии эндотелиальной изоформы NOS [5].

Является очевидным необходимость изучения нарушений продукции оксида азота у пациентов, перенесших операцию КШ, маркером которой является содержание в плазме крови нитритов и нитратов (NO_x).

Цель исследования

Изучить характер изменения содержания нитритов и нитратов в плазме крови пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

Исследования проведены у пациентов с ИБС и операцией КШ учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Оно одобрено этическими комитетами УО «Гродненский государственный медицинский университет» и учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [<http://www.med-pravo.ru/Archives/Helsinki.txt>]. Информированное согласие получено от всех пациентов.

Исследования проведены у пациентов с ИБС (ССН ФК_{II-IV}) после операции КШ: 123 человека с различной степенью ИОГ (группы 1–3) и 44 человека группы сравнения (группа 4) — пациенты с ИБС без операции КШ, а также 39 практически здоровых лиц группы контроль (группа 5).

Оценка степени ИОГ осуществлена по уровню свободного гемоглобина (Hb_{св.}) с помощью анализатора HemoCue Plasma/Low Hb, Швеция [12]. В соответствии с уровнем Hb_{св.} в плазме крови пациенты с операцией КШ разделены на три группы: группа 1 — без ИОГ (Hb_{св.} ≤ 0,1 г/л, n = 43, группа 2 — с низким ИОГ (нИОГ) — с Hb_{св.} > 0,1 г/л и < 0,5 г/л, n = 42, группа 3 — с высоким ИОГ (вИОГ) соответствовала Hb_{св.} ≥ 0,5 г/л, n = 38 [13, 14].

Половозрастная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Различий продолжительности искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда у пациентов с различной степенью ИОГ во время КШ не отмечалось (p > 0,05) (таблица 2).

Таблица 1 — Характеристика пациентов с операцией коронарного шунтирования с различной степенью интраоперационного гемолиза (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группа 1 (без ИОГ)	Группа 2 (нИОГ)	Группа 3 (вИОГ)	Группа 4 (сравнения)	Группа 5 (контроль)
Возраст, лет	60 (56; 63)	64 (58; 66)	66 (60; 68)	63 (58–65)	61,5 (57–64)
Пол (муж), %	87,8 %	78,0 %	78,0 %	84,1 %	77,5 %

Примечания: нИОГ — низкий ИОГ; вИОГ — высокий ИОГ; отличия статистически значимы ($p < 0,001$) по отношению к: ** — группе контроль; ## — группе сравнения; °° — 1-й группе (без ИОГ); •• — 2-й группе (нИОГ)

Таблица 2 — Длительность искусственного кровообращения и ишемии миокарда у пациентов с различной степенью ИОГ во время коронарного шунтирования (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель, ед.	Группа 1 (без ИОГ)	Группа 2 (нИОГ)	Группа 3 (вИОГ)
Время ИК (мин)	69 (65; 89)	74 (68; 78)	80 (75; 94)
Время ишемии (мин)	46 (39; 64)	58 (56; 62)	59 (51; 68)

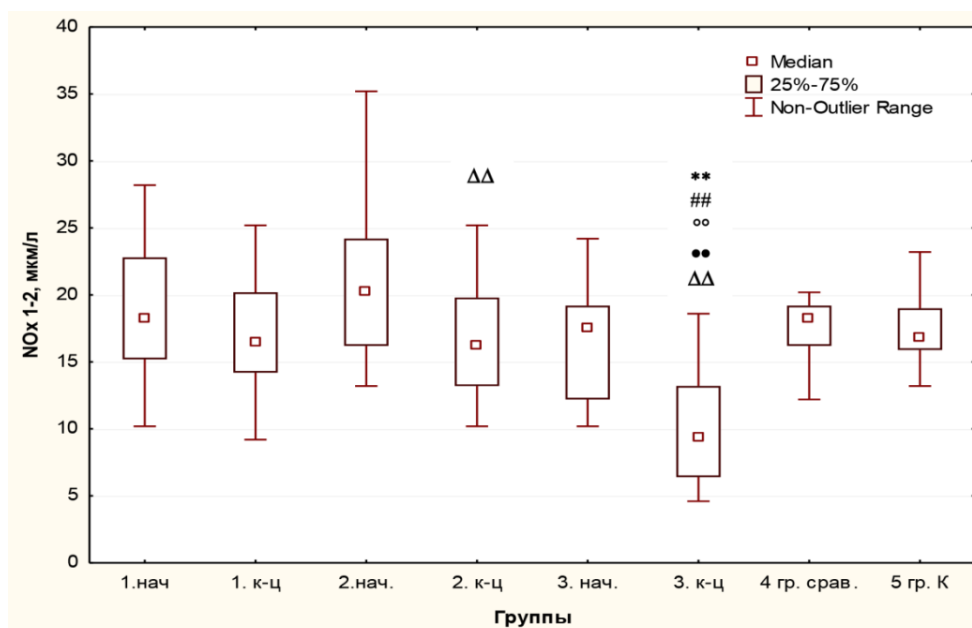
Примечание: Me — медиана показателя; Q₂₅; Q₇₅ — значение нижнего и верхнего квартиля

Уровень NO оценивали по суммарной концентрации нитрит- и нитрат ионов (стабильные метаболиты) в плазме крови [NO_x] по общепринятому методу с использованием кадмия и реактива Грисса методом спектрофотометрии [15]. Определение содержания NO_x в плазме крови пациентов осуществлялось в начале ИК и непосредственно перед его завершением, а также спустя 5 суток после операции. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программы «Statistica», 10.0. с применением методов описательной статистики для количественных (метод Краскелла-Уоллиса) данных, метода сравнения зависимых переменных с использованием критерия Уилкоксона, а также корреляци-

онного анализа (критерий Спирмена, Rs). Данные описательной статистики представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me — медиана переменной, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В начале КШ [NO_x] в плазме крови составила у пациентов 1-й группы без ИОГ 19,0 (16,64; 22,15) мкмоль/л, 2-й (нИОГ) — 20,34 (18,32; 24,2) мкмоль/л, 3-й (вИОГ) — 18,4 (16,8; 20,2) мкмоль/л, не отличаясь между собой ($p > 0,05$) и по сравнению с [NO_x] в группе пациентов с ИБС без КШ — 18,2 (16,1; 19,2), $p > 0,05$ и в группе практически здоровых лиц — 16,8 (16,1; 19,1) мкмоль/л, $p > 0,05$ (рисунок 1).

Рисунок 1 — Уровень [NO_x] в плазме крови в начале и в конце КШ

Примечание: отличия статистически значимы ($p < 0,001$) по отношению к: ** — группе контроль; ## — группе сравнения; °° — 1-й группе (без ИОГ); •• — 2-й группе (нИОГ); ΔΔ — значению показателя до КШ

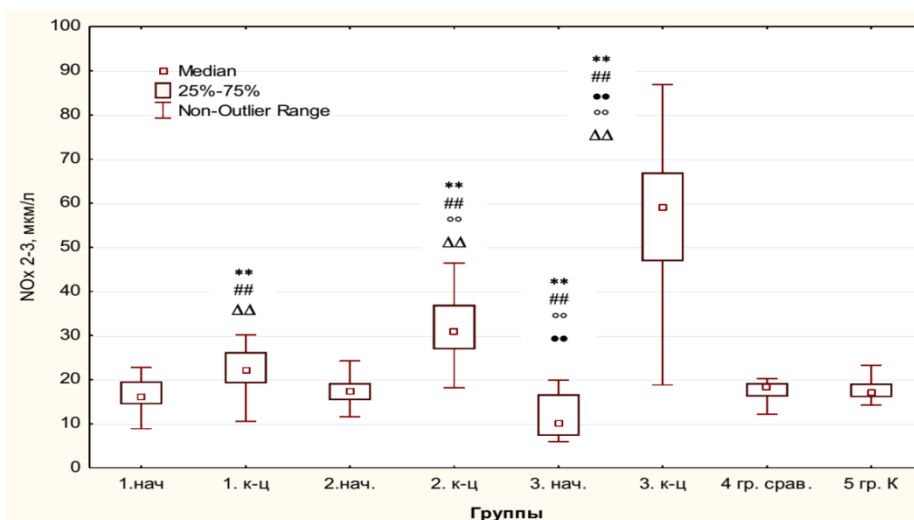


Рисунок 2 - Уровень $[NO_x]$ в плазме крови в конце КШ и через 5–7 суток после нее

Примечание: см. рисунок 1. $\Delta\Delta$ — по отношению к значению показателя в конце КШ

Различий между значениями $[NO_x]$ в группе сравнения и контроля также не отмечалось ($p > 0,05$).

В конце КШ отмечалось снижение $[NO_x]$ в плазме крови пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп. В 3-й группе $[NO_x]$ составила 10 (7,32; 16,7) мкмоль/л, что меньше, чем в 1-й группе (без ИОГ) — 16,2 (14,4; 19,6) мкмоль/л ($p < 0,001$) и во 2-й группе (с нИОГ) — 17,4 (15,40; 19,2) мкмоль/л ($p < 0,001$). При этом по сравнению с исходным уровнем наиболее существенное уменьшение $[NO_x]$ отмечалось у пациентов группы с вИОГ — на 43,0 (19,4; 58,9) % ($p < 0,001$), в то время как в группах без ИОГ и с нИОГ снижение было менее выраженным (на 12,2 (7,63; 17,3) %, $p < 0,001$ и на 13,8 (9,04; 19,1) %, $p < 0,001$) соответственно.

Причина снижения $[NO_x]$ может быть обусловлена преобразованием NO в пероксинитрит в реакции взаимодействия с супероксида-нионом, а также в результате его реакции с гемоглобином, в наибольшей степени выраженное у пациентов с вИОГ.

Спустя 3-5 суток после КШ по сравнению с $[NO_x]$ в конце операции отмечалось увеличение $[NO_x]$ у пациентов 1-й группы в 1,39 (1,18; 1,66) раза, $p < 0,001$, группы с нИОГ — в 1,69 (1,36; 2,23) раза, $p < 0,001$, группы с вИОГ — в 3,71 (1,56; 5,50) раза, $p < 0,001$.

Наибольший прирост уровня нитритов и нитратов отмечался у пациентов группы с вИОГ — до 36,2 (26,4; 40,5) мкмоль/л, что больше, чем в группе с нИОГ — до 30,1 (26,9; 36,4) мкмоль/л, и в группе без ИОГ — до 22,8 (20,2; 26,2) мкмоль/л, $p < 0,001$. Причина повышения $[NO_x]$ в послеоперационном периоде может быть обусловлена активностью индуцибельной изоформы NOS, для чего в 3-й группе

с вИОГ возникали соответствующие условия.

Корреляционная связь между уровнем $[Hb_{св.}]$ в плазме крови и показателем $[NO_x]$ в конце КШ составила: $r_s = -0,56$, $p < 0,001$, а спустя 5–7 суток после операции: $r_s = 0,62$, $p < 0,001$.

Заключение

Проведенные исследования показали снижение $[NO_x]$ в плазме крови у пациентов в конце КШ и его увеличение в течение 5–7 суток после операции.

Выраженность отмечаемых изменений зависела от степени интраоперационного гемолиза.

Снижение гемолиза во время коронарного шунтирования будет способствовать уменьшению выраженности изменения гомеостаза NO и связанных с этим последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин ИТ, Калинкина НВ, Ещенко ЕВ, Кравченко ИН. Реperfузионное повреждение миокарда. *Кардиоинтервенційна Кардіологія*. 2013;1:51-22.
2. Maksimovich YN, Pronko TP, Kashcheyeu YA, Maksimovich NY Oxidative stress and endothelium dysfunction in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:499.
3. Granger DN, Peter RK. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-51.
4. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190:255-66.
5. Shishebor MH, Aviles RJ, Brennan ML. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003;24(12):1675-80.
6. Rother RP The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease *JAMA*. 2005;293:1653-62.
7. Vercaemst L Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(4):257-67.
8. Максимович ЕН, Василевич ВВ, Труховская ДД, Кошечев ЮА, Круглик ВВ. Факторы интраоперационного гемолиза при коронарном шунтировании с использованием искусственного кровообращения. В кн: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; 2018 Апрель 26-27; Гродно, Беларусь; 2018. с. 315-16.

9. Vasilevich VV, Maksimovich YeN, Truhovskaya DD Factors of hemolysis in on pump cardiac operations. Book of abstracts 13th Bialystok International Medical Congress For Young Scientists. Bialystok, 2018. 305 p.

10. Максимович ЕН, Василевич ВВ, Труховская ДД, Кошчев ЮА Роль показателей обмена железа в диагностике развития ранних осложнений операции коронарного шунтирования у пациентов с ИБС. Алмазовские чтения – 2018: тезисы Всероссийской медицинской конференции с международным участием; 2018 Май 16-18; Санкт-Петербург, РФ, 2018.

11. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D. The meaning of a high plasma free haemoglobin: retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion*. 2016;31(3):223-31.

12. Svenmarker S, Jansson E, Stenlund H, Engström K Red blood cell trauma during cardiopulmonary bypass: Narrow pore filterability versus free hemoglobin. *Perfusion*. 2000;15(1):33-40.

13. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, Sprenger C Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2015;10(4):124-34.

14. Максимович ЕН, Василевич ВВ, Кошчев ЮА, Пронько ТП, Труховская ДД. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови пациентов с осложнениями после операции коронарного шунтирования. Мат. итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» 2019 Январь 25; Гродно, Беларусь; 2018. с. 360-62.

15. Bryan NS, Grisham MB Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-57.

REFERENCES

1. Vatum NT, Kalinkina NV, Eshchenko EV, Kravchenko IN. Reperfusionное повреждение миокарда. *Kardiointerventsiyna Kardiologiya*. 2013;1:11-22. (in Russ.).

2. Maksimovich YN, Pronko TP, Kashcheyu YA, Maksimovich NY Oxidative stress and endothelium dysfunction in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:499.

3. Grangera DN, Peter RK. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-51.

4. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190:255-66.

5. Shishebor MH, Aviles RJ, Brennan ML. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003;24(12):1675-80.

6. Rother RP The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease *JAMA*. 2005;293:1653-62.

7. Vercaemst L Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(4):257-67.

8. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Truhovskaya DD, Koshcheev YuA, Kruglik VV. Faktory intraoperatsionnogo gemoliza pri koronarnom shuntirovanii s ispol'zovaniem ickusstvennogo krovoobrashcheniya. V kn: Sbornik materialov konferentsii studentov i molodykh uchennykh, posvyashchennoy 60-letiyu uchrezhdeniya obrazovaniya «Grodnenskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet»; 2018 April' 26-27; Grodno, Belarus'; 2018. p. 315-16. (in Russ.).

9. Vasilevich VV, Maksimovich YeN, Truhovskaya DD Factors of hemolysis in on pump cardiac operations. Book of abstracts 13th Bialystok International Medical Congress For Young Scientists. Bialystok, 2018. 305 p.

10. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Truhovskaya DD, Koshcheev YuA Rol' pokazateley obmena zheleza v diagnostike razvitiya rannikh oslozhneniy operatsii koronarnogo shuntirovaniya u patsientov s IBS. *Almazovskie chteniya – 2018: tezisy Vserossiyskoy*

meditsinskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem; 2018 May 16-18; Sankt-Peterburg, RF, 2018. (in Russ.).

11. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D. The meaning of a high plasma free haemoglobin: retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion*. 2016;31(3):223-31.

12. Svenmarker S, Jansson E, Stenlund H, Engström K Red blood cell trauma during cardiopulmonary bypass: Narrow pore filterability versus free hemoglobin. *Perfusion*. 2000;15(1):33-40.

13. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, Sprenger C Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2015;10(4):124-34.

14. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Koshcheev YuA, Pronko TP, Truhovskaya DD. Uroven' svobodnogo gemoglobina v plazme krvi patsientov s oslozhneniyami posle operatsii koronarnogo shuntirovaniya. *Mat. itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye problemy meditsiny» 2019 Yanvar' 25; Grodno, Belarus'; 2018. p. 360-62. (in Russ.).*

15. Bryan NS, Grisham MB Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-57.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, 80,
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент
тел. моб.: +375 29 7890646,
e-mail: Liza516@mail.ru
Максимович Елизавета Николаевна

Сведения об авторах

Максимович Е.Н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Пронько Т.П., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Гуляй И.Э., к.б.н., доцент, ст. науч. сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Снежицкий В.А., ректор УО «Гродненский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор 1-й каф. внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

80 Gorkogo Street, 230009,
Grodno, Republic of Belarus,
Grodno State Medical University, assistant,
Mob.: +375 29 7890646,
E-mail: Liza516@mail.ru
Maksimovich Yelizaveta Nikolaevna

Information about the authors

Maksimovich Ye.N., assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the EI «Grodno State Medical University».

Pronko T.P., assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the EI «Grodno State Medical University».

Guliy I.E., Senior Researcher, Research Laboratory of the EI «Grodno State Medical University».

Snezhitsky V.A., rector of the EI «Grodno State Medical University», doctor of medical science, professor, professor of the 1-st internal disease department.

Поступила 04.05.2019

УДК 616.36-004-092.9-073.43:602.9

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

Цель: определить значение ультразвукового метода исследования в диагностике и оценке эффективности клеточной терапии экспериментального цирроза печени у кроликов.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на белых калифорнийских кроликах ($n = 45$). Моделирование цирроза печени осуществляли путем подкожного введения 50 % раствора тетрахлорметана по схеме. Клеточная терапия проводилась путем однократного внутриворотального введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в количестве 5×10^6 клеток на кг массы тела животного. В ходе эксперимента всем животным выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также морфологическое и морфометрическое исследование образцов ткани печени.

Результаты. Через 5 месяцев моделирования цирроза величина передне-заднего размера печени и диаметр воротной вены в группе 2 и 3 были статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено. Через 1 месяц после введения аутологичных МСК у кроликов группы 3 («цирроз + МСК») определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены - на 23,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК.

Заключение. В данном исследовании ультразвуковой метод показал себя как достоверный способ прижизненной диагностики патологических изменений в условиях хронического эксперимента, а также выявил положительное влияние клеточной терапии на цирроз печени у кроликов. Полученные данные были подтверждены морфологическими и морфометрическими методами при изучении образцов печени животных в ходе эксперимента.

Ключевые слова: цирроз печени, мезенхимальные стволовые клетки, ультразвуковое исследование, воротная вена, морфометрия.

Objective: to determine the relevance of ultrasound examination in diagnostics and assessment of the efficiency of cell therapy of experimental liver cirrhosis in rabbits.

Material and methods. The experiment was performed on white Californian rabbits ($n = 45$). Liver cirrhosis was modelled by means of subcutaneous injections of 50 % solution of carbon tetrachloride according to the scheme. Cell therapy was performed by means of a single intraportal injection of autologous mesenchymal stem cells (MSCs) at an amount of 5×10^6 cells per kg. During the experiment all the animals were performed the ultrasound examination of the abdominal cavity, as well as the morphological analysis of liver tissue samples.

Results. After 5 months of the liver cirrhosis modeling, the anteroposterior liver size and diameter of the portal vein in group 2 and group 3 were statistically larger than in group 1 ($p < 0.001$, Mann-Whitney test). There was no statistical difference in the anteroposterior liver size ($p = 0.38$) and diameter of the portal vein ($p = 0.36$) between group 2 and group 3. 1 month after the injection of autologous MSCs, the rabbits of group 3 detected some improvement of the echo-image of the damaged liver, which was also reflected in a statistically significant decrease of the liver size by 8.2 % ($p < 0.01$, Wilcoxon test) and diameter of the portal vein by 23 % ($p < 0.001$) in comparison with the indicators before the injection of MSCs.

Conclusion. The ultrasound examination in the present study has proved itself to be a reliable method of intravital diagnostics of pathological changes in the conditions of a chronic experiment, and also has revealed a positive impact of cell therapy on liver cirrhosis in the rabbits. The obtained data were confirmed by the morphological methods of the analysis of the liver tissue samples of the animals during the experiment.

Key words: liver cirrhosis, mesenchymal stem cells, ultrasound examination, portal vein, morphometry.

B. B. Osipov, A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov
The Assessment of the Efficiency of Cell Therapy of Experimental Liver Cirrhosis by Means of Ultrasound Examination
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 52-57

Введение

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран. В настоящее время в мире заболеваемость циррозом печени составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет [1].

Единственным методом, значимо улучшающим прогноз у пациентов в терминальной стадии заболеваний печени, является трансплантация печени [2–6], недоступная большому числу пациентов из-за дефицита донорских органов, высокой стоимости операции, а также

несовершенства законодательной базы в области трансплантологии [7]. Указанные проблемы приводят к поиску новых методов лечения цирроза печени. Клеточная терапия, активно применяемая в последние годы при многих заболеваниях [8–13], может стать одним из таких методов.

Цель исследования

Определить значение ультразвукового метода исследования в диагностике и оценке эффективности клеточной терапии экспериментального цирроза печени у кроликов.

Материалы и методы

Для определения ценности ультразвукового метода в диагностике экспериментального цирроза печени и оценке эффективности его

клеточной терапии были использованы белые калифорнийские кролики-самцы ($n = 45$), которых разделили на 3 группы. В группу 1 («контроль») вошли 15 кроликов, которым не проводили никаких токсических и терапевтических воздействий. Остальным 30 кроликам проводили моделирование цирроза печени путем подкожного введения 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю [14]. После развития цирроза печени животных разделили на 2 равные группы. Кроликам группы 2 («цирроз») не проводили никаких терапевтических воздействий, а кроликам группы 3 («цирроз + МСК») проводили однократное внутрипортальное введение аутологичных МСК в количестве 5×10^6 клеток на кг массы тела животного. Для прижизненной диагностики патологических изменений в печени и оценки эффективности клеточной терапии цирроза кроликам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Проводилось измерение размеров печени (передне-задний размер — ПЗР), селезенки, диаметра воротной вены, определялось наличие свободной жидкости. Также оценивались экзогенность печени, наличие и выраженность фиброза. УЗИ выполнялось животным всех групп через 1, 3 и 5 месяцев от начала моделирования цирроза печени, а также через 1 месяц после введения аутологичных МСК кроликам группы 3. УЗИ выполнялось на аппарате Aloka SSD-500 («Hitachi», Japan). Морфологию печени животных всех групп оценивали в день окончания моделирования (путем инцизионной биопсии печени) и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3 (путем выведения из эксперимента). Анализ и обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 8 (Statsoft, USA). Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медиа-

ны, 25 % и 75 % процентилей. В случае сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп проводился ранговый анализ вариаций Краскела-Уоллиса. С целью сравнения двух связанных (парных) выборок применялся Т-критерий Вилкоксона. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ № 54-А от 23.05.2002 г., и требованиям, регламентирующим работу с экспериментальными животными.

Результаты и обсуждение

Перед началом эксперимента во всех группах не было выявлено статистической разницы в размерах печени (ПЗР, $p = 0,18$, критерий Краскела-Уоллиса) и диаметре воротной вены ($p = 0,59$), что говорит об однородности групп по данным показателям. В ходе эксперимента в группах 2 и 3 на фоне введения тетрахлорметана происходило развитие хронического токсического гепатита с фиброзом и последующим исходом в цирроз печени, что подтверждалось методом УЗИ. Через 1 и 3 месяца от начала эксперимента у кроликов группы 2 и 3 происходило постепенное увеличение ПЗР печени, диаметра воротной вены, появление признаков фиброза печени (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 — Показатели УЗИ брюшной полости кроликов в ходе эксперимента (Ме (25 %; 75 % межквартильный интервал))

Срок проведения УЗИ	Показатели УЗИ	Группа 1	Группа 2	Группа 3
До начала эксперимента	ПЗР, мм	33,5 (33,1–33,9)	34 (33,5–34,5)	33,9 (33,4–34,4)
	Диаметр воротной вены, мм	4 (3,8–4,1)	4 (3,8–4,2)	4,1 (3,5–4,6)
1 месяц эксперимента	ПЗР, мм	35,6 (35–35,8)	38,5 (37,9–39)	39,2 (38–39,5)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,9–4,2)	4,8 (4,5–4,9)	4,7 (4,5–4,8)
3 месяца эксперимента	ПЗР, мм	36,1 (35,9–36,7)	41,1 (40,2–41,9)	41,6 (41–42,3)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,9–4,3)	5,2 (5–5,6)	5,2 (4,9–5,4)
5 месяцев эксперимента (окончание моделирования)	ПЗР, мм	36,4 (35,7–36,9)	43,2 (41,3–43,8)	44,1 (41,5–44,3)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,8–4,2)	6,3 (6–6,4)	6,1 (6–6,4)
Через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3	ПЗР, мм	36,9* (35,9–37,1)	42,8* (42,5–43,6)	40,5* (40–41,1)
	Диаметр воротной вены, мм	4,2* (3,9–4,3)	6,1* (5,8–6,3)	4,7* (4,5–5)
Критерий Вилкоксона, p^{**}	ПЗР, мм	0,23	0,86	<0,01
	Диаметр воротной вены, мм	0,39	0,09	<0,001

* — достоверные различия при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни; ** — достоверность различий в группах при сравнении показателей через 5 месяцев эксперимента и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3, критерий Вилкоксона.



**Рисунок 1 – УЗИ печени кролика с циррозом печени
(в центре продольный срез воротной вены с перипортальным фиброзом)**

Через 5 месяцев моделирования величина ПЗР печени и диаметра воротной вены в группах 2 и 3 статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено. Полученные данные УЗИ были подтверждены результатами морфологического и морфометрического исследования образцов печени кроликов. При микроскопии в 1-й группе отмечается печень нормального гистологического строения. Во 2-й и 3-й группах через 5 месяцев моделирования макроскопическая и гистологическая картина сходная между собой, представлена образованием грубых соединительнотканых септ с формированием ложных долек, очагами слабой лимфоидной инфильтрации и большим количеством двухъядерных клеток.

Через 1 месяц после введения аутологичных МСК во 2-й группе величина ПЗР печени и диаметра воротной вены статистически больше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни) и 3-й группе ($p < 0,001$). Также выявлена статистическая разница в исследуемых показателях между кроликами 3-й и 1-й групп ($p < 0,001$) через месяц после клеточной терапии.

Таким образом, у кроликов группы 1 не отмечено статистической разницы в диаметре воротной вены ($p = 0,39$, критерий Вилкоксона) и размерах печени ($p = 0,23$) в течение эксперимента. У кроликов группы 2 не отмеча-

лось статистической разницы в величине ПЗР ($p = 0,86$, критерий Вилкоксона) и диаметре воротной вены ($p = 0,09$) до и через 1 месяц после прекращения моделирования цирроза печени. У кроликов группы 3 определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены — на 23 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК.

При микроскопии в 1-й группе («контроль») через 1 месяц отмечалась та же картина нормального гистологического строения печени. Во 2-й группе («цирроз») отмечалось сохранение гистологической картины цирроза печени. При микроскопии выявлялись грубые соединительнотканые септы с формированием ложных долек, в периферических участках печени наблюдались очаги пролиферации сосудов и желчных капилляров в разросшейся соединительной ткани. В 3-й группе («цирроз + МСК») наблюдалось сохранение нарушений гистоархитектоники печени за счет фиброзных разрастаний и наличия ложных долек, однако отмечалось хорошо заметное истончение соединительной ткани (таблица 2) и уменьшение количества двухъядерных клеток. Через 1 месяц в группе 3 было выявлено статистически значимое снижение толщины фиброзных септ — на 31 % ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

Таблица 2 — Толщина соединительнотканых септ в разных группах до и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3 (Me (25%; 75% межквартильный интервал))

Группа	Толщина соединительнотканых септ, мкм	
	до введения МСК	через 1 месяц после введения МСК
1 («контроль»)	38,3 (38,5–44,8)	43,6 (23,6–55,2)
2 («цирроз»)	72,1 (67,8–77,5)	80,4 (73,9–90,1)
3 («цирроз + МСК»)	77,3 (70,1–87,2)	53,3 (49,4–57,2)

Таким образом, полученные данные УЗИ подтвердили данные морфологического и морфометрического исследования образцов печени кроликов о положительном влиянии введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на экспериментальный цирроз печени.

Заключение

1. Через 5 месяцев моделирования цирроза печени величина ПЗР печени и диаметр воротной вены в группе 2 и 3 были статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено.

2. Через 1 месяц после введения аутологичных МСК у кроликов группы 3 («цирроз + МСК») определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены — на 23 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК. У кроликов группы 2 («цирроз») не отмечалось статистической разницы в величине ПЗР печени ($p = 0,86$, критерий Вилкоксона) и диаметре воротной вены ($p = 0,09$) до и через 1 месяц после прекращения моделирования цирроза печени.

3. В данном исследовании ультразвуковой метод показал себя как достоверный способ прижизненной диагностики патологических изменений в условиях хронического эксперимента, а также выявил положительное влияние клеточной терапии на цирроз печени у кроликов. Полученные данные были подтверждены морфологическими и морфометрическими методами при изучении образцов печени животных в ходе эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toosi AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment. *Rom J Intern Med.* 2015 Oct-Dec;53(4):304-14. doi: 10.1515/rjim-2015-0039.
2. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Циркульникова ОМ, Ярошенко ЕБ [и др.]. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов.* 2012;14(1):6-14.
3. Руммо ОО. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов.* 2015;2:100-104. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104.
4. Руммо ОО, Ефимов ДЮ, Щерба АЕ, Дзядзько АМ. Трансплантационные технологии в лечении заболеваний печени у взрослых и детей. *Вест Нац Акад Навук Беларусі. Сер Мед Навук.* 2018;15(1):17-27.
5. Maynard E. Liver transplantation: patient selection, perioperative surgical issues, and expected outcomes. *Surg Clin North Am.* 2019;99(1):65-72. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.005.
6. Bussutil RW, Klntmalm GK. Transplantation of the liver, 3rd edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2015. 1485 p. <https://www.elsevier.com/books/transplantation-of-the-liver/busutil/978-1-4557-0268-8>.
7. Чистенко ГН, Руммо ОО, Щерба АЕ. Лист ожидания трансплантации печени: состояние, проблемы, перспективы. *Мед Журнал.* 2016;3:142-46.

8. Богдан ВГ, Швед ИА. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани при пластике моделированного дефекта брюшной стенки: морфологические особенности тканевой реакции. *Военная Медицина.* 2013;1:94-100.

9. Гаин ЮМ, Киселева ЕП, Шахрай СВ. Обоснование применения комплексного трансплантата на основе амниотической мембраны и мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани для восстановления целостности кожных покровов. *Новости Хирургии.* 2012;20(4):9-16.

10. Кривенко СИ, Усс АЛ, Дедюля НИ. Опыт и перспективы клинического применения мезенхимальных стволовых клеток. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2011;2:51-54.

11. Kim S, Chang KA, Kim J. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoSOne.* 2012;7:457-62.

12. Strauer B, Gustav S. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart. *Am J Cardiol.* 2011;58(11):1095-104.

13. Лызикив АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Призенцов АА. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. *Проблемы Здоровья И Экологии.* 2015;45(3):4-9.

14. Лызикив АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Зиновкин ДА, Михасев АМ. Модель токсического поражения печени у кроликов. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2015;44(2):45-50.

REFERENCES

1. Toosi AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment. *Rom J Intern Med.* 2015 Oct-Dec;53(4):304-14. doi: 10.1515/rjim-2015-0039.
2. Got'e SV, Moysyuk YaG, Poptsov VN, Kornilov MN, Tsiur-l'nikova OM, Yaroshenko EB [i dr.]. Opyt 100 transplantatsiy trupnoy pecheni v odnom tsentre. *Vestn Transplantologii i Iskusstv Organov.* 2012;14(1):6-14. (in Russ.)
3. Rummo OO. Sem' let transplantatsii pecheni v Respublike Belarus'. *Vestn Transplantologii i Iskusstv Organov.* 2015;2:100-104. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104. (in Russ.)
4. Rummo OO, Efimov DYu, Shcherba AE, Dzyadz'ko AM. Transplantatsionnye tekhnologii v lechenii zabolevaniy pecheni u vzroslykh i detey. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi. Ser Med Navuk.* 2018;15(1):17-27. (in Russ.)
5. Maynard E. Liver transplantation: patient selection, perioperative surgical issues, and expected outcomes. *Surg Clin North Am.* 2019;99(1):65-72. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.005.
6. Bussutil RW, Klntmalm GK. Transplantation of the liver, 3rd edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2015. 1485 p. <https://www.elsevier.com/books/transplantation-of-the-liver/busutil/978-1-4557-0268-8>.
7. Chistenko GN, Rummo OO, Shcherba AE. List ozhidaniya transplantatsii pecheni: sostoyanie, problemy, perspektivy. *Med Zhurnal.* 2016;3:142-46. (in Russ.)
8. Bogdan VG, Shved IA. Transplantatsiya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoy tkani pri plastike modelirovannogo defekta bryushnoy stenki: morfologicheskie osobennosti tkanevogo reaktzii. *Voennaya Meditsina.* 2013;1:94-100. (in Russ.)
9. Gain YuM, Kiseleva EP, Shakhrai SV. Obosnovanie primeneniya kompleksnogo transplantata na osnove amnioticheskoy membrany i mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoy tkani dlya vosstanovleniya tselostnosti kozhnykh pokrovov. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(4):9-16 (in Russ.)
10. Krivenko SI, Uss AL, Dedyulya NI. Opyt i perspektivy klinicheskogo primeneniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2011;2:51-54. (in Russ.)
11. Kim S, Chang KA, Kim J. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoSOne.* 2012;7:457-62.
12. Strauer B, Gustav S. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart. *Am J Cardiol.* 2011;58(11):1095-104.
13. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Prizentsov AA. Stvolovye kletki v regenerativnoy meditsine: dostizheniya i perspektivy. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2015;45(3):4-9. (in Russ.)
14. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Zinovkin DA, Mikhashev AM. Model' toksicheskogo porazheniya pecheni u krolikov. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2015;44(2):45-50. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

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

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

тел.: +375 (232) 35-98-18, факс: +375 (232) 35-98-38

e-mail: gsmu@gsmu.by

Осипов Борис Борисович

Сведения об авторах

Осипов Б.Б., ассистент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Лызиов А.Н., д.м.н., профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Скуратов А.Г., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Призенцов А.А., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,

Gomel, Republic of Belarus,

Gomel State Medical University.

Tel.: +375 (232) 35-98-18, fax: +375 (232) 35-98-38

E-mail: gsmu@gsmu.by

Osipov Boris Borisovich

Information about authors

Osipov B.B., assistant of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Lyzikov A.N., MD, Professor, Rector of the educational institution «Gomel State Medical University».

Skuratov A.G., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Prizentsov A.A., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 21.10.2019

УДК 616.7:[616.5-003.93:616-89.819.843]:615.462

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ КОСТНОЙ АУТОСМЕСИ

Э. А. Надыров¹, В. И. Николаев¹, С. И. Кириленко², В. В. Рожин²,
Н. Г. Мальцева¹, С. Л. Ачинович³, А. А. Добыш²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница» г. Гомель,

Республика Беларусь

³Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить морфологические и морфометрические особенности регенерации костной ткани в эксперименте при использовании нативной трансплантационной аутосмеси при замещении дефектов кости.

Материалы и методы. Были использованы самцы крыс линии Wistar массой 180–200 г, возраст — 6–7 месяцев. Дефект костной ткани моделировался с помощью фрезы диаметром 1,2 мм (опытная группа). Животным контрольной группы формировали аналогичный дефект средней трети правой большеберцовой кости без заполнения дефекта костной тканью. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента (по 6 животных на каждый срок наблюдения). Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Определялись площади некрозов, грануляционной ткани, костных трабекул (мм²).

Результаты. У лабораторных животных, которым трансплантировали костную смесь, определялся рост площади, занятой грануляционной тканью, начиная с 3-х по 7-е сутки эксперимента, в дальнейшем наблюдалось уменьшение ее площади к 30-м суткам в сравнении с контролем, что было связано с более быстрой трансформацией грануляционной ткани в костные трабекулы и формированием очагов костномозгового кроветворения. На 7-е сутки эксперимента площадь некроза в контроле значительно превышала показатели опытной группы ($p < 0,001$). К 14-м суткам эксперимента некрозы у животных опытной группы отсутствовали, в то время как в контроле сохранялись очаги некрозов ($0,541 \pm 0,014$ мм²). Начиная с 7-х суток эксперимента, в месте дефекта костной ткани начинала формироваться незрелая костная ткань. При этом ее площадь у животных опытной группы была статистически значимо больше на 7-е, 14-е и 30-е сутки в сравнении с контролем во все сроки наблюдения ($p < 0,001$).

Заключение. Показана более высокая скорость формирования костной ткани в дефектах кости у экспериментальных животных после аутотрансплантации костной смеси. Полученные результаты костной аутопластики могут быть теоретическим обоснованием для разработки методов лечения костных дефектов любого происхождения.

Ключевые слова: трансплантация костной ткани, регенерация, лабораторные животные, эксперимент.

Objective: to study the morphological and morphometric features of bone tissue regeneration in the application of the native transplantation automixture during bone defects replacement in an experiment.

Material and methods. Male Wistar rats weighing 180–200 g. and aged 6–7 months were used. The bone defect was modeled using a 1.2 mm diameter cutter (experimental group). A similar defect of the middle third of the

right tibia without filling the defect with bone tissue was formed in the animals of the control group. The animals were taken out of the experiment on the 3rd, 7th, 14th, and 30th days of the experiment (6 animals per each observation period). Histological sections 4–5 μm thick were stained with hematoxylin and eosin. The areas of necrosis, granulation tissue, bone trabecules (mm^2) were determined.

Results. The laboratory animals in which the bone mixture had been transplanted revealed the growth of the area occupied by granulation tissue from the 3rd to 7th day of the experiment, and later its area had decreased by the 30th day compared to the control group, which was associated with faster transformation of granulation tissue into bone trabecules and formation of the foci of cerebrospinal hematopoiesis. On the 7th day of the experiment, the area of necrosis in the control group significantly exceeded the indicators of the experimental group ($p < 0.001$). On the 14th day of the experiment necrosis in the animals of the experimental group was absent, while in the control one there were still some necrosis foci ($0.541 \pm 0.014 \text{ mm}^2$). Starting from the 7th of the experiment, immature bone tissue began to form within the area of the bone tissue defect. At the same time, its area in the animals of the experimental group was statistically significantly larger on the 7th, 14th and 30th days in comparison with the control group during all observation terms ($p < 0.001$).

Conclusion. The study has showed a higher rate of bone tissue formation in the bone defects in the experimental animals after autotransplantation of the bone mixture. The obtained results of bone autoplasty can be a theoretical basis for the development of the methods of the treatment of bone defects of any origin.

Key words: bone tissue transplantation, regeneration, laboratory animals, experiment.

E. A. Nadyrov, V. I. Nikolaev, S. I. Kirilenko, V. V. Rozhin, N. G. Maltseva, S. L. Achinovich, A. A. Dobysh
The Morphological Characteristics of Bone Tissue Regeneration in the Application of Bone Grafting Auto-Mixture
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 57-62

Введение

В настоящее время в Республике Беларусь внедрены и активно используются методы костной пластики при лечении травм, дегенеративно-дистрофических повреждениях, опухолях опорно-двигательного аппарата [1, 2].

Основная цель использования костнопластических материалов в нейрохирургии и травматологии, ортопедии и нейрохирургии – это оптимизация репаративного остеогенеза. Эффективность использования трансплантата зависит от его остеогенных, остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств. Остеогенные свойства — это способность трансплантата к образованию новой костной ткани за счет собственных клеток [3, 4]. Такими клетками являются мезенхимальные стволовые клетки, клетки предшественников остеобластов, адипоциты, которые под влиянием факторов дифференцировки трансформируются в остеобласты. Остеоиндуктивные свойства трансплантата определяются наличием факторов, стимулирующих миграцию клеток-предшественников остеобластов и их дифференцировку [5, 6]. К таким стимуляторам относятся факторы роста костной ткани (ВМР 2, 4, 6, 7, 9), фибробластов, тромбоцитарный фактор роста. Остеокондуктивные свойства определяет пространственная структура трансплантата, которая представляет собой матрицу для роста сосудов, миграции форменных элементов крови [7, 8, 9].

Методы костной пластики широко используются для создания спондилодеза. Для создания спондилодеза во время операций используют костные ауто- или аллотрансплантаты, различные по строению, способам заготовки и хранения. Об абсолютной неподвижности по-

звонков можно говорить только в случае возникновения между ними костного сращения – спондилодеза.

Золотым стандартом хирургии позвоночника при формировании спондилодеза является использование аутоотрансплантата из губчатой кости. 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 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 донорского места 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 париетальной брюшины, образования грыжи, формирования серомы, косметического дефекта, более в раннем и позднем послеоперационном периоде [3].

В настоящее время в современной реконструктивной хирургии костей и суставов костная пластика не потеряла своей целесообразности. Она показана при оперативном лечении несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов костей различного генеза, при проведении переднего и заднего спондилодеза. В настоящее время основные научные исследо-

вания в костной пластике направлены на развитие методов приготовления, консервации костных трансплантатов, что позволит производить регенеративный остеогенез по оптимальному остеобластическому типу.

Цель исследования

Изучить морфологические и морфометрические особенности регенерации костной ткани при замещении дефекта костной ткани в эксперименте при использовании нативной трансплантационной аутосмеси.

Материал и методы

Были использованы самцы крыс линии Wistar массой 180–200 г, возраст — 6–7 месяцев. Все манипуляции с животными проводились под воздействием воздушно-изофлюоранового наркоза. Дефект костной ткани моделировался следующим образом: с помощью фрезы диаметром 1,2 мм рассверливался кортикальный слой. Первый дефект выполнялся по центру средней трети левой большеберцовой кости, полученная костная масса утилизировалась. Вторым дефект выполнялся по центру проксимальной трети большеберцовой кости (в метаэпифизе). Полученную костную массу с фрагментами кровяного сгустка, осколками кости (нативная трансплантационная аутосмесь) трансплантировали с помощью шпателя в дефект кости в средней трети диафиза большеберцовой кости (опытная группа). Животным контрольной группы формировали аналогичный дефект средней трети правой большеберцовой кости без заполнения дефекта костной тканью. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента (по 6 животных на каждый срок наблюдения, всего 24 животных). Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях,

принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года.

Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Определялись площади некрозов, грануляционной ткани, костных трабекул (мм^2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 12.0. Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilktest. Цифровые данные были представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки (SE). Сравнительный анализ проводился с использованием теста Mann-Whitney [10].

Результаты и обсуждение

Трансплантационная костная аутосмесь гистологически представляла собой элементы красного костного мозга с клетками гемопоэза, очаговые скопления фибрина и обломки костных балок с небольшим количеством остеобластов на своей поверхности.

На 3-и сутки в контрольной группе животных дефект костной ткани был заполнен примерно на 50 %, определялись кровоизлияния и крупные очаги фибриноидного некроза, отдельные разрушенные костные балки. У животных опытной группы область дефекта была полностью заполнена. Определялись очаги фибриноидного некроза, кровоизлияния, костные осколки с наличием на поверхности клеток типа остеобластов и остеокластов, отдельные зоны формирования грануляционной ткани (рисунок 1).

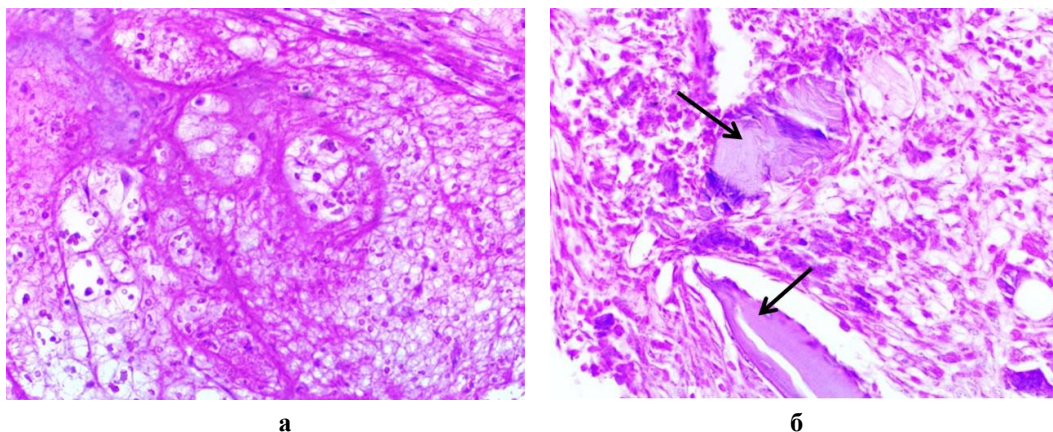
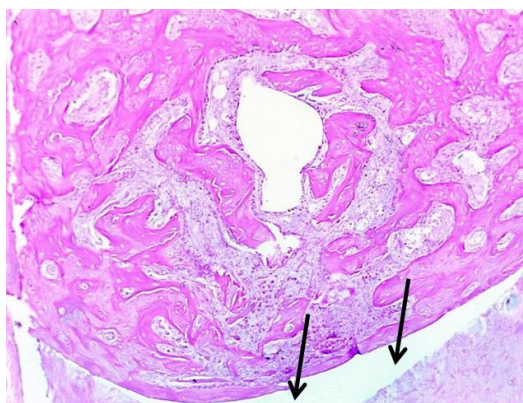


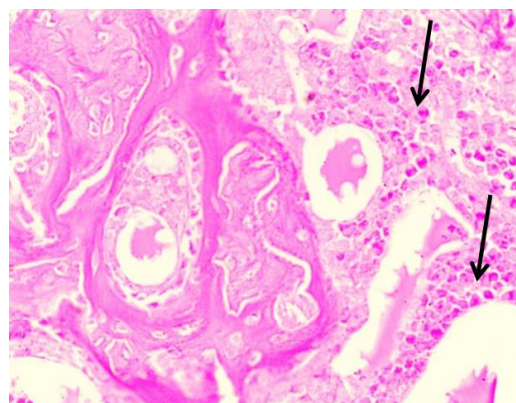
Рисунок 1 – Место дефекта костной ткани на 3-и сутки эксперимента:
а — фибриноидный некроз в месте формирования дефекта костной ткани у животных контрольной группы; б — костные осколки с наличием типа остеобластов и остеокластов, отдельные зоны формирования грануляционной ткани у животных опытной группы (указано стрелкой).
 Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 200$

На 7-е сутки у животных контрольной группы сохранялись значительные очаги фибриноидного некроза, определялось формирование грануляционной ткани с формированием отдельных островков молодой ретикулярной костной ткани. В опытной группе на фоне грануляций формировались многочисленные костные трабекулы, их площадь почти в 3 раза превосходила контроль.

На 14-е сутки в контроле в области дефекта прослеживалась незаполненная тканью полость. Примерно до одной трети ткани, расположенной в дефекте кости, имелись некрозы.



а

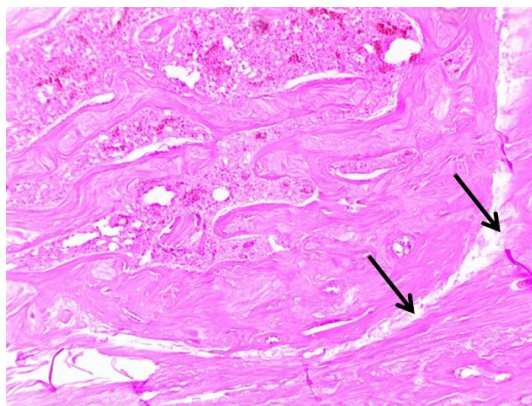


б

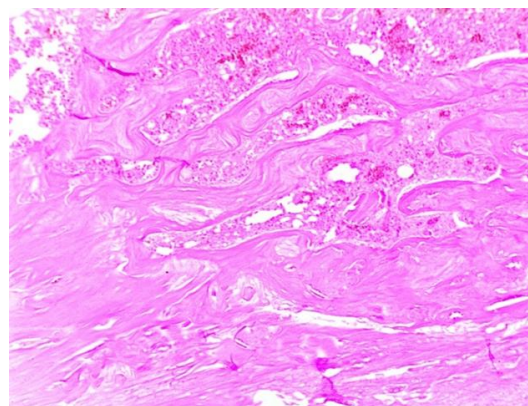
Рисунок 2 — Место дефекта костной ткани на 14-е сутки эксперимента:
а — часть дефекта кости, не заполненная тканью, у животных контрольной группы (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$; б — очаги костномозгового кроветворения у животных опытной группы (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 200$

На 30-е сутки у животных контрольной группы в области дефекта прослеживалась незаполненная тканью полость. Чуть более половины площади занимали костные балки. Между ними располагалась в примерно равных соотношениях грануляционная и кроветворная ткань. В

опытной группе животных в костных балках формировались упорядоченные костные балки, которые были хорошо минерализованы. В костномозговых ячейках определялся красный костный мозг и небольшие очаги зрелой грануляционной ткани (рисунок 3).



а



б

Рисунок 3 — Место дефекта костной ткани на 30-е сутки эксперимента:
а — часть дефекта кости, не заполненная тканью, у животных контрольной группы (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$; б — хорошо минерализованные костные балки и очаги костномозгового кроветворения у животных опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$

Также было проведено морфометрическое исследование различных структур костной ткани в области дефекта. Результаты морфо-

метрического исследования особенностей регенерации костной ткани в месте ее аутотрансплантации представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфометрические показатели регенерации костной ткани в динамике эксперимента

Сроки наблюдения	Площадь грануляционной ткани (мм ²)		Площадь некроза (мм ²)		Площадь костных трабекул (мм ²)	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
3 сутки	—	0,174 ± 0,062	1,398 ± 0,34	1,495 ± 0,53 p = 0,076	—	—
7 сутки	0,359 ± 0,011	1,021 ± 0,378 p < 0,001	1,074 ± 0,042	0,077 ± 0,024 p < 0,001	0,14 ± 0,005	0,41 ± 0,016 p < 0,001
14 сутки	0,677 ± 0,024	0,912 ± 0,027 p < 0,001	0,541 ± 0,014	—	0,667 ± 0,19	1,162 ± 0,029 p < 0,001
30 сутки	0,741 ± 0,024	0,451 ± 0,018 p < 0,001	—	—	1,254 ± 0,042	1,517 ± 0,036 p < 0,001

Как видно из данных таблицы, у животных контрольной группы на 3-и сутки эксперимента грануляционная ткань отсутствовала, затем наблюдался ее рост к 30-м суткам. В опытной группе определялся рост площади, занятой грануляционной тканью, с 3-х по 7-е сутки эксперимента, в дальнейшем наблюдалось уменьшение ее площади к 30-м суткам, что было связано с ее трансформацией в костные трабекулы и формированием очагов костно-мозгового кровотока. Сравнительный анализ показал, что площадь грануляционной ткани у животных опытной группы статистически значимо превышала аналогичные показатели в контроле на 7-е и 14-е сутки исследования (p < 0,001), на 30-е сутки была статистически значимо меньше (p < 0,001). Указанные изменения отражают процессы более быстрого созревания грануляционной ткани и трансформации ее в костную ткань у животных после трансплантации костной аутомески.

Общебиологической реакцией на формирование дефекта костной ткани является формирование некроза и кровоизлияний. На 3-и сутки эксперимента площадь некроза была больше у животных опытной группы, однако различия были статистически незначимы (p = 0,076). На 7-е сутки площадь некроза в контроле значительно превышала показатели опытной группы (p < 0,001). Следует отметить, что к 14-м суткам эксперимента некрозы у животных опытной группы отсутствовали, в то время как в контроле сохранялись очаги некрозов (0,541 ± 0,014 мм²).

Начиная с 7-х суток эксперимента, в месте дефекта костной ткани начинала формироваться незрелая костная ткань. При этом ее площадь у животных опытной группы была статистически значимо больше на 7-е, 14-е и 30-е сутки в сравнении с контролем во все сроки наблюдения (p < 0,001).

Заключение

Проведенное исследование показало, что особенности регенерации дефекта кости после трансплантации нативной костной аутомески заключаются в значительно более раннем появлении костных балок, структур красного костного мозга и более зрелой структурной организацией костной ткани. По результатам морфометрического исследования показана более высокая скорость формирования костной ткани в дефектах кости у экспериментальных животных после аутотрансплантации костной смеси. Полученные экспериментальные данные использования новой разновидности костной аутопластики могут быть теоретическим обоснованием для разработки методов лечения костных дефектов любого происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуренко АН, Космачёва СМ. Биологические основы спондиллодеза поясничного отдела позвоночника и материалы для его осуществления. *Мед Новостн*. 2012;7:20-26.
2. Воронович ИР, Пашкевич ЛА, Голутвина НО, Воронович АИ. Диагностика и технологии сохраняющих операций при опухолях и опухолеподобных заболеваниях коленного сустава. Минск, Беларусь: ГУРНМБ; 2007. 207 с.
3. Кирилова ИА. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления кости. *Хирургия Позвоночника*. 2011;1:68-74.
4. 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;26:1056-64.
5. Brantigan JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine*. 1994;19:1271-79.
6. Wigfield CC, Nelson RJ. Nonautologous inter body fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine*. 2001;26:687-94. doi:10.1097/00007632-200103150-00027.
7. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012;8:114-24.
8. 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;19:2048-53.
9. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobnic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological re-

quirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3:254-64.

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: МедиаСфера; 2000. 312 с.

REFERENCES

1. Mazurenko AN, Kosmachyova SM. Biologicheskie osnovy' spondilodeza poynasnichnogo otdela pozvonochnika i materialy' dlya ego osushhestvleniya. *Med Novosti*. 2012;7:20-26. (in Russ.).
2. Voronovich IR, Pashkevich LA, Golutvina NO, Voronovich AI. Diagnostika i tekhnologii soxranny'x operacij pri opuxolyax i opuxolepodobny'x zabolevaniyax kolenna gosustava. *M-vozdrazvooxr. Resp. Belarus', Resp. nauchno-prakt. Cent rtravmatologii ii ortopedii. Minsk, Belarus':GURNMB*; 2007. 207 p. (in Russ.).
3. Kirilova IA. Kostnaya tkan kak osnova osteoplasticheskikh materialov dlya vosstanovleniya kosti. *Hirurgiya Pozvonochnika*. 2011;1:68-67. (in Russ.).
4. 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;26:1056-64.
5. Brantigan JW. Pseudarthrosis rate after allograft posterior lumbar interbody fusion with pedicle screw and plate fixation. *Spine*. 1994;19:1271-79.
6. Wigfield CC, Nelson RJ. Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: how strong is the evidence to justify their use? *Spine*. 2001;26:687-94. doi:10.1097/00007632-200103150-00027.
7. Roberts TT, Rosenbaum AJ. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis*. 2012;8:114-24.
8. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin JA 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;19:2048-53.
9. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological re-

quirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:254-64.

10. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyyh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2000. 312 p. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
Тел. моб.: +375 29 3149282,
e-mail: nadyrov2006@rambler.ru
Надыров Эльдар Аркадьевич

Сведения об авторах

Надыров Э.А. к.м.н., доцент, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Николаев В.И., кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии, ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Кириленко С.И., кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург (заведующий) нейрохирургическим отделением №2 учреждения У «Гомельская областная клиническая больница».

Рожин В.В., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №2 учреждения У «Гомельская областная клиническая больница».

Мальцева Н.Г., к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Ачинович С.Л., врач-патологоанатом (заведующий) отделением патологической анатомии У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Добыш А.А., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2 У «Гомельская областная клиническая больница».

Поступила 14.11.2019

УДК 616.15-092.9:577.1]:591.041

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС

К. А. Кидун, А. Н. Литвиненко, Т. С. Угольник, Н. М. Голубых, Е. К. Солодова

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

Цель: оценить влияние хронического неспецифического стресса на изменение биохимических показателей сыворотки крови у самцов крыс линии Вистар.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование было выполнено на половозрелых самцах крыс линии Вистар. Опытная группа (n = 71) была подвергнута воздействию хронического неспецифического стресса по методу Ortiz. Контрольную группу животных составили интактные животные (n = 31).

Результаты. Были выявлены изменения в биохимическом составе сыворотки крови крыс: увеличение активности АЛТ, ЛДГ, ЩФ, мочевины, мочевой кислоты и холестерина, снижение уровня триглицеридов.

Заключение. Данные изменения могут характеризовать перестройку уровня интенсивности физиологических процессов энергообеспечения в условиях хронического стресса.

Ключевые слова: хронический стресс, самцы крыс, биохимический анализ крови.

Objective: to assess the effect of chronic non-specific stress on changes of the biochemical parameters of the blood serum in male Wistar rats.

Material and methods. The experimental study was performed on sexually mature male Wistar rats. The experimental group (n = 71) was exposed to chronic non-specific stress according to the Ortiz method. The control group of the animals included intact animals (n = 31).

Results. The study has revealed changes in the biochemical composition of the blood serum of the rats: increased activity of ALT, LDH, ALP, urea, uric acid, and cholesterol, a decreased level of triglycerides.

Conclusion. These changes may indicate the alteration of the level of the intensity of the physiological processes of energy supply in the conditions of chronic stress.

Key words: chronic stress, male rats, biochemical blood test.

К. А. Kidun, А. Н. Litvinenko, Т. С. Ugolnik, Н. М. Golubych, Е. К. Solodova
Changes of the Biochemical Parameters of the Blood Serum of the Wistar rats Exposed to Chronic Stress
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 62-67

Введение

Высокая распространенность хронического стресса среди различных групп населения обуславливает активное исследование аспектов его патогенеза, лечения и профилактики. Эффекты стрессорных воздействий многообразны и выражаются морфофункциональными и метаболическими перестройками в организме. Реализация стрессовых реакций организма происходит в первую очередь через систему гормональных сдвигов, направленность которых определяется длительностью и силой действия стрессорного фактора. Продолжительное стрессорное воздействие создает угрозу стойкого нарушения гомеостаза с глубокими перестройками биохимических показателей. Несмотря на многообразие экспериментальных моделей стресса, большинство исследований проводится с использованием одного или с сочетанием двух факторов, что может вносить специфический компонент в полученные результаты. В связи с этим актуальным является оценка влияния хронического неспецифического стресса на изменение биохимических показателей сыворотки крови.

Цель исследования

Изучить изменения биохимического состава сыворотки крови у самцов крыс линии Вистар при хроническом стрессе по Ortiz.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на половозрелых самцах крыс линии Вистар в возрасте 5–6 месяцев ($n = 102$). Животные находились в стандартных условиях вивария. Крысы были разделены на 2 группы: интактные животные, составившие группу контроля ($n = 31$), и опытная группа ($n = 71$). Опытная группа животных была подвергнута хроническому стрессу по Ortiz [1]. В течение 10 дней крыс опытной группы ежедневно подвергались воздействию двух из нижеперечисленных стрессоров, чередующихся в случайном порядке: вращение в клетке в течение 50 минут со скоростью 60 об/мин, принудительное плавание в холодной воде (4 минуты при температуре 11–12 °С), нахождение в темной холодильной камере при температуре 4–5 °С в течение 60 мин, яркое освещение в ночное время, отсутствие света в дневное, изоляция в индивидуальных клетках на ночь, иммобилизация в индивидуальных пластиковых контейнерах со свободным доступом воздуха в течение 60 мин, лишение воды и пищи на 12-часовой период. Случайность чередования стрессоров снижала степень привыкания экспериментальных животных к воздействиям и способствовала минимизации специфического компонента. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с Хельсинской Декларацией

Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным [2]. Животные обеих групп выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Биохимический состав сыворотки крови животных определяли с помощью стандартных биохимических наборов Vital на полуавтоматическом анализаторе Klima-MC15 (Барселона). Определяли концентрацию следующих показателей: общий белок (г/л), альбумин (г/л), общий билирубин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), мочевая кислота (мкмоль/л), триглицериды (ммоль/л), холестерин (ммоль/л), хлориды (ммоль/л), калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л), кальций (ммоль/л), магний (ммоль/л), АЛТ (Ед/л), АСТ (Ед/л), ЩФ (Ед/л), ЛДГ (Ед/л).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием Триал-версии «Statistica», 13.3 EN. В связи с тем, что изучаемые показатели не подчинялись закону нормального распределения (тест Шапиро-Уилка, W), применяли непараметрические методы и критерии. Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U , Z). Данные в тексте и таблице приведены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me — медиана, Q_1 ; Q_3 — верхний и нижний квартили. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Хронический стресс сопровождается активацией адаптационных процессов наряду с повреждающими. Одним из механизмов является перестройка энергетического обеспечения специфических компонентов адаптации. Механизмы долговременной адаптации на начальных этапах обеспечиваются преимущественно активацией катаболических реакций. Повышение уровня катехоламинов и глюкокортикоидов способствует преобладанию энергозатратных процессов в организме, обеспечивая состояние резистентности. Следующим этапом за катаболической реакцией может формироваться анаболическая [4].

В нашем исследовании было выявлено, что содержание триглицеридов у животных, подвергнутых стрессу, было на 33,7 % ниже, чем у животных контрольной группы и составило 0,31 (0,18; 0,51) ммоль/л и 0,46 (0,32; 0,69) ммоль/л соответственно ($p = 0,006$). Снижение концентрации триглицеридов может быть связано с их интенсивным использованием в условиях хронического стресса [5].

Авторы другого экспериментального исследования в результате ежедневной 6-часовой иммобилизации самцов крыс линии Вистар в течение 12 дней отмечают увеличение в сыворотке крови содержания триглицеридов у

опытных животных. Увеличение концентрации триглицеридов в условиях стрессорного воздействия авторы связывают со стимулирующим влиянием избытка катехоламинов на клетки жировой ткани [6].

При стрессе происходит избыточное образование ацетата из жирных кислот в связи с усилением их распада и подавлением синтеза [7], а с другой стороны — ингибируется его окисление до CO_2 и H_2O в цикле Кребса из-за снижения активности NAD^+ -зависимых дегидрогеназ. Избыточное образование ацетил-КоА может приводить к активации синтеза холестерина. Кроме того, повышенное образование холестерина из ацетил-КоА является компенсаторной реакцией организма для биосинтеза стероидных гормонов.

У крыс опытной группы, перенесших хронический стресс, концентрация холестерина

составила 1,2 (1,0; 1,4) ммоль/л и была на 9,1 % выше, чем у животных контрольной группы — 1,1 (0,8; 1,2) ммоль/л ($p = 0,01$).

Увеличение уровня холестерина в сыворотке крови крыс, перенесших хронический стресс, может быть связано как с угнетением продуктами перекисного окисления липидов ключевого фермента катаболизма холестерина — 7-альфа-гидроксилазы [6], так и с развитием компенсаторной реакции организма животных на хронический стресс [5].

Уровень глюкозы сыворотки крови крыс опытной группы не имел статистически значимых различий по отношению к интактным животным.

Значения биохимических показателей сыворотки крови у животных опытной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Значения биохимических показателей сыворотки крови у животных опытной и контрольной групп, Ме (Q_1 ; Q_3)

Параметры, ед. изм.	Опытная группа, n = 71	Контрольная группа, n = 31	p
Вес крысы (г)	265 (240; 280)*	300 (280; 320)	< 0,001
АСТ (ед/л)	111 (101; 130)	107 (94; 115)	0,078
АЛТ (ед/л)	33 (28; 40)*	30 (26; 34)	0,02
ЩФ (ед/л)	255 (205; 326)*	164 (142; 189)	< 0,001
ЛДГ (ед/л)	2244 (1763; 2725)*	1763 (1411; 2124)	< 0,001
Мочевина (ммоль/л)	6,1 (5,6; 6,9)*	5,5 (4,4; 6,8)	0,032
Креатинин (мкмоль/л)	35 (32; 38)	38 (33; 41)	0,12
Мочевая кислота (мкмоль/л)	32 (11; 56)*	17 (0; 30)	0,006
Глюкоза (ммоль/л)	8,5 (5,6; 11,1)	7,9 (5,5; 10,1)	0,974

* — Различия между опытной и контрольной группами статистически значимы

Нормальный уровень глюкозы крови указывает на компенсацию энергетического обеспечения органов и тканей в условиях хронического стресса. Как известно, при действии чрезвычайных раздражителей энергообеспечение физиологических процессов существенно перестраивается. На первых этапах оно идет за счет использования углеводных ресурсов и жирных кислот. Активация глюконеогенеза приводит к интенсивному использованию глюкогенных аминокислот и требует активации трансаминазных путей белкового обмена [8]. Таким образом, повышение уровня трансаминаз может указывать на действие стрессоров различного происхождения.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) — внутриклеточный фермент, отражающий активность глюкозоаланинового шунта, обеспечивает интеграцию белкового и углеводного обменов. Повышение уровня АЛТ в сыворотке крови обычно считается показателем повреждения печени. Это предположение основано на том, что белок АЛТ особенно сильно экспрессируется в клетках печени, в меньшей степени — в клетках

сердца, скелетных мышц, почек, селезенки, поджелудочной железы, легких, а также в лейкоцитах и эритроцитах. Повышение уровня АЛТ может наблюдаться и при травмах мышц, интенсивной физической нагрузке, инфаркте миокарда, острой почечной недостаточности, целиакии и многих других заболеваниях. Так как АЛТ преимущественно аккумулируется в цитозоле клеток, повышение ее активности в крови можно расценивать как маркер цитолиза (преимущественно гепатоцитов) и как признак повышения проницаемости их плазматических мембран с активацией глюкозоаланинового шунта. Повышение активности АЛТ в 2–5 раз в крови расценивается как проявление цитолиза [8].

В нашем экспериментальном исследовании было выявлено, что у крыс, перенесших хронический стресс, отмечалось статистически значимое повышение АЛТ — на 10 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных: 33 (28; 40) ед/л и 30 (26; 34) ед/л соответственно.

Повышение уровня фермента в крови у опытных животных может быть сопряжено с

уменьшением стабильности клеточных мембран и повышением их проницаемости на фоне активации глюкозаламинового шунта.

Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) — представляет собой внутриклеточный фермент, присутствующий как в цитоплазме, так и в митохондриях, который обеспечивает поступление ацетила-КоА в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). Данный фермент широко распространен во всех тканях организма, с наибольшим количеством в сердечной мышце, печени, скелетных мышцах, нервной ткани и почках, меньшим — в поджелудочной железе, селезенке, легких. АСТ является маркером повреждения ткани, например, сердечной мышцы (обычно ишемического происхождения), рабдомиолиза или некроза клеток печени. В экспериментальных исследованиях с использованием модели ограничения животного с фиксацией, приводящей к легкой травме мышц, может отмечаться повышение активности АСТ [9].

В то же время большое значение имеет не только экспериментальная модель, но и время, прошедшее от момента окончания воздействия до забора крови. Более высокое значение АЛТ, чем АСТ может быть связано с периодом полураспада данных ферментов в крови: 47 часов для АЛТ и около 16 часов для АСТ. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в уровне АСТ между крысами контрольной и опытной групп.

АСТ является также маркером интенсивности энергетического обмена и степени его катаболической выраженности. Отделенные аминокислоты от аминокислот поступают в цикл Кребса или для последующего обезвреживания на синтез мочевины. Мочевина оказывает протекторный эффект на биологические мембраны. Повышенный уровень мочевины ингибирует свободнорадикальные реакции в клетке, уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает устойчивость мембран лизосом, препятствует выходу лизосомальных ферментов [10]. Мочевина свободно проходит через мембраны клеток.

В нашем исследовании у крыс опытной группы уровень мочевины вырос на 12 % и составил 6,1 (5,6; 6,9) ммоль/л по сравнению с интактными животными (5,5 (4,4; 6,8) ммоль/л), различия статистически значимы ($p = 0,03$).

Креатинин в меньшей степени, чем мочевина зависит от уровня катаболизма. Он в большей степени отражает фильтрационную и выделительную функцию почек. Уровень креатинина не имел статистически значимых различий у крыс опытной и контрольной групп.

Активация катаболических реакций в ответ на стресс-реакцию может оказывать повреждающее действие на клетки, что, в свою

очередь, будет вызывать активацию адаптационно-компенсаторных систем. При сравнительном анализе массы животных опытной и контрольной групп, отмечается статистически значимое снижение — на 12 % массы тела опытных животных относительно контроля ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о преобладании процессов катаболизма.

Важным маркером повреждения тканей является внутриклеточный фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ), который принимает участие в реакциях гликолиза, катализирует превращение лактата в пируват. ЛДГ содержится почти во всех органах и тканях человека, особенно много его в мышцах. Описано пять основных изоферментов: ЛДГ-1 содержится преимущественно в сердце и эритроцитах, ЛДГ-2 — в ретикулоэндотелиальной системе, ЛДГ-3 — в легких, ЛДГ-4 — в почках, плаценте и поджелудочной железе, ЛДГ-5 — в печени и скелетной мускулатуре. Изофермент ЛДГ-«Х» является специфичным для клеток спермы [11].

По сравнению с животными контрольной группы у крыс, перенесших хронический стресс, отмечалось статистически значимое существенное увеличение уровня ЛДГ — на 27 % ($p < 0,001$) и ЩФ — на 56 % ($p < 0,001$).

Щелочная фосфатаза — группа ферментов, плотно связанных с клеточной мембраной, участвующих в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от ее органических соединений и принимающих участие в транспорте фосфора. Они содержатся практически во всех тканях организма с преимущественной локализацией в эпителии тонкой кишки, остеобластах, гепатоцитах и плаценте. Поэтому повышение активности ЩФ в сыворотке крови не является абсолютным показателем органоспецифичности поражения.

Усиленный цитолиз сопровождается также повышением уровня мочевой кислоты. В нашем исследовании обращает на себя внимание повышение мочевой кислоты в 1,9 раза у крыс, перенесших хронический стресс, по сравнению с контрольной группой животных. Мочевая кислота может действовать как антиоксидант, акцептор свободных радикалов и хелатор ионов переходных металлов, которые превращаются в плохо реагирующие формы. Таким образом, увеличение в сыворотке крови уровня мочевой кислоты можно рассматривать как компенсаторную реакцию на стрессорное воздействие путем ее участия в антиоксидантной защите организма (неферментативный компонент антиоксидантной системы) [5, 12]. Кратковременное повышение уровня мочевой кислоты увеличивает антиоксидантную емкость крови, тем самым уменьшая связанный с физической нагрузкой окислительный стресс у

практически здоровых людей и восстанавливает эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у постоянных курильщиков [12]. В то же время хроническая гиперурикемия индуцирует экспрессию генов хемокинов и факторов роста, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1 и тромбоцитарный фактор роста, стимулирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, активируя пролиферацию и провоспалительные процессы в сосудистых гладкомышечных клетках. В эндотелиальных клетках высокий уровень мочевой кислоты приводит к снижению уровня биодоступности оксида азота, ингибированию клеточной миграции и пролиферации за счет экспрессии С-реактивного белка. Увеличение уровня мочевой кислоты в условиях преобладания анаэробного дыхания может проявить синергетический эффект кислородной токсичности, так как вклад в антиоксидантную защиту не компенсирует прирост супероксид-аниона кислорода в результате взаимодействия ксантиноксидазы и мочевой кислоты (уратоксидазной) [5].

Заключение

У крыс опытной группы по сравнению с интактными животными отмечается статистически значимое снижение веса — на 12 % ($p < 0,001$), увеличение концентрации холестерина на 9,1 % ($p = 0,01$) и АЛТ — на 10 % ($p = 0,02$), снижение уровня триглицеридов на 33,7 % ($p = 0,006$) в сыворотке крови, что свидетельствует об активации катаболических процессов и перестройке процессов энергообеспечения в условиях хронического стресса.

Повышение активности ЛДГ на 27 % ($p < 0,001$), ЩФ — на 56 % ($p < 0,001$) и компенсаторное увеличение концентрации мочевины на 12 % ($p = 0,032$) и мочевой кислоты — в 1,9 раза ($p = 0,006$) в сыворотке крови животных опытной группы могут являться неспецифическими маркерами повреждения при хроническом стрессе.

ЛИТЕРАТУРА

- Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated stress. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(6):443-52.
- WDA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic recourse]. 64th WMA General Assmby, Fortaleza, Brazil, October 2013 Word Medical Association. Ferney-Voltaire. 2015. [cited 2019 July 30]. Available from: <http://wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: МедиаСфера; 2003. 312 с.
- Неудахин ЕВ, Морено ИГ. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей. *РМЖ*. 2018;9:62-68.
- Курашвили ЛВ, Васильков ВГ. Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза, РФ. 2003. 198 с.
- Солин АВ, Сериков ВС, Ляшев ЮД. Влияние опиоидных пептидов и мелатонина на липидный обмен при хроническом стрессе. *Человек и Его Здоровье*. 2013;4:42-45.
- Цейликман ОБ. Гепатотропные эффекты и монооксигеназная система печени при хроническом стрессе. *Человек. Спорт. Медицина*. 200;6(3):121-22.
- Ермолаева ЕН, Кривохижина ЛВ. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности. *Фундаментальные исследования*. 2015;1.Часть 9:1815-21.
- Aulbach AD, Amuzie CJ. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Second Edition. 2017. P. 447-71.
- Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, Бизенкова МН. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах. *Успехи Современного Естествознания*. 2006;7:29-39.
- Шмехта Х, Порстман Т, Пикарт Х. Определение и экспертное значение изоферментов лактатдегидрогеназы в пятнах спермы. *Судебно-мед. экспертиза*. 1976;3:39-42.
- Зыблев СЛ, Дундаров ЗА, Грицук АИ, Зыблева СВ. Роль мочевой кислоты в системе антиоксидантной защиты организма. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2016;1:50-5.

REFERENCES

- Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated stress. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14(6):443-52.
- WDA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Electronic recourse]. 64th WMA General Assmby, Fortaleza, Brazil, October 2013 Word Medical Association. Ferney-Voltaire. 2015. [cited 2019 July 30]. Available from: <http://wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.
- Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2003. 312 p. (in Russ).
- Neudakhin EV, Moreno IG. K voprosu o patogeneze ateroskleroza i korrektsii aterogennykh narusheniy u detey. *RMZh*. 2018;9:62-68. (in Russ).
- Kurashvili LV, Vasil'kov VG. Lipidnyy obmen pri neotlozhnykh sostoyaniyakh. Penza, RF. 2003. 198 p. (in Russ).
- Solin AV, Serikov VS, Lyashev YuD. Vliyaniye opioidnykh peptidov i melatonina na lipidnyy obmen pri khronicheskom stresse. *Chelovek I Ego Zdorov'e*. 2013;4:42-45. (in Russ).
- Tseylikman OB. Gepatotropnye efekty i monoooksigenaznaya sistema pecheni pri khronicheskom stresse. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 200;6(3):121-22. (in Russ).
- Ermolaeva EN, Krivokhizhina LV. Indikatory povrezhdeniya pri fizicheskikh nagruzkakh razlichnoy intensivnosti. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2015;1.Chast' 9:1815-21. (in Russ).
- Aulbach AD, Amuzie CJ. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. Second Edition. 2017. P. 447-71.
- Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy inaktivatsii svobodnykh radikalov v biologicheskikh sistemakh. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*. 2006;7:29-39. (in Russ).
- Shmekhta Kh, Porstman T, Pikart Kh. Opredelenie i ekspertnoye znachenie izofermentov laktatdegidrogenazy v pyatnakh spermy. *Sudebno-Med. Ekspertiza*. 1976;3:39-42. (in Russ).
- Zyblev SL, Dundarov ZA, Gritsuk AI, Zybleva SV. Rol' mochevoy kisloty v sisteme antioksidantnoy zashchity organizma. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2016;1:50-5. (in Russ).

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 3835850,
e-mail: kcristine@yandex.ru
Кидун Кристина Андреевна.

Сведения об авторах

Кидун К.А., старший преподаватель кафедры биологии с курсами нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».
Литвиненко А.Н., 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».

Голубых Н.М., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Солодова Е.К., к.б.н., доцент кафедры гистологии цитологии и эмбриологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Biology with the courses of Normal and Pathological Physiology Mob.: +375 29 3835850,
E-mail: kristine@yandex.ru
Kidun Kristina Andreevna.

Information about authors

Kidun K.A., senior lecturer of the Department of Biology with the courses of Normal and Pathological Physiology of the EI "Gomel State Medical University".

Litvinenko A.N., senior lecturer of the Department of Biology with the courses of Normal and Pathological Physiology of the EI "Gomel State Medical University".

Ugolnik T.S., PhD, Ass. Professor of the Department of Biology with the courses of Normal and Pathological Physiology of the EI "Gomel State Medical University".

Golubykh N.M., research officer of the Research Laboratory of the EI "Gomel State Medical University".

Solodova E.K., PhD, Ass. Professor, Department of Histology, Cytology and Embriology, EI "Gomel State Medical University".

Поступила 28.10.2019

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 616.1(476.2) «2001/2017»
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА Г. ГОМЕЛЯ ЗА ПЕРИОД С 2002 ПО 2017 ГГ.

Я. И. Будник, И. Н. Коляда, Т. М. Шаршакова

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

Цель: провести анализ заболеваемости болезнями системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Гомеля с 2002 по 2017 гг.

Материал и методы. В работе использованы информационные материалы Гомельского областного управления государственной статистики, Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», 2016.

Результаты. Изучены особенности отклонений в уровнях и структуре заболеваемости болезнями системы кровообращения, регистрируемой в организациях здравоохранения. Установлено, что в последнее десятилетие в г. Гомеле отмечается рост заболеваемости болезнями системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста.

Заключение. Рост заболеваемости БСК диктует необходимость разработки новых организационных подходов к их профилактике.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Objective: to analyze the incidence of circulatory system diseases in the able-bodied population of Gomel over 2002–2017.

Material and methods. The information materials of the Gomel Regional Department of National Statistics, Ministry of Health of the Republic of Belarus, were used for the work. The statistical analysis of the study results was performed on a personal computer with the use of the program «Microsoft Excel», 2016.

Results. We have studied the features of deviations in the rates and structure of the incidence of circulatory system diseases recorded in the public health institutions. It has been established that over the past decade there has been an increase in the incidence rate of circulatory system diseases in the able-bodied population of Gomel.

Conclusion. The increased prevalence of circulatory system diseases calls forth the necessity to develop new organizational approaches to its prophylaxis.

Key words: circulatory system diseases, primary incidence, general incidence, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Ya. I. Budnik, I. N. Koliada, T. M. Sharshakova

Analysis of the Incidence of Circulatory System Diseases in the Able-Bodied Population of Gomel over 2002–2017

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 67-70

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) являются лидирующей причиной смертности во всем мире, приводя ежегодно к 17 млн. летальных исходов, и по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. С 1993 г. численность населения Беларуси снижается, на начало 2019 г. она составила 9 475 174 человека. По прогнозу экспертов ООН, к 2100 г. население Беларуси может сократиться до 7,6 млн. жителей. По оценкам ВОЗ, в Беларуси от неинфекционных заболеваний (НИЗ) ежегодно умирают более 120 тыс. человек. Лидирующими заболеваниями являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни [1, 2].

В Республике Беларусь проведено общенациональное исследование распространенности основных факторов риска НИЗ среди населения в возрасте 18–69 лет (STEPS исследование), результаты которого показывают высокую степень распространенности факторов риска НИЗ [3].

Материалы и методы

Медико-статистический анализ динамики уровня и структуры заболеваемости болезнями системы кровообращения в г. Гомеле за 2002–2017 гг. проведен на основании данных статистических отчетных форм (Ф-1 — заболеваемость) Гомельского областного управления государственной статистики. Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel», 2016.

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости БСК трудоспособного населения г. Гомеля за период с 2002 по 2017 гг. показывает, что общая заболеваемость БСК этой категории населения за данный период увеличилась на 87,5 % (с 11189,6 до 20982,7 случаев на 100 тыс. населения), а первичная — на 71,8 % (с 1248,5 до 2145,4 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 1). Значительное увеличение общей заболеваемости отмечается в 2008 г. — на 30,4 % по сравнению с 2007 г. (с 17850,2 до 23282,6 случаев на 100 тыс. населения).

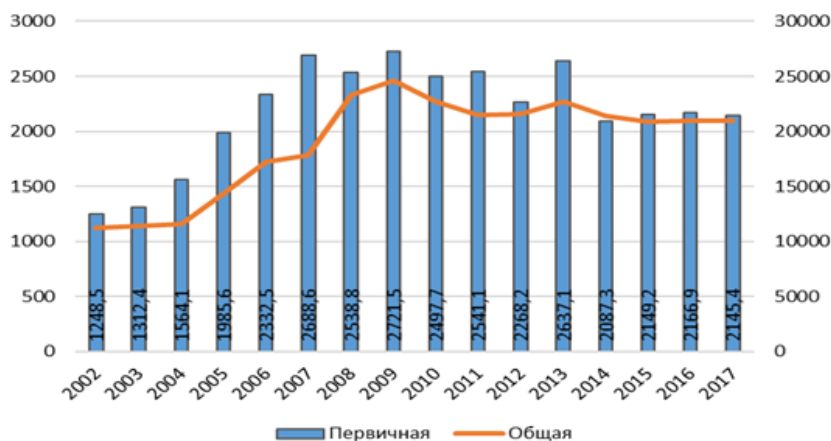


Рисунок 1 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения БСК в г. Гомель за 2002–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Тревожной является тенденция роста общей заболеваемости БСК среди трудоспособного населения г. Гомеля (рисунок 2), тренд статистически достоверен (основная тенденция), о чем говорит $R^2 > 0,7$. Тренд аппроксимируется полиномом третьей степени.

У пациентов трудоспособного возраста с БСК г. Гомеля уровень охвата диспансерным динамическим наблюдением с 2002 по 2007 гг. был низким, что может быть обусловлено тем, что с 2000 г. реорганизовывались ведомственные организации здравоохранения из-за нехватки кадров в больницах и поликлиниках. Пациенты, которые обслуживались в ведомственных организациях здравоохранения, перешли в поликлиники по месту жительства, поэтому увеличилась нагрузка на участковых врачей-терапевтов.

В связи с вступлением в силу инструкции о порядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь (Постановление МЗ РБ от 12 октября 2007 г. № 92) повысились показатели уровня заболеваемости БСК в 2008 г. Это связано с особенностями в организации выявления, учета пациентов с БСК, так как каждый житель должен был пройти диспансерное обследование в организации здравоохранения по месту жительства.

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля артериальной гипертензией (АГ) за изучаемый период увеличилась на 183,8 % (с 2729,2 до 7744,7 случаев на 100 тыс. населения), а первичная — на 103,1 % (с 223,3 до 453,5 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 3).



Рисунок 2 — Общая заболеваемость трудоспособного населения БСК в г. Гомель за 2002–2017 гг.

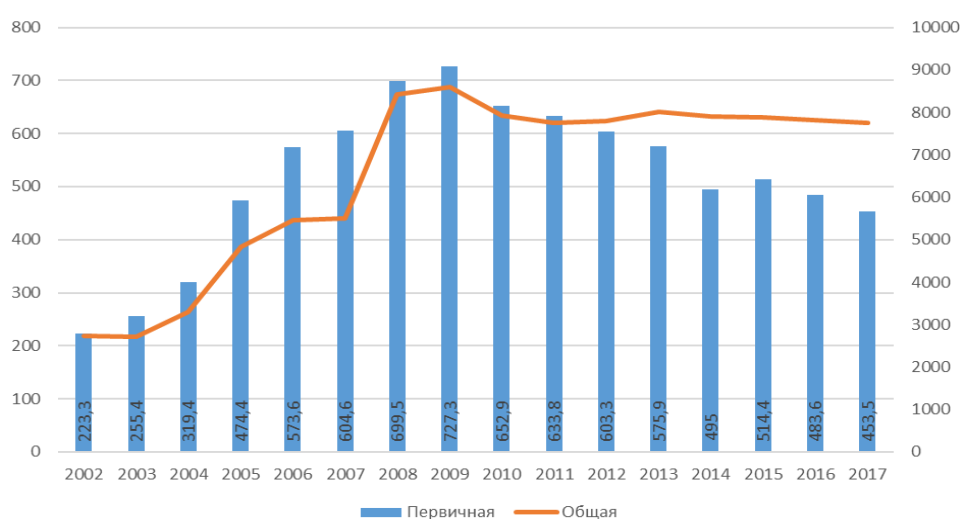


Рисунок 3 — Показатели общей и первичной заболеваемости трудоспособного населения АГ в г. Гомель за 2002–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Среди трудоспособного населения г. Гомеля имеется тенденция роста общей заболеваемости АГ.

С 2002 по 2017 гг. общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля ишемической болезнью сердца (ИБС) увеличилась на 240,6 % (с 1891,7 до 6423,8 случаев на 100 тыс. населения), а первичная — на 298,5 % (с 116,6 до 464,6 случаев на 100 тыс. населения). Значительный рост общей заболеваемости ИБС произошёл в 2008 г. — на 52,8 % по сравнению с 2007 г. (с 4537,5 до 6932,8 случаев на 100 тыс. населения).

Общая заболеваемость острым инфарктом миокарда у трудоспособного населения г. Гомеля за изучаемый период увеличилась на 73,5 % (с 64,6 до 112,1 случаев на 100 тыс. населения), первичная — на 51,1 % (с 64,6 до 97,6 случаев на 100 тыс. населения).

Общая заболеваемость цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) у трудоспособного населения г. Гомеля с 2002 по 2017 гг. увели-

чилась на 253,1 % (с 567,5 до 2039,9 случаев на 100 тыс. населения), а первичная — на 172,2 % (с 114,2 до 310,9 случаев на 100 тыс. населения). Значительный рост общей заболеваемости ЦВБ произошел в 2008 г. — на 68,2 % по сравнению с 2007 г., с некоторой стабилизацией в 2010–2015 гг.

Общая заболеваемость трудоспособного населения г. Гомеля инфарктом мозга с 2002 по 2017 г. увеличилась на 529,1 % (с 37,8 до 237,8 случаев на 100 тыс. населения), а первичная — на 470,1 % (с 37,8 до 215,5 случаев на 100 тыс. населения).

Заключение

За период с 2002 по 2017 гг. в г. Гомеле отмечается рост первичной и общей заболеваемости болезнями системы кровообращения у лиц трудоспособного возраста.

Высокий уровень заболеваемости БСК в 2008 г. связан, прежде всего, с особенностями в организации выявления, учета пациентов с БСК в связи с вступлением в силу инструкции о по-

рядке организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь.

Динамика показателей общей заболеваемости трудоспособного населения г. Гомеля БСК, ИБС, АГ, ЦВБ, инфарктом мозга имеет тенденцию к росту, что подтверждено статистически достоверными трендами ($R^2 > 0,7$).

Высокая степень распространенности факторов риска НИЗ среди населения Республики Беларусь и рост заболеваемости БСК требует разработки новых организационных подходов их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будник ЯИ, Шаршакова ТМ, Чешик ИА. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде. *Вопр Организации и Информатизации Здравоохранения*. 2014;3:50-58.
2. Щавелева МВ. Исследование здоровье сохраняющего поведения населения как фактор преодоления негативных демографических тенденций в Республике Беларусь: отчет о НИР. Минск, Беларусь; 2015. 93 с.
3. Бондаренко НН., Писарик ВМ., Атрашкевич ТИ., Новик ИИ. Формирование репрезентативной выборки для STEPS-исследования в Республике Беларусь. *Вопр. Организации и Информатизации Здравоохранения*. – 2018;2:30-38.

REFERENCES

1. Budnik YaI, Sharshakova TM, Cheshik IA. *Voprosi Organizacii i Informatizacii Zdravoohranenia*, 2014;3:50-58. (in Russ.).
2. Shchavaleva MV. *Issledovanie zdorov'esokhranyayushchego povedeniya naseleniya kak faktor preodoleniya negativnykh demograficheskikh tendentsiy v Respub-like Belarus'*: otchet o NIR. Minsk, Belarus'; 2015. 93 p. (in Russ.).
3. Bondarenko NN, Pysarik VM, Atrashkevich TI, Novik II. *Voprosi Organizacii i Informatizacii Zdravoohranenia*. 2018;2:30-38. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции
246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П.

Тел./факс: (0232) 35-98-38.
Тел. моб.: +375 29 6895819.
e-mail: yaninabudnik@gmail.com.
Будник Янина Ивановна

Сведения об авторах

Будник Я.И., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Коляда И.Н., к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Шаршакова Т.М., д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
Gomel State Medical University, Department of Public Health and Health
with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining.
Tel./fax: (0232) 35-98-38.
Mob.: +375 29 6895819,
E-mail: yaninabudnik@gmail.com.
Budnik Yanina Ivanovna

Information about authors

Budnik Ya.I., MD, senior lecturer of the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Koliada I.N., MD, PhD, Ass. Professor of the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Sharshakova T.M., MD, PhD, Head of the Department of Public Health and Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 13.11.2019

УДК 612.172.2-053.2/.6:796.07

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ОЛИМПийСКОГО РЕЗЕРВА

И. Н. Рубченя¹, Е. С. Сукач², А. П. Меркис³

¹Учреждение образования
«Белорусский государственный университет физической культуры»
г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

³Учреждение здравоохранения
«Гомельский областной диспансер спортивной медицины»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) и вегетативной реактивности (ВР) в ответ на ортостатическую пробу у юных спортсменов олимпийского резерва.

Материалы и методы. Для изучения вегетативного тонуса (ВТ), вегетативного обеспечения (ВО) и ВР у юных спортсменов применяли математический и спектральный методы анализа ВСР с использованием 12-канального электрокардиографа «Полиспектр-8».

Результаты. На протяжении годичной подготовки у исследуемых нами спортсменов с аэробной и анаэробной направленностью физической нагрузки (ФН) выявлены статистически значимые отличия в деятельности ВНС. В ответ на ортостатическое воздействие у спортсменов с аэробной направленностью произ-

ходит активация симпатического отдела регуляции и усиление централизации управления ритмом сердца. У юных спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта, ВР характеризуется более высокой степенью включения гуморально-метаболических механизмов регуляции, чем у спортсменов, специализирующихся в видах спорта на выносливость.

Заключение. Исследование показателей ВСР и анализ ВР в ответ на ортостатическую пробу у юных спортсменов олимпийского резерва подготовительного и соревновательного периода позволяет осуществить индивидуальный подход к тренировочному процессу с учетом преобладающего типа ВО и ВР, что способствует возможности повышения уровня функциональной готовности спортсменов к тренировочной деятельности.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, ортостатическая проба, юные спортсмены, скоростно-силовые нагрузки, выносливость.

Objective: to study the parameters of heart rate variability (HRV) and autonomic reactivity in response to an orthostatic test in young athletes of a school of Olympic Reserve.

Material and methods. The mathematical and spectral methods of the HRV analysis with the application of the 12-channel electrocardiograph «Poly-Spectrum-8» were used for the evaluation of vegetative tone, autonomic support, and autonomic reactivity.

Results. Statistically significant differences in the activity of the ANS were revealed in the examined athletes with aerobic and anaerobic types of physical exercise during their one-year training. In response to the orthostatic exposure in the athletes doing aerobic exercise, the sympathetic department of regulation is activated and centralization of the control over the heart rhythm is strengthened. In the young athletes involved in high-speed power sports, the vegetative reactivity is characterized by a higher degree of activation of humoral-metabolic regulation mechanisms than in the athletes specializing in endurance sports.

Conclusion. The study of the HRV parameters and analysis of autonomic reactivity in response to the orthostatic test in the young athletes of the school of Olympic Reserve during the preparatory and competitive periods make it possible to apply an individual approach to the training process taking into account the prevailing type of autonomic regulation and autonomic reactivity, which contributes to an elevated level of the functional readiness of the athletes for training activities.

Key words: heart rate variability, orthostatic test, young athletes, speed-power physical exercises, endurance.

I. N. Rubchenya, E. S. Sukach, A. P. Merkis
Analysis of Heart Rate Variability in Young Athletes of a School of Olympic Reserve
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 70-75

Введение

Современный уровень спортивных достижений, насущные задачи спорта диктуют необходимость изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы (ССС), которая является лимитирующим звеном адаптации организма к ФН [1]. Классическими признаками высокого уровня функционального состояния ССС спортсмена является: брадикардия, гипотония и гипертрофия миокарда. Рациональное использование ФН вызывает положительные сдвиги в отношении морфологических и функциональных особенностей сердца и сосудов. Для «спортивного» сердца характерно сочетание экономичной деятельности в покое и достижение предельной функции при физической работе [1].

Адаптационные механизмы заложены в принципе многоконтурного управления, каждая высшая подсистема регуляции включается только в тех случаях, когда низшая подсистема выходит за пределы границ нормального функционирования. Высшим биологическим системам регулирования присущ принцип децентрализации. При экстремальных ситуациях «централизация» достигает высшего уровня. Вопросы нейрогуморальной регуляции и физиологической интерпретации изменений рит-

ма сердца подробно освещены в монографии Р. М. Баевского [2]. Высокий процент исследований показателей ВСР в последние годы наблюдается в Западной Европе и США, где ежегодно публикуется несколько сотен работ, посвященных данной тематике. Анализ значительного числа публикаций показывает, что изучение анализа ВСР находятся на передовых рубежах [3, 4].

У регулярно занимающихся спортом детей и подростков, в отличие от взрослых спортсменов, существуют совсем другие механизмы адаптивных реакций физиологических систем в ответ на ФН. В юном возрасте происходит изменение морфофункциональной организации ССС, поскольку систематические тренировочные нагрузки накладываются на естественные онтогенетические процессы роста и развития организма. В пубертатном периоде нередко возникают нейроэндокринные нарушения с развитием вегетативной дисфункции, которые исчезают к концу полового созревания, но в некоторых случаях могут способствовать возникновению заболеваний ССС [6].

Специального внимания требует оценка результатов анализа ВСР при проведении функциональных нагрузочных проб. Одним из высокоинформативных и доступных методов

изучения ВР при срочной адаптации является ортостатическая проба [6].

Важнейшее значение имеет оценка функционального состояния организма в исходном состоянии (фоновая проба). Исследование ВСР при проведении ортостатической пробы позволяет оценить адаптационно-резервные возможности организма спортсмена и во многом строить прогнозы на спортивную успешность [6].

Цель работы

Изучить показатели ВСР и ВР в ответ на ортостатическую пробу у юных спортсменов олимпийского резерва.

Материалы и методы

Для изучения ВТ, ВО и ВР у юных спортсменов использовали математический и спектральный методы анализа ВСР. Запись кардиоритмограммы в покое и при выполнении активной ортостатической пробы выполняли с использованием 12-канального электрокардиографа «Полиспектр-8» фирмы «Нейрософт». Для анализа показателей ВСР использовали короткие (5-минутные) записи в соответствии с Международным стандартом [5]. Оценка ВСР проводилась по следующим показателям:

1) показатели анализа волновой структуры ритма сердца: TP (суммарная мощность спектра, mc^2), HF (мощность высокочастотной составляющей спектра, mc^2), LF (мощность низкочастотной составляющей спектра, mc^2), VLF (мощность очень низкочастотной составляющей спектра, mc^2), % HF (мощность спектра высокочастотного компонента variability в процентах от суммарной мощности колебаний), % VLF (мощность спектра очень низкочастотного компонента variability в процентах от суммарной мощности колебаний);

2) статистические показатели: RRNN — средняя длительность интервалов RR (мс), SDNN — стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR (мс).

Обследование юных спортсменов проводилось в период общей базовой и специальной подготовки на базе научно-практического центра спортивной медицины учреждения здравоохранения «Гомельский областной диспансер

спортивной медицины» г. Гомеля. Было обследовано 19 атлетов в возрасте 14 лет. В зависимости от занятий аэробной и анаэробной направленности были сформированы две группы: циклические виды спорта (гребля на байдарках и каноэ, плавание) — 11 спортсменов; ациклические (легкая атлетика: спринтерский бег, метание, прыжки) — 8 спортсменов. Спортсмены обладали квалификацией от III до I юношеского разряда.

Так как полученные данные не подчинялись закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, они были представлены в формате Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний перцентиль, 75 % — верхний перцентиль. При сравнении независимых групп использовали непараметрический метод — U-критерий Манна-Уитни. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В период общей базовой подготовки между группами спортсменов циклических и ациклических видов спорта были выявлены статистически значимые отличия по большинству показателей ВСР, за исключением LF и показателя VLF %. В ответ на ортостатическую пробу у юных спортсменов снижались показатели TP mc^2 , HF mc^2 , VLF, % HF на фоне снижения парасимпатической активности (у спортсменов циклических видов спорта: уменьшение R-Rmax от Me = 1080 мс до Me = 780 мс, SDNN от Me = 73 мс до Me = 40 мс, RRNN от Me = 896 мс до Me = 639 мс, у спортсменов ациклических видов спорта: R-Rmax от Me = 1131 мс до Me = 771 мс, SDNN от Me = 92 мс до Me = 43 мс, RRNN от Me = 860 мс до Me = 659 мс, $p = 0,001$). На увеличение симпатических воздействий указывало отношение показателя LF/HF, значения которого увеличивались у юных атлетов циклических видов спорта (с Me = 0,87 до Me = 3,40) и у спортсменов ациклических видов спорта (с Me = 0,56 до Me = 2,6), что подтверждает активацию симпатического отдела регуляции со стороны ВНС и усиление централизации управления ритмом сердца (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели variability сердечного ритма и вегетативной реактивности юных спортсменов в период общей базовой подготовки

Показатели	Виды спорта			
	циклические		ациклические	
	фоновая запись	ортостатическая проба	фоновая запись	ортостатическая проба
ЧСС	67* (63÷71)	95* (87÷104)	70^{&} (58÷79)	84^{&} (80÷101)
TP, mc^2	5759* (3805÷11481)	2171* (1145÷3463)	8663 ^{&} (3122÷10401)	2770 (1985÷7319)
VLF, mc^2	1277 (893÷2081)	560 (374÷1488)	1514 ^{&} (905÷4095)	1804 (597÷1365)
LF, mc^2	1572 (641÷2955)	1276 (480÷1639)	1906 (806÷2684)	1246 (807÷1734)

Окончание таблицы 1

Показатели	Виды спорта			
	циклические		ациклические	
	фоновая запись	ортостатическая проба	фоновая запись	ортостатическая проба
HF, мс ²	2189* (1271÷8080)	358* (210÷873)	3116^{&} (1076÷5864)	479^{&} (8,8÷15,0)
LF/HF	0,87* (0,55÷1,4)	3,40* (1,3÷3,6)	0,56^{&} (0,37÷0,84)	2,6^{&} (0,9÷5,5)
% VLF	29 (10÷37)	23 (20÷49)	34 (21÷43)	33 (19÷45)
% HF	40* (29÷48)	17* (12÷24)	43^{&} (31÷58)	19^{&} (10÷32)
R-Rmin, мс	657 (411÷714)	561 (511÷597)	702^{&} (610÷754)	550^{&} (495÷610)
R-Rmax, мс	1080* (1040÷1200)	780* (669÷873)	1131^{&} (921÷1231)	771^{&} (672÷915)
RRNN, мс	896* (839÷960)	639* (609÷713)	860^{&} (759÷1030)	659^{&} (585÷743)
SDNN, мс	73* (65÷110)	40* (27÷51)	92^{&} (49÷107)	43^{&} (35÷6)

Примечания: Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %);

— значимые различия между показателями фоновой записи и ортостатической пробы у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (при $p < 0,05$); [&] — значимые различия между показателями фоновой записи и ортостатической пробы спортсменов, занимающихся ациклическими видами спорта (при $p < 0,05$)

На протяжении годичной подготовки у исследуемых нами спортсменов с аэробной и анаэробной направленностью нагрузки выявлены статистически значимые отличия. В ответ на ортостатическое воздействие у спортсменов циклических видов спорта происходит активация симпатического отдела регуляции и усиление централизации управления ритмом сердца. В период специальной подготовки у атлетов происходит снижение общей мощности спектра с Me = 5503 мс² до Me = 2976 мс² преимущественно за счет снижения мощности дыхательных волн (HF-компонента) с Me = 2420 мс² до Me = 372 мс² ($p = 0,002$), SDNN снижается с Me = 69 до Me = 45 мс ($p = 0,001$). Вклад в модуляцию сердечного ритма обусловлен показателями (LF и HF) и доля VLF - в относительном преобладании симпатических влияний (LF > VLF > HF).

У спортсменов ациклических видов спорта с анаэробной направленностью в ответ на ортостатическое воздействие выявлен прирост общей мощности спектра TP с Me = 4916 мс² до Me = 6975 мс² преимущественно за счет увеличения мощности LF от Me = 1648 мс² до Me = 3168 мс² и VLF Me = 1568 мс² до 2110 мс², что может свидетельствовать о подключении гуморально-метаболических влияний. Показатель VLF увеличивается при физическом перенапряжении и мобилизации структурных и энергетических ресурсов организма за счет активации симпатoadrenalовой системы.

Таким образом, в период специальной подготовки у юных спортсменов, занимающихся ациклическими видами спорта, существенно изменяются показатели ВР в сравнении с группой атлетов циклических видов спорта (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели variability сердечного ритма и вегетативной реактивности юных спортсменов в период специальной подготовки

Показатели	Виды спорта			
	циклические		ациклические	
	фоновая запись	ортостатическая проба	фоновая запись	ортостатическая проба
ЧСС	70* (60÷75)	91* (87÷109)	67^{&} (60÷73)	86^{&} (69÷104)
TP, мс ²	5503 (2012÷16230)	2976[#] (1119÷4763)	4916 (4670÷7782)	6975[#] (3476÷11447)
VLF, мс ²	1329 (876÷3492)	923 (285÷1853)	1568 (706÷2735)	2110 (762÷3116)
LF, мс ²	1513 (641÷2556)	1102[#] (579÷1995)	1648 (978÷2329)	3168[#] (807÷1734)
HF, мс ²	2420* (427÷7921)	372* (158÷1162)	2567 (1764÷3661)	994 (571÷5501)
LF/HF	0,79* (0,38÷1,5)	2,1* (1,3÷3,9)	0,66^{&} (0,28÷0,85)	2,6^{&} (1,14÷5)
% VLF	27 (20÷42)	26 (16÷48)	23 (14÷31)	23 (16÷41)
% HF	40* (26÷57)	18* (11÷30)	48^{&} (40÷64)	23^{&} (10÷46)
R-Rmin, мс	686* (611÷760)	558* (499÷611)	694^{&} (647÷731)	578^{&} (471÷663)

Окончание таблицы 2

Показатели	Виды спорта			
	циклические		ациклические	
	фоновая запись	ортостатическая проба	фоновая запись	ортостатическая проба
R-Rmax, мс	1243* (936÷1272)	743*# (665÷839)	1099& (1052÷1189)	933&# (839÷1073)
RRNN, мс	853* (797÷1000)	659* (550÷689)	899& (821÷997)	706& (578÷866)
SDNN, мс	69* (42÷131)	45*# (34÷61)	67 (62÷92)	75# (54÷111)

Примечания: Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %)

* — значимые различия между показателями фоновой записи и ортостатической пробы спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (при $p < 0,05$); & — значимые различия между показателями фоновой записи и ортостатической пробы спортсменов, занимающихся ациклическими видами спорта (при $p < 0,05$); # — значимые различия между показателями ортостатической пробы спортсменов, занимающихся циклическими и ациклическими видами спорта (при $p < 0,05$).

Заключение

Вегетативная реактивность юных спортсменов, занимающихся циклическими и ациклическими видами спорта, характеризуется более выраженным влиянием симпатического отдела ВНС с тенденцией к централизации в подготовительный период спортивной подготовки. При ортостатической пробе у атлетов зарегистрировано снижение следующих статических и частотных показателей: R-Rmin, R-Rmax, RRNN, SDNN ($p = 0,02$), HF ($p = 0,01$), LF, VLF.

В период специальной подготовки выявлены разнонаправленные реакции в механизмах ВР функции сердца: у атлетов циклических видов спорта установлено выраженное влияние симпатического отдела ВНС на ритм сердца. На фоне ортостатической пробы у спортсменов происходит снижение следующих статических и частотных показателей: R-Rmin, R-Rmax, RRNN, SDNN ($p = 0,001$), при этом уменьшение показателя HF ($p = 0,04$) связано с усилением симпатической регуляции ВНС и снижением влияния дыхания на ритм сердца.

У спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта, происходит увеличение показателей SDNN, Total, LF в сравнении с показателями атлетов, занимающихся в видах спорта на выносливость ($p=0,02$), что характеризуется повышением активности нейрогуморального отдела и активизацией центральных контуров регуляции ВНС в период специальной спортивной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шлык НИ, Гаврилова ЕА. Вариабельность ритма сердца в экспресс-оценке функционального состояния спортсмена. *Прикладная Спортивная Наука*. 2015;2:115-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25781249>.
2. Баевский РМ. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва, РФ: Медицина;1979. 298 с. <http://libarch.nmu.org.ua/handle/GenofondUA/40657?locale-attribute=en>.
3. Mendes J, Pereira J, Pereira T. Variability of Heart Rate in Athletes and Non Athletes. *Eur J Public Health*. 2019;29(1) April, ckz034.098.
4. Brisinda D, Sorbo AR, Fenici R. Heart rate variability and psychophysiological evaluation of competitive athletes engaged in

dynamic pistol shooting tournaments. *Eur J Heart*. 2017;38(1) August, ehx502.P2530.

5. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. *Вестн Аритмологии*. 1999;11:53-78. <http://www.veststar.ru/atts/2581/258101.pdf>.

6. Скуратова НА. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы и критерии дезадаптации к физическим нагрузкам у юных спортсменов. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2012;1:71-76. <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/590>.

REFERENCES

1. Shlyk NI, Gavrilova EA. Variabel'nost' ritma serdtsa v ekspress-otsenke funktsional'nogo sostoyaniya sportsmena. *Prikladnaya Sportivnaya Nauka*. 2015;2:115-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25781249>. (in Russ.)
2. Baevskiy RM. Prognozirovanie sostoyaniy na grani normy i patologii. Moskva, RF: Meditsina;1979. 298 p. <http://libarch.nmu.org.ua/handle/GenofondUA/40657?locale-attribute=en>. (in Russ.)
3. Mendes J, Pereira J, Pereira T. Variability of Heart Rate in Athletes and Non Athletes. *Eur J Public Health*. 2019;29(1) April, ckz034.098.
4. Brisinda D, Sorbo AR, Fenici R. Heart rate variability and psychophysiological evaluation of competitive athletes engaged in dynamic pistol shooting tournaments. *Eur J Heart*. 2017;38(1) August, ehx502.P2530.
5. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Standarty izmereniya, fiziologicheskoy interpretatsii i klinicheskogo ispol'zovaniya. Rabochaya gruppa Evropeyskogo kardiologicheskogo obshchestva i Severo-Amerikanskogo obshchestva stimulyatsii i elektrofiziologii. *Vestn Aritmologii*. 1999;11:53-78. <http://www.veststar.ru/atts/2581/258101.pdf>. (in Russ.)
6. Skuratova NA. Funktsional'nye rezervy serdechno-sosudistoy sistemy i kriterii dezadaptatsii k fizicheskim nagruzkam u yunyh sportsmenov. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2012;1:71-76. <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/590>. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

220020, Республика Беларусь
г. Минск, пр-т Победителей, 105
УО «Белорусский государственный университет физической культуры»

Кафедра физиологии и биохимии

Тел./факс:+375 17 3697008,

e-mail: rector@sportedu.by

Рубчэна Ірына Ніколаевна

Сведения об авторах

Рубчэна І.Н., заведующий кафедрой физиологии и биохимии, кандидат биологических наук, доцент УО «Белорусский государственный университет физической культуры»

Сукач Е.С., преподаватель курса нормальной физиологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Меркис А.П., врач спортивной медицины УЗ «Гомельский областной диспансер спортивной медицины»

Address for correspondence

105 Pobediteley Avenue, 220020,
Minsk, Republic of Belarus,
Belarusian State University of Physical Culture
Department of Physiology and Biological Chemistry
Tel./ph.: +375 17 3697008,
E-mail: rector@sportedu.by
Rubchenya Irina Nikolayevna

Information about authors

Rubchenya I.N., Head of the Department of Physiology and Biochemistry, candidate of biological sciences, Ass. Professor of the EI «Belarusian State University of Physical Culture».
Sukach Alena, lecturer in Normal Physiology, EI «Gomel State Medical University».
Merkis A.P., sports medicine doctor of Gomel Regional Clinic of Sport Medicine.

Поступила 14.10.2019

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 618.14-006.36

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Н. Л. Громыко¹, Т. Н. Захаренкова¹, Ю. А. Лызикова¹, Г. Н. Герасименко²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельская городская центральная поликлиника», филиал № 11

г. Гомель, Республика Беларусь

В статье представлен случай успешного ведения беременности у женщины с миомой матки больших размеров. Описаны основные этапы диспансеризации беременной, плановые госпитализации, проведенное лечение и особенности родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, миома матки, миомэктомия во время беременности.

The article presents a case of the successful management of pregnancy in a woman with large uterine fibroids and describes the main stages of the medical examination of the pregnant woman, planned hospitalizations, performed treatment, and features of the delivery.

Key words: pregnancy, uterine fibroids, myomectomy during pregnancy.

N. L. Gromyko, T. N. Zakharenkova, Yu. A. Lyzikova, G. N. Gerasimenko
The Experience of the Management of Pregnancy with Large Uterine Fibroids
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 75-78

Миома матки является наиболее часто диагностируемой доброкачественной гормонозависимой опухолью. В структуре гинекологической патологии частота миомы матки составляет 40–45 %. У женщин репродуктивного возраста частота выявления миомы матки составляет 30–40 % с тенденцией к росту. В последние годы отмечено увеличение числа молодых женщин, имеющих миому матки и не выполнивших в полной мере свою репродуктивную функцию [1, 2].

Сохранение овуляторных циклов при миоме матки и, как следствие, ненарушенная фертильность обуславливают увеличение числа женщин, имеющих сочетание беременности и миомы матки. Кроме того, более поздний возраст первого деторождения способствует нарушению репродуктивного здоровья женщин и накоплению сопутствующей соматической патологии. По данным ряда авторов, в

настоящее время от 10 до 12 % беременностей сочетаются с миомой матки [3, 4].

Осложнения беременности, связанные с миомой матки, включают невынашивание, неправильное положение плода, преждевременную отслойку плаценты, послеродовые кровотечения, плацентарную недостаточность. Нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к недостаточности второй волны инвазии трофобласта, формирует феномен «обкрадывания» маточно-плацентарного кровообращения за счет артериального кровоснабжения миоматозных узлов. По данным различных литературных источников, частота возникновения осложнений беременности, связанных с миомой матки, составляет от 10 до 30 %. Наибольший риск, как описано в них, существует для женщин с подслизистыми, ретроплацентарными, крупными и множественными миоматозными узлами [1, 3].

Рост миоматозных узлов связан со сложным многоуровневым взаимодействием стероидных гормонов и их рецепторов в миометрии и клетках опухоли, которое осуществляется посредством комплекса факторов роста, влияющих на процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [1, 5].

До настоящего времени нет однозначного мнения о влиянии беременности на рост миоматозных узлов. Часть авторов считает, что мы вправе ожидать рост миоматозных узлов в первом и начале второго триместра беременности, в третьем триместре миома не растет и может несколько регрессировать. Рост миомы в начале беременности, по данным V. Sarais et al., связан не столько с динамикой эстрогенов и прогестерона при беременности, сколько с ростом хорионического гонадотропина в крови, рецепторы которого в значительном количестве определяются в клетках миомы. Хорионический гонадотропин, экспоненциально нарастая в начале беременности, активирует факторы роста и сигнальные пути в клетках опухоли [6].

По данным других авторов, опухоль не увеличивается в размерах во время беременности и даже может регрессировать. Описаны случаи спонтанной регрессии больших миоматозных узлов после родоразрешения. Инволюция матки после родов сопровождается ишемическим повреждением клеток миометрия, к которому клетки миомы более чувствительны, что проявляется апоптозом и регрессией размеров узла [7]. Обнаружена обратная связь между паритетом беременности, грудным вскармливанием и миомой матки малых размеров [8, 9].

Столь разнонаправленное влияние беременности на рост миомы зависит от исходных размеров миомы, длительности заболевания, от индивидуальных различий в экспрессии генов опухоли, количества циркулирующих факторов роста и соотношения различных типов рецепторов миомы [8, 9].

Таким образом, возрастающая частота выявления миомы матки у женщин фертильного возраста, осложненное течение беременности, непредсказуемое влияние процесса гестации на рост миоматозных узлов ставит вопрос о возможности пролонгирования беременности при данной патологии и необходимости органосохраняющего хирургического лечения на этапе планирования беременности и во время процесса гестации. Дискуссионным остается вопрос возможных последствий консервативной миомэктомии, в том числе разрывов матки в третьем триместре и в родах [10, 11].

Еще одной контраверсионной проблемой является целесообразность и безопасность проведения миомэктомии во время кесарева сечения. Традиционно авторы не рекомендова-

ли проведение миомэктомии во время кесарева сечения, объясняя это более высоким риском массивных кровотечений и гнойно-септических осложнений, увеличением длительности операции [12]. Недавние исследования продемонстрировали отсутствие значительного увеличения периоперационных осложнений при выполнении миомэктомии во время кесарева сечения. Авторы рекомендуют миомэктомию во время кесарева сечения как безопасную и целесообразную процедуру, снижающую частоту осложнений миомы в послеродовом периоде и риск повторных оперативных вмешательств [13, 14]. Таким образом, сочетание миомы матки и беременности требует повышенного внимания и индивидуального подхода при диспансеризации данной категории женщин.

Случай из клинической практики

Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» совместно с врачами филиала № 11 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» проведено диспансерное наблюдение за беременной с миомой матки больших размеров.

Женщина К., 1980 года рождения (38 лет), стала на учет по беременности в 7–8 недель. Миома матки впервые была диагностирована у женщины в 2015 году. В 2017 году женщине было предложено оперативное лечение миомы матки, от которого она категорически отказалась. Гормонотерапию не получала. Беременность наступила спонтанно. Прегравидарную подготовку не получала, но в беременности была заинтересована.

На момент наступления беременности у женщины были диагностированы следующие миоматозные узлы: по задней стенке матки — 11 см, по передней стенке — 4 см, по левому ребру матки — 5 см в диаметре. Размер матки достигал 17–18 недель беременности. У возрастной первобеременной К. также была выявлена сопутствующая патология: хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия 1-й степени, ожирение 1-й степени, субклинический гестационный гипотиреоз, хронический вирусный гепатит В вне биохимической активности.

С первых дней диспансеризации был выставлен высокий риск беременности по возникновению кровотечений, инфицированию, невынашиванию, по развитию преэклампсии, плацентарной недостаточности и тромбоэмболическим осложнениям. На ранних сроках беременности проведены врачебные консилиумы, во время которых женщине было предложено прерывание беременности с последующим оперативным органосохраняющим лече-

нием миомы матки, от которого женщина категорически отказалась. Настойчивое желание женщины сохранить беременность в таких случаях обязывает врачей создавать наиболее благоприятные условия для завершения беременности как для матери, так и ребенка. В результате был составлен план ведения беременности, выработаны сроки плановых госпитализаций и профилактических мероприятий. Своевременно и по показаниям женщина была консультирована смежными специалистами, после чего была назначена антигипертензивная терапия (допегит, метопролол) и терапия для коррекции тиреоидной патологии (эутирокс).

На протяжении беременности были осуществлены плановые госпитализации: в стационар IV республиканского уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в сроках 14–15 недель, 21–22 недели и 29–30 недель; в стационар III уровня — в сроках 8–9 недель и 31–32 недели. Течение настоящей беременности осложнилось угрозой невынашивания на ранних сроках с образованием ретрохориальной гематомы, что потребовало назначения сохраняющей гормонотерапии (суспен в суточной дозировке 200 мг). В сроках 12 и 22 недели была диагностирована острая респираторная инфекция, симптоматическая терапия была эффективна. Учитывая неблагоприятное влияние миомы матки на состояние плацентарного кровотока, особенно при локализации плаценты в области миоматозного узла, трижды в течение беременности проводили терапию, направленную на улучшение кровотока, а также профилактику внутриутробной гипоксии плода (пентоксифилин, дипиридамол). С целью профилактики возникновения преэклампсии назначали аспикард в дозировке 75 мг в сутки с 16 до 36 недель беременности.

Состояние плода оставалось удовлетворительным по данным ультразвукового исследования с доплерометрией и кардиотокографии на протяжении всего периода гестации.

Пристальное внимание на протяжении всей беременности было уделено размерам миоматозных узлов, ультразвуковая оценка которых проводилась с интервалом в 4 недели. Значительной динамики роста миоматозных узлов выявлено не было. Размер наибольшего узла находился в пределах 110–118–125 мм, размер средних узлов составил 52–55–43 мм и 41–47–62 мм в динамике беременности. Отсутствие роста узлов позволило избежать консервативной миомэктомии во время беременности.

Родоразрешение беременной было проведено согласно инструкции по оказанию разноразмерной помощи в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». В сроке 38–39 недель гестации родился мальчик с массой 2880 и ростом 47 см с оцен-

кой по шкале Апгар 8/8 баллов. Женщина была родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Объем оперативного вмешательства был расширен: проведено сложное полостное хирургическое вмешательство на матке, которое включало перевязку сосудистых пучков с двух сторон и удаление миоматозных узлов больших размеров.

Послеоперационный период осложнился вторичной постгеморрагической анемией тяжелой степени, потребовавшей проведения гемотрансфузии эритроцитарной массы и свежемороженой плазмы.

В послеродовом периоде была диагностирована субинволюция матки. Проведена гистероскопия и выскабливание слизистой полости матки. В последующем потребовалось усиление антибактериальной терапии препаратами последнего поколения (имицинем, линезолид).

Заключение

Успешное ведение беременности у женщины К. и благоприятный исход родов стали возможными благодаря слаженной работе участковой службы, преемственности между акушерско-гинекологическими стационарами разных уровней. Крайняя заинтересованность пациентки в беременности, осознание степени риска и доверительные отношения с участковым акушером-гинекологом способствовали высокой приверженности лечению во время беременности. Строгое выполнение рекомендаций акушера-гинеколога, тщательный контроль уровня артериального давления, своевременные плановые госпитализации с коррекцией плана ведения беременности позволили доносить беременность до доношенного срока.

Наблюдаемая в последние годы тенденция отложить материнство на более поздний возраст будет приводить к росту числа беременных с миомой матки и актуализировать вопрос о возможности пролонгирования данной беременности и профилактике осложнений. Учитывая высокий риск материнских и перинатальных потерь, для оказания квалифицированной помощи данным беременным следует придерживаться индивидуального дифференцированного подхода, выработанного командой специалистов на основе углубленного динамического наблюдения в процессе гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuchs A, Dulaska A, Sikora J, et al. Symptomatic uterine fibroids in pregnancy - wait or operate? Own experience. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):320-24. doi: 10.5603/GP.2019.0058.
2. Delli Carpini G, Morini S, Papiccio M, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.
3. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:74-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
4. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, et al. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1789-1804. doi: 10.1111/jog.13437.

5. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(5):386-90.
6. Sarais V, Cermisoni GC, Schimberni M, et al. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E2014. doi: 10.3390/ijms18092014.
7. Giovanni C, Stefano M, Maria P, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9:10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.
8. Kim M. Spontaneous complete regression of large uterine fibroid after the second vaginal delivery: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e13092. doi: 10.1097/MD.00000000000013092.
9. Lu-Jing Li, Xuan-Kun Liang, Xian-Xiang Wang, et al. Disappearance of the blood supply to a giant uterine myoma due to childbirth. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16056. doi: 10.1097/MD.00000000000016056.
10. Kim HS, Oh SY, Choi SJ, et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):454-62.
11. Буянова СН, Гукасян СА, Юдина НВ. Миомэктомия во время беременности: показания и особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. *РМЖ Мать и Дитя.* 2014;19:14-28.
12. Pergialiotis V, Sinanidis I, Louloudis IE. Perioperative Complications of Cesarean Delivery Myomectomy: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1295-1303. doi: 10.1097/AOG.0000000000002342.
13. O' Sullivan R, Abder R. Myomectomy at the time of cesarean delivery. *Ir J Med Sci.* 2016;185(4):973-75.
14. Zhao R, Wang X, Zou L, Zhang W. Outcomes of Myomectomy at the Time of Cesarean Section among Pregnant Women with Uterine Fibroids: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 10;2019:7576934. doi: 10.1155/2019/7576934.

REFERENCES

1. Fuchs A, Dulaska A, Sikora J, et al. Symptomatic uterine fibroids in pregnancy - wait or operate? Own experience. *Ginekolog Pol.* 2019;90(6):320-24. doi: 10.5603/GP.2019.0058.
2. Delli Carpini G, Morini S, Papiccio M, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.
3. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:74-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
4. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, et al. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1789-1804. doi: 10.1111/jog.13437.
5. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, et al. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(5):386-90.
6. Sarais V, Cermisoni GC, Schimberni M, et al. Human Chorionic Gonadotrophin as a Possible Mediator of Leiomyoma Growth during Pregnancy: Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E2014. doi: 10.3390/ijms18092014.
7. Giovanni C, Stefano M, Maria P, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep.* 2019;9:10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0.
8. Kim M. Spontaneous complete regression of large uterine fibroid after the second vaginal delivery: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):e13092. doi: 10.1097/MD.00000000000013092.
9. Lu-Jing Li, Xuan-Kun Liang, Xian-Xiang Wang, et al. Disappearance of the blood supply to a giant uterine myoma due to childbirth. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16056. doi: 10.1097/MD.00000000000016056.
10. Kim HS, Oh SY, Choi SJ, et al. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):454-62.

Адрес для корреспонденции

246000 Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5
Учреждение образования «Гомельский государственный
медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии
с курсом ФПК и П.
Тел./факс: (0232) 35-98-38
Тел. моб.: +375 29 3892807
e-mail: natatali@yandex.ru
Громько Наталья Леонидовна

Сведения об авторах

Громько Н.Л., к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Захаренкова Т.Н., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Лызикова Ю.А., к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Герасименко Г.Н., заведующий женской консультацией филиала №11 учреждения здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника»

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course
of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Tel./fax: (0232) 35-98-38
Mob.: +375 29 3892807
E-mail: natatali@yandex.ru
Gromyko Nataliya Leonidovna

Information about the authors

Gromyko N.L., PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».
Zaharenkova T.N., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».
Lyzikova Yu.A., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».
Gerasimenko G.N., Head of the Maternity Center of Branch No.11 of the public health institution «Gomel Central City Out-Patient Clinic».

Поступила 23.10.2019

УДК 618.331-009.613.7:616.36-008.8

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова

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

Внутрипеченочный холестаз беременных — наиболее частая патология печени во время беременности. Данное заболевание имеет сложный многофакторный патогенез, в основе которого лежит наследственная предрасположенность, недостаток селена в пище и некорректная реакция организма беременной женщины

на нормальный или повышенный уровень половых гормонов и их метаболитов. Основным клиническим проявлением является кожный зуд без кожных высыпаний. Внутрипеченочный холестаз беременных приводит к развитию таких осложнений беременности, как преждевременные роды, часто сопровождается мекониальным окрашиванием околоплодных вод. У новорожденных детей независимо от срока гестации — способствует развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома. Данные осложнения течения беременности и перинатального периода сопровождаются высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью.

В этой статье нами описано три случая беременности, осложненной внутрипеченочным холестазом, с ранней неонатальной гибелью новорожденных. Углубленное изучение, выявление возможных предикторов перинатальной смерти новорожденных от матерей с внутрипеченочным холестазом беременных в будущем позволит предотвращать негативные исходы.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, перинатальная смертность, респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common liver pathology in pregnant women. This disease has complex multifactorial pathogenesis, which is based on a genetic predisposition, insufficient amount of selenium in food and an incorrect reaction of a pregnant woman's body to a normal or elevated level of sex hormones and their metabolites. The main clinical manifestation is skin itching without skin rash. Intrahepatic cholestasis of pregnancy leads to the development of pregnancy complications, such as preterm labour, often accompanied by meconium staining of amniotic fluid. In newborns, regardless of the gestational age, it contributes to the development of severe respiratory distress syndrome. These complications during pregnancy and the perinatal period are accompanied by high perinatal morbidity and mortality. This article describes three cases of pregnancy complicated by intrahepatic cholestasis, with early neonatal death of newborns. An in-depth study and identification of the possible predictors of perinatal death of newborns from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy will prevent negative outcomes in the future.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal mortality, neonatal respiratory distress syndrome.

Ya. I. Bik-Mukhametova, T. N. Zakharenkova
Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy with Adverse Perinatal Outcomes
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 78-84

Введение

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) — это самая частая патология печени, возникающая во втором и третьем триместре беременности. Заболеваемость варьируется в широких пределах и зависит от этнической принадлежности и географической распространенности: от 0,1–2 % (страны Европы, Австралии, Северной Америки) до 9,2–15,6 % (Скандинавские страны и Южная Америка: Боливия и Чили). Этиология ВПХ до этого времени точно не ясна. Среди возможных факторов риска ВПХ выделяют: наследственную предрасположенность (полиморфизм генов ABCB4 (MDR3), EXR, ABCC2, ABCB11 (BSEP) и ATP8B1); многоплодие; ЭКО-индуцированная беременность; ВПХ при предыдущих беременностях или при приеме комбинированных оральных контрацептивов до беременности; недостаток селена в пище; зимний период; возраст женщины старше 35 лет; наличие желчных конкрементов у беременных; рвоту беременных; множественную лекарственную устойчивость; снижение PAPP-A в первом триместре беременности; наличие заболеваний и патологических состояний, в основе развития которых лежит «дырявый кишечник», таких как пищевая аллергия на глютен и лактозу, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания (в том числе болезнь Хашимото), недостаток витамина B12, недо-

статочность магния, акне, псориаз, депрессия [1]. Клиническими проявлениями ВПХ являются: кожный зуд (80–90 % случаев), желтуха (у 10–15 % пациенток), тошнота, боль в животе, снижение аппетита, слабость и бессонница. При ВПХ возможны следующие биохимические изменения: повышение уровня желчных кислот (ЖК) (более 10 мкмоль/л) и аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы у 60 % пациенток), гамма-глутамилтранспептидазы (в 25 % случаев), прямой (связанной) фракции билирубина (25 % случаев ВПХ) и холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности [2]. ВПХ относительно «доброкачественная» патология для самой женщины, не имеющая отдаленных последствий для ее здоровья. В то же время у этих женщин, нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют преждевременные роды, антенатальный дистресс плода, респираторный дистресс новорожденных (РДС), увеличивается частота антенатальной гибели плода и ранней неонатальной смертности новорожденного [3].

Преждевременные роды у женщин с ВПХ наблюдаются в 30–40 % случаев [3]. Исследователи предполагают, что в основе патогенеза преждевременных родов на фоне ВПХ нахо-

дится повышение чувствительности миометрия к эндогенному окситоцину, а также выделение простагландинов печенью плода на фоне накопления в ней желчных кислот [4].

Мекониальное окрашивание околоплодных вод, как один из маркеров антенатального дистресса плода, имеет место в 16–58 % всех случаев ВПХ и в 100 % случаев при антенатальной гибели плода на фоне ВПХ [3]. При этом состоянии перинатальная смертность повышается в 4 раза в сравнении с родами при светлых водах. Грозным осложнением мекониального окрашивания околоплодных вод является «синдром аспирации мекония» плодом ante- или интранатально, при котором развивается аспирационная пневмония, приводящая 4–19 % новорожденных к летальному исходу.

Частота респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДС) от матерей с ВПХ достигает 28,6 %, что в два раза выше, чем средняя частота в популяции для детей, рожденных преждевременно [5]. РДС, в свою очередь, является причиной 30–50 % неонатальных смертей недоношенных новорожденных. По мнению E. Herraez et al., респираторный дистресс-синдром новорожденного на фоне ВПХ возникает в результате изменения активности фосфолипазы А2 в альвеолах младенцев, что связано с повышением уровня желчных кислот в легких плода и приводит к относительной несостоятельности сурфактанта [6]. Данный процесс происходит в легких всех новорожденных, в том числе рожденных доношенными.

В другом исследовании авторы предполагают, что причиной антенатальной и интранатальной гибели плода у женщин с ВПХ является воздействие желчных кислот на проводящую систему сердца, что приводит к возникновению АВ-блокады и антенатальной остановке сердца [7].

Таким образом, перинатальные потери у женщин с внутривенным холестазом беременных, которые достигают 3,2 % среди женщин с ВПХ [3], превышают перинатальную смертность в Республике Беларусь более чем в десять раз.

При этом ни в одном исследовании не было выявлено статистически значимых факторов риска и клинико-лабораторных критериев, влияющих на риск развития перинатальных осложнений.

С целью медикаментозного лечения ВПХ на данный момент в мире используют урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин, холестирамин [3]. Урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое цитопротективное действие, стабилизируя мембраны клеток печени, воздействуя на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот, уменьшает содержание гид-

рофобных (токсичных) желчных кислот в крови. Антихолестатический эффект адеметионина обусловлен повышением проницаемости и поляризации мембран гепатоцитов за счет стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Он также повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот, что повышает их растворимость и способствует выведению печенью и почками. Холестирамин — анионообменная смола, образующая в кишечнике невсасываемые комплексы с желчными кислотами, что усиливает выведение эндогенных желчных кислот из организма и уменьшает всасывание холестерина. Небольшое количество исследований доказывают, что лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты уменьшает частоту перинатальных осложнений.

Случаи из клинической практики

Нами были проанализированы три случая неблагоприятного исхода беременности у женщин с ВПХ, родоразрешенных в роддомах г. Гомеля в 2015 году.

Клинический случай № 1. Пациентка Щ., 27 лет, госпитализирована в стационар на сроке 29–30-я неделя с преждевременным разрывом плодных оболочек. Настоящая беременность вторая. Первая беременность закончилась срочными родами путем операции кесарева сечения по поводу первичной слабости родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции. Родился живой доношенный мальчик весом 3180 г. Настоящая беременность не планированная, прегравидарную подготовку не получала. Аллергоанамнез не отягощен, гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветряную оспу, миопию слабой степени, периферическую дистрофию сетчатки, диффузный эутиреоидный зоб. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия шейки матки. ИМТ — 28,6 кг/м². С ранних сроков беременности в биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия до 42 мкмоль/л. Проводилось лечение хофитолом по 2 капсулы 3 раза в день, эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день. Течение беременности осложнилось низкой плацентацией. На сроке 13–14 недель выявлено носительство во влагалище *Streptococcus agalactiae*, чувствительного к эритромицину и левофлоксацину. Проведено антибактериальное системное лечение согласно чувствительности.

На момент поступления в стационар предъявляла жалобы на зуд кожи. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые желтушные, чистые; АД — 120/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 62 в 1 минуту. ЧД — 18 в 1 минуту. Язык обложен белым налетом, влажный. Жи-

вот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Из половых путей — жидкие желтые выделения в умеренном количестве.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 137 г/л, лейкоциты — $5,88 \times 10^9/л$, тромбоциты — $275 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 70 %, эозинофилы — 2 %, лимфоциты — 16 %, моноциты — 7 %, СОЭ — 18 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 81,6 мкмоль/л, свободный билирубин — 36,3 мкмоль/л, связанный билирубин — 45,3 мкмоль/л, мочевины — 2,9 мкмоль/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, холестерин — 7,4 ммоль/л, АСТ — 86 ед/л, АЛТ — 153 ед/л, щелочная фосфатаза — 390 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,07, фибриноген — 5,1 г/л, АЧТВ — 25,3". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 30–31 неделя, предполагаемая масса плода — 1600 г, ЧСС — 145 в 1 минуту, нарушений фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлено.

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. УЗИ органов брюшной полости — без особенностей. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома дексаметазоном в суммарной дозе 24 мг. После окончания курса профилактики РДС в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, наличием рубца на матке женщина досрочно родоразрешена путем операции кесарева сечения в сроке 30–31 неделя. Родился живой недоношенный ребенок женского пола, без видимых уродств, вес — 1880 г, рост — 44 см. Ребенок сразу после рождения не кричал, выраженная мышечная гипотония, рефлексы угнетены, ЧСС — до 160 в минуту, кожные покровы багровые, пастозные. С явлениями синдрома дыхательных расстройств, дыхательной недостаточностью 3-й степени, недоношенностью — 30–31 неделя ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных. В динамике сохранялась дыхательная недостаточность, нарастала кислородная зависимость, олигурия, усугубилась артериальная гипоксемия, гемодинамика нестабильная, нарастали явления полиорганной недостаточности. Несмотря на прово-

димую терапию, через 20 часов 13 минут от момента рождения ребенок умер. Послеродовый послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл), урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. Женщина была выписана домой на 6-е сутки со снижением биохимических показателей холестаза и цитолиза и без жалоб.

Согласно данным патологоанатомического эпикриза по результатам секции новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась болезнь гиалиновых мембран, стадия разгара. Фоновое состояние: морфологическая незрелость тканевых структур головного мозга, легких, печени, почек.

Гистологическое исследование послеродовой плаценты соответствует сроку гестации с очагами диссоциированного созревания ворсинчатого хориона, с облитерирующей ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, с признаками хронической фетоплацентарной недостаточности и париетальным хориодецидуитом.

Клинический случай № 2. Пациентка П., 27 лет, госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 36–37 недель. Настоящая беременность вторая, планируемая. Предыдущая закончилась срочными родами. Родился живой доношенный мальчик весом 3540 г. Аллергоанамнез не отягощен, гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветрянную оспу, серозный менингит, хронический тонзиллит, функционирующее открытое овальное окно, МКБ (камень левой почки), гидронефроз справа, узловой эутиреоидный зоб. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия (диатермоэлектрокоагуляция в 2010 г.); синдромом поликистозных яичников, хроническим сальпингоофоритом. В анамнезе аппендэктомия в 2010 г., закрытая черепно-мозговая травма в 2007 г. Наследственный анамнез не отягощен. Отмечает ВПХ при первой беременности. ИМТ — 19,8 кг/м². Течение настоящей беременности осложнилось низкой плацентацией, угрожающими преждевременными родами. С 30 недель беременности появились жалобы на кожный зуд, изжогу, слабость. В БАК повышение аминотрансфераз и холестерина. Амбулаторно получала лечение хофитолом 2 таблетки 3 раза в день, урсодезоксихолевой кислотой 250 мг по 3 капсулы на ночь короткими курсами, адеметионином 400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. От госпитализации женщина неоднократно отказывалась.

В связи с отсутствием эффекта от лечения и ухудшением состояния госпитализирована в

отделение патологии беременности на сроке 36–37 недель. На момент поступления предъявляла жалобы на зуд кожи, изжогу, слабость, периодическое чувство нехватки воздуха, тошноту. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые; АД — 110/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 82 в 1 минуту, ЧД — 20 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Выделения из половых путей слизистые.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 115 г/л, лейкоциты — $6,24 \times 10^9/л$, тромбоциты — $232 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 65 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 5 %, СОЭ — 43 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 7,9 мкмоль/л, мочевины — 2,9 мкмоль/л, глюкоза — 5,9 ммоль/л, холестерин — 10,3 ммоль/л, АСТ — 222 ед/л, АЛТ — 338,2 ед/л, щелочная фосфатаза — 376 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,05, фибриноген — 4,5 г/л, АЧТВ — 25,4". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 36 недель. Предполагаемая масса плода — 2830 г, частота сердцебиения — 158 в 1 минуту, нарушение кровотока в средней мозговой артерии ($S/D = 6,46$).

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. УЗИ органов брюшной полости — без особенностей. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

В связи с ухудшением состояния женщины и невозможностью исключить острый жировой гепатоз, явлениями гипоксии у плода была родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарева сечения в сроке 36–37 недель. Родился живой недоношенный ребенок женского пола, без видимых уродств, вес — 2770 г, рост — 44 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. После рождения состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести за счет недоношенности, незрелости, отмечался акроцианоз, пастозность тканей, отеки стоп, ладоней, в легких дыхание ослаблено по всем легочным полям, ЧД — 48 в мин, тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140 в мин. Через 2 часа 15 минут ребенок переведен в детское реанимационное отделение из отделения новорож-

денных с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени, рентгенографическими данными о врожденной пневмонии. Назначена интенсивная терапия в соответствии с диагнозом. Несмотря на проводимое лечение, ребенок умер в возрасте 1 суток 10 часов 25 минут. Послеродовой послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. Женщина выписана домой на 6-е сутки по настоянию со снижением биохимических показателей холестаза и цитолиза и без жалоб.

Согласно данным патологоанатомического эпикриза по результатам секции новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась генерализованная внутриутробная инфекция неуточненной этиологии с преимущественным поражением легких (врожденная серозно-десквамативная пневмония с формированием вторичных гиалиновых мембран), головного мозга (врожденный продуктивный лептоменингит).

Гистологическое исследование плацента зрелая, с ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство с очаговым тромбозом, с полнокровием ворсин, паритетальным хориодецидуитом.

Клинический случай № 3. Пациентка Ф., 29 лет, госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 35–36 недель. Настоящая беременность первая, планированная, прегравидарную подготовку получала. Аллергоanamнез отягощен поллинозом, аллергическим дерматитом, риноконъюнктивальным синдромом на пыльцу полевых трав. Гемотрансфузии отрицает. Из перенесенных заболеваний отмечает простудные заболевания, ветряную оспу, хронический гастрит. Гинекологический анамнез отягощен эктопией цилиндрического эпителия (в 2008 г. — лазерная вапоризация шейки матки). В анамнезе в 2007 г. флебэктомия справа по поводу варикозного расширения вен правой голени. ИМТ — $21,8 \text{ кг/м}^2$. Течение беременности осложнилось угрожающими преждевременными родами, анемией легкой степени. С 24–25-й недель беременности появились жалобы на кожный зуд, слабость, в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение аминотрансфераз и холестерина. Дважды проводилось лечение в стационаре, и дважды беременная получала лечение в условиях дневного стационара. Получала инфузию раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, принимала хофитол по 2 таблетки 3 раза в день, эссенциале 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день, урсодезоксихолевую кислоту 250 мг по 3 капсулы на ночь короткими курсами.

В связи с отсутствием эффекта от лечения и ухудшением состояния была госпитализирована в отделение патологии беременности на сроке 35–36 недель. На момент поступления предъявляла жалобы на зуд кожи, слабость. Объективный статус: кожные покровы и видимые слизистые желтушные, чистые; АД — 110/70–120/70 мм рт. ст., ЧСС — 60 в 1 минуту. ЧД — 17 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное, диурез достаточный, моча темная. Выделения из половых путей слизистые.

Лабораторно-инструментальные методы исследования. Общий анализ крови: эритроциты — $3,57 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты — $7,97 \times 10^9/л$, тромбоциты — $208 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 5 %, сегментоядерные нейтрофилы — 63 %, эозинофилы — 1 %, лимфоциты — 21 %, моноциты — 9 %, СОЭ — 57 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 10 мкмоль/л, мочевины — 2,5 мкмоль/л, глюкоза — 4,8 ммоль/л, холестерин — 9,5 ммоль/л, АСТ — 115 ед/л, АЛТ — 210 ед/л, щелочная фосфатаза — 318,6 ед/л. Коагулограмма: ПТИ — 1,04, фибриноген — 4,8 г/л, АЧТВ — 25,2". Общий анализ мочи — без особенностей.

УЗИ плода, доплерометрия: плод соответствует сроку гестации 34–35 недель, предполагаемая масса плода — 2600 г, ЧСС — 142 в 1 минуту, нарушения фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлены.

Проводилась дифференциальная диагностика с обтурационной желтухой, гепатитами, HELLP-синдромом, кожными заболеваниями, ассоциированными с беременностью. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлены умеренные застойные явления в желчном пузыре. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

На сроке 37 недель, учитывая доношенную беременность, «незрелую» шейку матки, отсутствие эффекта от лечения ВПХ, женщине начата преиндукция родов путем баллонной дилатации шейки матки катетером Фолея с последующей индукцией родов путем ранней амниотомии и дальнейшим внутривенным введением простагландина E₂. Роды осложнились вторичной родовой слабостью, не поддающейся медикаментозной коррекции, и были закончены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родила живого доношенного ребенка мужского пола, без видимых уродств, вес — 2770 г, рост — 50 см, с оценкой по шка-

ле Апгар 8/8 баллов. После рождения состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести за счет незрелости. Мышечный тонус и рефлексы снижены, ЧД — 40 в 1 минуту, тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140 в 1 минуту, геморрагии на коже. Через 6 часов 48 минут ребенок переведен в детское реанимационное отделение из отделения новорожденных с явлениями дыхательной недостаточности 3-й степени, рентгенографическими данными о врожденной пневмонии. Несмотря на проводимое лечение в соответствии с диагнозом, ребенок умер в возрасте 21 час 18 минут. Послеродовой послеоперационный период женщины протекал без особенностей, проводилось лечение: инфузия раствора глюкозы 50 мг/мл с аскорбиновой кислотой 50 мг/мл — 6 мл, урсодезоксихолевая кислота 250 мг по 3 капсулы на ночь. Женщина выписана домой на 6-е сутки по настоянию со снижением биохимических показателей холестаза и цитолиза и без жалоб.

Согласно данным патологоанатомического эпикриза по результатам секции новорожденного, основной причиной ранней неонатальной смерти явилась врожденная серозно-гнойная пневмония неуточненной этиологии с формированием вторичных гиалиновых мембран.

Гистологическое исследование плацента зрелая, с ангиопатией, кровоизлияниями в межворсинчатое пространство, с базальным децидуитом и париетальным хориодецидуитом.

Заключение

Анализ случаев неблагоприятного исхода беременности у женщин с ВПХ показал, что внутрипеченочный холестаз беременных протекает для матери доброкачественно, не вызывая каких-либо осложнений, сопровождается быстрой нормализацией клинико-лабораторных показателей после родоразрешения, но имеет высокий риск повторного развития при последующих беременностях. У новорожденных данное осложнение беременности может приводить к развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома и ранней неонатальной смертности. В случаях развития у новорожденных внутриутробной инфекции (ВУИ) с преимущественным поражением легких (2-й и 3-й клинический случай) обращает на себя внимание факт отсутствия инфекционных факторов риска у матери и незначительные воспалительные изменения в плаценте. Таким образом, ВПХ создает условия для реализации ВУИ. С другой стороны, развивающаяся болезнь гиалиновых мембран носит не вторичный, а первичный характер и создает неблагоприятный фон для развития пневмонии, резистентной к антибактериальной и сурфактантной терапии, что и приводит к ранней неонатальной смертности. И даже оперативное

родоразрешение путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода не улучшает перинатальный исход. Беременные отличались по анамнезу заболевания (начало заболевания, продолжительность течения до момента родоразрешения), проведенному лечению (назначению патогенетической терапии урсодезоксихолевой кислотой), уровням биохимических маркеров холестаза и цитолиза, срокам родоразрешения, что не позволяет использовать ни один из перечисленных критериев для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности. Поэтому необходимо введение новых маркеров для диагностики ВПХ, установления его тяжести и прогнозирования перинатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных. В кн: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та; 2016, 3-4 ноября. Гомель, Беларусь, 2017. с. 85-88.
2. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7134-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134.
3. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049-66. doi: 10.3748/wjg.15.2049.
4. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(2):102-107. doi: 10.3109/02813431003784001
5. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetzta JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *J Nat Commun.* 2015;6:8186. doi: 10.1038/ncomms9186.
6. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *J Mol Med.* 2014;4:359-72. doi: 10.1007/s00109-013-1106-1. Epub 2013 Dec 7.
7. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2016;4:298-302. doi: <https://doi.org/10.1159/000444297>.

REFERENCES

1. Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN. Faktory riska vnutriphechenochnogo kholestaza beremennykh. V kn: Aktual'nye problemy meditsiny: sb. nauch. st. Rosp. nauch.-prakt. konf. i 26-y itogovoy nauch. sessii Gom. gos. med. un-ta; 2016, 3-4 noyabrya. Gomeľ, Belarus', 2017. p. 85-88. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКипП,
тел. моб.: +375 29 1851574,
e-mail: YaninaBM@rambler.ru
Бик-Мухаметова Янина Игоревна.

Сведения об авторах

Бик-Мухаметова Я. И., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКипП УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Захаренкова Т.Н., к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКипП УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology with the course
of the Faculty of Professional Development and Retraining,
Mob.tel.: +375 29 1851574,
e-mail: YaninaBM@rambler.ru
Bik-Mukhametova Yanina Igorevna.

Information about authors

Bik-Mukhametova Ya.I., assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Zakharenkova T.N., PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 06.11.2019

УДК 616.4-097-08

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ II ТИПА

И. Л. Мамченко, Е. Г. Малаева

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

В статье представлен клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома II типа. Проведен анализ литературных источников, клинических данных, результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, надпочечники, щитовидная железа.

The article presents a clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type II and analyzes the literary sources, clinical data, and results of laboratory tests.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, adrenal glands, thyroid gland.

I. L. Mamchenko, E. G. Malaeva

Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 84-88

Введение

Аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС) представляют собой комбинацию нескольких аутоиммунных эндокринопатий, часто сочетающихся с неэндокринной аутоиммунной патологией. Данные заболевания значительно ухудшают качество и уменьшают продолжительность жизни пациентов [1].

Впервые сочетание идиопатической надпочечниковой недостаточности с пернициозной анемией и витилиго описал Т. Аддисон в 1855 году. Продолжили изучение аутоиммунной патологии Клод и Гугеро. В 1908 году ими был предположен общий патогенез нескольких аутоиммунных эндокринопатий. М. Шмидт в 1926 году зафиксировал связь между недостаточностью коры надпочечников и тиреоидитом [2]. В 1964 году Н. Карпентер в синдром, описанный Шмидтом, включил инсулинзависимый сахарный диабет [3]. Лишь в 1980 году, проанализировав истории болезни пациентов с полиэндокринопатиями, Нойфельд и Близаард назвали эту группу заболеваний аутоиммунными полигланулярными синдромами. Они же разработали классификацию, основанную на разделении АПС в зависимости от заболеваний, составляющих определенный тип. Было выделено четыре типа АПС [4].

В 2001 году Беттерле и Зенчетте модифицировали классификацию. Изменения касались АПС III типа. В течение жизни пациента один тип АПС может быть переклассифицирован в другой при присоединении новых компонентов синдрома [5].

Наиболее распространенным считается АПС II типа [6]. Данный тип характеризуется поражением эндокринных желез с развитием первичного гипокортицизма, первичного гипотиреоза или тиреотоксикоза и/или сахарного диабета I типа. Этим проявлениям нередко сопутствуют витилиго, алопеция, пернициозная анемия. В большинстве случаев синдром встречается спорадически, при семейных формах в различных вариантах может проявляться в нескольких поколениях [7].

АПС II типа является полигенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Все заболевания, встречаемые в комбинации при АПС II типа, связаны главным образом с анти-

геном гистосовместимости HLA-B8, DR3, DR4, DR5. Пусковым механизмом заболевания является аномальная экспрессия антигенов системы HLA на клеточных мембранах эндокринных желез [6]. Определенную патогенетическую роль играют органоспецифические антитела. У пациентов обнаруживаются антитела к тиреоидной пероксидазе (80–90 %) и тиреоглобулину (60–70 %). Триггерами, запускающими реакцию, могут быть вирусная инфекция, беременность, экологические и диетические факторы [5, 8].

Распространенность АПС II типа составляет от 1,4 до 4 на 100 тыс. населения [6]. Манифестация синдрома приходится на возраст от 20 до 60 лет, с пиком заболеваемости в 30–40 лет. АПС II типа преобладает в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин и очень редко встречается у детей [7].

Клинические комбинации, составляющие АПС II типа, в зависимости от принадлежности к популяции могут изменяться. Временной интервал между клиническими проявлениями синдрома может составлять от нескольких лет до десятилетий. Одновременное развитие двух аутоиммунных заболеваний происходит довольно редко [9]. Наиболее частым вариантом АПС II типа является синдром Шмидта, при котором аутоиммунным процессом поражены надпочечники и щитовидная железа (69 %) [10]. Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются симптомы хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) и гипотиреоза.

Случай из клинической практики

Пациент В., 1974 г. р., в октябре 2015 г. обратился в поликлинику г. Гомеля с жалобами на выраженную слабость в ногах, снижение аппетита. Накануне пациент переохладился на рыбалке, также в течение последних двух лет отмечал постоянное напряжение и стресс на работе. Впоследствии слабость в ногах стала нарастать, появилась слабость во всем теле, стало тяжело вставать с постели и передвигаться. Пациент начал резко терять вес (за 6 месяцев похудел на 10 кг). Появилась тенденция к снижению артериального давления (АД) до 80/50 мм рт. ст. и пигментация кожи. Затем присоединились боли и судороги в правой половине тела.

В анамнезе жизни — простудные заболевания. Курит. Мать страдала артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Аллергологический анамнез не отягощен.

Пациент наблюдался у терапевта и невролога поликлиники.

Лабораторно-инструментальные методы обследования. Общий анализ крови (ОАК): эритроциты — $4,14 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 151 г/л, лейкоциты — $5,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы — 4 %, сегментоядерные нейтрофилы — 61 %, эозинофилы — 5 %, лимфоциты — 24 %, моноциты — 6 %, СОЭ — 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови (БАК): билирубин — 17,2 мкмоль/л, мочевины — 7,1 мкмоль/л, креатинин — 96 мкмоль/л, холестерин (ХС) — 6,3 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 24 ед/л, аспаратамино-трансфераза (АСТ) — 30 ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 244 ед/л, калий — 5,9 ммоль/л, натрий — 125 ммоль/л, хлор — 99 ммоль/л, ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный, С-реактивный белок (СРБ) — отрицательный.

Общий анализ мочи (ОАМ) — без патологии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: конкремент левой почки.

Компьютерная томография органов брюшной полости: мочекаменная болезнь: конкремент левой почки, надпочечники без патологии.

УЗИ артерий нижних конечностей — без патологии.

Проводились электромиография правого локтевого нерва — без патологии, электроэнцефалография — патологических изменений не выявлено.

В январе 2016 г. находился на лечении в неврологическом отделении ГУ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» («ГОКГ ИОВ»), был выставлен диагноз: «Пароксизмальная миоплегия, гиперкалиемическая форма (болезнь Тамсторпа) с частыми приступами миоплегии». Судорожный синдром и гиперкалиемию купировали введением растворов магния сульфата и хлористого кальция (отмечалась положительная динамика). У пациента появилась постоянная потребность в соли. После приема соленой пищи также отмечалось улучшение состояния. Периодически появлялись боли в суставах, выраженная скованность в коленных суставах и суставах кистей.

27.02.2017 г. консультирован ревматологом. Иммуноферментный анализ: антимитохондриальные — М2 антитела < 2, антитела к двуспиральной ДНК < 2, антинуклеарные антитела < 2.

БАК: КФК — 5042 ед/л (норма — до 190 ед/л), ХС — 7,8 ммоль/л, триглицериды (ТГ) — 7,87 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 5,15 ммоль/л.

Альдостерон — 14,729 пг/мл (норма — 13,3–231,4). Кортизол — 267,7 нмоль/л (норма — 133–537).

В марте 2017 г. пациент был госпитализирован в неврологическое отделение ГУ «ГОКГ ИОВ» При поступлении жалобы на головокружение, судороги в теле.

Неврологический статус при поступлении. В сознании. Зрачки, глазные щели — D=S. Движение глазных яблок в полном объеме. Реакция зрачков на свет сохранена. Лицо симметрично. Активные движения в конечностях сохранены в полном объеме. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга пошатывание. Координаторные пробы выполняет неуверенно с двух сторон. Менингеальных знаков нет.

ОАК — без патологии. ОАМ: белок — 0,1 г/л, эритроциты — 0–2 в п/зр.

БАК: мочевины — 15 мкмоль/л, креатинин — 129 мкмоль/л, ХС — 7,3 мкмоль/л, глюкоза — 10,8 ммоль/л, ЛПНП — 4,73 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,83 ммоль/л, СРБ — отрицательный, КФК — 2138 ед/л, альбумин — 53 г/л, АЛТ — 72 ед/л, АСТ — 60 ед/л, калий — 6,0 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, хлор — 101 ммоль/л.

ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 85 ударов в минуту.

УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) — признаки аутоиммунного тиреоидита.

После проведенного исследования был выставлен диагноз: «Пароксизмальная миоплегия, гиперкалиемическая форма, (болезнь Тамсторпа) с частыми приступами миоплегии. Вторичный полимиозит неясного генеза. Аутоиммунный тиреоидит. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия I степени, риск 2».

Для купирования гиперкалиемического синдрома назначен дексаметазон внутривенно, затем перорально метилпреднизолон 24 мг с постепенным снижением дозы до поддерживающей — 4 мг в сутки, препараты кальция внутривенно.

В апреле 2017 г. при обращении к эндокринологу ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» выявлен гипотиреоз: тиреотропный гормон (ТТГ) — 62,0 мкМЕ/мл (норма — 0,35–4,94), свободный тироксин (FT4) — 5,36 пмоль/л (норма — 9,0–19,0), паратгормон и кальций общий и ионизированный — норма.

УЗИ ЩЖ от 18.04.2017 г. — признаки хронического тиреоидита.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) — 159,0 пг/мл (норма — 7,2–63,3) на фоне приема метилпреднизолона.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза 06.04.2017 г. — без патологии.

Был назначен левотироксин по 25 мкг/сутки.

С 17.04.2017 по 28.04.2017 г. находился на лечении в эндокринологическом отделении ГУ

«Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», где были проведены следующие исследования.

БАК от 17.04.2017 г.: калий — 7,7 ммоль/л, натрий — 143 ммоль/л, хлор — 102 ммоль/л, глюкоза — 13,3 ммоль/л, кальций общий — 2,89 ммоль/л, мочевая кислота — 761 мкмоль/л, ЛПВП — 1,31 ммоль/л, ЛПНП — 3,3 ммоль/л, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — 3,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности (КА) — 4,9, ТГ — 7,26 ммоль/л, КФК — 242 ед/л.

Кровь на гормоны щитовидной железы от 18.04.2017 г.: ТТГ — 29,1 мкМЕ/мл (норма — 0,35–4,94), FT4 — 11,0 пмоль/л (норма — 9,0–19,0), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) — 398,8 МЕ/мл (норма — 0–5,61) на фоне приема 50 мкг левотироксина.

Профиль глюкозы от 17.04.2017 г.: 6.00 — 8,9 ммоль/л, 17.00 — 7,9 ммоль/л, 21.00 — 8,6 ммоль/л.

Профиль глюкозы от 27.04.2017 г.: 6.00 — 7,8 ммоль/л, 12.00 — 6,9 ммоль/л, 17.00 — 5,8 ммоль/л, 21.00 — 5,1 ммоль/л.

Профиль АКТГ от 19.04.2017 г.: 8.00 — 209,0 пг/мл (норма — 7,2–63,3), 23.00 — 15,4 пг/мл.

Профиль АКТГ от 21.04.2017 г.: 8.00 — 179,8 пг/мл, 23.00 — 7,8 пг/мл.

Кортизол крови от 18.04.2017 г.: 8.00 — 180,1 нмоль/л (норма — 171–497), 23.00 — 81,0 нмоль/л (норма — 71–286).

Кортизол крови от 21.04.2017 г.: 8.00 — 167,8 нмоль/л, 23.00 — 184,3 нмоль/л.

Альдостерон крови от 19.04.2017 г. — 1,01 нг/дл (норма — 2,56–44,5).

Альдостерон крови от 20.04.2017 г. — менее 0,97 нг/дл.

Профиль АД 18.04.2017 г.: 7.00 — 130/90 мм рт. ст.; 15.00 — 135/85; 19.00 — 125/85; 21.00 — 120/85.

Биохимический анализ крови от 27.04.2017 г.: КФК — 121 ед/л, КФК-МВ — 17 ед/л, натрий — 134 ммоль/л, калий — 5,34 ммоль/л, хлор — 95,8 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,14 ммоль/л.

Общий анализ мочи — без патологии.

Был выставлен диагноз: «Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (первичная хроническая надпочечниковая недостаточность с преимущественной минералокортикоидной недостаточностью, декомпенсация; первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, декомпенсация). Сахарный диабет, тип 2, клинико-метаболическая компенсация. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорная форма. Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й ст. (ИМТ — 34 кг/м²). Дислиппротеинемия. Подагра, бестофусная форма, межприступный период. Нефропатия смешанного генеза, хроническая болезнь почек С2, А2».

После проведенного лечения пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: гипокалиемическая диета, метформин 1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день; гликлазид 60 мг по 1 таблетке утром до еды; левотироксин 75 мкг за 30 минут до завтрака под контролем тиреоидных гормонов через 2 месяца, с коррекцией дозы при необходимости, гидрокортизон 20 мг по 1 таблетке утром под контролем электролитов крови и АД, флудрокортизон 0,1 мг по ½ — 1 таблетке утром под контролем электролитов крови.

В течение года пациент отмечал относительно стабильное состояние. Ухудшение наблюдалось в пасмурные дни и после стрессовых ситуаций.

В ноябре 2018 г. был госпитализирован в эндокринологическое отделение 10-й городской клинической больницы г. Минска с диагнозом: «Полигландулярный аутоиммунный синдром II типа (хроническая надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация; первичный гипотиреоз, медикаментозная субкомпенсация). Сахарный диабет, тип 2 на фоне нарушения жирового обмена (НЖО) 1-й степени (ИМТ — 31,6 кг/м²), состояние клинико-метаболической субкомпенсации».

Биохимический анализ крови от 24.11.2018 г.: калий — 5,2 ммоль/л, натрий — 131 ммоль/л, хлор — 97 ммоль/л, кальций общий — 2,37 ммоль/л, ТГ — 1,14 мкмоль/л, ЛПОНП — 2,82 мкмоль/л, ЛПНП — 2,44 мкмоль/л, коэффициент атерогенности — 2,84, мочевая кислота — 388 мкмоль/л.

Профиль глюкозы от 24.11.2018 г.: 08.00 — 7 ммоль/л; 13.00 — 9,5; 17.00 — 8,7; 22.00 — 9,8.

Гликированный гемоглобин от 24.11.2018 г. — 8 %.

Гормоны щитовидной железы от 24.11.2018 г.: ТТГ — 9,519 мкМЕ/мл, FT4 — 15,08 пмоль/л, АТ к ТПО — 40,77 МЕ/мл.

Паратгормон от 24.11.2018 г. — 58,23 пг/мл.

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием: левотироксин 150 мкг в сутки с контролем ТТГ через 3 месяца; гидрокортизон 20 мг по 1 таблетке утром под контролем АД, флудрокортизон 0,1 мг 1 таблетка утром. В настоящее время состояние пациента стабильное, регулярно наблюдается у эндокринолога с периодическим контролем гормонов щитовидной железы.

Заключение

Трудности диагностики АПС II типа данного клинического случая вызваны атипичностью клинических проявлений и данных лабораторных исследований. На фоне лечения растворами натрия хлорида, магния сульфата, препаратами кальция длительное время уровень альдостерона находился на нижней границе нормы. Учитывая атипичность лабораторных данных, необходимо

более пристальное внимание уделять пациентам с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности. При ранней диагностике и своевременно назначенной адекватной заместительной терапии удается стабилизировать состояние пациента и контролировать течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (7):2983-92.
2. Nunes DH, Esser LMH. Epidemiological profile of vitiligo patients and their association with thyroid disease. *Anais Brasil Dermatol.* 2011;86:2:241-48. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006.
3. Ларина АА, Трошкина ЕА, Иванова ОН. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы Эндокринологии* 2014;3:43-52. doi: 10.14341/probl201460343-52.
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *ACTA BIO MEDICA.* 2003;74:9-33.
5. Balazs C, Feher J. Associations of autoimmune disorders in endocrine disease. *Orv. Hetil.* 2009 Aug 23;150(34):58997.
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044.
7. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds/ Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press; 1980. p. 357-65.
8. Петунина НА, Трухина ЛВ, Мартиросян НС. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома второго типа. *Клин и Эксперим Тиреодология.* 2013;9(1):47-50.
9. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23:327-64.
10. Давыдчик ЭВ. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов. *Журн Гродненского Гос Мед Университета.* 2016;2:15-21.

REFERENCES

1. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88 (7):2983-92.
2. Nunes DH, Esser LMH. Epidemiological profile of vitiligo patients and their association with thyroid disease. *Anais Brasil Dermatol.* 2011;86:2:241-48. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006.
3. Larina AA, Troshkina EA, Ivanova ON. Autoimmunnye poliglandulyarnyye sindromy vzroslykh: geneticheskie i immunologicheskie kriterii diagnostiki. *Problemy Jendokrinologii.* 2014;3:43-52. doi: 10.14341/probl201460343-52. (in Russ).
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *ACTA BIO MEDICA.* 2003;74:9-33.

5. Balazs C, Feher J. Associations of autoimmune disorders in endocrine disease. *Orv. Hetil.* 2009 Aug 23;150(34):58997.

6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044.

7. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds/ Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press; 1980. p. 357-65.

8. Петунина НА, Трухина ЛВ, Мартиросян НС. Клинический случай аутоиммунного полиглангулярного синдрома второго типа. *Клиническая и экспериментальная тиреодология* 2013;9(1):47-50. (in Russ).

9. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23:327-64.

10. Давыдчик ЖеВ. Жэндокрынныя аспекты жэндокрынных поліглангулярных сіндромов. *Журн Гродненскага Гос. Мед. Універсітэта.* 2016; 2:15-21. (in Russ).

Адрес для корреспонденции:

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии,
Тел. моб.: +375 29 6816330,
e-mail: mamcenkoinnagomel@gmail.com
Мамченко Инна Леонидовна

Сведения об авторах

Мамченко И.Л., ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Малаева Е.Г., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence:

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
EI "Gomel State Medical University",
Department of Internal Medicine No. 1 with the course of Endocrinology,
Mob.: +375 29 6816330,
E-mail: mamcenkoinnagomel@gmail.com
Mamchenko Inna Leonidovna

Information about authors

Mamchenko I.L., assistant of the Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology of the educational institution «Gomel State Medical University».

Malaeva E.G., candidate of medical sciences, Ass. Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 12.11.2019

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.36-004-036.8

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ ММР-9 И ТИМР-1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А. Г. Скуратов¹, А. Н. Лызигов¹, Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹, Д. В. Терешков¹,
Н. М. Голубых¹, М. Н. Яцук¹, А. Н. Кондрачук¹, А. Е. Козлов²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: исследовать уровень регуляторов ремоделирования печеночной ткани ММР-9 и ТИМР-1 в крови пациентов при прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 80 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (хронический гепатит и цирроз печени). Концентрацию MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. По мере прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени выявлено статистически значимое снижение уровня MMP-9 в крови пациентов, что отразилось в уменьшении интенсивности процессов резорбции внеклеточного матрикса и переходе хронического гепатита в цирроз печени. Активность TIMP-1, подавляющего фибролитические эффекты MMP-9, статистически значимо была выше при вирусной этиологии ЦП, что, вероятно, обуславливает более быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне носительства вирусов гепатита С и В.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

Objective: to study the level of the hepatic tissue remodeling regulators MMP-9 and TIMP-1 in the blood of patients with the progression of chronic diffuse liver diseases.

Material and methods. The object of the study was 80 patients with chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and cirrhosis). The concentration of MMP-9 and TIMP-1 in the blood of the patients was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: As chronic diffuse liver diseases progressed, a statistically significant decrease in the level of MMP-9 in the blood of the patients was revealed, which was reflected in the decreased intensity of the extracellular matrix resorption processes and transformation of chronic hepatitis into liver cirrhosis. The activity of TIMP-1 which suppressed the fibrolytic effects of MMP-9, was statistically significantly higher in the viral etiology of liver cirrhosis, which probably led to more rapid progression of liver fibrosis associated with the presence of hepatitis C and B viruses.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP).

A. G. Skuratov, A. N. Lyzikov, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina, D. V. Tereshkov, N. M. Golubikh, M. N. Yatsuk, A. N. Kondrachuk, A. E. Kozlov

The Role of the Hepatic Tissue Remodeling Regulators MMP-9 and TIMP-1 in the Progression of Liver Cirrhosis
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 88-94

Введение

Фиброгенез в печени представляет собой универсальный патофизиологический процесс, характеризующийся нарушением равновесия между продукцией и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Этот дисбаланс способствует чрезмерному синтезу внеклеточных белков, их накоплению и отложению в печени, что ведет к перестройке архитектоники органа с формированием в конечном итоге цирроза печени [1].

Большую роль в патогенезе фиброза печени играет дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP), что характеризуется снижением или увеличением активности MMP и/или TIMP, отражает структурные изменения печеночной ткани [2].

Основной тип клеток, продуцирующих клеточный матрикс, это stellate (звездчатые) клетки печени (Hepatic Stellate Cells – HSC). В норме они находятся в покоящемся состоянии и накапливают витамин А. При активации они приобретают фенотип миофибробластов, способных синтезировать коллаген и другие белки соединительной ткани. Образовавшиеся фиброзные ткани матрикса подвергаются ремоделированию за счет расщепления их с помощью матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMPs). В свою

очередь этот процесс регулируется подавлением активности MMPs с помощью тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases – TIMPs), основную роль при этом играет TIMP-1. Если ранее фиброз рассматривался только лишь как накопление в печени рубцовой ткани, то сейчас он представляется как динамический процесс, который может прогрессировать или регрессировать в течение времени. При прогрессировании развивается цирроз печени, который характеризуется дистрофией печеночных клеток, замещением нормальной ткани печени рубцовой тканью, приобретающей форму узлов, которые сдавливают кровеносные сосуды, желчные протоки и нормальную печеночную ткань. Накопление внеклеточного матрикса в районе центральной вены препятствует нормальному движению крови по синусоидным капиллярам [3].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) – это большое семейство ферментов, расщепляющих белки клеточного матрикса (фибролиз), когда такие белки в избытке. Когда же необходим синтез белков матрикса, активность MMP ингибируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Поскольку и MMP, и TIMP участвуют в обмене белков матрикса, сывороточные уровни MMP и TIMP могут быть биомаркерами фиброза. Однако исследо-

вания зависимости уровней различных MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-9), а также TIMP-1 и TIMP-2 со стадиями фиброза дают, к сожалению, не всегда согласующиеся результаты. Тем не менее измерение уровня TIMP-1 используется в некоторых комплексных панелях на фиброз. Так, соотношение уровней N-терминального пептида проколлагена P1NP (маркер фиброгенеза) и матриксной металлопротеиназы MMP-1 (MP3: P1NP/MMP-1 index), которая участвует в фибролизе, хорошо детерминировало стадии фиброза (F2/F3/F4) по шкале METAVIR. У пациентов, инфицированных вирусами гепатита С и ВИЧ-1, показатели отношения гиалуроновой кислоты (ГК) к TIMP-1 (ГК/TIMP-1) хорошо определяли стадии фиброза от F0–F1 до F2–F4 по шкале METAVIR (Larrousse M. et al., 2007).

Еще одна шкала — ELF (Enhanced liver fibrosis – повышенный фиброз печени), в которой учитываются показатели ГК, P1NP, TIMP-1, возраст. Разработанный тест позволяет диагностировать фиброз с чувствительностью 90 % и исключать фиброз с отрицательным предиктивным значением 92 %, не уступая по информативности биопсии печени при хроническом гепатите С (ХГС), первичном билиарном циррозе, алкогольном и неалкогольном жировом заболевании печени (НАЖЗП), отражая тяжесть фиброза. Тест ELF также диагностирует прогрессирующий фиброз у детей с НАЖЗП, выявляет пациентов, нуждающихся в дальнейшем гистологическом исследовании или в лечении [4].

Fontana R. J. и соавт. в 2008 г. предложили использовать при диагностике цирроза печени показатели ГК, TIMP-1 и количество тромбоцитов. Тест разработан при наблюдении 513 пациентов с ХГС, образцы биопсии оценивались с помощью компьютеризированной морфометрии. Индекс рассчитывается по специальной формуле. Авторы полагают, что разработанная ими панель маркеров диагностирует цирроз точнее, чем все ранее опубликованные методы, а сильная корреляция уровней данных сывороточных маркеров с показателями шкалы Ishak свидетельствует о том, что сывороточные маркеры фиброза отражают картину фиброза с высокой точностью [5].

Также уровень TIMP-1 используется в тесте Fibrospect II (альфа-2-макроглобулин — А2М, ГК, TIMP-1). Данный тест за счет измерения уровней указанных маркеров и алгоритма, вычисляющего Fibrospect II индекс (FS индекс) в диапазоне 0–1, предсказывает фиброз достаточно точно и надежно. В целом чувствительность Fibrospect II составляла 93 %, специфичность — 66 %, общая точность — 76 %. Ограничение данного теста в том, что его чув-

ствительность и специфичность уменьшаются в диапазоне индексов между 0,42 и 0,80. Тест разработан Prometheus Laboratories Inc. (San Diego, CA, USA).

MMP-9 (желатиназа В) относится ко второму подсемейству металлопротеиназ — коллагеназы IV типа. Она гидролизует желатины, получаемые из различных типов коллагенов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса, в том числе эластин и витронектин. MMP-9 была обнаружена в нейтрофилах и макрофагах, а также в фибробластах, хондроцитах, Т-лимфоцитах и эндотелиальных клетках после стимуляции их цитокинами, онкогенами. В физиологических условиях активность металлопротеиназ регулируется специфическими тканевыми ингибиторами — TIMP, которые подавляют активность MMP благодаря образованию комплекса с MMP в соотношении 1:1. При удалении TIMP из комплекса вызывается активация MMP. Экстрацеллюлярная протеолитическая активность MMP определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором [3].

Наблюдаются различия между TIMP по специфичности их связи с MMP: считается, что TIMP-1 ингибирует преимущественно желатиназу В (MMP-9). В реальности же воздействие определенных белков TIMP-1 на ферменты несколько сложнее. Любой из белков TIMP может ингибировать практически любую MMP, но с разными константами ингибирования в разных тканях [3].

Таким образом, сывороточные уровни MMP и TIMP могут служить биомаркерами фиброза. Однако исследования в отношении корреляции уровней различных MMPs и TIMPs со стадиями заболевания при прогрессировании хронического гепатита и развитии фиброза/цирроза печени, к сожалению, не всегда имеют согласующиеся результаты [6].

Цель работы

Исследовать уровень регуляторов ремоделирования печеночной ткани MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов при прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 80 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Мужчин и женщин было поровну — по 40. Средний возраст пациентов составил 53,5 года. Пациентов с хроническим гепатитом было 14 (из них невирусный гепатит — у 3 пациентов, ХГС — у 3 пациентов, хронический вирусный гепатит В — у 8 пациентов), с циррозом печени — 66. Из группы с циррозом печени вирусная этиология (93 % — вирус гепатита С, 7 % — вирус гепатита В) была у 14 пациентов (21,2 %), невирусный цирроз печени

имел место у 52 пациентов (78,8 %), из которых: алкогольный (токсико-алиментарный) — у 26 (40 %) пациентов, криптогенный — у 21 (32 %) пациента, первичный билиарный цирроз — у 4 (6 %), болезнь Вильсона — Коновалова — у 1 (1,5 %) пациента. Контрольную группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев.

Исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории УО «ГомГМУ». Концентрацию TIMP-1 в крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследования проводили при помощи набора производства Cloud-Clone Corp (Китай) согласно инструкции производителя, на микропланшетном фотометре SunriseTecan (Австрия) при длине волны 450 нм. В качестве образцов использовали плазму крови, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Образцы плазмы перед исследованием разводили 100-кратно: 10 мкл образца +990 мкл PBS (pH 7,0–7,2). Для получения окончательного результата данные, полученные на фотометре, умножали на 100.

Концентрацию MMP-9 определяли при проведении мультиплексного анализа на приборно-реагентной базе, которая состоит из прибора Luminex-200, платформы для подачи микропланшета, реагентов для валидации и калибровки, тест-системы для определения ряда аналитов и компьютера с установленным программным обеспечением Bio-PlexManager. Подготовка реакционных смесей проводилась согласно инструкции производителя тест-системы. Предварительно замороженные образцы размораживались при комнатной температуре. Повторное замораживание не допускалось. После разморозки образцы центрифугировались 5 мин. при 2000 g для удаления клеточных и иных примесей. Образцы культуральных супернатантов двукратно разводились реагентом Calibratordiluent. Стандартные образцы готовили согласно схеме, предложенной производителем тест-системы. Для этого восстанавливали лиофилизированные стандарты «Н», «С» и «А» с помощью реагента Calibratordiluent. Таким образом получали исходный 10-кратный стандартный коктейль, принятый нами за «стандарт 1». Далее готовили серию трехкратных разведений в пяти пробирках, соответственно «стандарт 2 – стандарт 6». В качестве «бланка» использовали раствор Calibratordiluent. В лунки 96-луночного планшета вносили по 50 мкл заранее подготовленного коктейля магнитных микрочастиц с адсорбированными на них первичными антителами. Затем вносили последовательно по 50 мкл стандартных образ-

цов, образцов бланка, контроля и анализируемых образцов. Планшет заклеивался фольгой и помещался в микропланшетный шейкер на 2 часа для инкубации при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. После инкубации для удаления несвязавшихся антител планшет помещали на магнитную платформу и лунки планшета промывали буферным раствором для отмывки. Затем добавляли по 50 мкл коктейля биотиновых антител. Инкубировали планшет в течение 1 часа в микропланшетном шейкере при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. После инкубации повторяли процедуру отмывки. Далее в каждую лунку добавляли по 50 мкл раствора стрептавидина, меченного флюоресцентным красителем фикоэритрином. Инкубировали планшет в течение 30 мин. в микропланшетном шейкере при комнатной температуре в режиме вращения при 800 об/мин. Повторяли процедуру отмывки (на магнитной платформе). Затем добавляли по 100 мкл промывочного буфера и ресуспендировали микрочастицы в лунках планшета. Учет результатов проводили на анализаторе Luminex 200 (Bio-Rad Laboratories, США). Полученные данные представлены в единицах интенсивности флюоресценции (FI) и концентрации в пг/мл (ObsConc, pg/ml), которая автоматически пересчитывалась программным обеспечением прибора.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета «Statistica», 10 (StatSoft). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывались с помощью медианы, 25-го и 75-го перцентилей — Me (25; 75). Сравнение двух выборок количественных признаков, если распределение не было нормальным, проводили с помощью U-теста Манна-Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении анализа показателей уровней MMP-9 и TIMP-1 в крови пациентов были выявлены некоторые закономерности.

У пациентов с хроническим гепатитом показатель MMP-9 составил 89 (56; 105) нг/мл, у пациентов с циррозом печени — 55,3 (44,7; 71,7) нг/мл. Показатели в двух группах статистически значимо отличались ($p = 0,001$, критерий Манна-Уитни) (рисунок 1). Более низкий уровень MMP-9 у пациентов свидетельствовал о снижении интенсивности резорбции межклеточного матрикса в печени при прогрессировании заболевания и переходе хронического гепатита в стадию цирроза печени.

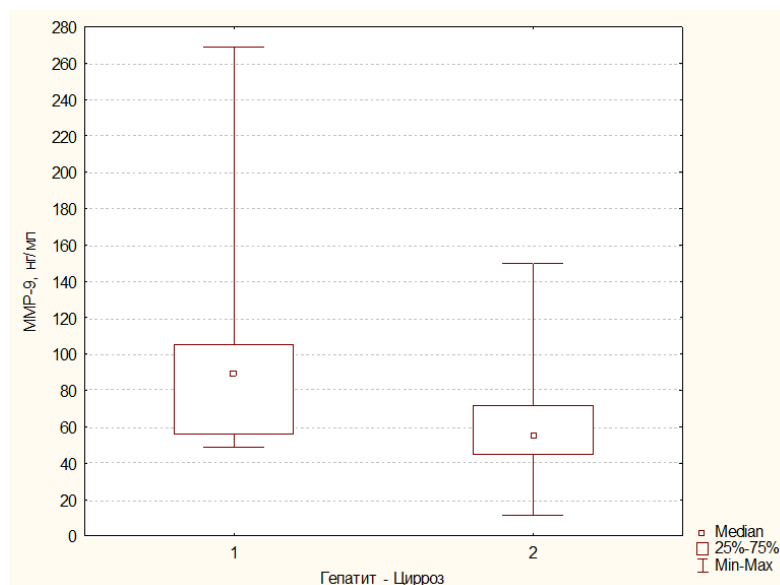


Рисунок 1 — Уровень MMP-9 у пациентов с хроническим гепатитом (1) и циррозом печени (2)

Сывороточный уровень TIMP-1 у пациентов с хроническим гепатитом составил 190,1 (156,8; 243,5) нг/мл, у пациентов с циррозом

печени – 152,5 (120,2; 212,9) нг/мл. Однако разница была статистически незначима ($p=0,069$, критерий Манна-Уитни) (рисунок 2).

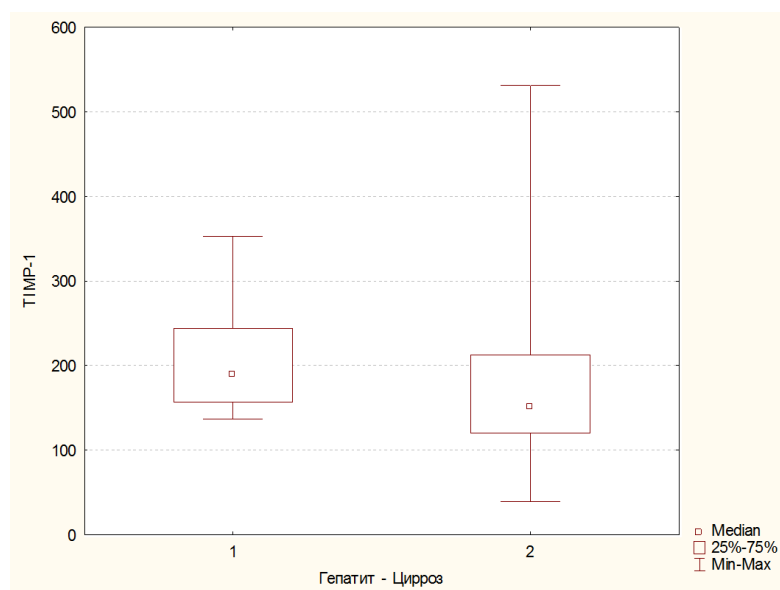


Рисунок 2 — Уровень TIMP-1 у пациентов с хроническим гепатитом (1) и циррозом печени (2)

При анализе результатов выявлены различия показателей уровня ферментов, а именно TIMP-1, в зависимости от этиологии цирроза печени. Так, у пациентов с ЦП вирусной этиологии уровень MMP-9 составил 61,9 (49,1; 82,6) нг/мл; у пациентов с ЦП невирусной этиологии уровень MMP-9 составил 53,9 (42,8; 67,3) нг/мл. Однако разница была статистически незначима ($p = 0,13$, критерий Манна-Уитни).

В то же время уровень TIMP-1 у пациентов с вирусным циррозом составил 245,2

(210,9; 413) нг/мл, а при невирусной этиологии ЦП — 142,9 (115,9; 181,2) нг/мл (рисунок 3). Это статистически значимо более низкие показатели, чем в первой группе ($p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни), что может объяснять более высокую степень ингибирования активности MMP-9 при вирусных гепатитах, что отражается в снижении интенсивности резорбции внеклеточного матрикса и накоплении соединительной ткани, ведущие к прогрессирующей фиброза и цирроза печени.

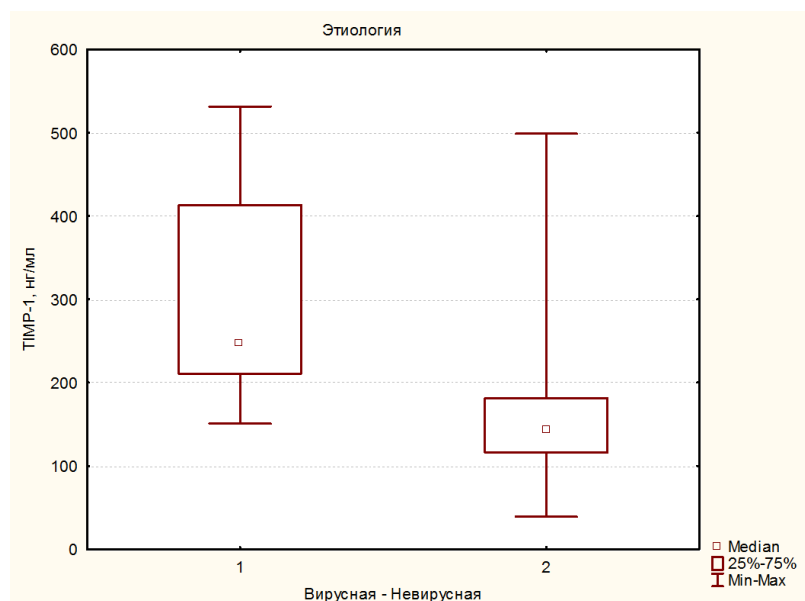


Рисунок 3 — Уровень ТИМР-1 у пациентов с циррозом печени вирусной (1) и невирусной (2) этиологии

Заключение

Таким образом, по мере прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени выявлено статистически значимое снижение уровня ММР-9 в крови пациентов, что отразилось в уменьшении интенсивности процессов резорбции внеклеточного матрикса и переходе хронического гепатита в цирроз печени.

Также установлено, что активность ТИМР-1, подавляющего фибролитические эффекты ММР-9, статистически значимо выше при вирусной этиологии ЦП, что, вероятно, обуславливает более быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне носительства вирусов гепатита С и В.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелова ИС, Скляр ЛФ, Маркелова ЕВ, Симакова А.И., Зенин ИВ. Состояние внеклеточного матрикса при HCV-ассоциированном фиброзе печени. *Мед Иммунология*. 2017;19 (1):35-44.
2. Mormone E, George J, Natalia Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011;193 (3):225-31.
3. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник Новых Мед Технологий*. 2011;XVIII,2: 86-89.
4. Сурков АН, Назарова-Баранова ЛС, Геворкян АК. Неинвазивная диагностика фиброза и цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. *Клин Лаб Диагностика*. 2016;61(4): 209-214.
5. Щекотова АП, Невзорова МС, Ермакова ОА. Современные методы лабораторной диагностики фиброза печени. *Вестник Науки и Образования*. 2018;17 (53):54-59.
6. Широких ИН, Мавлитова ЛА, Туев АВ, Хлынова ОВ. Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? *Пермский Мед Журнал*. 2013;XXX(3):93-102.

REFERENCES

1. Gorelova IS, Sklyar LF, Markelova EV, Simakova AI, Zenin IV. Sostoyanie vnekletochного матрикса при HCV-ассоциированном фиброзе печени. *Med immunologiya*. 2017; 19 (1): 35-44. (in Russ.).

2. Mormone E, George J, Natalia Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact*. 2011; 193 (3): 225-231.

3. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matriksnye metalloproteinazy, ih rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh processah (obzor). *Vestnik Nov Med Tekhnologij*. 2011; HVIII, 2: 86-89. (in Russ.).

4. Surkov AN, Nazarova-Baranova LS, Gevorkyan AK. Neinvazivnaya diagnostika fibroza i cirroza pecheni pri hronicheskikh virusnyh gepatitah. *Klin Lab Diagnostika*. 2016; 61 (4): 209-214. (in Russ.).

5. SHChekotova AP, Nevzorova MS, Ermakova OA. Sovremennye metody laboratornoj diagnostiki fibroza pecheni. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2018; 17 (53): 54-59. (in Russ.).

6. SHirokih IN, Mavlitova LA, Tuev AV, Hlynova OV. Diagnostika fibroza pecheni: ideal'ny li metody? *PermskijMed Zhurnal*. 2013; XXX (3): 93-102. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

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

УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии

Тел. моб.: +375 44 7957922,

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Скуратов Александр Геннадьевич.

Сведения об авторах

Скуратов А.Г., к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Лычиков А.Н., д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Воропаев Е.В., к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Осипкина О.В., заведующий научно-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Терешков Д.В., аспирант кафедры инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет», заведующий инфекционным отделением №4 У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница».

Голубых Н.М., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Яцук М.Н., научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Кондрачук А.Н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Козлов А.Е., научный сотрудник ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus
Gomel State Medical University, Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery
Mob.: +375 44 7957922,
E-mail: alexskuratov@mail.ru
Skuratov Alexander Gennadyevich.

Information about the authors

Skuratov A.G., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Lyzikov A.N., MD, Professor, Rector of the educational institution «Gomel State Medical University».

Voropaev E.V., PhD, Associate Professor, Vice-rector in charge of scientific work of the educational institution «Gomel State Medical University».

Osipkina O.V., Head of the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Tereshkov D.V., postgraduate student at the Department of Infectious Diseases of the educational institution «Gomel State Medical University», Head of the Infectious Diseases Ward No.4 of Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital.

Golubykh N.M., researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Yatsuk M.N., researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Kondrachuk A.N., Senior researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Gomel State Medical University».

Kozlov A.E., researcher of the state scientific institution «Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus».

Поступила 29.11.2019

УДК 005:53.02,519.2

**НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБУЧЕНИЯ
МЕТОДАМ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ И ВОЗМОЖНОСТИ
СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ИХ РЕШЕНИЯ**

А. А. Ковалев¹, В. А. Игнатенко¹, А. А. Ядченко²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт математики Национальной академии наук Беларуси»

г. Минск, Республика Беларусь

Проблемы обучения методам статистического анализа данных в доказательной медицине предъявляют высокие требования к их применению. Строгость подхода требует обширных знаний как в сфере непосредственно профессиональной, так и в областях знаний, выходящих далеко за пределы медицины. Недостаточно просто набрать группы для исследования или посчитать средние значения и сделать на основе этого какие-то выводы. Важно правильно набрать группы и правильно оценить статистические параметры полученных результатов. Более того, надо знать цель исследования, формулировать соответствующие гипотезы еще до начала эксперимента [1] или сбора данных, а не придумывать их в ходе анализа массива разнородных цифр и наименований при написании статей. Исследуемый материал обработки данных, представленный на уровне схем и алгоритмов в сочетании с использованием соответствующих программ, значительно упрощается и, самое главное, упорядочивается. В этом случае предмет статистики воспринимается не как нечто абстрактное, а как комплексная составляющая принципов доказательной медицины, без отрыва ее от профильного обучения.

При привлечении к обучению специалистов профильных предметов вуза с примерами исследований, использующих статистические методы обработки и планирования, позволит улучшить ориентирование в разнообразии существующих статистических методов обработки данных, а также понимать важность и актуальность применения статистики в медицинских исследованиях.

Ключевые слова: эксперимент, человек как система, статистический подход, граф-логическая схема основ статистики, параметрические и непараметрические методы анализа, сравнение групп, коэффициент корреляций, качественные признаки, таблица сопряжений, статистические пакеты, информационные технологии.

The problems in teaching the methods of statistical data analysis in evidence-based medicine place high demands on their application. The rigor of the approach requires extensive knowledge in both the direct professional sphere and in areas of knowledge that go far beyond the limits of medicine. It is not enough to simply type groups for the study or calculate average values and draw some conclusions based on this. It is important to recruit groups and evaluate the statistical parameters of the obtained results correctly. Moreover, it is requisite to know the purpose of the research, formulate the appropriate hypotheses even before the beginning of the experiment [1] or data collection, and not to invent them during the analysis of an array of heterogeneous numbers and names when writing articles. The material of data processing presented at the level of schemes and algorithms in combination with the use of the appropriate programs is greatly simplified and, most importantly, streamlined. In this case, the subject of statistics is perceived not as something abstract, but as a complex component of the principles of evidence-based medicine, without detaching it from specialized training.

The involvement of specialists of the core subjects of the university sharing the examples of studies using the statistical processing and planning methods into the training will make it possible to improve orientation in a variety

of the existing statistical methods of data processing, as well as to understand the importance and relevance of the use of statistics in medical research.

Key words: experiment, person as a system, statistical approach, graph-logic diagram of basic statistics, parametric and non-parametric methods of analysis, comparison of groups, correlation coefficient, qualitative characteristics, table of conjugations, statistical packages, information technologies.

A. A. Kovalev, V. A. Ignatenko, A. A. Yadchenko

Some Problems in Teaching the Methods of Statistical Data Analysis and Opportunities of Modern Information Technologies for their Solution

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 94-99

Современные исследования в сфере медицины и здравоохранения редко обходятся без применения методов статистического анализа данных. В этом состоит практическая значимость статистических методов в медицинской науке и в здравоохранении в целом. Завоевывающие твердые позиции методы доказательной медицины уверенно формируют образ мыслей и характер действий исследователя. Незыблемое мнение авторитетов, основанное зачастую исключительно на личном опыте или случайном опыте коллег, уже не является мерилем достоверности и постепенно становится дополнительным критерием оценки, но никак не абсолютным и единственно верным. Более того, чисто эмпирическая оценка без проведения строгого и правильно организованного исследования шаг за шагом выводится на периферию знания или, по меньшей мере, требует собственного подтверждения. В любом случае достоверность такой оценки невысока.

Прогрессирующие методы доказательной медицины предъявляют высокие требования к их применению. Строгость подхода требует обширных знаний как в сфере непосредственно профессиональной, так и в областях знаний, выходящих далеко за пределы медицины. Недостаточно просто набрать группы для исследования или посчитать средние значения и сделать на основе этого какие-то выводы. Важно правильно набрать группы и правильно оценить статистические параметры полученных результатов, не говоря уже о должном применении методов, позволяющих делать эти самые выводы. Более того, надо знать собственно саму цель исследования, формулировать соответствующие гипотезы еще до начала эксперимента [1] или сбора данных, а не придумывать их в ходе анализа массива разнородных цифр и наименований при написании статей (в силу специфики медико-биологических исследований этого сложно избежать, однако можно осознанно исключить возможные ошибки такого подхода). Также неправильное или ошибочное применение методов статистического анализа мо-

жет привести к существенному искажению истинного состояния дел. Мельчайшие ошибки на начальном этапе сбора данных могут привести к неоднородности выборки. И хорошо, если впоследствии выявится эта неоднородность или возможный фактор ее вызвавший. Однако может произойти и так, что незамеченная ошибка будет повторяться и влиять на все последующие выводы. В результате бесполезный лекарственный препарат может оказаться действенным, а его действенность доказана, причем статистически значимо. Безграмотность при анализе данных приводит к неправомерным выводам и накоплению бессмысленных и ложных знаний. Ещё хуже, если эти «знания» могут навредить. В силу того, что применение методов статистического анализа набирает все большую популярность при написании научных работ и студенческих статей, не будет лишним еще раз затронуть проблему грамотного подхода к этим методам и вопросам, мешающим их правильному применению. Отдельно выделим некоторые из них.

Исследования в сфере медицины подразумевают непосредственное участие пациентов в ходе эксперимента, а это в свою очередь затрагивает вопрос о возможном влиянии исследования на здоровье участников эксперимента. Показательным примером в этом плане может служить исследование методов лечения острого лимфобластного лейкоза у взрослых, где пациентов на группы с аллотрансплантацией или аутооттрансплантацией костного мозга можно разделить строго по наличию донора (аллотрансплантация) или при его отсутствии (аутооттрансплантация) [1]. Естественно, в таких ситуациях недопустима рандомизация при формировании групп. Данный пример наглядно демонстрирует возможные проблемы на начальном этапе формирования групп и лишним раз подчеркивает независимые от исследователя препятствия к выполнению типичных необходимых условий для проведения эксперимента.

Также важной особенностью медицинских исследований является сложность чело-

века как системы. Она подвержена влиянию огромного количества факторов, учесть или исключить которые довольно непросто. Поэтому для формирования выводов и последующего их применения необходимо максимально точно выделить исследуемые факторы, а также по возможности учесть наиболее влиятельные. В качестве примера можно привести субъективные оценки респондентом оценочных шкал в анкетах при исследовании качества жизни пациента после оперативного вмешательства. Помимо объективного состояния на подобные оценки может влиять мировоззрение человека, его темперамент, семейные и бытовые проблемы в настоящий момент и т. д. Неучет этих факторов может исказить общую оценку. Само собой разработчиками тестов должны учитываться подобные особенности.

И, возможно, одной из важных проблем применения методов статистики в медицине являются достаточно слабые знания самих медиков в этой области. Здесь мы бы хотели остановиться более подробно. По статистическому анализу данных, в том числе и данных медицинских, написана не одна книга и не одна статья. Имеются тематические ресурсы в сети интернет, там же можно наткнуться на целые сообщества, посвященные методам статистики непосредственно в медико-биологических исследованиях. Однако до сих пор знания как студентов, так и выпускников медицинских вузов оставляют желать лучшего. Статистический подход сложен по своей структуре и достаточно многоуровневый. Предмет статистики непрост в преподавании и также сложен в его восприятии учащимися. Из-за огромного количества имеющегося материала его сложно обработать и запомнить людям с гуманитарным образованием (а именно таким образом мышления зачастую обладают учащиеся и выпускники медицинских вузов) [2]. Математические выкладки, приводящиеся в большинстве учебников по статистике, отталкивают своей сложностью и громоздкостью. Еще до того, как дойти до выводов, размещенных в конце раздела или непосредственно вслед за страницей формул, студент-медик, вероятно, потеряет нить изложения. И тем более за пределами внимания останутся отступления от правил, «подводные камни» теории или метода, основные ошибки применения описываемого метода анализа. Для медиков подобный (нефеноменологический) подход к изложению материала не всегда понятен. И даже после сдачи экзаменов или зачетов на положительные оценки понимание методов статистики так и остается на низком уровне. Применение же в контексте

написания собственных статей и проведения исследований сводится к использованию определенных клише, почерпнутых из анализа работ по схожей тематике. А данный метод приводит к еще большему дилетантскому пониманию предмета и сути методов доказательной медицины.

При повторной проверке знаний у студентов на последующих этапах обучения было выявлено недостаточное понимание методики статистической обработки данных. Даже те учащиеся, которые непосредственно используют методы статистического анализа в своих научных работах под руководством преподавателя, зачастую не понимают целей и основных аспектов анализа. Для большинства из них статистическая обработка данных сводится к нахождению «непонятных параметров и цифр», интерпретация которых для них мало понятна. Более того, рассчитанные критерии и коэффициенты, как было замечено выше, и вовсе оцениваются по аналогии. Авторы статьи были непосредственными свидетелями того, как студент старшего курса в своей статье для анализа связей между бинарными качественными переменными пытался использовать параметрический коэффициент корреляции Пирсона. При этом он даже получил какие-то результаты, которые без раздумий посчитал за правильные. В другом примере стоит отметить наличие знания рассчитываемого параметра или коэффициента, но непонимание, что этот параметр означает. Нужно сказать, что и сами руководители студенческих исследований нередко дают не совсем корректные указания своим подопечным, а то и вовсе отказываются консультировать по вопросу обработки данных. В итоге появляется знакомая многим ситуация рекомендация: «собери данные и занеси их специалисту по статистике, а он что-то да рассчитает». Специалист, конечно, рассчитает, но он не сможет сходу детально вникнуть в контекст исследования. Ему нужны конкретные вопросы и задания, а «не сравнение на авось всего со всем». К последнему можно добавить, что студент, а иногда и даже аспирант сам не знает, что он хочет выяснить или проверить в ходе исследования, либо преподносит эту информацию в такой форме, что специалист по статистике не может корректно ее понять.

Все еще встречаются, к сожалению, и такие случаи, когда студент правильно считает статистический критерий, даже правильно его выбирает, но при этом не в состоянии интерпретировать полученный результат и грамотно оформить вывод [2].

Естественно, формат одной статьи вряд ли может в полной мере осветить основные

проблемы в подходе к изучению методов статистической обработки данных. Но мы надеемся, что хотя бы некоторые нижеперечисленные правила будут учитываться при написании научных статей и краткое (далеко не исчерпывающее) их описание поможет осуществить правильный подход к анализу данных.

Частой проблемой для студента является выбор метода анализа. И тут возможной причиной является не незнание метода, а банальное незнание, к каким данным он применим, непонимание, где и каким образом можно использовать тот или иной метод.

На базе кафедры медицинской и биологической физики в рамках курса «Основы статистики» разработаны граф-логические схемы. Идея вовсе не нова, но по каким-то причинам редко встречающаяся в литературных источниках. Чаще всего подобные схемы используются в табличном виде, что является также правильным подходом, однако визуальное восприятие таблиц, на наш взгляд, несколько иное, нежели визуальное и логическое восприятие схем.

Кратко интерпретируем приведенную схему. Изначально для студента необходимо четко и понятно донести сам факт разных методик анализа, применимых к разным типам данных. Качественные, количественные и порядковые данные анализируются разными методами, и их интерпретация также выглядит и должна пониматься по-разному, хотя в основе и могут лежать схожие принципы. Для количественных данных могут быть применены методы как параметрической, так и непараметрической статистики, для порядковых данных используют методы непараметрической статистики, для качественных данных также применяют непараметрические методы. Наиболее детально разработанными являются методы параметрической статистики, однако прежде чем их применять, необходимо выяснить тип распределения полученных данных. Параметрические методы анализа можно использовать только при условии, что распределение данных является нормальным. Нормальность распределения проверяется методом визуального анализа полученного распределения (внешний вид эмпирического распределения должен быть схож с нормальным распределением), а также (и это еще более важно) проверкой на нормальность с помощью критериев нормальности, например, критерия Шапиро-Уилка, критерия Колмогорова-Смирнова или критерия хи-квадрат. Наиболее популярным является критерий Шапиро-Уилка. Однако стоит помнить, что проверяется в первую очередь не только нормальность распределения выборок, но и нормальность

распределения совокупностей, из которых эти выборки были извлечены. А эту информацию можно получить исходя из результатов проведения исследований схожей тематики. Зачастую такой информации может не быть, поэтому анализируется выборочное распределение (которое также должно быть нормальным) и по оценкам выборочного распределения (графически или с помощью критериев) делаются выводы о распределении совокупностей [3]. Если же распределение отлично от нормального, то лучше воспользоваться непараметрическими критериями.

Определившись с видом распределения и областью методов статистического анализа для данного типа распределения, необходимо описать полученные данные. Важно помнить, что для характеристики нормального распределения подходят среднее значение и стандартное отклонение (запись результата может быть следующей: $M \pm s$, где M — среднее значение, а s — выборочное стандартное отклонение), если же распределение отличное от нормального (или признак является порядковым), то среднее и стандартное отклонение использовать некорректно, и в этом случае правильнее использовать медиану и перцентили (или квартили). Следует заметить, что на данный момент наиболее часто используют интервальную оценку параметра в виде доверительных интервалов с указанием нижней и верхней границ. Интервальная оценка считается более точной и демонстративной. Она указывает, что истинный параметр по совокупности (например, среднее значение) с 95 %-й вероятностью находится в пределах доверительного интервала (запись результата может быть следующей: [ВГ; НГ], где ВГ и НГ — верхняя и нижняя границы доверительного интервала). Доверительный интервал может находиться для средних значений, разности средних, медианы, долей и т. д. (см. методики описанные в [5]).

Далее, после описания основных статистических параметров обычно переходят к проверке выдвигаемых в исследовании гипотез. Мы приведем лишь некоторые, на наш взгляд, часто возникающие вопросы.

Сравнение групп. Очень популярным критерием для сравнения групп является критерий Стьюдента. Про ошибки использования данного критерия написано достаточно много статей и публикаций [6]. Но мы еще раз обратим на это внимание.

Первое: критерий Стьюдента можно применять только для сравнения двух групп. При применении критерия для попарного сравнения большего количества групп он может серьезно зависеть результат и обнаружить раз-

личие между группами там, где его нет, таким образом, совершается так называемая ошибка первого рода. Если все же критерий Стьюдента был применен для сравнения нескольких групп попарно, то необходимо увеличить значение уровня значимости, применив поправку Бонферрони (разделить значение заданного уровня значимости на количество попарных сравнений), но даже в этом случае критерий Стьюдента нежелателен.

Второе: применение критерия Стьюдента подразумевает обязательную проверку типа распределения обеих групп. Оно должно быть строго нормальным. Без проверки на тип распределения применение критерия Стьюдента недопустимо.

И третье, последнее: это проблема Беренса-Фишера — необходимость равенства дисперсий двух сравниваемых совокупностей. Равенство дисперсий (естественно, речь идет о приблизительном равенстве) проверяется критерием Левена, который показывает статистическую значимость различий дисперсий и доступен не во всех пакетах статистической обработки.

В случае сравнения более чем двух групп (а также и для сравнения двух групп) предпочтительнее воспользоваться дисперсионным анализом. Однако дисперсионный анализ показывает только то, что рассматриваемые группы отличаются друг от друга, но не показывает, какие группы различаются. Для выяснения этого вопроса можно воспользоваться критериями попарного сравнения Тьюки, Шеффе или Ньюмана-Кеулса при условии, что первоначально критерием Фишера были выявлены различия между группами. Данные критерии доступны в разделе апостериорного анализа модуля дисперсионного анализа в пакете «Statistica». Также необходимо помнить, что и дисперсионный анализ используется в случае нормального распределения значений в группах. Если это условие не выполняется, то лучше применить непараметрический аналог: критерий Краскела-Уоллиса.

Подобные же замечания можно сделать и в отношении анализа зависимостей между переменными. Часто используемый студентами коэффициент корреляции Пирсона допустимо применять в случае нормально распределенной случайной величины в группах. Если же признак имеет иное распределение или выражен в порядковой шкале, то необходимо воспользоваться непараметрическим коэффициентом корреляции Спирмена или Кендалла. Если же одна из переменных выражена в дихотомической шкале, то выбор исследователя должен пасть на точный биссерийальный коэффициент корреляции или, если одна из пе-

ременных выражена в порядковой шкале, а вторая — в бинарной, то можно воспользоваться рангово-биссерийальным коэффициентом корреляции [7].

Отдельно стоит отметить анализ зависимости между качественными признаками. В этом случае необходимо воспользоваться критерием хи-квадрат Пирсона и ни в коем случае не пытаться рассчитывать значение коэффициента корреляции Пирсона, оцифровав значение качественной переменной (например, да — 1, а нет — 0). Это грубейшая ошибка. Для анализа подобных зависимостей необходимо построить таблицу сопряженности и на ее основе рассчитать критерий хи-квадрат Пирсона, который покажет значимость влияния одной переменной на другую. Также в пакете «Statistica» имеются дополнительные критерии, демонстрирующие силу связи между переменными.

Как видно уже из беглого анализа проблемы, для ее комплексного восприятия алгоритмические структуры могут быть более предпочтительными. Отдельно можно было бы отметить возможность построения подобных схем студентом самостоятельно в рамках практических занятий или самостоятельного обучения. Для этого можно применить универсальный пакет MSVisio, а также не менее интересные возможности программ для управления картами памяти наподобие коммерческого программного продукта Mind-Manager.

Однако помимо подобного применения информационных технологий студента-медика важно избавиться от громоздких расчетных формул, поэтому в ходе проведения занятий задействованы определенные программные продукты, которые позволяют осуществить анализ данных без использования громоздких и сложных расчетов. Для решения этой задачи можно применить многие статистические пакеты. В рамках курса «Основы статистики» предлагаются следующие: MSExcel — для редактирования и подготовки данных к анализу, также данный пакет задействуется для первичной обработки данных, построения сводных таблиц и начального графического представления; профессиональное программное обеспечение «Statistica» — используемое как основной инструмент обработки данных; также дополнительно внедрено бесплатное приложение «Attestat» - в качестве ознакомления студента с бесплатным профессиональным программным обеспечением. Разумеется, чтобы получить даже начального уровня опыт работы с этими программами, студент должен потратить определенное время на их изучение. Однако изначально слож-

ный материал по обработке данных, преподнесенный на уровне схем и алгоритмов в сочетании с использованием соответствующих программ, значительно упрощается и, самое главное, упорядочивается. Тем самым информационные технологии способствуют оптимизации учебного процесса по непрофильным предметам в медицинских вузах [2].

Отдельной проблемой, которую следовало бы выделить, является количество часов, выделяемых на освоение предмета. Несмотря на определенные нововведения, упрощающие усвоение материала, проблема нехватки времени на усвоение самих методов и их нюансов вкуче с используемым программным обеспечением остается по-прежнему острой. Простейшим вариантом ее решения является увеличение количества часов для изучения предмета. Однако это зачастую не представляется возможным. Поэтому были разработаны некоторые методы, примером которых является внедрение элементов теории статистики и знакомство с программным обеспечением для обработки данных в рамках курса «Информатика в медицине». В рамках этого курса студент осваивает работу с табличным процессором MS Excel и его возможности по обработке данных. Не менее важным является освоение элементарных понятий статистики, что способствует возникновению определенной базы для дальнейшего изучения предмета. Также проводятся постоянные консультации для желающих получить более подробную информацию по обработке данных для написания статей и подготовку публикаций в рамках научных конференций. Разработан план углубленного изучения статистики в рамках факультативных занятий, на которых студент знакомится с многомерными методами анализа, применением статистики в диагностических тестах, основами ROC-анализа и т. д.

Из возможных предложений по улучшению теоретических знаний студента хотелось бы отметить привлечение специалистов профильных предметов вуза для приведения ими примеров исследований с применением статистических методов. Тем самым студент будет воспринимать предмет статистики не как нечто абстрактное, а именно как комплексную составляющую принципов доказательной медицины без отрыва ее от профильного обучения. Такой способ изложения и закрепления учебного материала позволит студенту с течением времени самостоятельно ориентироваться в разнообразии существующих статистических методов обработки данных, а также понимать важность и актуальность применения статистики в медицинских исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Москва, РФ: Практика; 1998. 459 с.
2. Страхова ОП, Каблуква АА. Использование информационных технологий в преподавании статистики в гуманитарных вузах. *Медицина И Экология*. 2014;4(73):43-48.
3. Нохрин ДЮ. Лабораторный практикум по биостатистике. Челябинск, РФ; 2018. 289 с.
4. Гржибовский АМ. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология Человека*. 2008;5:57-60.
5. Наркевич АН, Наркевич АА, Виноградов КА. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация. *Врач и Информационные Технологии*. 2013;4:40-48.
6. Леонов ВП. Когда нельзя, но очень хочется, или еще раз о критерии Стьюдента. [Электронный ресурс]. *Биометрика*. [дата обращения: 2019 Ноябрь 26]. Available from: <http://www.biometrika.tomsk.ru>.
7. Харченко МА. Корреляционный анализ: учеб. пособие для вузов. Воронеж, РФ: Изд-во ВГУ; 2008. 31 с.

REFERENCES

1. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika: per. s angl. Moskva, RF: Praktika; 1998. 459 p. (in Russ.)
2. Strahova OP, Kablukov AA. Ispol'zovanie informacionnyh tehnologij v prepodavanii statistiki v gumanitarnyh vuzah. *Medicina I Jekologija*. 2014;4(73):43-48. (in Russ.)
3. Nohrin DJu. Laboratornyj praktikum po biostatistike. Cheljabinsk, RF; 2018. 289 p. (in Russ.)
4. Grzhibovskij AM. Doveritel'nye intervaly dlja chastot i dolej. *Jekologija Cheloveka*. 2008;5:57-60. (in Russ.)
5. Narkevich AN, Narkevich AA, Vinogradov KA. Interval'naja ocenka mediany i ee avtomatizacija. *Vrach i Informacionnye Tehnologii*. 2013;4:40-48. (in Russ.)
6. Leonov VP. Kogda nel'zja, no ochen' hochetsja, ili eshhe raz o kriterii St'judenta. [Elektronnyj resurs] *Biometrika*. [data obrashhenija: 2019 Nojabr' 26]. Available from: <http://www.biometrika.tomsk.ru>. (in Russ.)
7. Harchenko MA. Korreljacionnyj analiz: ucheb. posobie dlja vuzov. Voronezh, RF: Izd-vo VGU; 2008. 31 p. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра медицинской и биологической физики,
тел. моб.: +375 25 9735961,
e-mail: etorum@gsmu.by
Ковалёв Алексей Алексеевич.

Сведения об авторах

Ковалев А.А., ассистент кафедры медицинской и биологической физики УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Игнатенко В.А., к.б.н., доцент, зав. кафедрой мед. и биол. физики УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Ядченко А.А., доктор физико-математических наук, зав. лабораторией Института математики НАН Беларуси.

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,
Gomel, Republic of Belarus,
Gomel State Medical University, Department of Medical and Biological Physics,
Mob.: +375 25 9735961,
E-mail: etorum@gsmu.by,
Kovalev A.A.

Information about authors

Kovalev A.A., assistant of Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University».

Ignatenko V.A., PhD, Ass. Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics of the EI «Gomel State Medical University».

Yadchenko A.A., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Head the laboratory of Institute of Mathematics Belarus Academy of Sciences.

УДК 377.169.3:[61:377.352]

**МОДЕЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ
УЧАЩИХСЯ МЕДИЦИНСКИХ КОЛЛЕДЖЕЙ***Л. Н. Лаптиева¹, Е. И. Рублевская²*¹Учреждение образования

«Полесский государственный университет»

г. Пинск, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: разработать модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей.

Материалы и методы. Проведен анализ нормативных документов и программ обучения в медицинских колледжах, анализ литературных источников по проблеме исследования, также использованы методы анкетирования, моделирования.

Результаты. Модель симуляционного обучения включает следующие этапы: доклинический, клинический и производственный. Моделирование процесса симуляционного обучения на каждом из этапов позволяет выделить в модели следующие блоки: целевой, проблемный, содержательный и оценочный, имеющие свою структуру и содержание.

Заключение. Предложенная модель симуляционного обучения учащихся упорядочивает деятельность всех субъектов образовательного процесса в медицинских колледжах, позволяет осуществлять ее поэтапно и достигнуть высокого уровня владения профессиональными знаниями и умениями уже в период обучения, тем самым обеспечивая успешную адаптацию молодых специалистов в учреждениях здравоохранения.

Ключевые слова: модель, симуляционное обучение, учащиеся, медицинский колледж, этапы, блоки.

Objective: to develop a model of simulation training for students of medical colleges.

Material and methods. The normative documents and training programs of medical colleges, literature on the research problem have been analyzed, the methods of questioning, modeling have been applied.

Results. A model of simulation training includes the following stages: preclinical, clinical, and on-the-job. Simulation training modeling at each stage allows to identify the following blocks: special-purpose, problem-specific, content-specific, and evaluative, having their own structure and content.

Conclusion. The proposed model of simulation training for the students streamlines the activities of all the subjects of the educational process at medical colleges, makes it possible to carry them out step-wise and to achieve a high level of professional knowledge and skills during the medical training, thereby ensuring successful adaptation of young professionals in health care institutions.

Key words: model, simulation training, students, medical college, stages, blocks.

L. N. Laptiyeva, E. I. Rublevskaya

Model of Simulation Training for Students of Medical Colleges

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 100-105

Введение

Современные преобразования, происходящие в обществе, особенно в социальной сфере, предъявляют высокие требования к работникам учреждений здравоохранения (УЗ), так как важным становится не только качество и результат медицинского обслуживания населения, но и его содержание. В этом ракурсе большое значение имеет профессиональная подготовка медицинских работников среднего звена к предстоящей трудовой деятельности в медицинских колледжах Республики Беларусь. Практико-ориентированная направленность учебного процесса в медицинских колледжах, использование активных методов обучения, к которым относится симуляционное обучение, являются основой овладения учащимися профессиональными знаниями, навыками и уме-

ниями, создают предпосылки для готовности к трудовой деятельности и успешной профессиональной адаптации будущих специалистов на рабочем месте в УЗ. На наш взгляд, одной из наиболее эффективных технологий обучения, способствующей приобретению практического опыта для будущей профессиональной деятельности во время обучения в медицинских колледжах, является симуляционное обучение.

Анализ литературных источников по проблеме исследования показал, что, в настоящее время имеются единичные научные исследования данного направления, описаны некоторые теоретические и методико-педагогические аспекты симуляционного обучения, однако отсутствует комплексный подход к моделированию процесса симуляционного обучения.

Цель исследования

Разработать модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей.

Материалы и методы

Проведен анализ нормативных документов, программ обучения в медицинских колледжах, анализ литературных источников по проблеме исследования, также использованы методы анкетирования, моделирования.

Результаты и обсуждение

Симуляционное обучение — это современная технология обучения, в основе которой лежит моделирование и имитация отдельной клинической ситуации или состояния, а также обучение клиническим медицинским умениям, реализация знаний, умений и навыков в практической деятельности [1]. Симуляционное обучение позволяет обогатить или заместить практический опыт обучаемого с помощью искусственно созданной ситуации, имеющей место в реальном мире в полной интерактивной манере [2]. Основными методами являются: демонстрация, тренинг, решение клинических ситуационных задач, деловая игра. Важным преимуществом является возможность выполнения отдельных медицинских манипуляций либо их элементов многократно до достижения высокого уровня качества их выполнения. Симуляционному обучению должна предшествовать теоретическая подготовка учащихся с развитием у них навыков клинического мышления.

Нами выделены следующие элементы симуляционного обучения:

а) овладение медицинскими навыками (манипуляциями): по уходу за пациентом (смена нательного и постельного белья, обработка полости рта, профилактика пролежней и др.); связанных с функциональной диагностикой (измерение артериального давления, пульса, температуры тела, подсчет количества дыхательных движений и др.); связанных с клиническими навыками (искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, подача увлажненного кислорода, выполнение инъекций и др.);

б) решение ситуационных задач;

в) деловые производственные игры;

г) работа с симуляционными пациентами.

Применение симуляционного обучения в медицинских колледжах способствует формированию у учащихся устойчивых практических навыков и умений, необходимых в профессиональной деятельности, что благоприятно отражается на их последующей профессиональной адаптации в УЗ.

Благодаря особенностям учебного процесса профессиональная адаптация начинается с первых дней обучения в медицинском колледже. Ранее нами были выделены три этапа профессиональной адаптации в зависимости от

получаемой квалификации [3]: доклинический (фельдшер-акушер — 1–2-й семестры, медсестра — 1-й семестр); клинический (фельдшер-акушер — 3–5-й семестры, медсестра — 2–3-й семестры); производственный (фельдшер-акушер — 6-й семестр, медсестра — 4-й семестр). Каждый из выделенных этапов имеет свои особенности и возможности для реализации в них отдельных элементов симуляционного обучения.

Исходя из анализа литературных данных, установлено, что имеются отдельные исследования данного направления, описаны некоторые теоретические и методико-педагогические аспекты симуляционного обучения. В настоящее время отсутствует комплексный подход к моделированию процесса симуляционного обучения [1, 4, 5].

Моделирование процесса симуляционного обучения имеет практико-ориентированную направленность, создает предпосылки успешного педагогического руководства процессом подготовки кадров среднего медицинского звена, способствует успешной профессиональной адаптации молодых специалистов в УЗ.

Модель — это «образец, эталон, стандарт» [6]. В педагогических исследованиях модель выполняет иллюстрационную, трансляционную, объяснительную и предсказательную функции. С помощью модели можно иллюстрировать ту или иную область знаний, умений, профессионально важных и личностных качеств респондентов, определить, какими они должны быть с точки зрения искомого результата [4, 5]. С этой целью при создании педагогической модели необходимо опираться на следующие этапы в процессе ее конструирования: 1) определение объекта моделирования; 2) активизация накопленных знаний и выявление существенных характеристик выбранного объекта; 3) обоснованный выбор необходимых форм, методов и средств, применяемых в процессе моделирования; 4) отбор условных стандартов, принятых в комплексном исследовании, для сравнения своих данных с уже имеющимися; 5) подбор представителей на роль респондентов.

Теоретическая основа разработанной нами модели симуляционного обучения включает: симуляционное обучение как комплексное явление, часть общей системы образовательного процесса; содержание ориентировано на систему общемедицинских и профессиональных знаний, умений, профессионально важных личностных качеств учащихся; последовательность формирования необходимых знаний и умений происходит в соответствии с выделенными этапами, характеризующимися своими целями, трудностями, организационной про-

граммой и содержанием, предусматривающими применение определенных форм и методов при организации учебного процесса; формирование умений решать проблемно-ситуационные задачи на основе нестереотипного, творческого применения учащимися знаний и умений в процессе выполнения практических действий и клинического мышления в ходе доклинических и клинических занятий, при прохождении производственной практики; результативность формирования содержания компонентов симуляционного обучения обуславливается использованием в ходе обучения конкретных форм и методов на каждом из выделенных этапов.

В нашем исследовании мы обращаемся к проблеме практико-ориентированного обучения учащихся медицинских колледжей. В качестве объекта моделирования нами взяты основные элементы симуляционного обучения, а в качестве условных стандартов — уровни сформированности профессионально важных и личностных качеств учащихся. Выявленные нами основные характеристики содержания имитационного обучения позволили определить комплекс форм и методов, необходимых для использования в процессе моделирования. Реализация модели симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей создает педагогические условия для успешного освоения необходимых профессиональных умений, имеет практико-ориентированную направленность и способствует эффективной профессиональ-

ной адаптации выпускников при их переходе в систему УЗ после обучения.

При построении модели симуляционного обучения нами выделены следующие блоки: 1) целевой — алгоритм формирования обще-медицинских и профессиональных знаний и умений, обеспечивающих профессионально-квалификационную мобильность, умение общения в системе производственных отношений, устойчивое желание работать по специальности; 2) проблемный — перечень трудностей профессиональной адаптации на данном этапе; 3) содержательный — совокупность педагогических средств по устранению выявленных проблем; 4) оценочный — уровни сформированности обще-медицинских и профессиональных знаний и умений. В модели отражены необходимые формы, методы и средства, применяемые в учебном процессе для обеспечения достижения высокого качества обучения.

Модель симуляционного обучения предполагает поэтапный характер, и успешность ее реализации зависит от содержания элементов симуляционного обучения на отдельных этапах профессиональной адаптации. Выделенные блоки модели симуляционного обучения внедрены в каждом из ранее выделенных нами этапов профессиональной адаптации в медицинских колледжах: доклиническом, клиническом и производственном.

Предлагаемая нами модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Модель симуляционного обучения в медицинском колледже

Блоки модели	Этапы профессиональной адаптации
	Доклинический
Целевой	1. Создание мотивационно-целевой деятельности учащихся. 2. Овладение основами обще-медицинских знаний. 3. Выполнение практических заданий одновременно с теоретической подготовкой, овладение базовыми мануальными навыками.
Проблемный	1. Много новой информации, неумение работать с литературой, правильно организовать рабочий день. 2. Предъявление требований к уровню приобретаемых профессиональных знаний и умений. 3. Неадекватность представления о выбранной профессии.
Содержательный	1. Формирование теоретических основ медицинских знаний при изучении обще-медицинских дисциплин (анатомия, физиология, фармакология и др.), специальных (терапия, хирургия, педиатрия), сестринского дела. 2. Формирование первичных навыков выполнения манипуляций по уходу за пациентом с использованием следующих методических приемов: работа с инструкциями и медицинским оборудованием по заданному алгоритму; тренинги в паре; отработка первичных навыков выполнения манипуляций на фантомах, муляжах. 3. Решение простых проблемно-ситуационных задач, требующих действия по стандарту. 4. Формирование первичных навыков профессионального общения.
Оценочный	1. Учащиеся владеют основами теоретического материала по обще-медицинским и специальным предметам. 2. Сформированы первичные навыки выполнения медицинских манипуляций. 3. Удовлетворительно справляются с решением простых стандартных задач, предпочитают действовать по шаблону. 3. С трудом ориентируются в сложных и неожиданных ситуациях, не ищут способов решения проблемно-ситуационных задач. 4. Тяжело вступают в контакт с пациентами. 5. В целом учащиеся не могут анализировать и адекватно оценивать свои действия (низкий уровень).

Окончание таблицы 1

Блоки модели	Этапы профессиональной адаптации
Клинический	
Целевой	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дальнейшее овладение учащимися теоретическими знаниями по специальным медицинским дисциплинам, освоение узкоспециальных предметов. 2. Овладение умениями общения и формирование профессиональной культуры взаимодействия медицинского работника в системе производственных отношений. 3. Самостоятельное выполнение учащимися индивидуальных заданий (решение и анализ учебно-профессиональных задач) в ходе практических занятий.
Проблемный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Недооценка преподавателями роли методов активного обучения в формировании профессиональных и личностных качеств специалиста. 2. Отсутствие единых требований в медицинских колледжах и УЗ по выполнению медицинских манипуляций. 3. Недостаточное владение профессиональными умениями в области операционной сферы, коммуникаций. 4. Трудности, связанные с действиями в стандартной ситуации. 5. Неумение применить знания и умения в профессиональной деятельности.
Содержательный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Закрепление полученных знаний и умений при работе в различных типах УЗ на учебных практиках, формирование клинических навыков работы с пациентами. 2. Адаптация учащихся к условиям профессиональной деятельности в УЗ, совершенствование знаний по отдельным направлениям сестринского дела. 3. Отработка навыков оказания первой медицинской помощи при: а) использовании более сложных фантомов с заложенными программами для оценки эффективности оказания первой медицинской помощи; б) решении клинических ситуационных задач, имеющих проблемный характер; в) деловых имитационных играх с элементами диагностики, несущих в себе функцию обучения, тренинга, воспитания, решения практических задач.
Оценочный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Учащиеся имеют определенные профессиональные знания; умения доведены до автоматизма. 2. Самостоятельно решают стандартные задачи, пытаются проявить нестандартность при решении диагностических и проблемно-ситуационных задач. 3. Владеют умениями общения, но не всегда могут адекватно оценить состояние пациента. 4. Пытаются анализировать и оценивать свою деятельность (средний уровень).
Производственный	
Целевой	<ol style="list-style-type: none"> 1. Самостоятельная профессиональная деятельность учащихся на производственной практике в УЗ, предусматривающая реализацию профессиональных знаний и умений в производственной деятельности, формирующая профессионально-квалификационную мобильность. 2. Диагностика преподавателями уровня сформированности профессиональных умений у учащихся.
Проблемный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Разница в условиях деятельности учащихся в медицинском колледже и различных типах УЗ. 2. Трудности, связанные с действиями в нестандартной ситуации. 3. Психологическая неподготовленность. 4. Трудности коммуникативного характера. 5. Трудности вхождения в новый коллектив.
Содержательный	<ol style="list-style-type: none"> 1. Адаптация и профессиональное становление учащихся в различных типах УЗ. 2. Выработка и соблюдение единых требований при выполнении медицинских процедур в медицинских колледжах и УЗ, доведение выполнения профессиональных умений до автоматизма, с соблюдением собственной безопасности. 3. Выполнение учащимися индивидуальных заданий, решение производственных проблемно-ситуационных задач по оказанию неотложной помощи при непосредственном контакте с пациентами, моделирование редких клинических ситуаций. 4. Профилактическая работа, обеспечивающая совершенствование профессионального общения и коммуникативных умений. 5. Комплексный подход в работе с имитационными пациентами: постановка диагноза, оказание первой медицинской помощи, осуществление мероприятий по уходу, рекомендации по профилактике заболеваний и образу жизни и др. 6. Совмещение профессиональных навыков с клиническим мышлением, умение выявлять отклонения от нормы в состоянии пациента. 7. Контроль практики со стороны преподавателей; анализ сложившейся ситуации и корректировка деятельности учащихся.
Оценочный	<ol style="list-style-type: none"> 1. В совершенстве владеют программным материалом. 2. Самостоятельно видят проблему, планируют этапы собственной деятельности и способы поведения. 3. Легко переносят знания и умения в нестандартные условия. 4. В совершенстве владеют умениями общения, самоконтроля, самоанализа. 4. Творчески оценивают результаты своей деятельности (высокий уровень).

Таким образом, модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей включает три этапа (доклинический, клинический, производственный) и представляет собой комплекс мероприятий, направленных на решение задач практико-ориентированного обучения и проблемы профессиональной адаптации учащихся и молодых специалистов.

Моделирование процесса симуляционного обучения на каждом из этапов позволяет выделить в модели следующие блоки: целевой, проблемный, содержательный и оценочный, имеющие свои особенности.

Целевой блок включает алгоритм формирования общемедицинских и профессиональных знаний и умений, обеспечивающих профессионально-квалификационную мобильность и умение общения в системе производственных отношений: на доклиническом этапе — теоретическая подготовка (освоение общемедицинских предметов) и овладение базовыми практическими навыками; на клиническом этапе — дальнейшее совершенствование общемедицинских и освоение профессиональных знаний и манипуляций средней степени сложности, овладение умениями общения; на производственном этапе — практическая деятельность учащихся во время прохождения производственной практики, решение различных по сложности профессиональных задач в клинических условиях и освоение высокотехнологических вмешательств.

Проблемный блок включает проблемные направления в достижении поставленной цели: на доклиническом этапе — переход в новую педагогическую систему, предъявление требований к уровню приобретаемых профессиональных знаний, умений, навыков; на клиническом этапе — отсутствие единых требований по выполнению медицинских манипуляций, недооценка важности сформированности коммуникативных умений, нравственно-этических, деонтологических и волевых качеств; на производственном этапе — разница в условиях деятельности учащихся в медицинском колледже и различных типах УЗ, неумение применить имеющиеся профессиональные знания и умения в сложившейся производственной ситуации и психологическая неподготовленность.

Содержательный блок включает профессиональную адаптацию (конкретные мероприятия, направленные на устранение выявленных проблем): на доклиническом этапе — оптимизация учебно-воспитательного процесса, освоение базовых практических навыков и умение работать на симуляционном оборудовании; на клиническом этапе — разработка мероприятий, способствующих всестороннему обеспечению учебного процесса, освоение мануаль-

ных навыков разной степени сложности без страха навредить пациентам; на производственном этапе — выработка и соблюдение единых требований при выполнении медицинских процедур в медицинских колледжах и УЗ, решение учащимися различных по сложности производственных задач, формирующих профессионально-квалификационную мобильность и умения общения в системе производственных отношений, освоение на уровне автоматизма необходимых производственных навыков и умений.

Оценочный блок включает оценку уровней сформированности общемедицинских и профессиональных знаний и умений (на доклиническом этапе — низкий уровень, на клиническом — средний, на производственном — высокий).

Выводы

Выработанная модель симуляционного обучения применяется на протяжении всего периода обучения в медицинских колледжах, позволяет систематизировать образовательный процесс. Она включает три этапа: доклинический, клинический, производственный, каждый из которых содержит смысловые блоки: целевой, проблемный, содержательный и оценочный.

Данная модель позволяет упорядочить процесс подготовки учащихся с поэтапным усвоением учебного материала, формированием необходимых профессиональных и личностных качеств при полной безопасности учебного процесса. Она представляет собой комплекс мероприятий, направленных на решение задач практико-ориентированного обучения и проблем профессиональной адаптации учащихся и молодых специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щедрина ТТ. Особенности подготовки студентов медицинского колледжа в условиях применения симуляционного обучения. В: Проблемы и перспективы развития образования: материалы VIII Междунар. науч. конф; 2016 февр; Краснодар, РФ: Новация; 2016. с. 232-235.
2. Issenberg SB, Gordon MS, Gordon DL, Safford RE, Hart IR. Simulation and new learning technologies. *Med Teach*. 2001 Jan;23(1):16-23.
3. Лаптиева ЛН. Педагогические условия профессиональной адаптации учащихся медицинских училищ: монография. Мозырь, Беларусь; 2009. 119 с.
4. Гарник ГГ. Психологическая модель процесса формирования умений. *Вопросы Психологии*. 1979;3:56-65.
5. Герасимова АГ Концепция среднего специального образования. Москва, РФ: НИИВО; 1991. 20 с.
6. Лаптиева ЛН. Модель профессиональной адаптации учащихся медицинских училищ. *Вестник Мазырскага Дзяржаўнага Педагагічнага Ўніверсітэта*. 2005;1(12):116-20.

REFERENCES

1. Shchedrina TT. Osobennosti podgotovki studentov meditsinskogo kolledzha v usloviyakh primeneniya simulyatsionnogo obucheniya. V: Problemy i perspektivy razvitiya obrazovaniya: materialy VIII Mezhdunar. nauch. konf; 2016 fevr; Krasnodar, RF: Novatsiya; 2016. p. 232-35. (in Russ.)
2. Issenberg SB, Gordon MS, Gordon DL, Safford RE, Hart IR. Simulation and new learning technologies. *Med Teach*. 2001 Jan;23(1):16-23.
3. Laptieva LN. Pedagogicheskie usloviya professional'noy adaptatsii uchashchikhsya meditsinskikh uchilishch: monografiya. Mozyr', Belarus'; 2009. 119 p. (in Russ.)

4. Garnik GG. Psikhologicheskaya model' protsessa formirovaniya umeniy. *Voprosy Psikhologii*. 1979;3:56-65. (in Russ.)
5. Gerasimova AG. Kontseptsiya srednego spetsial'nogo obrazovaniya. Moskva, RF: NIIVO; 1991. 20 p. (in Russ.)
6. Laptieva LN. Model' professional'noy adaptatsii uchashchikhsya meditsinskikh uchilishch. *Vesnik Mazyrskaga Dzyarzhaynaga Pedagogichnaga*. 2005;1(12):116-20. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

225710, Республика Беларусь,
г. Пинск, ул. Днепровской флотилии, 23,
УО «Полесский государственный университет»,
кафедра оздоровительной и адаптивной физической культуры,
тел. моб.: +375 29 5356875,
e-mail: laptieva@yandex.ru
Ляптиева Людмила Николаевна

Сведения об авторах

Ляптиева Л.Н., к.п.н., доцент кафедры оздоровительной и адаптивной физической культуры, Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь.

Рублевская Е.И., к.м.н., главный врач Гомельского областного клинического кожно-венерологического диспансера, г. Гомель, Республика Беларусь.

Address for correspondence

23 Dneprovskoy Flotilii Street, 225710,
Pinsk, Republic of Belarus,
Educational Establishment «Polesky State University»,
Department of Health-Improvement and Adaptation Physical
Training,
Mob.: +375 29 5356875,
E-mail: laptieva@yandex.ru
Laptieva Ludmila Nikolaevna.

Information about authors

Laptieva L.N., candidate of pedagogical sciences, Ass. Professor of the Department of Health-Improvement and Adaptation Physical Training, Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus.

Rublevskaya E.I., candidate of medical sciences, Chief Medical Officer of Gomel Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Gomel, Republic of Belarus.

Поступила 25.09.2019

УДК 616-072.7:616-008.9:616-079.2

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

С. И. Пиманов, В. М. Бондаренко, Е. В. Макаренко

Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
г. Витебск, Республика Беларусь

Целью работы было установление оптимальных вариантов ультразвуковой (УЗ) оценки количества висцеральной жировой ткани (ВЖТ) с учетом затрат времени на исследование, доступности визуализации анатомических ориентиров, воспроизводимости методик и корреляции результатов измерений с данными компьютерной томографии (КТ), а также операционных характеристик ROC-анализа граничных значений ВЖТ при метаболическом синдроме, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и эректильной дисфункции (ЭД).

УЗ-измерение ВЖТ различной локализации выполнено 337 пациентам в возрасте от 18 до 65 лет. Выбор оптимальных вариантов УЗ-измерения ВЖТ основывался на квалиметрическом анализе.

Для УЗ-диагностики ВЖТ с учетом интегративной оценки рангов оптимальным представляется выполнение измерений площади нижней части околопочечной жировой ткани, а также расстояния между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней или задней стенкой аорты. Увеличение толщины эпикардальной и перикардальной ВЖТ характерно для пациентов с ИБС и ЭД.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, ультразвуковая диагностика, квалиметрический анализ.

The aim of the study was to determine the best options for the ultrasound (US) evaluation of the amount of visceral adipose tissue (VAT), taking into account the time spent on these investigations, availability of visualization of anatomical landmarks, reproducibility of methods and correlation of the measurement results with data obtained by computed tomography (CT), as well as the operational characteristics of the ROC analysis of the boundary values of the VAT amount in metabolic syndrome, arterial hypertension, coronary heart disease (CHD), and erectile dysfunction (ED).

The ultrasound measurement of VAT of various localization was performed in 337 patients aged 18–65. The selection of the optimal options for the ultrasound measurement of VAT was based on the qualimetric analysis.

For the ultrasound diagnosis of VAT, taking into account the integrative assessment of ranks, it seems optimal to measure the area of the lower part of perinephric adipose tissue, as well as the distance between the inner surface of the rectus abdominis muscle and the anterior or posterior wall of the aorta. Increased thickness of epicardial and pericardial VAT is typical for patients with CHD and ED.

Key words: visceral adipose tissue, ultrasound diagnosis, qualimetric analysis.

S. I. Pimanov, V. M. Bondarenko, E. V. Makarenko

Choosing the Optimal Ultrasound Method for the Measurement of the Amount of Visceral Adipose Tissue
Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 105-113

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия являются основными причинами смертности, инвалид-

ности и снижения качества жизни в современном цивилизованном мире [1, 2]. Вся эта патология ассоциирована с избыточным содержанием висцеральной жировой ткани (ВЖТ). В

настоящее время ВЖТ считается еще одним эндокринным органом, который является существенным патогенетическим звеном различных заболеваний [1, 3].

Для количественной оценки жировой ткани (ЖТ) используются визуализационные методы исследования, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) [4]. Несмотря на то, что КТ считается «золотым стандартом» определения количества ЖТ, ультразвуковая диагностика (УЗД) представляется особенно привлекательным методом оценки висцерального жира в силу своей относительно низкой стоимости, доступности и безопасности для пациента. В то же время, как известно, УЗД является пациентозависимым методом [5]. Это может быть связано со степенью ожирения обследуемого, его анатомическими особенностями, а также способностью следовать инструкциям оператора.

Ранее нами была изучена корреляция показателей величины ЖТ различной локализации, полученных по данным УЗИ, с результатами измерения площади ВЖТ при КТ [6] и воспроизводимость результатов УЗ определения ВЖТ [7]. С этой целью было использовано 10 ультразвуковых (УЗ) методик измерения величины ЖТ. Однако имеются другие методики измерения и подсчета ВЖТ, которые не вошли в этот сравнительный анализ.

Хотя количество методик УЗД ВЖТ достаточно большое, в практической работе целесообразно применять ограниченное количество вариантов исследования, которые должны соответствовать ряду требований. К таковым, помимо хорошей воспроизводимости результатов исследований, можно отнести небольшие временные затраты и возможность технического выполнения методики у различных пациентов, независимо от массы тела и анатомических особенностей. Кроме того, важно учитывать прикладное значение УЗ определения ВЖТ определенной локализации, то есть должно существовать практическое обоснование такого исследования. По этой причине представляется актуальным оценить величину ВЖТ различной локализации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ассоциированными с ними патологическими состояниями в сравнении со здоровыми людьми. В связи с этим определение граничных значений величины ВЖТ для пациентов с МС, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и эректильной дисфункцией (ЭД) может иметь важное практическое значение, однако таких данных в УЗД пока недостаточно. Отсутствует единый подход в отношении граничных значений величины жировой

ткани при указанных патологиях. Исследования ВЖТ при ЭД ранее не проводились.

Если воспроизводимость отдельных УЗ-методик определения висцерального жира ранее изучалась, о чем свидетельствуют единичные публикации [8, 9], то временные затраты на УЗИ ВЖТ ранее не определялись, также как не оценивалась возможность их технического выполнения. До сих пор в УЗД не описан совокупный сравнительный анализ с целью выбора лучшей в ряду схожих методик. Учитывая многочисленность УЗ-методик определения ВЖТ, такой выбор является весьма актуальным как для научных исследований, так и в практической работе.

Цель работы

Установить оптимальные варианты УЗ оценки количества ВЖТ с учетом затрат времени на исследование, доступности визуализации анатомических ориентиров, воспроизводимости методик и корреляции результатов измерений с данными КТ, а также операционных характеристик ROC-анализа граничных значений ЖТ при МС, АГ, ИБС и ЭД.

Материал и методы

УЗ-измерение ЖТ различной локализации выполнено 337 пациентам в возрасте от 18 до 65 лет. Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для выбора оптимальных вариантов УЗ-измерения ЖТ использовались элементы метода квалитетрического расчета [10] с определением интегрированного показателя качества. Анализировался каждый отдельный показатель качества методики УЗИ ЖТ, а именно: 1) длительность исследования (хронометраж времени); 2) степень корреляции величины ЖТ по данным УЗИ с площадью абдоминальной ВЖТ, измеренной при КТ; 3) воспроизводимость результатов УЗИ; 4) доступность визуализации анатомических ориентиров, необходимых для выполнения методики исследования; 5) операционные характеристики ROC-анализа (чувствительность, специфичность, площадь под кривой при оптимальном значении оцениваемого граничного показателя). Всем показателям качества устанавливался одинаковый коэффициент весомости, равный 1.

УЗИ выполнялось на аппаратах «ProSound Alpha 7» (фирма «Hitachi-Aloka Medical, Ltd.», Япония) и «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США); датчики: конвексный 3,5 МГц и линейный 10,0 МГц. Специальная подготовка пациентов перед исследованием не проводилась. Пациент располагался лежа на спине, фиксация эхограммы осуществлялась при задержке дыхания в фазе спокойного выдоха при минимальном давлении на датчик.

Определение ЖТ осуществляли в разных участках тела обследуемого с использованием описанных ранее методик [6].

Хронометраж времени (в сек.), необходимого для выполнения каждого варианта методики, осуществлялся с помощью секундомера на экране монитора УЗ-аппарата. Для оценки параметра «продолжительность исследования» учитывалось стартовое (нулевое) время, когда начиналось УЗИ по конкретной методике, и финишное (конечное), когда измерение на аппарате было осуществлено и установленное значение регистрировалось на экране и фиксировалось в цифровом графическом формате на эхограммах. Хронометраж времени осуществлен у 61 человека (35 женщин и 26 мужчин). Следует отметить, что хронометраж каждой из используемых методик важен не только для проводимого анализа, но и для оценки затрат времени на исследование в случае создания соответствующей нормативной документации.

Для расчета коэффициента корреляции между измеренной при УЗИ величиной ЖТ различной локализации и площадью ВЖТ, рассчитанной при КТ, было обследовано 104 пациента в возрасте — Ме (25; 75), равно 47,00 (36,5; 55,0) лет, где Ме — медиана, (25; 75) — 25-й и 75-й процентиля. Результаты изучения воспроизводимости УЗИ ЖТ основывались на обследовании 24 человек по описанной ранее методике [7] с расчетом показателя каппа.

При оценке технических аспектов применявшихся УЗ-методик определения ВЖТ изучалась частота визуализации анатомических ориентиров, необходимых для измерения величины ЖТ. Устанавливалось относительное количество успешной реализации методики. В случае невозможности выполнения методики из-за отсутствия визуализации анатомических ориентиров результаты исследования расценивались как отрицательные. Оценка параметра «частота визуализации» ВЖТ осуществлена у 100 человек и выражалась в процентах.

Операционные характеристики ROC-анализа количества ЖТ различной локализации (чувствительность, специфичность, площадь под кривой при оптимальном значении оцениваемого граничного показателя) установлены для 119 пациентов с МС в возрасте 44,00 (37,00; 50,00) года, 34 — с артериальной гипертензией в возрасте 45,50 (40,00; 52,00) года, 34 — с ишемической болезнью сердца в возрасте 46,50 (39,00; 52,00) года и 28 мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД), возраст которых равнялся 43,00 (35,50; 51,00) годам. Группы сравнения составили не отличавшиеся по возрасту обследованные, не имевшие указанных патологий.

Осуществлялось ранжирование вариантов УЗ определения ЖТ по каждому из анализиру-

емых показателей качества. Для этого количественные значения каждого показателя качества располагали в ряд (ранжировали) от наилучшего до худшего значения. Лучшими показателями качества, то есть занимающими первое место в ряду, были: для длительности исследования — минимальное время, затраченное на осуществление методики; для степени корреляции ВЖТ с КТ — максимальное значение коэффициента корреляции; для воспроизводимости — самое большое значение показателя каппа; для операционных характеристик ROC-анализа — наибольшая величина площади под кривой (ППК). Затем номера рангов каждого из показателей качества суммировались и оценивались интегрированные показатели качества по расположению в возрастающем ранжированном ряду. Минимальное значение данного ряда соответствовало наилучшему интегрированному показателю качества. По мере увеличения суммы (роста позиции) УЗ-показателя снижалась его ценность.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ «Statistica», 10,0. Оценка соответствия нормальному распределению проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова и W-теста Шапиро-Уилка. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения граничных значений количества жировой проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic, или анализ операционных характеристик) с использованием программы MedCalc Software (Belgium). При этом градация значений ППК соответствовала следующим диапазонам: 0,9–1,0 — отличное качество модели, 0,8–0,9 — очень хорошее качество модели, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее и 0,5–0,6 — неудовлетворительное качество модели. Оценка корреляции (r) осуществлялась по непараметрическому критерию Спирмена. Коррелятивную связь оценивали как очень сильную при значении r , равно 0,90–1,00, как сильную при значении r — 0,70–0,89, умеренную при значении r — 0,40–0,69, слабую при значении r — 0,10–0,39 и незначимую при r — 0,00–0,10 [11]. Сопоставимость результатов измерений ЖТ основывалась на расчете значений показателя каппа программой MedCalc, версия 17.2 «MedCalc Software» (Belgium). Сила согласия оценивалась как очень хорошая при значении каппа от 0,81 до 1,00; как хорошая — при значении каппа от 0,61 до 0,80; как средняя — при значении каппа от 0,41 до 0,60; как посредственная — при значении каппа от 0,21 до 0,40 и как плохая — при значении каппа менее 0,20 [12].

Результаты и обсуждение

На основании результатов выполненного корреляционного анализа УЗ величины ЖТ с размерами площади ВЖТ, измеренной при КТ (таблица 1), установлено, что сильная корреляция имеет место с величиной площади нижней части околопочечной ЖТ. Ассоциация умерен-

ной силы выявлена со всеми остальными УЗ-показателями ВЖТ, кроме расчетного значения индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) по методике R. Suzuka и соавт. [13]. В связи с крайне низкой корреляцией ИЖБС с площадью ВЖТ, измеренной при КТ, эта УЗ-методика была исключена из дальнейшего анализа.

Таблица 1 — Корреляция значений площади висцеральной жировой ткани, рассчитанной при компьютерной томографии, с количеством жировой ткани, оцененной при ультразвуковом исследовании

Ультразвуковые показатели	Пациенты, n = 104	
	r	p
ТВБЖТ-1 (F. Armellini и соавт., 1993)	0,656	< 0,001
ТВБЖТ-2 (M. Hirooka и соавт., 2005)	0,663	< 0,001
ТВБЖТ-3 (M. Koda и соавт., 2007)	0,668	< 0,001
ТВБЖТ-4 (M. Hirooka и соавт., 2005)	0,487	< 0,001
ТЗПРЖТ (M. Hirooka и соавт., 2005)	0,552	< 0,001
ОВЖТ (M. Hirooka и соавт., 2005)	0,657	< 0,001
ТППНЖТ справа (S. Kawasaki и соавт., 2008)	0,459	< 0,001
ТППНЖТ слева (S. Kawasaki и соавт., 2008)	0,447	< 0,001
ТППНЖТ среднее (S. Kawasaki и соавт., 2008)	0,466	< 0,001
ПНОПЖТ справа (W.Gong и соавт., 2007)	0,704	< 0,001
ПНОПЖТ слева (W.Gong и соавт., 2007)	0,705	< 0,001
ПНОПЖТ среднее (W.Gong и соавт., 2007)	0,726	< 0,001
ТППЖТ (P. Grima и соавт., 2010)	0,419	< 0,001
ТЭЖТ (G. Iacobellis и соавт., 2003)	0,609	< 0,001
ТПЖТ (H.J. Willens и соавт., 2008)	0,636	< 0,001
ИЖБС (R.Suzuki и соавт., 1993)	0,082	0,405

Примечания: n — количество пациентов в группе; p — статистический показатель значимости; ТВБЖТ-1 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ТВБЖТ-2 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до задней стенки аорты; ТВБЖТ-3 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ТВБЖТ-4 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до селезеночной вены; ТЗПРЖТ — толщина заднего периренального пространства справа; ОВЖТ — объем висцеральной жировой ткани; ТППНЖТ — толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖТ — площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ТППЖТ — толщина передней перинефральной жировой ткани; ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани; ТПЖТ — толщина перикардиальной жировой ткани; ИЖБС — индекс жира брюшной стенки (отношение максимальной толщины преперитонеальной жировой ткани к минимальной толщине подкожной жировой ткани).

Данные хронометража времени, затраченного на измерение величины ЖТ, частоты визуализации анатомических ориентиров, необходимых для выполнения методики иссле-

дования, и воспроизводимости измерений ЖТ представлены в таблице 2. На основании этих данных рассчитывался ранг для каждой методики.

Таблица 2 — Частота визуализации анатомических ориентиров, хронометраж времени, затраченного на выполнение измерений величины жировой ткани, субъективное удобство выполнения и воспроизводимость результатов ультразвукового исследования

Ультразвуковые показатели	Хронометраж времени (сек.), n = 61	Воспроизводимость методики (значение каппа), n = 24	Частота визуализации (%), n = 100
ТВБЖТ-1 (F. Armellini и соавт., 1993)	51,50 (42,50; 67,50)	0,776	94,00
ТВБЖТ-2 (M. Hirooka и соавт., 2005)	54,00 (43,00; 70,00)	0,805	94,00
ТВБЖТ-3 (M. Koda и соавт., 2007)	54,00 (43,00; 70,00)	0,675	86,00
ТВБЖТ-4 (M. Hirooka и соавт., 2005)	60,00 (46,00; 93,00)	0,742	84,00
ТЗПРЖТ (M. Hirooka и др., 2005)	40,00 (29,50; 58,00)	0,722	96,00

Окончание таблицы 2

Ультразвуковые показатели	Хронометраж времени (сек.), n = 61	Воспроизводимость методики (значение каппа), n = 24	Частота визуализации (%), n = 100
ОВЖТ (M. Hirooka и соавт., 2005)	191,00 (138,00; 224,00)	0,715	82,00
ТППНЖТ справа (S. Kawasaki и соавт., 2008)	36,00 (24,00; 58,00)	0,632	96,00
ТППНЖТслева (S. Kawasaki и соавт., 2008)	67,50 (55,00; 88,00)	0,685	96,00
ТППНЖТ среднее (S. Kawasaki и соавт., 2008)	108,00 (88,00; 136,00)	0,713	96,00
ПНОПЖТ справа (W.Gong и соавт., 2007)	37,00 (29,50; 53,00)	0,818	100,0
ПНОПЖТ слева (W. Gong и соавт., 2007)	43,00 (26,00; 67,00)	0,823	98,00
ПНОПЖТ среднее (W. Gong и соавт., 2007)	85,00 (60,00; 205,00)	0,695	98,00
ТППЖТ (P. Grima и соавт., 2010)	62,00 (44,00; 80,00)	0,692	98,00
ТЭЖТ (G. Iacobellis и соавт., 2003)	46,00 (37,00; 60,00)	0,627	99,00
ТПЖТ (H.J. Willens и соавт., 2008)	46,00 (37,00; 60,00)	0,681	99,00

Примечания: n — количество пациентов в группе; ТВБЖТ-1 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ТВБЖТ-2 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до задней стенки аорты; ТВБЖТ-3 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ТВБЖТ-4 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до селезеночной вены; ТЗПРЖТ — толщина заднего периренального пространства справа; ОВЖТ — объем висцеральной жировой ткани; ТППНЖТ — толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖТ — площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ТППЖТ — толщина передней перинефральной жировой ткани; ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани; ТПЖТ — толщина перикардиальной жировой ткани.

Операционные характеристики ROC-анализа при использовании различных УЗ-методик определения ЖТ у пациентов с МС, АГ, ИБС и ЭД отраже-

ны в таблице 3. Установлены граничные значения величины ЖТ для каждой нозологии с учетом статистической значимости полученных результатов.

Таблица 3 — Значимость ультразвуковых показателей измерения величины жировой ткани на основе ROC-анализа

Ультразвуковые показатели	ROC-анализ							
	МС, n = 119/81		АГ, n = 34/53		ИБС, n = 34/53		ЭД, n = 28/23	
	ППК	ранг	ППК	ранг	ППК	ранг	ППК	ранг
ТВБЖТ-1 (F. Armellini и др., 1993)	0,960 (0,933–0,987)	6	0,719 (0,612–0,810)	4	0,775 (0,673–0,857)	1	0,626 (0,479–0,757)	9
ТВБЖТ-2 (M. Hirooka и др., 2005)	0,966 (0,942–0,990)	5	0,684 (0,574–0,780)	7	0,738 (0,632–0,827)	4	0,608 (0,461–0,742)	10
ТВБЖТ-3 (M. Koda и др., 2007)	0,968 (0,945–0,991)	3	0,703 (0,595–0,797)	6	0,752 (0,648–0,839)	3	0,602 (0,456–0,737)	11
ТВБЖТ-4 (M. Hirooka и др., 2005)	0,925 (0,883–0,966)	8	0,608 (0,496–0,712)	10	0,661 (0,550–0,760)	10	0,673 (0,527–0,798)	6
ТЗПРЖТ (M. Hirooka и др., 2005)	0,839 (0,776–0,903)	9	0,658 (0,548–0,756)	9	0,623 (0,512–0,724)	11	0,669 (0,523–0,795)	8
ОВЖТ	0,948 (0,907–0,974)	7	0,676 (0,564–0,774)	8	0,701 (0,591–0,796)	8	0,719 (0,576–0,836)	1
ТППНЖТ справа (S. Kawasaki и др., 2008)	0,795 (0,732–0,848)	13	0,587 (0,476–0,691)	12	0,577 (0,466–0,682)	14	0,582 (0,436–0,719)	12
ТППНЖТслева (S. Kawasaki и др., 2008)	0,766 (0,701–0,823)	11	0,550 (0,439–0,658)	14	0,547 (0,437–0,654)	15	0,523 (0,379–0,665)	15
ТППНЖТ среднее	0,831 (0,769–0,892)	10	0,589 (0,478–0,693)	11	0,581 (0,471–0,686)	13	0,557 (0,412–0,696)	13
ПНОПЖТ справа (W.Gong и др., 2007)	0,967 (0,943–0,990)	4	0,717 (0,611–0,809)	5	0,700 (0,593–0,794)	9	0,672 (0,527–0,797)	7

Окончание таблицы 3

Ультразвуковые показатели	ROC-анализ							
	МС, n = 119/81		АГ, n = 34/53		ИБС, n = 34/53		ЭД, n = 28/23	
	ППК	ранг	ППК	ранг	ППК	ранг	ППК	ранг
ПНОПЖТ слева (W. Gong и др., 2007)	0,984 (0,970–0,997)	1	0,759 (0,655–0,845)	1	0,711 (0,603–0,803)	6	0,696 (0,550–0,818)	4
ПНОПЖТ среднее	0,983 (0,969–0,997)	2	0,755 (0,651–0,841)	2	0,720 (0,614–0,811)	5	0,693 (0,548–0,814)	5
ТППЖТ (P. Grima и др., 2010)	0,830 (0,767–0,893)	11	0,729 (0,624– 0,819)	3	0,613 (0,502–0,715)	12	0,529 (0,384–0,670)	14
ТЭЖТ (G. Iacobellis и др., 2003)	0,802 (0,734–0,871)	12	0,549 (0,439–0,656)	15	0,753 (0,649–0,839)	2	0,707 (0,563–0,826)	2
ТПЖТ (H.J. Willens и др., 2008)	0,758 (0,685–0,830)	15	0,556 (0,445–0,662)	13	0,706 (0,599–0,799)	7	0,700 (0,555–0,820)	3

Примечания: n — количество пациентов в группе/здоровых обследованных; ППК — площадь под кривой; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЭД — эректильная дисфункция; ТВБЖТ-1 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ТВБЖТ-2 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до задней стенки аорты; ТВБЖТ-3 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L4; ТВБЖТ-4 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до селезеночной вены; ТЗПРЖТ — толщина заднего периренального пространства справа; ТППНЖТ — толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖТ — площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ТППЖТ — толщина передней перинефральной жировой ткани; ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани; ТПЖТ — толщина перикардиальной жировой ткани.

Проведенный ROC-анализ позволил установить величину ВЖТ, разграничивающую пациентов с МС, ИБС, АГ, ЭД, с одной стороны, и здоровых обследованных — с другой. Эхографические значения количества ВЖТ у пациентов с МС составили: для внутрибрюшной ВЖТ, измеренной до передней стенки аорты — более 47,00 мм, задней стенки аорты — более 61,30 мм; поясничного позвонка L₄ — более 72,70 мм; селезеночной вены — более 54,60 мм; для толщины заднего периренального пространства справа — более 7,60 мм; объема ВЖТ — более 158,1 см³, толщины пара- и перинефральной ЖТ справа — более 34,40 мм, слева — более 23,3 мм и среднее значение — более 28,90 мм; площадь нижней части околопочечной ЖТ справа — более 18,81 см², слева — более 18,65 см² и среднего значения — более 21,12 см²; толщина передней перинефральной ЖТ — более 2,20 мм; толщина эпикардиальной ЖТ — более 3,45 мм и толщина перикардиальной ЖТ — более 2,60 мм.

При ИБС пороговыми показателями околосердечной ЖТ являлись: толщина эпикардиальной ЖТ — более 4,0 мм и перикардиальной — более 2,7 мм, толщина внутрибрюшной ЖТ, измеренной до передней стенки аорты — более 42,7 мм, до задней стенки аорты — более 61,30 мм; поясничного позвонка — более 63,6 мм; селезеночной вены — более 54,0 мм; объем ВЖТ — более 183,04 см³, площадь нижней части околопочечной ЖТ справа — более 18,24 см², слева — более 23,68 см².

Граничные значения площади нижней части околопочечной ЖТ при АГ составили

справа — более 18,24 см² и слева — более 22,58 см², толщина внутрибрюшной ЖТ, измеренной до передней стенки аорты — более 38,6 мм, до задней стенки аорты — более 56,0 мм; поясничного позвонка — более 63,0 мм, объем ВЖТ — более 137,88 см³.

При ЭД толщина эпикардиальной ЖТ составила более 3,1 мм, а перикардиальной — более 2,4 мм, площади нижней части околопочечной ЖТ справа — более 21,24 см² и слева — более 14,78 см², толщина внутрибрюшной ЖТ, измеренной до селезеночной вены — более 62,0 мм, объем ВЖТ — более 160,01 см³.

Для каждой нозологии рассчитывалось ранговое значение на основании величины ППК. Величины рангов суммировались и итоговый показатель использовался для окончательного анализа значимости УЗ-методик (таблица 4).

Хотя методика определения подкожного и превисцерального жиров, разработанная R. Suzuki и соавт. [13], весьма простая и не вызывала каких-либо трудностей при ее выполнении, от нее пришлось отказаться из-за низкой диагностической ценности, судя по результатам корреляции УЗ- и КТ-данных. Более того, по указанной методике оценивается величина подкожной жировой клетчатки, которая рассматривается как метаболически нейтральная [1, 3]. Комплексный УЗ-показатель «объем ВЖТ», предложенный M. Hirooka и соавт. [14], оказался технически сложным из-за необходимости измерять три показателя и проводить расчет по формуле, полученной методом множественной логистической регрессией.

Таблица 4 — Показатели качества и их ранг при ультразвуковом определении висцеральной жировой ткани с использованием различных методик ее оценки

Ультразвуковые показатели	Показатель качества и его ранг						ИЗР	
	корреляция с КТ, n = 104	хронометраж времени, n = 61	воспроизводимость методики, n = 24	частота визуализации, n = 100	ROC-анализ, n = 287			
	ранг	ранг	ранг	ранг	сумма рангов	ранг	сумма рангов	ранг
ТВБЖТ-1 (F. Armellini и соавт., 1993)	6	6	5	5	20	3	26	3
ТВБЖТ-2 (M. Hirooka и соавт., 2005)	5	7	4	5	26	7	28	4
ТВБЖТ-3 (M. Koda и соавт., 2007)	4	7	14	6	23	4	35	6
ТВБЖТ-4 (M. Hirooka и соавт., 2005)	11	8	6	7	34	9	41	9
ТЗПРЖТ (M. Hirooka и соавт., 2005)	10	3	7	4	37	10	34	5
ОВЖТ (M. Hirooka и соавт., 2005)	7	13	8	8	24	5	40	8
ТППНЖТ справа (S. Kawasaki и соавт., 2008)	13	1	15	4	51	14	47	10
ТППНЖТ слева (S. Kawasaki и соавт., 2008)	14	10	12	4	55	13	53	12
ТППНЖТ среднее (S. Kawasaki и соавт., 2008)	12	12	9	4	47	12	49	11
ПНОПЖТ справа (W. Gong и соавт., 2007)	3	2	3	1	25	6	15	2
ПНОПЖТ слева (W. Gong и соавт., 2007)	2	4	2	3	12	1	12	1
ПНОПЖТ среднее (W. Gong и соавт., 2007)	1	11	10	3	14	2	27	4
ТППЖТ (P. Grima и соавт., 2010)	15	9	11	3	40	12	50	11
ТЭЖТ (G. Iacobellis и соавт., 2003)	9	5	16	2	29	8	40	8
ТПЖТ (H.J. Willens и соавт., 2008)	8	5	13	2	38	11	39	7

Примечания: n — количество пациентов в группе; КТ — компьютерная томография; ИЗР — интегрированное значение ранга; ТВБЖТ-1 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ТВБЖТ-2 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до задней стенки аорты; ТВБЖТ-3 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ТВБЖТ-4 — толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до селезеночной вены; ТЗПРЖТ — толщина заднего периренального пространства справа; ОВЖТ — объем висцеральной жировой ткани; ТППНЖТ — толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖТ — площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ТППЖТ — толщина передней перинефральной жировой ткани; ТЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани; ТПЖТ — толщина перикардиальной жировой ткани.

Возможность измерения внутрибрюшной ВЖТ при определении расстояния между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты ограничивалась у небольшой части пациентов (4,0 %) бифуркацией аорты выше пупка и наличием газа в кишечнике (2,0 %). Последнее препятствие было критичным при измерении расстояния от внутренней поверхности прямой мышцы живота до селезеночной вены по методике М. Нироока и соавт., из-за чего не удалось реализовать методику в 16,0 % случаев. Выходом из такой ситуации при метеоризме было проведение повторного исследования натошак на сле-

дующий день после соответствующих диетических рекомендаций. При анатомическом варианте с высокой бифуркацией аорты измерения осуществляли с учетом соответствующих ориентиров правой подвздошной артерии. В отдельных случаях (14,0 %) была затруднена визуализация позвонков, что не позволило реализовать методику М. Кода и соавт. [15]. Из-за узких межреберных промежутков и эмфиземы легких у 1 из 100 пациентов (1,0 %) было затруднительно определить толщину эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани. В этом случае изменяли позицию пациента (поворот на левый бок), при которой была до-

стигнута приемлемая визуализация объекта исследования. Определение толщины заднего жирового слоя правой боковой стенки почки вызвало затруднение в 4 случаях (4,0 %) у здорового обследуемого, когда визуализация жировой ткани была проблематичной и потребовались значительные затраты времени на получение адекватной эхограммы. Также в 2 случаях (2,0 %) у пациента с МС неоднозначность измерений возникла при определении толщины передней перинефральной жировой ткани, когда имело место неравномерное уменьшение жирового слоя в дорзальном направлении, и выбор адекватного значения искомого показателя по классическому варианту методики был затруднителен. Выходом из этой ситуации стало усреднение нескольких измерений, полученных на протяжении почечной поверхности, соприкасающейся с печенью.

Результаты вышеприведенного ROC-анализа при МС, АГ, ИБС и ЭД (таблица 3) в случае использования различных УЗ-методик определения ВЖТ доказали клиническую значимость следующих показателей: площадь нижней части околопочечной жировой ткани, расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней, а также задней стенкой аорты, расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и позвонком. В то же время при оценке ассоциации ВЖТ с ИБС и ЭД важное значение имело определение околосердечной ВЖТ. Следует учитывать, что МС, АГ, ИБС и ЭД являются патогенетически связанными заболеваниями, причем ВЖТ в этом процессе играет существенную роль.

Интегративная оценка рангов различных методик измерения ВЖТ показала, что наилучшие позиции занимали площадь нижней части околопочечной жировой ткани, а также расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты (таблица 4). Несмотря на не очень высокие позиции в отношении величины ранга, измерение толщины эпи- и перикардиальной ВЖТ представляется важным исследованием, учитывая значимое увеличение ВЖТ этой локализации у пациентов с ИБС и ЭД.

Использованный нами подход, основанный на методе квалитетического анализа с определением интегрированного показателя качества, осуществлялся в упрощенном варианте. Такое упрощение заключалось в применении для каждого показателя качества одинакового коэффициента весомости. Однако прецедент правил выбора коэффициента весомости в УЗД отсутствует, а наша попытка обоснованного научного определения оптимальных показателей из ряда многочисленных таковых является пионерской.

Заключение

1. Наилучшие операционные характеристики ROC-анализа при использовании различных УЗ-методик определения ВЖТ у пациентов с МС, АГ, ИБС и ЭД имеют площадь нижней части околопочечной жировой ткани, расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней или задней стенкой аорты, а также расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и позвонком. В то же время при оценке ассоциации ВЖТ с ИБС и ЭД актуальным является измерение околосердечной ВЖТ.

2. Затраты времени на выполнение УЗ-методик определения ВЖТ различной локализации составили от 36,00 (24,00; 58,00) сек. до 191,00 (138,00; 224,00) сек.

3. Для УЗ-диагностики ВЖТ с учетом интегративной оценки рангов оптимальным представляется выполнение измерений площади нижней части околопочечной жировой ткани, а также расстояния между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней или задней стенкой аорты.

ЛИТЕРАТУРА

- Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):163-70. doi: 10.1097/CRD.0000000000000004.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1847-56. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3.
- Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, B Lamarche, Lopez-Jimenez F. [et al.] Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
- Пиманов СИ. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М; РФ: Практическая медицина, 2016. 416 с.
- Пиманов СИ, Бондаренко ВМ, Марчук ВП, Михайлова НА, Сапего АЛ, Макаренко ЕВ. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика.* 2016;4:59-72.
- Бондаренко ВМ, Пиманов СИ. Воспроизводимость ультразвуковых методов определения количества висцеральной жировой ткани. *Вестник ВГМУ.* 2017;16(3):73-81. doi: 10.22263/2312-4156.2017.3.73.
- Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(9):1346-51. doi: 10.1038/sj.ijo.0801734.
- Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, Lai J, Chen X, Chen H, Yu W. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16 Suppl 1:339-45.
- Квалитетрия: методы количественного оценивания качества различных объектов (курс лекций и практических занятий): учеб. пособие / под общ. и науч. ред. д.э.н., профессора Г.В. Астратовой. Сургут: РИО СурГПУ, 2014. 160 с.
- Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1763-68. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.
- Cohen J, A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37-46. doi: 10.1177/001316446002000104.

13. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K. [et al.] Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):309-14. doi: 10.1016/0002-9343(93)90284-v.

14. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, Horiike N, Onji M. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2005 Aug;44(8):794-9. doi: 10.2169/internalmedicine.44.794.

15. Koda M, Senda M, Kamba M, Kimura K, Murawaki Y. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume. *Abdom Imaging.* 2007 May-Jun;32(3):387-92. doi: 10.1007/s00261-006-9082-3.

REFERENCES

1. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):163-70. doi: 10.1097/CRD.0000000000000004.

2. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;27(2):163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005.

3. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1847-56. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3.

4. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, B Lamarche, Lopez-Jimenez F. [et al.] Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.

5. Pimanov SI. Ul'trazvukovaya diagnostika v gastroenterologii. M: Prakticheskaya meditsina, 2016. 416 p. (in Russ.).

6. Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Otsenka rezul'tatov izmereniya kolichestva vistseral'noy zhirovoy tkani pri ul'trazvukovom issledovanii i komp'yuternoy tomografii. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2016;4:59-72. (in Russ.).

7. Bondarenko VM, Pimanov SI. Vosproizvodimost' ul'trazvukovykh metodov opredeleniya kolichestva vistseral'noy zhirovoy tkani. *Vestnik VGMU.* 2017;16(3):73-81. doi: 10.22263/2312-4156.2017.3.73. (in Russ.).

8. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(9):1346-1351. doi: 10.1038/sj.ijo.0801734.

9. Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, Lai J, Chen X, Chen H, Yu W. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16 Suppl 1:339-45.

10. Kvalimetriya: metody kolichestvennogo otsenivaniya kachestva razlichnykh ob'yektov (kurs lektsiy i prakticheskikh zanyatyi): ucheb. posobiye / pod obshch. i nauch. red. d.e.n., professora G.V. Astratovoy. Surgut: RIO SurGPU, 2014. 160 p. (in Russ.).

11. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.

12. Cohen J, A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960; 20:37-46. doi: 10.1177/001316446002000104.

13. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K.

[et al.] Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):309-14. doi: 10.1016/0002-9343(93)90284-v.

14. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, Horiike N, Onji M. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2005 Aug;44(8):794-9. doi: 10.2169/internalmedicine.44.794.

15. Koda M, Senda M, Kamba M, Kimura K, Murawaki Y. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume. *Abdom Imaging.* 2007 May-Jun;32(3):387-92. doi: 10.1007/s00261-006-9082-3.

Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», кафедра терапии № 2 ФПК и ПК,
Тел. моб.: +375 29 5857177,
e-mail: pimanovs@tut.by
Пиманов Сергей Иванович

Сведения об авторах

Пиманов С.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки
кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»,

Бондаренко В.М., аспирант кафедры терапии № 2 факультета
повышения квалификации и переподготовки кадров; старший
преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсами
урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,

Макаренко Е.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры
терапии № 2 факультета повышения квалификации и переподготовки
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет».

Address for correspondence

5 Frunze Street, 210009,
Vitebsk, Republic of Belarus,
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced
Training & Retraining.,
Mob.: +375 29 5857177,
E-mail: pimanovs@tut.by
Pimanov Sergey Ivanovich

Information about authors

Pimanov S.I., doctor of medical sciences, Professor, Head of
the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced
Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship
Medical University;

Bondarenko V.M., postgraduate of the Chair of Internal Medicine
No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, senior
lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology
& Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship
Medical University;

Makarenko E.V., doctor of medical sciences, Professor of the
Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training
& Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical
University.

Поступила 29.11.2019

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

**КРАСАВЦЕВ
ЕВГЕНИЙ ЛЬВОВИЧ**

(К 60-летию со дня рождения)

27 октября 2019 года исполнилось 60 лет со дня рождения доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета Евгения Львовича Красавцева.

Красавцев Евгений Львович родился в 1959 г. в г. Архангельске. После окончания средней школы с золотой медалью поступил в 1977 г. в Архангельский государственный медицинский институт, который закончил с отличием в 1983 г.

После окончания института в 1983–1985 гг. обучался в клинической ординатуре на кафедре инфекционных болезней Архангельского государственного медицинского института. В 1985–1987 гг. работал врачом-инфекционистом Череповецкой городской больницы Вологодской области.

В 1987–1990 гг. обучался в очной аспирантуре кафедры инфекционных болезней 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова.

В 1990–1991 гг. работал ассистентом кафедры инфекционных болезней Архангельского государственного медицинского института. В 1991 г. защитил диссертацию на тему: «Клинико-диагностические значения маркеров стафилококковой инфекции при некоторых вирусных и бактериологических инфекциях».

С 1992 г. работает в Гомельском государственном медицинском университете. Возглавляет кафедру инфекционных болезней с 1996 г. В 1998 г. получил звание доцент.

В 2014 г. успешно прошла защита докторской диссертации на тему «Особенности развития, течения и оптимизация медицинских технологий по предупреждению прогрессирования хронического гепатита С».

Красавцев Е. Л. является автором 4 патентов на изобретения, монографии, более 400 научных трудов, 2 учебных пособий с грифом Министерства образования Республики Беларусь.

Под руководством Красавцева Е. Л. в 2008 г. на базе кафедры впервые организована и проведена межкафедральная студенческая конференция «Декабрьские чтения. Инфекция в медицине», которая стала ежегодной, а в 2011 г. получила статус Республиканской. В 2011 г. на кафедре впервые проведена олимпиада по инфекционным болезням. Олимпиада стала проходить ежегодно.

На кафедре хорошо организована работа со слушателями ФПК и П в рамках программ повышения квалификации и переподготовки.

Красавцев Е. Л. имеет почетные грамоты и благодарности университета, Гомельского городского исполнительного комитета и Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Евгений Львович активно участвует в клинической работе. В 2000 г. он получил знак «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Красавцев Е. Л. создает и поддерживает в коллективе атмосферу высокой взаимотребовательности, доброжелательности, заинтересованности в достижении поставленных целей.

Поздравляем Красавцева Евгения Львовича с 60-летием, желаем юбиляру крепкого здоровья, новых творческих успехов и достижений.

*Редакционная коллегия
журнала «Проблемы здоровья и экологии»*

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.