

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ
И ЭКОЛОГИИ**
**PROBLEMS OF HEALTH
AND ECOLOGY**

Издается с сентября 2004 года

Выходит один раз в квартал

№ 3 (33)
Июль-сентябрь 2012

Учредитель — учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Главный редактор Лызиков Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия: В. В. Аничкин (Гомель), С. Б. Мельнов (Минск), М. Е. Абраменко (Гомель), А. Д. Наумов (Гомель), В. Н. Беляковский (Гомель), И. А. Новикова (Гомель), В. Н. Бортовский (Гомель), Ю. П. Островский (Минск), Н. А. Васильков (Гомель), Э. С. Питкевич (Витебск), А. И. Грицук (Гомель), В. В. Потенко (Гомель), В. П. Дейкало (Витебск), З. А. Дундаров (Гомель), Н. Ф. Сорока (Минск), А. Н. Стожаров (Минск), А. Л. Калинин (Гомель) — зам. главного редактора, А. Н. Окороков (Витебск), С. И. Третьяк (Минск), И. А. Карпов (Минск), С. В. Федорович (Минск), Ю. В. Крылов (Витебск), В. М. Лобанков (Гомель), В. Я. Латышева (Гомель), Е. И. Михайлова (Гомель), Т. М. Шаршакова (Гомель) — зам. главного редактора, И. А. Чешик — ответственный секретарь.

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

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны: главного редактора — 74-10-62,

заместителей главного редактора — 74-21-60, 74-17-80

ответственный секретарь — 74-21-78

E-mail: onmi.ggmu@mail.ru

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

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

Издатель — Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Секретариат: С. А. Дробышевская

Редакторы: Т. А. Соколова, С. Н. Козлович

Компьютерная верстка: С. Н. Козлович

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

Подписано в печать 21.06.2012. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 18,14. Тираж 200 экз. Заказ 206.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
ЛИИ № 02330/0549419 от 08.04.2009. Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Н. Ф. Бакалец Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (обзор литературы).....	7
Н. М. Ермолицкий Гарантия качества эхографии (обзор литературы).....	11
М. Ю. Жандаров Морфологические особенности костного мозга у пациентов с миелодиспластическим синдромом (обзор литературы).....	14
В. Н. Жданович, Н. Э. Пикуза Морфофункциональные показатели гребцов: критерии отбора (обзор литературы).....	18
С. С. Ивкина, Т. Е. Бубневич, Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева Кардиомиопатии у детей (обзор литературы).....	22
Е. Г. Малаева Тактика ведения асцита у пациентов с циррозом печени.....	28
Н. Э. Платошкин, И. И. Канус Клинические рекомендации и позиции доказательной медицины в вопросе периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом	35
А. А. Призенцов, В. М. Лобанков, А. Г. Скуратов Желчнокаменная болезнь: состояние проблемы.....	39
О. А. Теслова Коинфицирование вирусом папилломы человека ВИЧ-позитивных женщин (обзор литературы)	44
Ж. И. Трафимчик Феномен Я-концепции в ракурсе аддиктивного поведения личности.....	50
Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев Биологические аспекты метилирования ДНК (обзор литературы)	55
Л. Л. Шилович Перспективы диагностического применения метода анализа вариабельности сердечного ритма в спорте (обзор литературы).....	59
А. А. Козловский Заболевания поджелудочной железы у детей.....	63

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. В. Богомазова, Т. В. Мохорт Особенности диагностики и лечения аутоиммунной офтальмопатии, ассоциированной с патологией щитовидной железы	69
С. А. Иванов, Н. М. Тризна Наш опыт хирургического лечения первичного нематастатического рака нижней губы	76
Л. В. Лагун Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам.....	82
Ю. А. Лызикова, Е. А. Эйныш Применение лекарственных средств во время беременности	88
А. В. Марочков Контроль уровня лабораторных показателей как компонент анестезиологического мониторинга у пациентов при абдоминальных операциях	95

В. А. Осипов, Д. В. Тапальский Локальные особенности и фенотипы антибиотикорезистентности <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102
Р. М. Салмин, И. Г. Жук, М. В. Горецкая, Н. И. Прокопчик, А. В. Салмина, И. М. Салмин Салфетка «оксицеланим» как средство профилактики несостоятельности толстокишечного анстомоза в сравнительном аспекте с латексным тканевым клеем.....	107
В. В. Силуянов Применение медостатина для коррекции липидных нарушений у больных с метаболическим синдромом.....	112
И. М. Сквиря Семейные рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью на этапе становления терапевтической ремиссии.....	116
А. О. Хоров, К. Н. Угляница, А. К. Гриб Клинико-морфологическое обоснование применения неoadьювантной полихимиотерапии и внутривенного лазерного облучения крови при лечении местно-распространенного рака молочной железы.....	121

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова Превращения феррипротопорфирина IX гемоглобина в ультразвуковом поле.....	126
С. В. Дорошкевич Влияние окситоцина на реорганизацию соединительной ткани стенки псевдокисты поджелудочной железы.....	133
В. Г. Свириденко, А. В. Хаданович, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова Накопление микроэлементов и аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях.....	137

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. А. Мельник, Н. В. Козакевич, А. А. Козловский Центильный метод оценки гармоничности физического развития школьников г. Гомеля.....	142
---	-----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович Медуллобластома ассоциированная с фиксирующим гиперостозом (случай из практики и краткий обзор литературы).....	145
И. В. Пальцев, А. Л. Калинин, С. Л. Ачинович, О. И. Аникеев Наследственный гемохроматоз (случай из клинической практики).....	151

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

N. F. Bakalets Chronic heart deficiency with preserved left ventricle ejection fraction (literature review).....	7
N. M. Yermolitsky Quality assurance of echography (literature review).....	11
M. Yu. Zhandarov Morphological features of bone marrow in patients with myelodysplastic syndrome (literature review).....	14
V. N. Zhdanovich, N. E. Pikuza Morphofunctional features of rowers: selection criteria (literature review).....	18
S. S. Ivkina, T. E. Bubnevich, Zh. P. Kravchuk, O. A. Rummyantseva Cardiomyopathy in children (literature review).....	22
E. G. Malaeva Management of ascites in cirrhosis	28
N. E. Platoshkin, I. I. Kanus Clinical guidelines and evidence regarding perioperative management of patients with diabetes mellitus.....	35
A. A. Prizentsov, V. M. Lobankov, A. G. Skuratov Gallstone disease: state of the problem	39
O. A. Teslova Co-infection with human papilloma virus of HIV-positive women (literature review).....	44
Zh. I. Trafimchyk Phenomenon of Self-conception in the viewpoint of addictive personal behavior	50
N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev Biological aspects of DNA methylation (literature review).....	55
L. L. Shilovich Prospects of diagnostic application of heart rhythm variability method in sport (literature review).....	59
A. A. Kozlovsky Diseases of pancreatic gland in children	63

CLINICAL MEDICINE

E. V. Bogomazova, T. V. Mokhort Features of diagnosis and treatment of autoimmune ophthalmopathy associated with thyroid gland pathology	69
S. A. Ivanov, N. M. Trizna Experience of the surgery of nonmetastatic primary cancer of the lower lip.....	76
L. V. Lagun Extended-spectrum beta-lactamases and their role in formation of antibiotics resistance in etiologic agents of urinary tract infections.....	82
Yu. A. Lyzikova, E. A. Einysh Application of medications during pregnancy	88
A. V. Marochkov Control of laboratory parameters level as a component of anesthesia monitoring in patients undergoing abdominal surgery	95
V. A. Osipov, D. V. Tapalskiy Local features and phenotypes of antibiotic resistance of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102

R. M. Salmin, I. G. Zhuk, M. V. Goretskaya, N. I. Procopchik, A. V. Salmina, I. M. Salmin Tissue «oksitselanim» as a preventing measure to colonic anastomosis insolvency in comparison with latex tissue adhesive	107
V. V. Siluyanov The use of medostatin for correction of lipid disturbances in patients with metabolic syndrom	112
I. M. Skvira Family recurrence of dangerous clinical situation in alcohol dependence patients in remission	116
A. O. Khorov, K. N. Uglyanitsa, A. K. Grib Clinical morphological study of the application of neoadjuvant polychemotherapy and intravenous laser irradiation of blood in the treatment of patients with locally advanced breast cancer	121

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

V. A. Ignatenko, A. V. Lysenkova Transformation of IX hemoglobin ferriprotoporfirin in an ultrasonic field	126
S. V. Doroshkevich Influence of oxytocin on the reorganization of the connective tissue of the pancreatic pseudocyst wall	133
V. G. Sviridenko, A. V. Khadanovich, A. V. Lysenkova, V. A. Filippova Accumulation of micro elements and ascorbic acid in herbaceous medicinal plants	137

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

V. A. Melnik, N. V. Kozakevich, A. A. Kozlovsky Percentile method of assessment of physical development harmonicity of Gomel schoolchildren	142
---	-----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich The medulloblastoma with vertebral hyperostosis (a case report and brief literature review)	146
I. V. Paltsev, A. L. Kalinin, S. L. Achinovich, O. I. Anikeev Hereditary hemochromatosis (case from clinical practice)	151

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12-008.46-039

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
(обзор литературы)**

Н. Ф. Бакалец

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы отражены вопросы эпидемиологии, патофизиологии, клинической картины, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка.

**CHRONIC HEART DEFICIENCY WITH PRESERVED
LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION
(literature review)**

N. F. Bakalets

Gomel State Medical University

The literature review covers the questions of epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment of chronic heart deficiency with preserved left ventricle ejection fraction.

Key words: chronic heart deficiency, preserved left ventricular ejection fraction, diastolic dysfunction of left ventricular.

В настоящее время разработка и внедрение в клиническую практику методов ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, способных улучшить течение заболевания и предупредить возникновение неблагоприятных исходов, являются крайне актуальными.

Эпидемиология. Согласно исследованиям последних лет, пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка составляют от одной трети до половины больных с сердечной недостаточностью, и их общая численность неуклонно растет. По данным Рочестерского эпидемиологического исследования, более 43 % больных ХСН имеют фракцию выброса более 50 % [1]. Во Фремингемском исследовании у 51 % пациентов систолическая функция левого желудочка была сохранена [2]. Необходимость ранней диагностики и оптимизации ведения пациентов с ХСН стала очевидной после завершения ЭПОХА-ОХСН, которое проводилось в 22 регионах России в течение 3 месяцев [3]. Был проведен анализ обращений 4568 больных с симптомами сердечной недостаточности. 63 % больных обращались за помощью сразу в стационар и лишь 37 % — в поликлинику. Такая ситуация объясняется недооценкой начальных проявлений ХСН, недостаточной диагностикой и профилактикой этого син-

дрома. Кроме того, нормальная или почти нормальная фракция выброса левого желудочка в пределах 40–60 % выявлена у 52,4 % больных. В американском исследовании, проходившем в клинике Мэйо, был проведен ретроспективный анализ больных в 1987–2001 гг., выпущенных с диагнозом сердечной недостаточности в соответствии с Фремингемскими критериями заболевания [4]. Пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка были старше, чем лица со сниженной фракцией выброса (74,4 против 71,7 года), чаще это были женщины (65,4 % против 44,3 %), они чаще имели ожирение (41,4 % против 20,5 %), у них было меньшее содержание гемоглобина (118 г/л против 125 г/л) ($p < 0,001$). Среди пациентов с сохраненной фракцией выброса отмечена большая частота артериальной гипертензии (62,7 % против 48,0 %), фибрилляции предсердий (41 % против 28,5 %), но реже встречались ИБС (52,9 % против 63,7 %) и выраженная патология клапанного аппарата сердца (2,6 % против 6,5 %) ($p < 0,001$). Общая смертность у лиц с сохраненной фракцией выброса была ниже (29 % против 32 % за год; 65 % против 68 % за 5 лет). После поправки на исходные характеристики выживаемость у них оказалась немногим лучше, чем у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.

В канадском исследовании, проведенном в госпиталях провинции Онтарио, пациенты с сохраненной фракцией выброса левого желудочка составили 44 %. Они были старше (75 лет против 72 лет; $p < 0,001$), чаще это были женщины (66 % против 37 %; $p < 0,001$), они чаще были гипертониками (55 % против 49 %; $p = 0,005$), чаще страдали фибрилляцией предсердий (31,8 % против 23,6 %; $p < 0,001$) и ХОБЛ (17,7 % против 13,2 %; $p = 0,002$) [5]. Смертность между группами достоверно не различалась.

Результаты 25 клинических исследований, в которых оценивалось состояние систолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью, показали, что систолическая функция левого желудочка была нормальной более чем у одной трети пациентов в возрасте до 75 лет включительно и примерно у половины пациентов старше 75 лет [6]. При ретроспективном анализе данных национального регистра США острой декомпенсации сердечной недостаточности были получены следующие данные. Около половины госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности приходится на пациентов с ненарушенной систолической функцией левого желудочка (50,4 %). Эти пациенты были старше лиц со сниженной фракцией выброса левого желудочка (74 года против 70 лет), чаще это были женщины (62 % против 40 %), гипертоники (77 % против 69 %) и диабетики (45 % против 40 %) ($p < 0,001$) [7]. У этих пациентов отмечался более высокий уровень систолического артериального давления (152,5 мм рт. ст. против 138,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), более низкая ЧСС (86,8 против 92,9; $p < 0,0001$), но несколько чаще была встречаемость фибрилляции предсердий (21 % против 17 %; $p < 0,001$). У больных с сохраненной систолической функцией выявлено достоверное снижение клубочковой фильтрации и гемоглобина [8]. Пациенты с систолической дисфункцией и сохраненной фракцией выброса левого желудочка одинаково часто (примерно в половине случаев) выписываются из госпиталя с симптомами застоя при сходной продолжительности госпитализации. После выписки в течение 60–90 суток общая группа в группах оказалась сопоставимо высокой: 9,8 % при систолической функции левого желудочка против 9,5 % при сохраненной фракции выброса. Комбинация общей смертности и повторных госпитализаций в группах была одинаковой: 36,1 и 35,3 % [9]. Годичная смертность больных с сохраненной фракцией выброса составила 29 %, 5-летняя — 65 %. Получены интересные данные о том, что систолическая функция левого желудочка переставала быть независимым предиктором смертности

или комбинации смертности и повторных госпитализаций при значениях фракции выброса более 38 %. В многоцентровом популяционном исследовании MISCHF фракция выброса более 50 % отмечалась у 312 из 1291 больного (24 %); в течение 6 месяцев наблюдения были повторно госпитализированы 44 % больных, при этом только 50 % из них поступали в стационар вследствие декомпенсации сердечной недостаточности [10]. В пятилетнем проспективном исследовании, проведенном во Франции с 2000 по 2006 гг., у 368 пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка смерть по сердечно-сосудистым причинам отмечена в 59 % случаев, по другим причинам — в 41% [11].

Таким образом, типичный портрет пациента с сердечной недостаточностью: это пожилая женщина, страдающая артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, дисфункцией почек, анемией.

У пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка обнаружен сходный уровень смертности как при краткосрочном, так и при длительном наблюдении. Кроме того, у больных с сохраненной фракцией высока частота смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами. Более того, если у лиц с систолической дисфункцией за последние 15 лет отмечено улучшение выживаемости, то среди пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ситуация не изменилась [12].

Патофизиология. В патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной функцией левого желудочка ведущую роль играет диастолическая сердечная недостаточность [13, 14]. Основными факторами, влияющими на наполнение желудочков, являются время наполнения, которое зависит от ЧСС, и объемная скорость кровотока наполнения, которая определяется анатомо-физиологическими свойствами желудочков и предсердий. Расслабление миокарда является энергозатратным процессом, требующим расхода АТФ на перенос ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум. Поэтому при ишемии скорость расслабления снижается. На уровне кардиомиоцитов происходит именно нарушение обмена кальция за счет изменения основных белков кальциевого транспорта — воротного белка СПС, RyR2, кальциевого насоса, тайтина [15]. На уровне внеклеточного матрикса — увеличение количества коллагена I типа и уменьшение эластина. Процесс расслабления замедляется и при асинхронном сокращении и релаксации кардиомиоцитов при нарушениях ритма и проводимости, концентрическом remodelировании, нарушении спиралевидного

подкручивания слоев миокарда во время диастолы, увеличении объема предсердий [16]. Замедленное или неполное расслабление желудочков приводит к замедлению диастолического наполнения и увеличению давления наполнения желудочков. Левый желудочек каждый раз недополняется во время диастолы, хотя насосная функция остается сохраненной. Большую роль играет сопряжение «левый желудочек — аорта». Чем меньше эластичность стенки аорты, тем больше скорость пульсовой волны. Отраженная волна от стенки аорты будет быстрее возвращаться к левому желудочку и не в фазу диастолы, а в фазу ранней диастолы или систолы. Это приводит к росту систолического и к снижению диастолического артериального давления, к росту центрального давления. Такие изменения АД приводят к изменению пред- и постнагрузки, коронарной гипоперфузии, что опосредуется в субэндокардиальную ишемию, диастолическую дисфункцию и миокардиальный фиброз.

Диагностика. На основании рекомендаций по диагностике ХСН [17] поставить диагноз ХСН возможно при наличии двух критериев: 1) характерных симптомов (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек); 2) объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не других органов. Для систолической дисфункции миокарда более характерны глухость тонов, протодиастолический ритм галопа, преобладание отеков, систолический шум митральной регургитации. Для диастолической дисфункции характерными признаками являются пресистолический ритм галопа, преобладание одышки и частых приступов острой левожелудочковой недостаточности, сопутствующие артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дисфункция почек [18]. Согласно R. S. Vasan и D. Levy [19], для достоверного диагноза диастолической сердечной недостаточности необходимо присутствие трех групп признаков: 1) симптомы сердечной недостаточности, данные специальных исследований, подтверждающие диагноз (рентгенография грудной клетки, натрий-уретические пептиды) и хороший ответ на лечение; 2) фракция выброса левого желудочка равна или больше 50 % в течение 72 часов от начала сердечной недостаточности; 3) объективные критерии нарушения диастолической функции: нарушение расслабления, наполнения и (или) растяжимости левого желудочка, полученные при катетеризации сердца. Среди инструментальных методов исследования помимо катетеризации сердца используют доплерографическое ультразвуковое исследование сердца, радионуклидную ангиографию,

магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Рутинным методом диагностики является ультразвуковое исследование сердца. Оценивают толщину миокарда желудочков и объем предсердий и желудочков в 4-камерной позиции. Для ХСН с сохраненной систолической функцией характерны значительное увеличение объемов предсердий, интактные атриовентрикулярные клапаны, симметричная гипертрофия и недилатированная полость левого желудочка. Далее измеряют такие показатели, как время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), соотношение пиков скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения левого желудочка (E/A), время падения скорости раннего диастолического потока (DT), продолжительность ретроградного диастолического потока в легочных венах и соотношение скоростей систолического и диастолического потоков в этих венах.

Общепринятым является выделение двух типов нарушения наполнения левого желудочка [20]. При первом типе пик E становится меньше пика A, увеличиваются IVRT и DT. Второй тип имеет два варианта — псевдонормальный и рестриктивный. Изменения трансмитрального кровотока при этом отражаются в увеличении пика E и уменьшении пика A, укорачиваются IVRT и DT. Для дифференциации нормального и псевдонормального типов проводится проба Вальсальвы. Во время пробы уменьшается венозный возврат к сердцу и снижается давление в левом предсердии. При нормальном типе характер наполнения левого желудочка не меняется, а при псевдонормальном — наблюдается значительное уменьшение амплитуды пика A. Тканевая доплерография картирует движения стенок сердца. Пик Em показывает скорость движения миокарда во время ранней диастолы, а пик Am — реальную скорость движения миокарда во время систолы предсердий. При псевдонормализации митрального кровотока пик Em будет все равно ниже пика Am, а при рестриктивном типе оба пика будут крохотными.

Первостепенное значение в оценке диастолической дисфункции левого желудочка принадлежит показателю E/Em, который приобретает высокое соотношение [21]. Кроме того, проводят экспресс-тест на предсердный натрийуретический пептид или его N-концевой фрагмент [18]. Новыми биомаркерами являются хромогранин A, галектин 3 (белок из семейства лектинов, играет важную регуляторную роль в фиброзе и ремоделировании миокарда), апелины 12, 13 и 36 [13].

Лечение. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией является достаточно сложной про-

блемой. Современные рекомендации по ведению больных ХСН с сохраненной фракцией выброса [22]: 1) контроль систолического и диастолического давления (класс рекомендаций IA); 2) контроль ЧСС у пациентов с фибрилляцией предсердий (класс рекомендаций IC); 3) применение диуретиков «для контроля» застоя в легких и периферических отеков (класс рекомендаций IC); 4) реваскуляризация оправдана у пациентов с ИБС, у которых ишемия миокарда оказывает негативное влияние на функцию сердца (класс рекомендаций IIaC); 5) использование бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов с контролируемой гипертензией может быть эффективно в отношении уменьшения симптоматики сердечной недостаточности (класс рекомендаций IIbC).

В настоящее время отсутствуют препараты, имеющие доказательную базу в крупных рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании Euro Heart Survey было показано, что применение ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, статинов, дигоксина, спиронолактона одинаково эффективно как при систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка; однако 3 первых класса препаратов снижают уровень смертности, а дигоксин — увеличивает [23]. Периндоприл не показал снижения общей смертности, но достоверно уменьшал частоту госпитализаций среди пациентов с ХСН с фракцией выброса левого желудочка — 40 % и более [24]. Два исследования продемонстрировали эффективность эналаприла в отношении улучшения клинической симптоматики у пациентов с ХСН-СФВ [25, 26]. Антагонисты рецепторов к ангиотензину I типа изучались в 2-х рандомизированных исследованиях — CHARM-Preserved (кандесартан) и I-PRESERVE (ирбесартан) и не доказали свою эффективность [27, 28]. В исследовании DIG дигоксин снижал количество госпитализаций по поводу ХСН, но увеличивал количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии; смерть, связанную с ХСН не уменьшал [29].

Бета-блокатор небиволол не доказал улучшение диастолической функции левого желудочка в рамках исследования SENIORS [30], как и карведилол [31]. Антагонисты кальция оказывают доказанное в клинической практике влияние на улучшение физической выносливости [32].

В настоящее время появились новые перспективные препараты, которые проходят клинические исследования среди пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка. Алгебриум — разрушитель поперечных сшивок между конечными продуктами гликирования (исследование DIAMOND). Релаксин —

«гормон беременности», снижает степень фиброза [33]. Новым препаратом является ингибитор фосфолипазы D N-метилэтианоламин, который уменьшает синтез коллагена и его жесткость [34]. Одним из перспективных направлений в лечении больных ХСН является генная терапия [35]. С практической точки зрения в лечении таких пациентов следует пользоваться алгоритмом: терапия сердечной недостаточности вследствие терапии сочетанной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Напалков, Д. А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / Д. А. Напалков, В. А. Сулимов, Н. М. Сеидов // Лечащий врач. — 2008. — № 4. — С. 14–18.
2. Levy, D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study / D. Levy, K. Anderson, D. Savage // Ann Intern Med. — 1988. — Vol. 108. — P. 7–14.
3. Беленков, Ю. Д. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части РФ (данные исследования «ЭПОХА – ХСН») / Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, Ю. Д. Мареев // ЖСН. — 2006. — Т. 3, № 7. — С. 112–115.
4. Owan, T. E. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges // N Engl J Med. — 2006. — № 7. — P. 251–259.
5. Bratia, R. S. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study / R. S. Bratia, J. V. Tu, D. S. Lee // N Engl J Med. — 2006. — № 7. — P. 260–269.
6. Lye, M. Heart failure in the elderly: a diastolic problem? / M. Lye, N. Wisniacki // Europ. J Heart failure. — 2000. — Vol. 2, № 2. — P. 133–136.
7. Yancy, C. W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database / C. W. Yancy, M. Lopatin, L. W. Stevenson // Am Coll Cardiol. J. — 2006. — Vol. 47. — P. 76–84.
8. Шутов, А. М. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью / А. М. Шутов, Л. Ю. Тармонова // Тер. архив. — 2007. — № 12. — С. 25–27.
9. Fonarow, G. C. For the OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham // Am Coll Cardiol. J. — 2007. — Vol. 50. — P. 768–777.
10. Philbin, E. F. A report from the MISCHF / E. F. Philbin // Am J Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 605–613.
11. Tribouloy, C [et al.] // Eur Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 339–347.
12. Christopher, A. P. The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure / P. A. Christopher, J. K. Sandor // Circ Cardiovasc Imaging. — 2009. — Vol. 2. — P. 6–9.
13. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 11. — С. 5–6.
14. Беленков, Ю. Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — № 1. — С. 40–46.
15. Капелько, В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // Кардиология. — 2011. — Т. 51, № 1. — С. 79–90.
16. Драпкина, О. М. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегии лечения / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Кардиология. — 2009. — Т. 49, № 9. — С. 90–95.
17. Атрощенко, Е. С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные рекомендации / Е. С. Атрощенко, Е. К. Курляндская. — Минск: Беларусь, 2010. — 64 с.
18. Siegentaler, W. Differential diagnosis in internal medicine / W. Siegentaler. — Stuttgart: Thieme, 2007. — P. 1104.
19. Vasan, R. S. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria / R. S. Vasan, D. Levy // Circulation. — 2002. — Vol. 102. — P. 2118.
20. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. — 2-е изд. — М., 2005. — С. 68–73.
21. Paulus, W. J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W. J. Paulus, C. Tschope, J. Sanderson // Eur Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2539–2550.

22. Zipes [et al.] // Braunwald's Year Disease. — NY, 2007.
23. Lenzen, M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey / M. Lenzen, W. Scholte op Reimer, E. Boersma // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 1214–1220.
24. Clelend, J. G. F. The Perindopril in Elderly with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study / J. G. F. Clelend, M. Tendera, J. Adamus // Eur Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2338–2345.
25. Aronow, W. Effekt of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction / W. Aronow, I. Kronzon // J Cardiol. — 1993. — Vol. 71. — P. 602–604.
26. Carson, P. Mild systolic dysfunction in heart failure: baseline characteristics, prognosis and respons to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT) / P. Carson, G. Jonson, R. Fletcher // J Coll Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 642–649.
27. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial / S. Yusuf, M. Pfeffer, K. Sweberg // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 777–781.
28. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / B. Massie [et al.] // Engl J Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2456–2467.
29. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on morbidity in patients with heart failure // N. Engl J Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 525–533.
30. Ghio, S. Effect of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy / S. Ghio, G. Magrini, A. Serio // Eur Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 562–568.
31. Bergstrom, A. Carvedilol improves diastolic function in patients with heart failure / A. Bergstrom, B. Andersson, M. Ender // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 117.
32. Lalande, S. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure / S. Lalande, B. D. Johnson // Drugs Today (Barc). — 2008. — Vol. 44. — P. 503–513.
33. Relaxin, 2008. Proceeding of the Relaxin and Related Peptides 5th International Conference, May 18–23, 2008, Maui, Hawaii, USA. Ann N Y Acad Sci. 2009. Apr; 1160.
34. Smiseth, O. A. Diastolic heart failure Springer-Verlag / O. A. Smiseth, M. Tendera. — London, 2008.
35. Lehnart, S. E. Adnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart / S. E. Lehnart, L. S. Maier, G. Hasenfuss // Heart Fail Rev. — 2009. — Vol. 14. — P. 213–224.

Поступила 18.05.2012

УДК 616.36-073.48

ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА ЭХОГРАФИИ (обзор литературы)

Н. М. Ермолицкий

Гомельский государственный медицинский университет

Ультразвуковое исследование является важным диагностическим инструментом. В настоящее время имеются значительные резервы повышения качества сонографии в медицинских учреждениях любого уровня, заключающиеся в применении системы гарантии качества. При использовании в той или иной степени методик контроля качества уровень диагностики значительно повышается и позволяет увеличить возможности эхографии.

Вопросы контроля качества становятся все более актуальными в службе лучевой диагностики Республики Беларусь. Применение системы контроля качества ультразвукового оборудования и этапов работы обеспечит диагностическое исследование гарантировано высокого качества, а также максимальную безопасность персонала и пациентов.

Целью работы является привлечение внимания к необходимости повышения качества проводимых сонографических исследований, ознакомление со структурой системы гарантии качества эхографии общепринятых международных стандартов.

Ключевые слова: эхография, сонография, ультразвуковая диагностика, гарантия качества, система обеспечения качества, контроль качества.

QUALITY ASSURANCE OF ECHOGRAPHY (literature review)

N. M. Yermolitsky

Gomel State Medical University

Ultrasonic examination is an important diagnostic tool. At present, there are significant reserves of sonography enhancement in medical institutions of any level, which provides the application of the quality assurance system. The use of the methods of quality assurance in a varying degree makes it possible to improve diagnosis and to enlarge the possibilities of echography.

The problems of quality assurance are becoming more and more topical in the service of radiation diagnostics of the Republic of Belarus. The application of the monitoring quality system of the ultrasonic equipment and work stages will guarantee diagnostic research of high quality, and also the maximum safety of the personnel and patients.

The aim of the publication is to attract attention to the necessity of sonographic examination enhancement, acquaintance with the system of echography quality assurance according to the international standards.

Key words: ultrasonography, ultrasonic diagnostics, quality assurance, quality control program, quality control, ultrasound quality control program.

Рост сонографических технологий и повышение возможностей оборудования происходит быстрыми темпами. Возрастает количество выполняемых исследований в ультразву-

ковой диагностике и их сложность. Появляются новые современные методики, что предъявляет повышенные требования к уровню подготовленности специалистов.

С другой стороны, в настоящее время имеется большой выбор оборудования, различающегося как широким спектром производительности, так и стоимостью. Следовательно, уже на этапе приобретения необходимо знать достоинства приборов, их пригодность для достижения конкретных целей. Вместе с тем растет потребность в обеспечении качества исследований во всех клинических направлениях эхографии [1]. Поэтому все более актуальными становятся вопросы контроля качества в области ультразвуковой диагностики.

Система гарантии качества в ультразвуковой диагностике была определена международной организацией по стандартизации в регулирующих документах с начала 80-х годов прошлого столетия, принята к исполнению в полном объеме во многих европейских странах и в США.

Основная причина применения системы гарантии качества ультразвукового исследования состоит в том, что ряд периодических точных тестов может выявить поломки, неточности и отклонения в работе до того, как это окажет влияние на результаты обследования пациентов. Другая причина заключается в том, что, когда неправильное функционирование оборудования только подозревается, то в этом случае профилактически используются возможности контроля качества для определения источника ошибок. Даже та аппаратура, которая действует в соответствии с сервисным контрактом, должна периодически проверяться [1].

Тесты контроля качества устанавливают, что оборудование работает правильно, а текущее обслуживание и ремонт выполняются должным образом [1–12]. Улучшение качества изображения повышает уверенность врача в постановке правильного диагноза.

Основной целью системы гарантии качества исследований является обеспечение прав пациента на получение медицинской помощи необходимого объема и надлежащего качества. Эта цель определяет часть основных задач — выявление аппаратных и врачебных ошибок, изучение их последствий и причин возникновения [1, 5].

Согласно доступным документам международной организации по стандартизации, программа гарантии качества эхографии включает следующие разделы [1]:

1. Программа обеспечения качества.
2. Контроль качества.

Программа обеспечения качества — это планируемые и систематические действия, подтверждающие, что:

- оборудование,
- процесс или
- работа

соответствуют установленным документами требованиям (например, требованиям лицензии) [1, 4].

Программа обеспечения качества предназначена для:

- безопасности работы;
- качества получаемых изображений;
- гарантии, что все необходимые процедуры соответствуют стандартам;
- соблюдения условий, содержащихся в выданном учреждению разрешении.

Программа обеспечения качества включает:

- периодические проверки системы выдачи заключений;
- периодические проверки клинических протоколов;
- периодические проверки оборудования;
- процедуры, связанные с закупкой оборудования и материалов.

Также программа обеспечения качества регламентирует:

- методы работы, обеспечивающие проведение исследования в соответствии с предписаниями врача;
- оценку безопасности пациента;
- периодический контроль качества оборудования;
- подготовку и непрерывное повышение квалификации персонала;
- порядок ведения ремонтно-восстановительных работ;
- контроль исполнения и оценку результатов работы отделения.

Для реализации эффективной программы обеспечения качества в ультразвуковой диагностике каждое исследование должно быть проведено:

- в соответствии с ранее принятыми клиническими протоколами;
- надлежаще подготовленным персоналом;
- на правильно выбранном и хорошо работающем оборудовании;
- с удовлетворением требований пациентов и направивших их врачей;
- в безопасных условиях;
- с минимальными материальными затратами.

Контроль качества — это часть программы обеспечения качества, касающаяся методов текущего контроля, технического обслуживания и ремонта диагностического и вспомогательного оборудования, а также всех действий, влияющих на качество эхографического изображения. Целью программы контроля качества является обеспечение точности диагноза (или инвазивного вмешательства под контролем УЗИ) [1].

Программа контроля качества подразумевает:

- 1) контроль технического состояния оборудования;
- 2) контроль технологических процессов (например, методик исследования пациентов);
- 3) контроль уровня подготовки специалистов.

Система контроля качества включает протоколы проведения различных испытаний с указанием:

- используемых измерительных приборов и инструментов;
- подробного описания порядка проведения испытаний;
- требований к уровню квалификации работников, проводящих испытания;
- рекомендуемой периодичности тестов контроля;
- предельных значений измеренных величин и допусков [1, 5, 10].

В руководстве по контролю качества учреждения также определяется порядок:

- приемочного тестирования перед вводом в эксплуатацию аппаратуры;
- испытаний стабильности работы;
- испытаний состояния (полное тестирование через более продолжительные интервалы времени, например, ежегодно);
- проверки контрольно-измерительного оборудования, используемого для контроля качества;
- контроля исполнения любых корректирующих мер, принимаемых по результатам испытаний в рамках контроля качества [1, 10, 13–16].

В настоящее время программа обеспечения качества эхографии постоянно обновляется и расширяется, происходит усложнение ее структуры совместно с развитием диагностики [7, 17–18].

Необходимые средства контроля качества разделяются на четыре основные группы:

- приборы для проверки электрофизических характеристик оборудования;
- приборы для контроля точности настроек устройств;
- интенсиметры для измерения мощности ультразвуковой волны;
- фантомы (тест-объекты) для измерения параметров качества изображений (например, пространственного разрешения) [8, 19–20].

Программа улучшения качества в учреждении должна включать мониторинг оценки точности интерпретации результатов исследования, а также целесообразность проведения диагностического исследования. Недочеты и ошибки должны быть проверены, проанализированы и представлены в отчетах запланированной формы [1, 4–5]. Периодичность проверок устанавливается в зависимости от характера работы в учреждении [10].

Особое внимание в системе гарантии качества эхографии обращается на непрерывность обучения врачей, в том числе и по узкой специализации, наличие сертификатов как по диагностической работе, так и в области программы обеспечения качества. Персонал должен иметь доступ к непрерывному профессиональному развитию для своевременного получения информации о новых методах и разработках, а также должен обновлять и расширять свои навыки. Это необходимо учитывать при планировании работы отделения [1, 10, 21–23].

Вопросы контроля качества становятся все более актуальными в службе лучевой диагностики Республики Беларусь [24–26]. На основании имеющихся немногочисленных публикаций следует, что в нашей стране гарантия качества эхографии в настоящее время существует фрагментарно, в минимальных объемах и только в единичных учреждениях, что требует, на наш взгляд, в том числе и расширения информированности о системе контроля качества заинтересованного круга специалистов.

В 2011 г. лечебно-контрольный совет г. Минска при рассмотрении вопроса «О работе службы ультразвуковой диагностики» констатировал, что наряду с достижениями сонографии имеются и определенные недостатки. Было указано, что для улучшения результатов необходимы разработка и внедрение системы контроля качества ультразвуковой диагностики, совершенствование протоколов выполнения диагностических исследований и лечебных вмешательств под ультразвуковым контролем. Также с целью повышения качества медицинской помощи, оптимального использования ультразвукового диагностического оборудования лечебно-контрольный совет принял ряд решений по конкретным мерам улучшения постдипломного образования специалистов в области сонографии.

Таким образом, система гарантии качества проводимых исследований в стране нуждается в дальнейшем развитии и совершенствовании с учетом прогрессивных международных тенденций. Создание эффективной системы контроля качества проводимых исследований является одной из задач здравоохранения. При этом существует много подходов к ее решению.

При организации в учреждении системы контроля качества должны быть учтены рекомендации международной организации по стандартизации, согласно которым гарантия качества эхографии определяется следующими основными направлениями: квалификацией врача, удовлетворенностью пациента от взаимодействия с медперсоналом, безопасностью для пациента, оптимальным использованием ресурсов [1, 8, 10, 12, 21–24].

В настоящее время имеются значительные резервы повышения качества ультразвуковых исследований в медицинских учреждениях любого уровня, заключающиеся в применении системы гарантии качества. При использовании в той или иной степени методик контроля качества уровень диагностики в отделении значительно повышается, что в свою очередь позволяет поднять и возможности эхографии на новый современный уровень. Контролирование наиболее важных параметров оборудования и этапов работы обеспечит диагностическое исследование гарантировано высокого качества, а также максимальную безопас-

ность персонала и пациентов. Следует надеяться, что со временем будут внедрены международные стандарты по обеспечению качества эхографии в необходимом объеме, что будет способствовать максимальным возможностям высокоинформативного метода ультразвуковой диагностики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Standards for ultrasound equipment / Royal College of Radiologists. Board of the faculty of clinical radiology. — London, 2005. — 20 p.
- Управление качеством и обеспечение качества: словарь / Международная организация по стандартизации. — Женева, 1994.
- Multilingual glossary of terms relating to quality assurance and radiation protection in diagnostic radiology / C. Maccia [et al.]. — European Commission Luxembourg. Objective measurements of image quality / Office for Official Publications of the European Communities. — 2000. — 332 p.
- Performance monitoring of real time B-mode ultrasound equipment: standard for diagnostic medical physics / ACR. — 1999. — 18 p.
- Radiation Protection 118 Referral guidelines for imaging. Adapted by experts representing European radiology and nuclear medicine // Royal College of Radiologists European Commission; Directorate-General for the Environment. — 2000. — 125 p.
- Тарутин, И. Г. Гарантия качества медицинского облучения. Лекция № 2 / И. Г. Тарутин / Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова МЗ РБ. — 2005. — 12 с.
- Four-year experience with a clinical ultrasound quality control program / N. J. Hangiandreou [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* — 2011. — Aug 37(8). — P. 1350–1357.
- Kofler, J. M. Quality Assurance of Ultrasound Imagers: Procedures, Expectations, and Philosophies / J. M. Kofler. — 43rd Annual Meeting. — 2001. — 37 p.
- Real-time B-mode ultrasound quality control test procedures: Report of AAPM Ultrasound Task Group No.1 / M. M. Goodsitt [et al.] // *Med. Phys.* — № 25(8) — 1998. — P.1385–1406.
- Ultrasound Accreditation Program Requirements // American College of Radiology. — 2011. — 11 p.
- Recommendations for Routine Testing and Quality Control for Diagnostic Imaging Equipment // CCM. — 2004. — 22 p.
- Diagnostic Imaging: Standards and Guidelines CPS // College of Physicians & Surgeons of Alberta. — 2012. — 66 p.
- Zheng, F. Lu. Quality Assurance of Ultrasound Imagers in Diagnostics Radiology Department Columbia University Pittsburgh / F. Lu. Zheng // AAPM. — 2004. — 11 p.
- US quality control in Italy: present and future / S. Baldi [et al.] // *Journal of Physics: Conference Series* 279. — 2011. — 6 p.
- Kollmann, C. Technical Quality Evaluation of diagnostic ultrasound systems — a comprehensive overview of regulations and developments / C. Kollmann, L. Dolezal // *European Course Book*. — Vienna, Austria. — 2011. — 23 p.
- Walker, A. Performance testing of ultrasound Doppler equipment / A. Walker. — Printed by Unistryck, Linkopings universitet. — Sweden. — 2003. — 38 p.
- Criteria and scheduling of quality control of b-mode and doppler ultrasonography equipment / S. Baldi [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. — 2012. — Mar, 40(3). — P. 167–173.
- Can a teaching intervention reduce interobserver variability in LVEF assessment: a quality controlexercise in the echocardiography lab. / A. M. Johri [et al.] // *Cardiovasc. Imaging*. — 2011. — Aug, 4(8). — P. 821–829.
- J. Browne [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — Vol. 30 (2). — 2004. — P. 229–237
- Hedrick, W. R. Quality Control for Real-Time Ultrasound Equipment / W. R. Hedrick, D. L. Hykes // *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. — 1997. — Vol. 13, № 2. — P. 68–75.
- Consensus Guidelines and Quality Assurance Programme on the Use of Ultrasound in Patient Care // College of Radiology Academy of Medicine of Malaysia. — 2008. — 49 p.
- Accreditation of diagnostic imaging services in developing countries / P. Jimenez [et al.] // *Rev Panam Salud Publica*. — 2006. — Vol. 20 (2/3). — P. 104–112.
- News Wave Sonography Quality Standards for the Profession: Certification and Accreditation / SDMS. — 2008. — P. 19.
- Критерии качества в лучевой диагностике: материалы учебного семинара / под ред. акад. НАН Беларуси А. Н. Михайлова. — Минск: БелМАПО. — 2010. — 166 с.
- Контроль качества в службе лучевой диагностики РБ [Электронный ресурс]. — 2005. — Режим доступа: www.nld.by/news/n05/news48.htm — Дата доступа: 27.04.2012.
- Пилант, А. П. Организация контроля качества исследований в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики / А. П. Пилант // Современные подходы и внедрение новых методик в диагностике: материалы конф. к 10-летию юбилею Витебского диагност. центра, Витебск, 2005 г. — Витебск, 2005. — С. 176–178.

Поступила 02.05.2012

УДК 616.71-018.46-006.446.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (обзор литературы)

М. Ю. Жандаров

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: оценка возможности гистологической диагностики материала костного мозга при миелодиспластических синдромах.

Материал исследования: аналитический обзор публикаций.

Результаты: определены возможности метода.

Заключение. Морфологические изменения в костном мозге при миелодиспластическом синдроме не являются строго специфичными и должны оцениваться в совокупности с клиническими и другими лабораторными методами.

Ключевые слова: красный костный мозг, миелодиспластический синдром, гистологическое исследование.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF BONE MARROW IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME (literature review)

M. U. Zhandarov

Gomel State Medical University

The aim of research: to assess the possibility of histological diagnosis of bone marrow sample in myelodysplastic syndrome.

Materials: analytical review of publications.

Results: the possibilities of the method application were determined.

Conclusion. Morphological changes in bone marrow in myelodysplastic syndromes are not strictly specific and should be evaluated taking into consideration other clinical and laboratory methods.

Key words: red bone marrow, myelodysplastic syndrome, histologic research.

Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) является гетерогенной группой клональных (опухолевых) заболеваний костного мозга, характеризующихся диспластическими изменениями одной или нескольких клеточных линий (эритроидной, миелоидной, мегакариоцитарной), с нормо- или гиперклеточным костным мозгом и периферической одно-, двух- или трехростковой цитопенией [1, 2]. Риск трансформации в острый миелобластный лейкоз, по данным различных авторов, достигает 30 %, пятилетняя выживаемость при МДС не превышает 60 % [3, 4, 5, 6]. Интенсивный показатель заболеваемости МДС составляет 4,9 на 10 тыс. человек в год. Статистические данные свидетельствуют об отсутствии тенденции к увеличению заболеваемости МДС за последние 25 лет. Чаше миелодиспластический синдром возникает у пациентов старше 50 лет, однако может встречаться и в других возрастных группах [2, 7].

Цель исследования

Систематизация и анализ научных публикаций на тему морфологических изменений в костном мозге у пациентов с миелодиспластическим синдромом, а также изучение взаимосвязи морфологических изменений с характером течения заболевания.

Материалы исследования

Научные публикации, содержащие актуальную информацию о морфологических изменениях костного мозга у пациентов с МДС.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиопатогенез. Достоверных данных о наличии каких-либо факторов, вызывающих миелодиспластический синдром, нет, однако имеются указания на связь развития заболевания с возрастными изменениями, химическими канцерогенами (особенно, бензолом), цитотоксической химиотерапией (алкилирующие лекарственные препараты), ионизирующим излучением, а также наследственностью [8, 9]. В основе патогенеза МДС лежит воздействие повреждающих факторов на плюрипотентную стволовую клетку, приводящее к появлению в ней генетических изменений. Указанные нарушения приводят к нарушению продукции клеток миелоидного ростка и появлению миелобластов в костном мозге и периферической крови, вследствие чего появляются диспластические изменения в зрелых клетках и их функциональная недостаточность [10]. Феномен гиперклеточности костного мозга на фоне периферической цитопении объясняется ускоренным апоптозом аномально пролиферирующих клеток костного мозга. Немаловажную роль в развитии патологического клона гемопоэтических клеток играет стромальное микроокружение, однако конкретные механизмы вовлечения

стромальной ткани в патологический процесс при МДС изучены еще недостаточно.

Клинические особенности. Миелодиспластический синдром отличает отсутствие типичной клинической картины. Развитие клинических проявлений является следствием панцитопении и включает признаки анемии, кровоточивости из-за тромбоцитопении и инфекции вследствие нейтропении. Даже если уровень нейтрофилов в крови не очень низкий, возникновение инфекции — частая проблема, так как нейтрофилы этих пациентов, как правило, функционально неполноценны. Спленомегалия отмечается редко [11].

В этой связи диагностика МДС базируется исключительно на лабораторно-инструментальных методах, из которых ключевыми являются полный клинический анализ периферической крови, некоторые биохимические исследования и морфологический анализ аспиратов и биоптатов костного мозга. Дифференциальная диагностика МДС также затруднена в силу множества состояний, имеющих общие с МДС клиничко-лабораторные проявления.

Цитологические и гистологические признаки дисплазии кроветворения. Неэффективный характер гемопоэза (дисплазия кроветворения) имеет хорошо выраженный морфологический эквивалент: изменение как морфологических признаков гемопоэтических клеток, так и их расположения внутри костномозговой полости (изменение архитектоники). Определенную роль также играют изменения стромального микроокружения [12–15].

Цитологические признаки дисплазии кроветворения включают следующие изменения:

1. Эритроидная линия: эритроидная гиперплазия, мегалобластоидность, многоядерность, фрагментация ядер, межъядерные мостики, вакуолизация цитоплазмы, PAS-позитивные нормобласты, кольцевые сидеробласты.

2. Мегакариоцитарная линия: микромегакариоциты, большие мегакариоциты с одним или несколькими мелкими круглыми ядрами, митотические фигуры, пикноз ядер, гигантские тромбоциты со скудным грануломером.

3. Гранулоцитарная линия: гранулоцитарная гиперплазия, увеличение количества бластных клеток, парамиелоидные клетки, палочки Ауэра, гипо- и гипергранулярность, Пельгерова аномалия, базофилия цитоплазмы зрелых клеток, эозинофилы с кольцевидными ядрами.

4. Моноцитарная линия: увеличение моноцитов с множеством долей («гиперсегментация»), наличие азурофильной зернистости в цитоплазме, гемофагоцитоз, макрофаги с гранулами железа [12, 15].

Характерные диспластические изменения обнаруживают и в гистологических препара-

тах костного мозга. Выявляют нарушение костномозговой топографии всех ростков гемопоэза. Наиболее отчетливо оно выражено в мегакариоцитарном ростке в виде скопления микромегакариоцитов, нарушения синусоидальной ориентации и паратрабекулярной локализации диспластических и пикнотичных мегакариоцитов. Для миелоидного ростка характерным признаком является патологическая локализация незрелых клеток — ALIP (abnormal localization of immature myeloid precursors), впервые описанная G. Tricot с соавторами в 1984 г. Этот феномен представляет скопление миелобластов и промиелоцитов в центральной части костномозговых лакун, в то время как обычно они локализуются вдоль эндостальной мембраны. Скопление 5 или более клеток описывается как «агрегат», а 3–5 клеток — как «кластер». О патологической локализации клеток можно судить только в том случае, если по крайней мере три агрегата или кластера присутствуют в каждой секции препарата. Со стороны эритропоэза выявляются участки с блоком созревания, располагающиеся как в интра-, так и в паратрабекулярных областях. Картина повреждения микроокружения складывается из участков отека и экстравазации эритроцитов в результате повреждения синусоидов, васкулитов, фиброза, увеличения плазматических клеток, тучных клеток, лимфоцитов, макрофагов и нередко — гемофагоцитоза. В некоторых случаях отмечают превалирование воспалительных изменений с содержанием высокого процента плазматических и тучных клеток, лимфоцитов, которое коррелирует с результатами изучения костномозговых аспиратов.

Морфологические признаки дисплазии ростков кроветворения являются определяющим фактором в совокупности признаков МДС. Однако само по себе выявление дисплазии того или иного ростка гемопоэза еще не является основанием для диагностики МДС, так как встречается и при других патологических состояниях. Так, различной степени проявления дизэритропоэза обнаруживаются в регенерирующем костном мозге, в том числе и после проведения цитостатической терапии, при недостаточности питания, миелопролиферативных заболеваниях и врожденной дизэритропоэтической анемии. Гипогранулярные нейтрофилы и клетки с пельгеровской аномалией встречаются при M1, M2 и M4 вариантах острого миелобластного лейкоза, нередко после цитостатической терапии. Дисплазия мегакариоцитов выявляется в ряде случаев хронического миелолейкоза. Миелодисплазия, как морфологическая находка, еще не является синонимом МДС, а обнаружение однострочковой дисплазии еще не служит критерием диаг-

ности первичного МДС. В типичных случаях после исключения состояний, сопровождающихся диспластическими изменениями: дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, хронический алкоголизм, заболевания печени и почек, гиперспленизм, аутоиммунные заболевания, терапия цитостатическими препаратами, ВИЧ-инфекция на стадии СПИД, неопластические процессы — диагностика первичного МДС у больных с панцитопенией, которая ассоциирована с гипер- или нормоклеточным КМ с характерными диспластическими изменениями в клетках всех ростков кроветворения, чаще всего не вызывает затруднений. При отсутствии явных признаков, то есть при сниженной клеточности КМ, разрастании фиброзной ткани, минимальных морфологических признаках дисплазии, обнаруживаемых в одном или двух ростках кроветворения, однострочковой цитопении, макроцитозе без анемии, нормальном кариотипе клеток КМ диагностика МДС может быть затруднена. В таких случаях рекомендовано использовать термин «Not quite MDS» или «Not yet MDS», то есть «не вполне МДС» или «еще не МДС» и проводить динамическое наблюдение до окончательного формирования явного диагноза [4, 6, 14, 15].

Классификация. Первоначально миелодиспластический синдром был известен как псевдоапластическая анемия из-за сочетания периферической цитопении с гиперклеточным костным мозгом. В 1941 г. псевдоапластическая анемия была сгруппирована с другими формами анемии, которые были рефрактерны к стандартной терапии. В 1982 г. Франко-Американо-Британская (ФАБ) Группа гематологов опубликовала классификацию, которая включала пять групп МДС: 1 — рефрактерная анемия; 2 — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; 3 — рефрактерная анемия с избытком бластов; 4 — рефрактерная анемия с избытком бластов и трансформацией в острый лейкоз; 5 — хронический миеломоноцитарный лейкоз [6, 16, 17, 18].

В 2001 г. ВОЗ модифицировала ФАБ-классификацию, отнеся категорию «рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации» в категорию острого миелобластного лейкоза, а категорию «хронический миеломоноцитарный лейкоз» — в новую категорию миелодиспластических-миелолиферативных заболеваний (MDS-MPN) и введя неклассифицируемый МДС, а также МДС с изолированной делецией пятой хромосомы (isolated del(5q)) [18, 19].

Классификация ВОЗ 2008 г. документирует эти изменения и делит миелодиспластические синдромы на шесть подкатегорий [20, 21]:

1. Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией:

1.1. Рефрактерная анемия (количество кольцевых сидеробластов менее 15 % от эритроидных предшественников).

1.2. Рефрактерная нейтропения.

1.3. Рефрактерная тромбоцитопения.

2. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (дисплазия костного мозга ограничена эритроидным ростком, количество кольцевых сидеробластов более 15 %).

3. Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (независимо от количества сидеробластов в костном мозге).

4. Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ):

4.1. РАИБ-1 (2–4 % бластов в периферической крови или 5–9 % — в костном мозге).

4.2. РАИБ-2 (5–19 % бластов в периферической крови, или 10–19 % — в костном мозге, или наличие палочек Ауэра).

5. Миелодиспластический синдром с изолированной делецией пятой хромосомы (isolated del(5q) MDS).

6. Неклассифицируемый миелодиспластический синдром.

Морфологические изменения различных вариантов МДС.

Рефрактерная анемия (РА). Ведущим признаком является разной степени выраженности анемия с ретикулоцитопенией. Гранулоцитопения и (или) тромбоцитопения или не выявляются, или незначительны. В КМ выявляют гиперплазию эритроидного ростка и эритробласты с признаками мегалобластоидного кроветворения. Количество миелобластов — менее 5 %; кольцевые сидеробласты обнаруживаются редко, их количество составляет менее 15 % от всех клеток эритроидного ряда. Морфологических признаков дисмегакариоцитопоза может не быть или выявляется повышенное содержание мегакариоцитов с признаками дисплазии. Признаки дисгранулоцитопоза могут или обнаруживаться, или полностью отсутствовать. PAS-реакция в эритроблестах в большинстве случаев варьирует от слабо выраженной до полного отсутствия, однако может быть и гранулярного характера.

Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС). Практически те же самые признаки, что и при РА, но в костномозговом пунктате содержание кольцевых сидеробластов составляет более 15 %, миелобластов — менее 5 %. Трансформация РАКС в острый лейкоз ввиду стабильности патологического клона наблюдается крайне редко.

Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией. При этом варианте миелодиспластического синдрома отмечается двух- или трехростковая дисплазия кроветворения. Количество бластных элементов в костном мозге, как

правило, менее 5 %, в периферической крови — менее 1 %. Если затронут эритроидный росток, то возможно наличие кольцевых сидеробластов.

Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ). В периферической крови иногда выявляются бласты, но обычно их количество составляет менее 5 %, нередко — гипо- или агрануляция гранулоцитов, иногда с измененным хроматином или сегментацией ядра. Тромбоцитопения умеренная. Обнаруживается дисплазия двух или более клеточных линий в КМ. Сидеробласты встречаются редко, и количество их варьирует от случая к случаю.

Миелодиспластический синдром с изолированной делецией пятой хромосомы (isolated del(5q) MDS). Основным проявлением является выраженная рефрактерная анемия. Количество бластных элементов в костном мозге менее 5 %.

Неклассифицируемый миелодиспластический синдром. Характерно наличие одно- или мультиростковой цитопении. Количество бластных клеток в пределах нормы.

Цитогенетические изменения. Изменения кариотипа обнаруживаются у 20–70 % пациентов с различными вариантами миелодиспластического синдрома.

Наиболее часто встречается изолированная делеция 5-й хромосомы, также встречается моносомия или делеция 7-й хромосомы, трисомия 8-й пары хромосом и делеция 20-й хромосомы. Потеря Y-хромосомы также обнаруживается у пациентов с МДС, однако это изменение считается более возрастным изменением, чем показателем опухолевого процесса [20–23].

Прогноз. Для определения прогноза выживаемости при МДС в настоящее время используется международная прогностическая балльная система (IPSS — International Prognostic Scoring System), деление на категории риска в которой основано на количестве бластных клеток в костном мозге, характере цитогенетических изменений и уровне цитопении (дефиците одного или нескольких различных ростков крови) [24, 25]. Согласно шкале выделяют четыре категории риска [26–29]:

1. Низкий риск (медиана выживаемости составляет 97 месяцев).

2. Промежуточный риск — 1 (медиана выживаемости — 63 месяца).

3. Промежуточный риск — 2 (медиана выживаемости — 26 месяцев).

4. Высокий риск (медиана выживаемости — 11 месяцев).

Заключение

Морфологические изменения в костном мозге при миелодиспластическом синдроме не являются строго специфичными и должны оцениваться в совокупности с клиническими и другими лабораторными методами. В литера-

турных источниках недостаточно сведений о характере изменения клеточного микроокружения в костном мозге при различных вариантах МДС, что определяет актуальность дальнейшего изучения этого вопроса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ayalew Tefferi, M. D. Myelodysplastic Syndromes / M. D. Ayalew Tefferi, W. James, M. D. Vardiman // *The New England Journal of Medicine* — 2009. — № 361. — P. 1872–1885.
2. Rollison, D. E. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States / D. E. Rollison, N. Howlader, M. T. Smith // *Blood* — 2008. — № 112. — P. 45–52.
3. Абдулкадыров, К. М. Гематология: Новейший справочник / К. М. Абдулкадыров. — М.: Эксмо, 2004. — 927 с.
4. Myelodysplastic syndromes / W. K. Hofmann [et al.] // *Hematology* — 2004. — № 5. — P. 1–8.
5. Myelodysplastic syndrome / G. Mufti [et al.] // *Hematology*. — 2003. — № 3. — P. 176–199.
6. Nimer, S. D. Myelodysplastic syndromes / S. D. Nimer // *Blood*. — 2008. — № 111. — P. 4841–4851.
7. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes / U. Germing [et al.] // *Ann Hematol.* — 2008. — № 87. — P. 691–699.
8. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman, J. Thiele, D. A. Arber // *Blood*. — 2009. — № 114. — P. 937–951.
9. Alter, B. P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes / B. P. Alter // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. — 2007. — P. 29–39.
10. Шиффман, Ф. Дж. Патогизиология крови / Ф. Дж. Шиффман. — М.: БИНОМ, 2000. — С. 347–349.
11. Possible association between reactive oxygen metabolites and karyotypic abnormalities in myelodysplastic syndromes / N. S. Fracchiolla [et al.] // *Haematologica*. — 2003. — № 88. — P. 594–597.
12. Mufti, G. J. Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome / G. J. Mufti // *Best Pract Res Clin Haematol.* — 2004. — № 17. — С. 543–557.
13. Valent, P. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions / P. Valent, H. P. Horny // *Eur J Clin Invest.* — 2009. — № 39. — P. 548–553.
14. Lopez-Villar, O. Both expanded and uncultured mesenchymal stem cells from MDS patients are genomically abnormal, showing a specific genetic profile for the 5q-syndrome / O. Lopez-Villar, J. L. Garcia, F. M. Sanchez-Guijo // *Leukemia* — 2009. — № 23. — P. 664–672.
15. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization / E. Flores-Figueroa [et al.] // *Leuk Res.* — 2005. — № 29. — P. 215–224.
16. Horny, H. P. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes / H. P. Horny, K. Soltar, P. Valent // *Leuk Res.* — 2007. — № 31. — P. 1609–1616.
17. Della Porta, M. G. Immunophenotypic, cytogenetic and functional characterization of circulating endothelial cells in myelodysplastic syndromes / M. G. Della Porta, L. Malcovati, G. M. Rigolin // *Leukemia*. — 2008. — № 22. — P. 530–537.
18. Mohamedali, A. Van-den Berghe's 5q-syndrome / A. Mohamedali, G. J. Mufti // *Br J Haematol.* — 2009. — № 144. — P. 157–168.
19. Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome / A. K. Wong [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* — 2008. — № 132. — P. 1329–1332.
20. Pozdnyakova, O. Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities / O. Pozdnyakova, P. M. Miron, G. Tang // *Cancer*. — 2008. — № 113. — P. 3331–3340.
21. Komrokji, R. S. Evolving classifications of the myelodysplastic syndromes / R. S. Komrokji, J. M. Bennett // *Curr Opin Hematol.* — 2007. — № 14. — P. 98–105.
22. Greenberg, P. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes / P. Greenberg, C. Cox, M. M. LeBeau // *Blood*. — 1997. — № 89. — P. 2079–2088.
23. Mills, K. I. Microarray-based classifiers and prognosis models identify subgroups with distinct clinical outcomes and high risk of AML transformation of myelodysplastic syndrome / K. I. Mills, A. Kohlmann, P. M. Williams // *Blood*. — 2009. — № 114. — P. 1063–1072.
24. Garcia-Manero, G. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome / G. Garcia-Manero, J. Shan, S. Faderl // *Leukemia*. — 2008. — № 22. — P. 538–543.
25. Verburgh, E. A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification / E. Verburgh, R. Achten, V. J. Louw // *Leukemia*. — 2007. — № 21. — P. 668–677.
26. Germing, U. Refinement of the International Prognostic Scoring System (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes / U. Germing, B. Hildebrandt, M. Pfeilstöcker // *Leukemia*. — 2005. — № 19. — P. 2223–2231.
27. Time dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in the myelodysplastic syndromes / L. Malcovati [et al.] // *Clinical Oncology*. — 2007. — № 25. — P. 3503–3510.
28. Sanz, G. F. Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes / G. F. Sanz, M. A. Sanz, P. L. Greenberg // *Haematologica*. — 1998. — № 83. — P. 358–368.
29. Prognostic implication and characterization of the blast cell population in the myelodysplastic syndrome / J. E. Goasguen [et al.] // *Leuk Res* — 1991. — № 15. — P. 1159–1165.

Поступила 07.05.2012

УДК 611.797.12

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГРЕБЦОВ: КРИТЕРИИ ОТБОРА (обзор литературы)

В. Н. Жданович¹, Н. Э. Пикуза²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Мозырский государственный педагогический университет им. И.П. Шамякина

В обзоре проанализированы основные показатели, определяющие успешность выступления в гребле. Одно из основных мест занимают показатели телосложения, которые учитываются при спортивном отборе на различных этапах многолетней подготовки, выборе дистанции, комплектовании экипажей, наладке посадочного места и т. д.

Ключевые слова: тотальные размеры тела, морфофункциональные характеристики, гребцы.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF ROWERS: SELECTION CRITERIA (literature review)

V. N. Zhdanovich¹, N. E. Pikuza²

¹Gomel State Medical University

²Mozyr State Pedagogical University named after I. P. Shamyakin

The review covers basic indicators which determine a successful performance in rowing competitions. Among them, the most important are the indicators of constitution which are taken into account during the sports selection at different levels of long-term preparation, choosing the distance, forming teams, adjusting of a rower's seat.

Key words: total body sizes, morphofunctional characteristics, rowers.

В настоящее время тренеры при отборе перспективных гребцов в основном опираются на педагогические критерии, ориентируются на быстроту овладения техникой гребли, учитывают интенсивность прогрессирования спортивных результатов и уровни формирования специфических физических способностей [1, 2]. По данным В. Ю. Давыдова [3], такие качества, характеристики и способности имеют временный характер и не могут существенно влиять на перспективность гребцов в дальнейшей их спортивной деятельности.

По мнению специалистов [4], на начальном этапе спортивного отбора в первую очередь нужно ориентироваться на стабильные (малоизменяемые в ходе развития и в меньшей степени зависящие от тренировочных воздействий) признаки. В большей мере этим требованиям отвечают морфологические характеристики. С измерения тотальных размеров тела в сочетании с визуальной оценкой внешнего вида юного гребца необходимо начинать оценку его перспективности в специфической двигательной деятельности.

В современных условиях спорта высших достижений особую значимость приобретает выявление наиболее одаренных, перспективных спортсменов, так как рекордные показатели достигаются спортсменами, обладающими наиболее оптимальными показателями, характерными для данного вида спорта. С одной стороны, спортсмены, отличающиеся своими морфологическими, функциональными, психологическими особенностями, по-разному адаптируются к различным условиям деятельности, с другой стороны, целенаправленная деятельность оказывает влияние на отбор наиболее одаренных спортсменов и на формирование у них специфического морфофункционального статуса [5].

Среди показателей, определяющих успешность выступления спортсменов в циклических водных видах спорта, одно из основных мест занимают показатели телосложения, которые учитываются при спортивном отборе на различных этапах многолетней подготовки, комплектовании экипажей, наладке посадочного места (в гребле) и т. д.

Телосложение — это один из наиболее важных факторов, в значительной мере определяющий успех в гребном спорте [2]. Несоответствие показателей морфологического развития должным характеристикам вынуждает спортсменов этот недостаток компенсировать форсированием работы других систем организма. В условиях соревновательной деятельности, когда организм спортсмена находится в состоянии предельного напряжения всех функциональных систем, такая компенсация вызывает дополнительную трату энергии, что, в свою очередь, приводит к снижению его резервных возможностей.

Чем в большей мере индивид соответствует спортивной модели деятельности и чем ниже у него уровень развития факторов, лимитирующих возможность достижения высоких результатов в гребле, тем выше надежность биологической системы и продолжительнее период высокого спортивного долголетия [6].

По мнению В. Б. Иссурина [7], влияние показателей телосложения на технику гребли у юных спортсменов значительно сильнее выражено, чем у взрослых. Это связано с менее совершенной техникой и большей зависимостью юных спортсменов от показателей телосложения, от уровня акселерации.

Такие показатели, как тотальные размеры тела, пропорции, соматотип существенно влияют на физическую работоспособность, спортивную деятельность, выбор спортивной специализации и имеют высокую наследственную обусловленность и наряду с психологическими, физиологическими, биохимическими факторами дают возможность определить перспективность спортсменов.

Как показывают исследования, показатели телосложения спортсменов оказывают существенное влияние на формирование индивидуального стиля гребли [8], на совершенствование техники гребли [9], физическую работоспособность спортсменов и их спортивные достижения.

Большая масса тела дает возможность развивать большие усилия на лопасть весла, большая длина тела — выполнять движения с большей амплитудой, большее соотношение длины туловища и конечностей — наиболее эффективно передавать усилия с весла на лодку [8]. У гребцов одного роста, но с разной длиной ноги техника гребли будет неодинакова, она зависит и от массы тела гребца [9]. Чем больше длина тела и рук, тем продолжительней и эффективней будет захват, чем длиннее нижние конечности, тем больше путь захвата, эффективнее техника гребли.

В связи с проблемой спортивной ориентации и отбора показатели телосложения привлекают все большее к себе внимание специалистов. Эти показатели спортсменов изучаются специалистами, как в нашей стране, так и за рубежом, где по особенностям телосложения стараются более надежно оценить перспективность спортсменов разного возраста, пола, квалификации, специализации и амплуа.

Необходимость спортивного отбора определяется, как считает Э. Г. Мартиросов [10], рядом объективных причин:

— ограниченность периода высоких спортивных достижений (5–7 лет), хотя активная спортивная деятельность может продолжаться 15–20 лет;

— неотъемлемым признаком спортивной деятельности, в отличие от обычной деятельности, где правилом является оптимальное на-

пряжение сил, является требование максимального напряжения физических и духовных сил спортсмена, более строгая фиксированность требований, обеспечивающих спортивный успех;

— отсутствие возможности адаптировать содержание спортивной деятельности к спортсмену, так как она, в основном, не меняется. В связи с последним возможен лишь один путь — адаптировать человека к деятельности. А этот процесс будет эффективным для тех индивидов, кто более соответствует по своим генетически детерминированным показателям спортивной специализации.

Антропометрические исследования спортсменов, как правило, не носят системного характера. Литературные данные часто противоречат друг другу. Многие работы исследователей как в нашей стране, так и за рубежом носят частный характер. Причинами этого являются различные методики исследований, методология, разное содержание исследовательских программ. Авторы часто объединяют спортсменов различной квалификации в единую выборку.

Наименее изучены в спортивной антропологии показатели телосложения спортсменов. В настоящее время как в нашей стране, так и за рубежом практически нет работ по телосложению квалифицированных спортсменов различных специализаций, квалификации и амплуа. Как отмечает Э. Г. Мартиросов [10], не известно, каким требованиям должны отвечать сильнейшие спортсменки различных специализаций; существуют ли различия в критериях отбора и факторах, оказывающих влияние на достижения у мужчин и женщин одних и тех же специализаций.

Теоретически также не известно, существуют ли какие-нибудь специфические особенности системной организации показателей телосложения у спортсменов различных специализаций. Не изученным является и вопрос, в чем их отличие от не занимающихся спортом, какова роль целенаправленной спортивной деятельности в процессе отбора и формирования морфофункционального статуса спортсменов.

Нерешенность актуальных проблем спортивной антропологии показала, что до настоящего времени вопрос отбора в спорте, в том числе по показателям телосложения остается открытым.

Известно, что морфофункциональные показатели оказывают существенное влияние на технику гребли (Шведов, 1980; Жмарев, 1981; Иссурин, 1986; Булгакова, 1986; и др.) и могут быть использованы в качестве критериев для спортивного отбора и управления тренировочным процессом. В этой связи мы предполагаем, что эффективность подготовки юных и взрослых спортсменов, специализирующихся в академической гребле, гребле на байдарках и каноэ, к профессиональной деятельности мо-

жет быть существенно повышена за счет изучения квалификационно-возрастных закономерностей формирования морфофункциональных показателей телосложения. Предполагается, что разработка и внедрение соответствующих элементов существенно повысят надежность спортивного отбора и управления учебно-тренировочным процессом на различных этапах многолетнего совершенствования.

Морфофункциональные предпосылки силовых способностей определяют индивидуальное своеобразие специальной силовой подготовленности, относительно большую predisposedness к скоростно-силовой или более длительной работе. Такими основными предпосылками являются:

- состав мышц;
- тотальные размеры и состав тела;
- энергетические возможности;
- топография мышечного развития,

Состав мышц — соотношение быстрых и медленных мышечных волокон (БМВ и ММВ). Как известно, БМВ характеризуются большими размерами, высокой активностью ферментов гликолиза, большей сократительной способностью, слабой окислительной способностью из-за малого числа митохондрий и быстрой утомляемостью, ММВ, напротив, имеют много митохондрий и высокую окислительную способность, меньшие размеры и сократительные способности и меньшую утомляемость. Очевидно, что спортсмен с высоким содержанием БМВ предрасположен к скоростно-силовой работе и менее склонен к проявлению высокой силовой выносливости. Высокое содержание ММВ создает предпосылки более эффективной работы на силовую выносливость. В практике подготовки гребцов это различие спортсменов удастся проследить по соотношению величин предельной мощности, зафиксированной при кратковременной и длительной нагрузке на тренажере. У «скоростно-силовых» гребцов это соотношение — 1, 45 и более, у «стайеров» — 1, 25 и менее.

Абсолютная величина мышечной массы наиболее отчетливо определяет проявление мышечной силы, несколько меньше - скоростно-силовых способностей, еще меньше влияет на проявление силовой выносливости. Отрицательное влияние повышенного содержания жировой ткани более всего сказывается на проявлении силовой выносливости. Оптимальные показатели относительной мышечной массы у гребцов на байдарках и каноэ составляют 53–55 % у мужчин, 49,5–52 % — у женщин; относительное содержание жировой ткани — 6–7,5 % и 8–12 % соответственно.

Энергетические возможности спортсменов существенно обуславливают проявление раз-

личных силовых способностей. Кратковременные скоростно-силовые нагрузки требуют высокой мобилизации анаэробной алактатной энергопродукции. Предельные нагрузки на силовую выносливость продолжительностью 2 и 4 мин сопровождаются накоплением лактата в крови до 18–20 мМ/л. По-видимому, работа на силовую выносливость сопровождается несколько большей активацией гликолиза, чем обычная гребля аналогичной интенсивности (возможно, это связано с резким увеличением статических компонентов нагрузки и локальной ишемией мышц, усиливающей продукцию лактата).

Топография мышечного развития — преимущественное развитие отдельных мышечных групп (повышение силы, локальной мышечной выносливости, гипертрофия), обусловленное врожденной предрасположенностью и тренировкой. Этот фактор существенно определяет индивидуальные различия и ограничения в проявлении силовых способностей. Например, недостаточная локальная мышечная выносливость мышц поясницы будет лимитировать проявление силовой выносливости в специфической работе каноиста. Девушкам-байдарочницам при относительно сильной мускулатуре туловища свойственно, зачастую, недостаточное силовое развитие мышц плечевого пояса.

В основе широкого морфологического обследования спортсменов преимущественно лежат 2 метода: антропометрический и рентгенографический.

В настоящее время программа исследования спортсменов расширена и носит более функциональный характер. В нее кроме тотальных и парциальных размеров тела, особенно важных при индивидуализации спортивной тренировки и при отборе спортсменов, включены и другие показатели: поверхность тела, характеризующая энергетические процессы в организме, мышечные параметры, свидетельствующие о степени развития мускулатуры и ее локализации, компоненты веса тела; показатели таких физических качеств, как гибкость и сила; показатели, характеризующие состояние позвоночного столба, грудной клетки и т. п.

Изучение специфических особенностей состава тела спортсменов, его основных компонентов: костной, жировой и мышечной массы — приобретает большое значение для динамических наблюдений в тех видах спорта, где принято разделение спортсменов на весовые категории.

Исследуемые показатели физических свойств спортсмена: силы и гибкости — позволяют установить не только специфическую карту развития этих качеств, но и показать, какие компоненты, соответствующие спортивной специализации, в большей или меньшей мере их определяют.

Рентгенологические исследования опорно-двигательного аппарата охватывают основные его звенья и проводятся как методом поперечных исследований, так и в динамике, что особенно важно. Эти исследования позволяют установить не только адаптационные изменения опорно-двигательного аппарата, характеризующие его надежность, но и диагностировать его предпатологические и патологические состояния.

Расширение программы исследования за счет включения в нее функциональных показателей отдельных систем, обеспечивающих двигательную деятельность спортсмена, позволяет с новых позиций подойти к оценке конституциональных особенностей человека, вложив в понятие конституции не только качественные, но и количественные признаки, связав тем самым морфологический субстрат с функциональными возможностями организма спортсмена.

В последнее время антропометрические исследования стали широко применяться для решения практически важных вопросов при обследовании физического развития спортсмена. Для тренеров и спортсменов антропометрические данные представляют значительный интерес, так как дают возможность постоянно следить за особенностями физического развития, рекомендовать начинающим спортсменам заниматься тем или иным видом спорта, а также индивидуально планировать нагрузку.

При проведении антропометрических исследований необходимо соблюдать определенные требования, которые обеспечивают не только точность результатов, но и возможность их сравнения:

1. Исследования должны проводиться в одно и то же время суток, желательно в первую половину дня (так как к концу дня продольные размеры тела могут уменьшаться). Особенно важно учитывать это правило при повторных исследованиях.

2. Участки тела, на которых проводятся измерения, должны быть полностью обнажены. Испытуемый стоит на жесткой ровной площадке босиком или в тонких носках (чулках). Поэтому температура в помещении, где проводятся исследования, должна быть не ниже 18–20 °С.

3. Необходимо обеспечить на весь период исследования (особенно продольных размеров) постоянство позы испытуемого: стоя, туловище выпрямлено, руки свободно опущены, колени выпрямлены, пятки сближены, носки слегка разведены в стороны, живот несколько подогран, голова в положении глазнично-ушной горизонтали (немецкая горизонталь), когда нижний край правой глазницы и козелковая точка уха находятся на одном уровне.

4. Исследование не должно быть длительным по времени.

5. Необходимо соблюдать точность измерений. Пределы допустимых различий для большинства размеров не должны превышать 2–3 мм при двукратных или трехкратных измерениях (для длины тела допускается различие между двумя измерениями в 4 мм). В протокол исследования заносится средняя величина из наиболее близких результатов измерения.

6. К началу проведения исследования должны быть разработаны программа измерений и форма протокольных записей, куда заносятся результаты обследования. Ведение протокола помощником, который быстро и грамотно заполняет его, ускоряет проведение массовых обследований.

7. Исследования необходимо проводить стандартным выверенным инструментарием.

Одним из методов оценки физического развития и телосложения является метод фотографирования спортсмена в положении стоя в разных проекциях на фоне специальной морфометрической сетки.

Используемые в спортивной антропометрии размеры тела можно разделить на продольные, поперечные (диаметры) и охватные. Для обеспечения точности их измерений используют так называемые антропометрические точки, которые должны быть строго локализованы. Для этой цели служат: костные выступы — отростки, бугры, мышелки, края сочленяющихся костей; складки кожи — ягодичная складка; специфические кожные образования — грудные соски, пупок и т. п. Местоположение той или иной антропометрической точки находят путем прощупывания и безболезненного надавливания с последующим обозначением ее дермографическим карандашом на период обследования.

Абсолютные цифровые величины веса тела, роста, окружности груди и т. п. хотя и характеризуют данного индивидуума, но недостаточно. Они позволяют сравнивать эти величины с такими же величинами, полученными у данного испытуемого в другое время. Таким образом, проводя регулярные антропометрические обследования, можно следить за динамикой изменений в строении тела испытуемого. В практике отбора для занятий спортом большое значение имеют относительные пока-

затели, называемые индексами. При расчете индексов берется процентное отношение одной величины к другой, что позволяет сравнить различные морфофункциональные показатели различных испытуемых.

Заключение

Проведенный анализ литературных данных о существующих оценках морфофункциональных показателей гребцов и их значений для высших спортивных достижений показал высокую степень важности антропометрических критериев. Вместе с тем обращает на себя внимание единичность публикаций по данной теме. Отсутствие системного, научно обоснованного подхода для отбора спортсменов определенных специализаций на основании квалификационно-возрастных закономерностей в развитии морфофункциональных показателей, на наш взгляд, не будет способствовать повышению спортивных достижений. Актуальным и необходимым шагом стала бы разработка специальных программ с использованием антропометрических параметров для оценки перспективности спортсменов разного возраста, пола, квалификации и специализации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новиков, М. А. Некоторые принципы комплектования экипажей в академической гребле / М. А. Новиков, Е. Б. Самсонов. — М.: Физкультура и спорт, 1970. — С. 21–28.
2. Оноприенко, Б. И. Влияние антропометрических данных на гидродинамику пловца / Б. И. Оноприенко // Теория и практика физической культуры. — 1967. — № 4. — С. 47–53.
3. Howald, H. Infrastructure and Biochemical Function of Skeletal Muscle in Twins / H. Howald // Ann. Hum. Biol. — 1976. — Vol. 3. — 245 p.
4. Ключникова, М. В. Типы соматической организации квалифицированных пловцов-мужчин в возрасте вступления в период пубертатного развития / М. В. Ключникова, Т. С. Тимкова // Всерос. научн. исслед. инст. физ. культуры и спорта 60 лет: сб. науч. трудов. — М., 1993. — С. 258–264.
5. Tutsch, C. Wirbelsaule und Hochleistungsturner bei Madchen / C. Tutsch, S. Ulrich // Sportarzt. — 1975. — Vol. 26, № 1. — P. 77–11.
6. Жирнов, А. В. Совершенствование техники гребли квалифицированных байдарочников на основе моделирования кинематической структуры движений: автореф. дис. ... канд. наук физ. восп. / А. В. Жирнов. — Киев: Науковий світ, 2008. — 20 с.
7. Зацюрский, В. М. Биомеханика двигательного аппарата человека / В. М. Зацюрский. — М.: Физкультура и спорт, 1981. — 143 с.
8. Иссури, В. Б. Наиболее существенные компоненты техники гребли на байдарках / В. Б. Иссури // Гребной спорт. — 1981. — С. 32–35.
9. Мищенко, В. С. Функциональная подготовленность, как интегральная характеристика предпосылок высокой работоспособности спортсменов / В. С. Мищенко, А. И. Павлик, В. Ф. Дяченко. — Киев: Науковий світ, 1999. — С. 12–69.
10. Мартиросов, Э. Г. Морфологические критерии отбора в академическую греблю юношей и девушек 13–18 лет // Гребной спорт: Ежегодник. — М.: Физкультура и спорт, 1985. — С. 43–48.

Поступила 21.02.2012

УДК 616.12-053.2(048.8)

КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

С. С. Ивкина, Т. Е. Бубневич, Ж. П. Кравчук, О. А. Румянцева

Гомельский государственный медицинский университет

Кардиомиопатии (КМП) — хронические, прогрессирующие заболевания сердечной мышцы (миокарда). Эти заболевания характеризуются разнообразием причин, симптомов и проявлений. Согласно Всемирной организации здравоохранения, выделяют 4 основных типа кардиомиопатий: дилатационная (ДКМП), гипер-

трофическая (ГКМП), рестриктивная (РКМП) и аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АПЖК). В основе каждой формы лежит поражение сердечной мышцы.

По литературным данным, прогноз кардиомиопатий у детей остается неблагоприятным и характеризуется высокой летальностью. В настоящее время полного излечения достичь невозможно, однако некоторыми симптомами и осложнениями можно управлять и контролировать с помощью консервативной и оперативной терапии.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатия, сердце, сердечная недостаточность, лечение.

CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN (literature review)

S. S. Ivkina, T. E. Bubnevich, Zh. P. Kravchuk, O. A. Rumyantseva

Gomel State Medical University

Cardiomyopathy is a chronic and progressive disease of the heart muscle (myocardium). These diseases have a variety of causes, symptoms, and manifestations. According to the World Health Organization, there are four main types of nonischemic cardiomyopathy: dilated (DCM), hypertrophic (HCM), restrictive (RCM) and arrhythmogenic right ventricular (ARVC). Each form is determined by the nature of muscle damage.

According to the current literature, the prognosis on pediatric cardiomyopathy remains unfavourable with very high mortality rates. Although, at present, there is no cure for cardiomyopathy, some symptoms and complications can be managed and controlled with medication and implantable devices.

Key words: children, cardiomyopathy, heart, heart insufficiency, treatment.

В последние годы отмечен рост частоты КМП как среди взрослых, так и среди детей и подростков, что связано не только с истинным ростом этой патологии, но и с широким внедрением высокоинформативных инструментальных методов исследования сердца, прежде всего, эхокардиографии, а также с упорядочением представлений о КМП как о нозологической единице. Высокая инвалидизация и смертность детей, страдающих КМП, отсутствие четких клинико-функциональных маркеров течения процесса, эффективных методов лечения определяют актуальность проблем: ранней диагностики КМП, выявления факторов риска развития сердечной декомпенсации и других жизнеугрожаемых состояний, выделения объективных клинико-функциональных критериев прогноза, разработки новых путей фармакотерапевтической коррекции [1].

Кардиомиопатии — это особая группа болезней сердца, в основе которых лежит первичное преимущественное поражение миокарда неизвестной или неясной этиологии, объединенных по определенным клинико-анатомическим признакам: наличию кардиомегалии, сердечной недостаточности, склонности к нарушениям ритма сердца, тромбоэмболическим осложнениям и частому фатальному исходу в виде внезапной сердечной смерти.

Первое упоминание о КМП — так называемых идиопатических заболеваниях миокарда относится к концу XIX века. Термин «кардиомиопатия» впервые применил W. Brigden (1957) для обозначения идиопатических заболеваний миокарда, характеризующихся КМП, сердечной недостаточностью, прогрессирующим течением и фатальным исходом [1].

Первую классификацию КМП предложил Goodwin J. в 1964 г., в основу которой был положен патофизиологический принцип. В 1982 г. классификация была утверждена комитетом экспертов ВОЗ.

Патофизиологическая классификация КМП:

1. Дилатационная (застойная) кардиомиопатия (ДКМП).
2. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП): с обструкцией и без нее.
3. Рестриктивная (облитерационная) кардиомиопатия (РКМП).

В 1996 г. ВОЗ предложила классификацию кардиомиопатий [2].

Классификация кардиомиопатий

I. *Кардиомиопатии идиопатические (неизвестного генеза):*

- гипертрофическая (обструктивная, не-обструктивная);
- дилатационная;
- рестриктивная;
- аритмогенная дисплазия (КМП) правого желудочка;
- перипартальная.

II. Кардиомиопатии специфические:

1. Инфекционные (вирусные, бактериальные, риккетсиозные, грибковые, протозойные (болезнь Шагаса).

2. Метаболические:

- эндокринные (при акромегалии, гипокортицизме, тиреотоксикозе, микседеме, ожирении, сахарном диабете, феохромоцитоме);
- при инфильтративных и гранулематозных процессах, болезнях накопления (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, лейкоз, мукополисахаридоз, гликогеноз (болезнь Помпе), липидоз (болезнь Гоше, болезнь Фабри);

— при дефиците микроэлементов (калий, магний, селен и др.), витаминов и питательных веществ (бери-бери, квашиоркор), а также при анемиях.

3. При системных заболеваниях соединительной ткани (дерматомиозит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка).

4. При системных нейро-мышечных заболеваниях:

— нейро-мышечных расстройств (атаксия Фридрейха, синдром Нунана);

— мышечных дистрофиях (Дюшенна, Беккера, миотонии).

При воздействии токсических и физических факторов (алкоголя, кокаина, кобальта, свинца, фосфора, ртути, антрациклиновых антибиотиков, циклофосамида, уремии, проникающей (ионизирующей) радиации).

III. *Неклассифицируемые болезни миокарда* (фиброэластоз эндомиокарда или детская форма КМП, идиопатический миокардит Фидлера).

Выделяют диагностические признаки, характерные для кардиомиопатий [2]:

— *Боли в области сердца* — вследствие гипоперфузии миокарда и повышенной потребности в кислороде расширенного сердца.

— *Приступы сердцебиения, обмороки.*

— *Приступы удушья, выраженная одышка* — вследствие гипоксемии.

— *Усиленный сердечный толчок, сердечный горб.*

— *Учащенный и альтернирующий пульс, различные аритмии.*

— *Кардиомегалия* — за счет гипертрофии сердечной мышцы.

— *Глухость I тона, усиленный II тон на легочной артерии.*

— *Систолический шум у верхушки* — за счет расширения митрального отверстия или дисфункции папиллярных мышц.

— *Диастолический шум.*

— *Протодиастолический ритм галопа.*

— *Неустойчивость всех звуковых симптомов.*

— *Характерные фенотипические проявления при семейных формах.*

— *Рвота, гипотония, мышечная боль, необычный запах мочи.*

— *Лабораторные и инструментальные исследования.*

— *Общий анализ крови — норма.*

— *Общий анализ мочи — возможна микропротеинурия, миоглобинурия.*

— *Биохимический анализ крови — норма.*

— *ЭКГ и УЗИ* — признаки зависят от вида КМП.

— *Рентгенологическое исследование (увеличено сердце, застой в легких).*

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — тяжелое заболевание, которое характеризуется

снижением сократительной функции миокарда, обусловленной первичным внутренним дефектом поврежденных кардиомиоцитов, кардиомегалией за счет выраженной дилатации полостей сердца, особенно левого желудочка. Это сопровождается прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью, часто рефрактерной к проводимой терапии [2, 3, 4].

Часто **этиологическим** агентом ДКМП выступают вирусы, что подтверждает обнаружение вирусов Коксаки В, ЭБВ, ЕСНО, HBS АГ инфекции [1]. Нередко ДКМП манифестирует на фоне ОРВИ или пневмонии [2, 3].

Для больных с ДКМП характерны нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Выявляют антимиеокардиальные антитела к миозину, бета-адренорецепторам, мускариновым рецепторам, митохондриальному белку и т. д. В настоящее время снижение контрактной способности миокарда связывают с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, а именно фактора некроза опухоли.

Возникновение ДКМП ассоциируется генетическими мутациями, приводящими к нарушению синтеза основных кардиальных белков — актина, дистрофина, дистрофин ассоциированного гликопротеинового комплекса, мышечного L белка [1].

Патоморфологически отмечается дилатация всех камер сердца, возможно, с одновременной гипертрофией миокарда. Часто находят внутрисполостные тромбы. Также отмечается снижение числа β_1 и β_2 -адренорецепторов, что приводит к снижению инотропной функции [1, 2, 5]. Для верификации диагноза ДКМП наиболее часто используется трансфеморальная биопсия правого желудочка.

Экспертами ВОЗ рекомендуется использовать Даллаские критерии: изменения кардиомиоцитов в виде некроза или другого вида деструкции, воспалительная инфильтрация миокарда, фиброз [1].

В клинике: начало заболевания бессимптомное. Наблюдается нарастающая слабость, отставание в приросте массы тела и (или) физическом развитии, отмечается склонность к обморокам, синкопальным состояниям, рецидивирующим пневмониям, нарушениям ритма [2].

Объективно отмечают выраженную бледность кожи, тахикардия, ортопноэ. Пульс слабого наполнения, часто аритмичен, наблюдается снижение систолического и пульсового артериального давления. Верхушечный толчок ослаблен, разлитой, иногда выражены сердечный толчок и прекардиальная пульсация. Границы сердца расширены, особенно влево, I тон ослаблен и приглушен, умеренный акцент II тона, II тон иногда раздвоен над легочной артерией. При декомпенсации выслушивается ритм га-

лопа и патологический III тон. На верхушке сердца и в V точке часто выслушивается систолический шум относительной митральной недостаточности. Часто присутствуют признаки левожелудочковой недостаточности, застой крови в малом круге кровообращения [2, 5].

Могут присутствовать стенокардитические боли. При усугублении правожелудочковой СН усиливается и легочная гипертензия, что приводит к появлению кровохарканья и легочного кровотечения [1].

В диагностике: на ЭКГ регистрируются признаки умеренной гипертрофии левого желудочка, реже — обоих желудочков и перегрузки левого предсердия [5], признаки субэндокардиальной ишемии [1]. На рентгенограмме грудной клетки — усиление легочного рисунка, а у 1/3 больных — умеренные признаки легочной гипертензии. Форма сердца чаще шаровидная, митральная или трапециевидная, увеличение КТИ — более 60–65 %. В боковых и косых проекциях обнаруживается увеличение всех полостей сердца с преимущественной дилатацией левого желудочка и предсердия [2, 6]. Основные признаки на Эхо-КТ: дилатация левого желудочка; расширение правого желудочка; дилатация ЛП, часто сочетается с митральной регургитацией; признаки относительной недостаточности митрального клапана; снижение фракции выброса ЛЖ; гипокинезия/акинезия задней стенки ЛЖ и (или) МЖП; определение тромба в просвете ЛЖ; признаки легочной гипертензии; признаки умеренной гипертрофии миокарда задней стенки ЛЖ и (или) межжелудочковой перегородки компенсаторного характера [1]. Как биохимический маркер повреждения миокарда можно выявить повышение активности кардиоспецифического изофермента МВ-фракции КФК [2].

Поскольку в большинстве случаев установить причину заболевания не удастся, лечение направлено на борьбу с сердечной недостаточностью и низким сердечным выбросом, предотвращение осложнений [2, 7]. Основные усилия в терапии направляются на снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью ингибиторов АПФ. При утяжелении застойной сердечной недостаточности можно назначать синтетический стимулятор β_1 -рецепторов допамин или его аналог — добутамин. Важное место в лечении детей с ДКМП занимает применение малых доз β -блокаторов, которые назначают только после стабилизации состояния больного на фоне терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и гликозидами. [2]. При лечении нарушений ритма у больных ДКМП предпочтение отдается амиодарону и соталолу [8]. Высокая вероятность тромбообразования определяет необходимость применения антикоагу-

лянтов, поддерживая международное нормализованное отношение в пределах 2,0–3,0 [2].

В настоящее время представляются перспективными различные направления хирургической коррекции сердечной недостаточности при ДКМП, в частности, физиологическая двухкамерная электрокардиостимуляция (ЭКС) и имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора, который может быть оснащен функцией кардиовертера-дефибриллятора [2, 9].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка и (или) реже — правого желудочка с обязательным вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки. Гипертрофия миокарда носит асимметричный или симметричный характер и сопровождается выраженными изменениями диастолического наполнения левого желудочка при отсутствии дилатации его полости, а также развитием у некоторых больных в систолу градиента давления между различными отделами левого и (или) правого желудочка [1, 10].

С позиции современных представлений ГКМП описывается как генетически обусловленное заболевание, которое возникает в результате различных мутаций в одиннадцати генах, кодирующих компоненты белков миокардиальных саркомеров, определяющих сократительную, структурную или регуляторную функции («болезнь саркомеров»). Генетический дефект заключается в нарушении последовательности аминокислот или в замене одной аминокислоты на другую. Тип наследования в большинстве случаев аутосомно-доминантный, однако возможны аутосомно-рецессивный, а также митохондриальное наследование [1, 2].

Кроме генетических аспектов, к развитию ГКМП предрасполагают следующие факторы: нарушение роста эмбриона; гиперпродукция и усиленное действие на миокард катехоламинов; первичное нарушение метаболизма миокарда; поражение мелких интрамуральных сосудов сердца [2, 5].

Основным критерием выделения морфологического варианта гипертрофии является значение отношения толщины межжелудочковой перегородки к толщине задней стенки левого желудочка. Их соотношение более 1,3 расценивается как асимметричная ГКМП, менее 1,3 — как симметричная ГКМ [2, 7, 10].

К основным патофизиологическим механизмам развития ГКМП относят: нарушения внутрисердечной гемодинамики; изменение систолической и диастолической функции левого желудочка; ишемия миокарда; изменение электрофизиологических свойств миокарда.

Существуют несколько классификаций ГКМП, однако в основу их положены 3 основ-

ных принципа: наличие градиента давления между выносящим трактом левого желудочка и аортой (необструктивная и обструктивная); локализация гипертрофии (гипертрофия переднего и заднего сегментов межжелудочковой перегородки, переднего и заднего сегментов межжелудочковой перегородки и свободной стенки левого желудочка) [10]. По тяжести состояния: выделяют стадию компенсации; субкомпенсации и декомпенсации.

Клиника ГКМП полиморфна. Некоторые формы заболевания длительное время могут протекать бессимптомно. В этих случаях заболевание выявляется случайно при обследовании детей по поводу систолического шума в сердце или в связи с выявленными изменениями на электрокардиограмме. Рано появляются жалобы при обструктивных формах. В этом случае пациенты чаще жалуются на одышку при физической нагрузке, которая является одним из первых симптомов; ишемическая боль в грудной клетке, синкопальные состояния, а также нарушения ритма сердечной деятельности.

Вследствие этого выделяют следующие варианты течения: *бессимптомное* — доказанное ЭхоКГ и генетическим исследованием с отсутствием каких-либо манифестных клинических проявлений болезни на протяжении всей жизни; *манифестное* — с выраженными клиническими и инструментальными проявлениями гипертрофии миокарда ЛЖ, с его прогрессирующей диастолической дисфункцией, перегрузками ЛП, аритмическим и тромбоэмболическим синдромами, сердечной недостаточностью, рефрактерной к терапии (характерно для обструктивной формы).

Более половины смертельных исходов наступает внезапно. Внезапная смерть может стать первым и единственным проявлением заболевания. Частота случаев внезапной смерти у взрослых больных ГКМП варьирует от 1,8 до 18 %, у детей — составляет 4–6 % в год. Отсутствует четкая взаимосвязь между градиентом внутрижелудочкового давления в покое и возникновением внезапной смерти. Даже бессимптомное течение ГКМП может закончиться внезапной смертью [1, 7].

В диагностике: ЭКГ-типичных признаков нет, регистрируется: ритм синусовый с тенденцией к брадикардии; гипертрофия предсердий; гипертрофия левого желудочка; «патологический» зубец Q связан с гипертрофией межжелудочковой перегородки, появлением в ней очагов дегенерации; гипертрофия правого желудочка, встречается реже; низкий вольтаж комплексов QRS; нарушения процесса реполяризации в виде депрессии ST и инверсии зубца T в левых грудных отведениях являются визитной карточкой ГКМП. *Сцинтиграфия*

миокарда с 201Тl позволяет оценить величину коронарного резерва, определить объем деструктивных изменений; выявить метаболические изменения в миокарде. *Позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ) является новым, современным методом исследования, дающим важную объективную информацию о состоянии миокарда у больных с ГКМП, уточняя локализацию гипертрофии, объем деструктивных изменений. *Магнитно-резонансная компьютерная томография* — наиболее точный метод оценки морфологических изменений в сердце, позволяющий верифицировать гетерогенное утолщение левого желудочка. *Генетическая диагностика* — генетический анализ проб крови у больных с ГКМП позволяет выявить характер мутации, что важно для оценки прогноза заболевания. Выявление мутаций, прогностически неблагоприятных в отношении риска возникновения внезапной смерти, открывает возможность для ее предотвращения путем имплантации автоматического дефибриллятора — кардиовертера.

Лечение направлено на облегчение симптомов сердечной недостаточности и предотвращение нарушений ритма и опасности внезапной смерти. Медикаментозное лечение: 1) препараты, уменьшающие симпатическую импульсацию и сократимость миокарда, а также его потребность в кислороде; 2) средства, улучшающие диастолическую релаксацию и наполнения; 3) антиаритмического действия; 4) кардиотрофно-метаболическая терапия [1, 2, 7].

Хирургическое лечение — заключается в рассечении гипертрофированной межжелудочковой перегородки или в иссечении отдельных ее участков.

Метод двухкамерной электрокардиостимуляции. Генная терапия.

Рестриктивные кардиомиопатии (РКМП) — это неоднородная группа первичных (идиопатических) и вторичных заболеваний сердца, сопровождающихся поражением эндокарда и (или) миокарда, которое приводит к выраженному фиксированному ограничению (рестрикции) заполнения желудочков в диастолу и развитию диастолической дисфункции одного или обоих желудочков и прогрессирующей диастолической ХСН [1, 2, 14].

Различают первичные идиопатические РКМП, этиология которых неизвестна, и вторичные рестриктивные поражения сердца, развивающиеся при некоторых известных заболеваниях.

Выделяют основные причины возникновения РКМП: идиопатические формы РКМП (эндомиокардиальный фиброз, фибропластический эндокардит (болезнь Леффлера) и вторичные (амилоидоз, гемохроматоз, системная склеродермия, саркоидоз, карциноидная бо-

лезнь сердца, гликогенозы, радиационные поражения сердца, поражение проводящей системы сердца (болезнь Фабри) [1, 10, 15].

РКМП также классифицируются на миокардиальные и эндомикардиальные. Миокардиальные рестриктивные кардиомиопатии разделяют на инфильтративные, неинфильтративные, обусловленные болезнями накопления [1, 2, 16].

В патогенезе РКМП общими признаками являются выраженное ограничение (рестрикция) заполнения желудочков во время диастолы и постепенное уменьшение размеров полости желудочков, вплоть до их облитерации. В результате нарушения расширения желудочков под действием крови резко повышается КДД в желудочках. Возрастает давление в предсердиях, в венах малого и большого круга кровообращения. В зависимости от локализации патологического процесса развивается левожелудочковая, правожелудочковая или бивентрикулярная диастолическая ХСН. Патогенез идиопатической РКМП остается невыясненным. В миокарде больных первичным РКМП выявляются различные виды фиброза (межмышечный, периваскулярный, субэндокардиальный) и дисконкомплексация мышечных волокон. В миокарде больных РКМП развивается выраженный фиброз, представленный грубоволокнистой соединительной тканью [1, 2, 5, 12, 11].

Клиника складывается из системных проявлений основного заболевания и признаков лево-правожелудочковой или бивентрикулярной диастолической ХСН.

Перкуторно можно обнаружить смещение правой границы относительной тупости сердца вправо, преимущественно за счет дилатированного ПП. При аускультации определяется ослабление I и II тонов сердца. На верхушке и слева от грудины в IV–V межреберья обычно хорошо выслушивается III патологический тон сердца. Систолический шум трикуспидальной недостаточности выслушивается в нижней трети грудины и не всегда соответствует трикуспидальной недостаточности. Преобладание поражения левых отделов сердца сопровождается признаками левожелудочковой, а затем бивентрикулярной сердечной недостаточности. Больные вначале жалуются на одышку, приступы удушья, слабость, утомляемость. При аускультации определяется ослабление I тона, акцент II тона на легочной артерии, громкий патологический III тон на верхушке сердца и систолический шум, проводящийся в левую подмышечную область. Со временем к этим признакам присоединяются клинические проявления правожелудочковой недостаточности (отеки ног, цианоз, гепатомегалия, асцит, набухание шейных вен) [2, 5, 11, 17].

Диагностика основана на изменениях ЭКГ (низкий вольтаж желудочкового комплекса

QRS; неспецифические изменения сегмента RS-T и зубца T; блокаду левой ножки пучка Гиса; нарушения сердечного ритма; признаки перегрузки предсердий); рентгенографии (нормальные или уменьшенные размеры сердца, застой крови в малом круге кровообращения). *Эхокардиография* — основной метод диагностики РКМП (выявляется утолщение эндокарда с уменьшением размеров полостей желудочков; различные варианты парадоксального движения МЖП; пролабирование митрального и трикуспидального клапанов; выраженная диастолическая дисфункция миокарда желудочков по рестриктивному типу с увеличением максимальной скорости раннего диастолического наполнения и уменьшением длительности изоволюмического расслабления миокарда, наличие внутрисердечных пристеночных тромбов). *Радионуклидная и рентгеноконтрастная вентрикулография* обнаруживает нормальную толщину стенок желудочков, отсутствие их дилатации, в некоторых случаях уменьшение полости левого желудочка, иногда наличие тромба и облитерацию полости левого желудочка в области верхушки сердца, нормальную фракцию выброса левого желудочка. Для всех видов рестриктивной кардиомиопатии характерно наличие в эндомикардиальном биоптате интерстициального фиброза (производится при невозможности диагностировать РКМП с помощью других методов исследования) [1, 2, 12, 13, 15].

РКМП не имеет никакого специфического **лечения** кроме назначения хелатов при гемохроматозе, глюкокортикоидов при саркоидозе. Симптоматическое лечение, как правило, направлено на уменьшение застоя в большом и малом круге кровообращения, снижение конечного диастолического давления в левом желудочке, уменьшение риска тромбоэмболий. Однако в большинстве случаев медикаментозное лечение больных РКМП оказывается малоэффективным [2, 11]. Базисная терапия включает назначение диуретиков, сердечных гликозидов, вазодилататоров, антиаритмических и противосвертывающих препаратов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний [1, 2, 5, 11]. Сердечные гликозиды назначают только при значительном нарушении систолической функции миокарда. Вместе с тем у больных амилоидозом с РКМП имеется повышенная чувствительность к сердечным гликозидам в результате связывания дигоксина амилоидом. При вторичной РКМП, как правило, проводят лечение основного заболевания. В острой фазе болезни Лёффлера применяют глюкокортикоиды, цитостатические препараты [2, 10].

При фибропластическом эндокардите Лёффлера хирургическое лечение значительно улуч-

шает состояние и прогноз больных. Пересадка сердца неэффективна, так как через некоторое время в трансплантированном сердце развивается тот же процесс [1, 2, 16].

Летальность больных РКМП при появлении клинических признаков ХСН в течение 2 лет достигает 35–50 %. Развиваются фатальные осложнения: тромбоэмболии, аритмии, прогрессирование сердечной недостаточности на фоне ухудшения систолической функции миокарда. Прогноз значительно ухудшается при возникновении аритмий и тромбоэмболических осложнений [1, 2, 10].

Диспансеризация и реабилитация детей с кардиомиопатиями

Качество жизни пациентов зависит от своевременности постановки диагноза и назначения медикаментозной терапии. После стационарного лечения на амбулаторном этапе наблюдение детей осуществляется в I квартале года кардиологом 2 раза в месяц, в следующем — ежемесячно, со второго полугодия — ежеквартально (ЭКГ 2 раза в год, УЗИ сердца и рентгенография грудной клетки 1 раз в год). Плановое стационарное лечение не реже 1 раза в год (с целью обследования, коррекции поддерживающей терапии). Детям с КМП показана лечебная физкультура по специальным программам реабилитации.

Критериями эффективности диспансеризации и реабилитации считаются отсутствие жалоб, клинических симптомов и инструментальных признаков сердечной декомпенсации, исчезновение нарушений ритма серд-

ца и проводимости, хорошая переносимость физических нагрузок [10].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Леонтьева, И. В. Лекции по кардиологии детского возраста / И. В. Леонтьева. — М.: ИД Медпрактика-М, 2005. — С. 257–275.
2. Мутафьян, О. А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб.: Диалект, 2003. — 272 с.
3. Гуревич, М. А. Дилатационная и ишемическая кардиомиопатия: вопросы дифференциальной диагностики / М. А. Гуревич, Б. В. Гордиенко // Клиническая медицина. — 2003. — № 9. — С. 48–53.
4. Клинико-функциональная характеристика вариантов течения дилатационной кардиомиопатии у детей / Е. Н. Басаргина [и др.] // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — 2004. — С. 289–291.
5. Амосова, Е. Н. Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. — Киев: Книга плюс, 1999. — 421 с.
6. Reevaluation of long-term outcomes of dynamic cardiomyoplasty / A. Benicio [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2003 Sep. — Vol. 76 (3). — P. 821–827.
7. Сумароков, А. М. Кардиомиопатии / А. М. Сумароков // Медицинская газета. — 2000. — № 23–24. — С. 1–2.
8. Toll-like receptor 4 is expressed with enteroviral replication in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy / M. Satoh, M. Nakamura, T. Akatsu, Y. Shimoda, I. Segawa, K. Hiramoto // Lab. Invest. — 2004 Feb. — 84 (2). — P. 173–181.
9. Операция динамической кардиомиопластики у детей (успешная операция при лечении дилатационной кардиомиопатии у ребенка 7 лет / Л. А. Боккерия [и др.] // Клиническая хирургия. — 1997. — № 7. — С. 71–73.
10. Беляева, Л. М. Педиатрия: курс лекций / Л. М. Беляева. — М.: Мед. лит., 2011. — 568 с.
11. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 260–268.
12. Генный полиморфизм кардиомиопатий у детей / Е. Е. Тихомиров [и др.] // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». — 2004. — С. 303.
13. Воробьев, А. С. Клиническая эхокардиография у детей и подростков / А. С. Воробьев, Т. Д. Бутаев. — СПб.: Специальная литература, 1999. — 423 с.
14. Braunwald Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. — 6th ed. — 2001. — P. 1775–1792.
15. Davies, M. J. The Cardiovascular System / M. J. Davies, J. M. Mann // Systemic pathology. — 1995. — № 10. — P. 1409–1416.
16. Fauci, A. S. Harrison's principles of internal medicine / A. S. Fauci. — 1998. — P. 1328–1333.
17. Willerson, J. T. Cardiovascular medicine / J. T. Willerson // Cohn JN. — 1995. — P. 871–886.

Поступила 28.04.2012

УДК 616.381-003.217:616.34-004

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ АСЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

Асцит является распространенным осложнением цирроза печени, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом. Лечение асцита предусматривает ограничение потребления натрия и разумное использование диуретиков. Тактикой ведения пациентов с рефрактерным асцитом является выполнение лечебного объемного парацентеза, трансъюгулярного портосистемного шунтирования, трансплантации печени. У пациентов с асцитом потенциально новыми лечебными возможностями обладают вазоконстрикторы, антагонисты V₂ рецепторов вазопрессина, наложение перитонео-мочепузырного шунта.

Ключевые слова: асцит, цирроз печени, диуретики, вазоконстрикторы, лечебный объемный парацентез, трансплантация печени.

MANAGEMENT OF ASCITES IN CIRRHOSIS

E. G. Malaeva

Gomel State Medical University

Ascites is a common complication of liver cirrhosis associated with a poor prognosis. The treatment of ascites requires dietary sodium restriction and the judicious use of diuretics. Management of refractory ascites in cirrhosis requires treatments of repeat large-volume paracentesis (LVP) or the insertion of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt

(TIPS), and assessment for liver transplantation. Potential new treatment options for ascites include the use of various vasoconstrictors, vasopressin V₂ receptor antagonists, or the insertion of a peritoneo-vesical shunt.

Key words: ascites, liver cirrhosis, diuretics, vasoconstrictors, large-volume paracentesis, liver transplantation.

За последние годы клинические руководства по ведению асцита у пациентов с циррозом печени претерпели множество изменений. В обзоре представлены данные рандомизированных контролируемых исследований, проспективных и ретроспективных исследований, систематических обзоров, отчетов экспертных комитетов (Всемирной организации гастроэнтерологов — WGO-OMGE, Европейской ассоциации по изучению печени — EASL, Американской ассоциации по изучению болезней печени — AASLD, Международного общества по изучению асцита — International Ascites Club).

Асцит — патологическое накопление жидкости в брюшной полости, которое у большинства (75 %) пациентов обусловлено циррозом печени, у остальных — злокачественным новообразованием (10 %), сердечной недостаточ-

ностью (3 %), туберкулезом (2 %), панкреатитом (1 %) и другими редкими причинами [1].

Риск развития асцита у пациента с циррозом печени составляет 60 % в течение 10 лет после установления диагноза при отсутствии этиотропного лечения [2]. Появление асцита свидетельствует о декомпенсации заболевания и ухудшении его прогноза: выживаемость пациентов с циррозом печени в течение первого года от момента появления асцита составляет 45–82 %, в течение 5 лет — менее 50 % без трансплантации печени [3]. Связано это с усугублением гемодинамических нарушений, лежащих в основе развития других осложнений цирроза: синдрома гипонатриемии, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита (рисунок 1), влияющих на прогноз заболевания [4, 5].

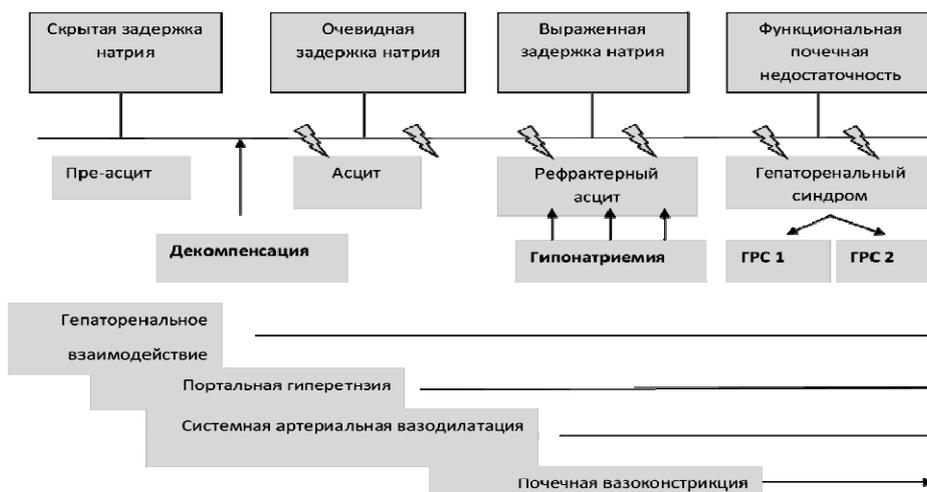


Рисунок 1 — Стадии асцита при циррозе печени:

ГРС — гепаторенальный синдром. ⚡ — спонтанный бактериальный перитонит

Классификация асцита

Согласно классификации Международного клуба асцита (International Ascites Club), к *неосложненному асциту* относят асцит, который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома [6].

Выделяют следующие степени асцита:

1 степень (легкая) — жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом обследовании;

2 степень (средняя) — асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота;

3 степень (тяжелая) — асцит вызывает выраженное растяжение живота (напряженный асцит).

Рефрактерный асцит — асцит, который не может быть устранен или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением. Встречается у 10 % пациентов с циррозом печени. Выживаемость пациентов с рефрактерным асцитом не превышает 50 % в течение года [7].

Рефрактерный асцит включает 2 подтипа:

1. Асцит, резистентный к диуретикам: асцит, рефрактерный к диете с ограничением натрия и интенсивной терапии диуретиками.

2. Асцит, не контролируемый диуретиками: асцит, рефрактерный к терапии из-за развития вызванных диуретиками осложнений,

которые препятствуют применению эффективных дозировок диуретиков.

Диагностические критерии рефрактерного асцита:

1. Длительность лечения: интенсивная терапия мочегонными препаратами (максимальные дозы — антагонисты альдостерона спиронолактон 400 мг/сут. или амилорид 30 мг/сут. плюс фуросемид 160 мг/сут.) в течение 1 недели при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут.

2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня или менее 1,5 кг в неделю.

3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3 степени в течение 4 нед. от начала лечения.

4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов:

- портосистемная энцефалопатия, развившаяся в отсутствие других провоцирующих факторов;

- почечная недостаточность — повышение концентрации сывороточного креатинина более чем на 100 % до уровня > 2 мг/дл у пациентов, отвечающих на лечение;

- гипонатриемия — понижение содержания сывороточного натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;

- гипокалиемия — понижение сывороточного калия до уровня менее 3,5 ммоль/л;

- гиперкалиемия — повышение сывороточного калия до уровня более 5,5 ммоль/л.

Диагностика асцита

Клинические данные

Клиническая картина асцита может развиваться постепенно в течение нескольких месяцев или возникнуть внезапно. При внезапном начале его развитие обычно бывает чем-то спровоцировано: алкогольным эксцессом, кровотечением, инфекцией, тромбозом воротной или печеночной вен. Чаще всего увеличение размеров живота является первым симптомом, который заставляет пациента обратиться к врачу. Иногда появляется одышка, что связано с подъемом диафрагмы при выраженном скоплении жидкости в брюшной полости.

При объективном осмотре можно обнаружить симптомы, характерные для заболеваний печени: «печеночные знаки», желтуху, энцефалопатию, гинекомастию, венозные коллатерали на передней брюшной стенке. При перкуссии над местом скопления в брюшной полости свободной жидкости (более 1,5 л) вместо тимпанита определяется тупой звук. При напряженном асците пальпация внутренних органов затруднена, при этом печень и селезенка могут ballotировать.

Ультрасонография

При абдоминальной ультрасонографии при целенаправленном исследовании можно обнаружить до 100 мл жидкости. Кроме того, можно диагностировать ассоциированное с ас-

цитом скопление жидкости в полости перикарда и плевральной полости.

Абдоминальный парацентез и анализ асцитической жидкости

Диагностический парацентез показан стационарным и амбулаторным пациентам с явными признаками недавно появившегося асцита, а также пациентам с циррозом и асцитом, у которых общее состояние ухудшается (появились признаки перитонита или инфекции, желудочно-кишечного кровотечения, усугубилась портосистемная энцефалопатия, ухудшились функции почек) [1, 8].

Противопоказания для выполнения диагностического парацентеза: клинически выраженный фибринолиз или диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Перед проведением диагностического парацентеза нет необходимости проводить инфузии свежемороженой плазмы или тромбоцитов с профилактической целью. При наличии тяжелой тромбоцитопении ($< 40 \times 10^9$ /л) большинство экспертов рекомендуют введение тромбоцитарной массы для снижения риска кровотечения [1, 8, 9].

В случаях неосложненного асцита достаточно провести скрининговые исследования асцитической жидкости: определение числа клеток, их вида, количества, концентрации альбумина. Если результаты этих тестов отклонены от нормы, необходимы дополнительные исследования.

Традиционно для оценки характера асцитической жидкости используется содержание общего белка: его уровень > 25 г/л расценивается как признак экссудата. Однако наиболее информативным тестом для оценки трансудат/экссудат оказался градиент (разница) альбумина между сывороткой и асцитической жидкостью: его значение > 11 г/л указывает на наличие у пациента портальной гипертензии как причины развития асцита (с достоверностью 97 % и специфичностью 92 %) [1, 8].

Большое диагностическое значение имеет определение количества нейтрофилов в 1 мм^3 асцитической жидкости. Установлено, что уровень нейтрофилов ≥ 250 в 1 мм^3 ($0,25 \times 10^9$ /л) свидетельствует в пользу спонтанного бактериального перитонита. При этом положительные результаты культур не обязательны.

Проведение цитологического исследования, мазка и посева для выявления микобактерий рекомендуется только в случае предположения соответствующего заболевания в связи с высокой стоимостью исследования.

Дополнительные методы исследования асцитической жидкости проводятся с целью дифференциальной диагностики и включают определение амилазы, лактата, глюкозы, эритроцитов, лактатдегидрогеназы, триглицеридов, карциноэмбрионального антигена.

Лечение асцита, чувствительного к диуретикам

Пациентам с асцитом 1 степени рекомендуется только недиуретическая терапия.

Пациентам с асцитом 2 степени рекомендуется низкосолевая диета и назначение диуретиков.

Пациентам с асцитом 3 степени рекомендуется низкосолевая диета, назначение диуретиков, парацентез с удалением большого количества асцитической жидкости (не относят к терапии первого плана для всех пациентов с напряженным асцитом) [8, 9].

Образ жизни

Алкоголь с/без гепатита С — частая причина цирроза с асцитом. Воздержание от алкоголя уменьшает повреждение гепатоцитов, позволяет улучшить течение обратимых процессов при алкогольной болезни печени.

У пациентов с циррозом и асцитом переход в вертикальное положение сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, снижением скорости клубочковой фильтрации и экскреции натрия, а также сниженным ответом на диуретики. Указанные эффекты становятся еще более выраженными при умеренной физической нагрузке. Можно предположить, что лечение диуретиками должно проводиться при постельном режиме. Тем не менее в клинических исследованиях не были доказаны повышение эффективности диуреза и сокращение сроков госпитализации при постельном режиме. Так как строгий постельный режим может приводить к мышечной атрофии и другим осложнениям, он

обычно не рекомендован для ведения пациентов с неосложненным асцитом [1, 8, 9].

Недиуретическая терапия

Задержка натрия — процесс, исходно лежащий в основе задержки в организме жидкости и образования асцита. Эта ситуация возникает за несколько месяцев до нарушения выделения почками воды — стадия преасцита (рисунок 1). Поэтому пациентам с циррозом печени необходимо проводить взвешивание для определения скрытой задержки жидкости в организме.

Главная цель лечения у пациента с асцитом — достижение отрицательного баланса натрия: количество потребляемого и вводимого парентерально натрия должно быть меньше выводимого почками и другим путем: через потовые железы и кишечник (таблица 2). По рекомендации экспертов, суточное потребление натрия должно быть снижено до 88 ммоль (2000 мг) [6]. Следует отметить, что значимое количество натрия пациент может получить с некоторыми инфузионными растворами (гемодез, полиглюкин, реополиглюкин, дисоль, три-соль, вамин, инфезол 40) и лекарственными препаратами (амоксциллин, ампициллин, бензилпенициллин натрия, метронидазол, оксациллин, цефазолин, цефтазидим, цефтриаксон, викалин, препараты в форме шипучих таблеток). Суточная экскреция внепочечного натрия в среднем составляет 10 ммоль у пациентов без диареи, с нормальной температурой тела и в условиях умеренного климата. Суточная экскреция натрия с мочой должна составлять не менее 78 ммоль.

Таблица 2 — Расчет баланса натрия у пациента с циррозом печени

Показатели	Сценарий 1	Сценарий 2
Потребление натрия, ммоль/сут.	88	100
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут.	90	50
Внепочечная экскреция натрия, ммоль/сут.	10	10
Баланс натрия	88–100 = –12 ммоль/сут. или –84 ммоль/нед.	100–60 = 40 ммоль/сут. или 280 ммоль/нед.
Уровень натрия асцитической жидкости (соответствует сыворотке), ммоль/л	140	140
Баланс жидкости за неделю	–84 ммоль/140 ммоль/л = –0,6 л	280 ммоль/140 ммоль/л = 2 л
Изменение веса	–0,6 кг/нед.	+2 кг/нед.

Более строгие ограничения приема натрия (менее 88 ммоль/сут) приводят к снижению веса, но не рекомендуются в связи с усугублением нарушений статуса питания. На практике только 10–15 % пациентов со спонтанным натрийурезом > 78 ммоль/сутки следуют строгим ограничениям натрия, остальная часть предпочитает более свободное потребление натрия, но требует назначения диуретиков [1].

В литературных источниках отсутствуют данные о профилактическом ограничении потребле-

ния натрия у пациентов с циррозом, у которых заболевание никогда не осложнялось асцитом.

Величина потери жидкости и изменение веса напрямую связаны с балансом натрия. В связи с этим ограничение жидкости не показано до тех пор, пока содержание натрия в сыворотке < 120 ммоль/л. Исследование 997 пациентов с циррозом печени выявило такое снижение уровня натрия только у 1,2 % [8].

В научных публикациях имеются данные о назначении альбумина для лечения пациентов

с циррозом печени с неосложненным асцитом. Связано это с такими свойствами альбумина, как поддержание онкотического давления плазмы, восстановление эндотелиальной дисфункции, участие в антиоксидантной защите, что приводит к уменьшению внесосудистого объема циркулирующей жидкости, циркуляторной дисфункции, воспаления [10]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, пациенты с циррозом печени с асцитом, которые дополнительно к стандартной диуретической терапии получали инфузии альбумина 25 г/неделю, имели значительно лучшую динамику асцита по сравнению с изолированным приемом диуретиков, сокращение сроков госпитализации и меньшую вероятность повторного накопления жидкости. Назначение пациентам с асцитом альбумина 25 г/неделю в течение 1 года, затем по 25 г/2 недели в течение 1 года привело к увеличению 16-месячной выживаемости и снижению вероятности повторного накопления жидкости у пациентов с впервые возникшим асцитом [11]. Однако широкое назначение альбумина ограничено его высокой стоимостью (5 % — 200 мл раствора альбумина, в котором содержится 10 г альбумина, стоит около 1 млн. белорусских рублей).

В настоящее время у пациентов с асцитом и гипонатриемией изучается эффективность применения акваретиков, таких как антагонисты V_2 рецепторов антидиуретического гормона (ваптан: сатаваптан, толваптан) и агонистов каппа-опиодных рецепторов [12–16]. Получены хорошие результаты в отношении лечения асцита, однако имеются противоречивые данные о влиянии этих лекарственных препаратов на выживаемость пациентов.

Диуретическая терапия

Диуретики блокируют реабсорбцию натрия в различных отделах нефрона, вода пассивно следует за натрием. Диуретическую терапию начинают с антагонистов альдостерона (спиронолактон), в противном случае весь почечный натрий, который абсорбируется в петле Генле под воздействием петлевых диуретиков, будет реабсорбироваться в дистальных отделах нефрона под действием высокого уровня альдостерона.

Обычная терапия на начальном этапе заключается в ежедневном утреннем приеме 100 мг спиронолактона или сочетания 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Монотерапия с пиринолактоном более эффективна, чем фуросемидом и применяется при минимальной задержке жидкости в организме. Действие спиронолактона в полном объеме может начаться не сразу после первого его приема, а через несколько дней, максимальный эффект наблюдается через 2 недели. Монотерапия с

пиринолактоном может осложниться гиперкалиемией и развитием гинекомастии. Вместо спиронолактона может быть назначен амилорид, начиная с 5 мг/сут и постепенно увеличивая дозировку до 20 мг/сут. Он менее эффективен спиронолактона, хотя имеет более короткий период полураспада и, соответственно, быстрее наступает клинический эффект [1, 6, 7, 8, 9].

Если снижение веса тела и выделение натрия с мочой остаются неадекватными, то дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200 мг, а если необходимо, то и до 400 мг. При приеме 2-х препаратов — фуросемида и спиронолактона их дозы увеличивают одновременно в пропорции 2:5 между двумя дозами для сохранения нормокалиемии, т. е. 80 и 200 мг, 160 и 400 мг (максимальные дозы). В случае возникновения гипокалиемии фуросемид можно временно отменить.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации гастроэнтерологов, у пациентов с циррозом печени с асцитом при наличии отеков нет ограничений для ежедневного снижения веса. Когда отеки начинают рассасываться, для профилактики азотемии (вследствие уменьшения внутрисосудистого объема) ежедневное снижение веса тела необходимо поддерживать на уровне до 0,5 кг [1, 8]. Некоторые эксперты считают, что ежедневное снижение веса у пациентов с периферическими отеками и асцитом не должно превышать 1 кг, без отеков — 0,5 кг [6, 9].

У больных, чувствительных к диуретикам, не рекомендуется проводить лечение с использованием частых парацентезов с удалением большого количества асцитической жидкости.

Показания к прекращению диуретической терапии:

1. Энцефалопатия.
2. Содержание натрия в сыворотке < 120 ммоль/л, несмотря на ограничение жидкости.
3. Креатинин сыворотки > 2,0 мг/дл.
4. Клинически значимые побочные эффекты диуретиков.
5. Гиперкалиемия и метаболический ацидоз (спиронолактон).

Парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости

При напряженном асците и наличии выраженных клинических симптомов в качестве лечебного мероприятия может быть выполнен одиночный парацентез с удалением большого количества жидкости [1, 8]. Категорически противопоказано оставлять дренажную трубку в брюшной полости после проведения парацентеза в связи с высоким риском развития гепаторенального синдрома.

При эвакуации жидкости объемом менее 4–6 л редко наблюдаются гемодинамические,

электролитные, почечные и другие нарушения и нет необходимости сопутствующего переливания коллоидных растворов. При удалении более 6 л асцитической жидкости рекомендуется внутривенная инфузия альбумина из расчета 6–8 г на литр удаляемой жидкости [1, 6, 8, 9].

После парацентеза асцит рецидивирует у большинства (93 %) пациентов, если не была возобновлена диуретическая терапия (при назначении спиронолактона – только у 18 %) [1]. В связи с этим для предотвращения быстрого повторного накопления асцитической жидкости рекомендуется ограничение потребления натрия и проведение диуретической терапии.

Трансплантация печени

При динамическом наблюдении 263 госпитализированных пациентов с циррозом печени с асцитом в течение 41 ± 3 месяца установлено, что у 28 % развилась гипонатриемия разведения (дильуционная гипонатриемия), у 11 % — рефрактерный асцит, у 7,6 % — гепаторенальный синдром [1]. Возникновение любого из этих осложнений приводило к снижению выживаемости пациентов.

В связи с неблагоприятным прогнозом пациенты с асцитом являются кандидатами для трансплантации печени.

Лечение рефрактерного асцита

Радикальным методом лечения рефрактерного асцита является трансплантация печени, которая часто сопряжена с длительным наблюдением пациента в листе ожидания. Поэтому в течение периода перед операцией пациентам могут выполняться повторные парацентезы с удалением большого количества асцитической жидкости, наложение трансюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунта (TIPS), перитонео-венозных шунтов, перитонео-мочепузырного шунта [1, 17, 18].

Часто асцит ошибочно расценивается как рефрактерный вследствие несоблюдения пациентом гипонатриемической диеты, назначения низких доз диуретиков, приема нестероидных противовоспалительных препаратов, приводящих к нарушению реабсорбции натрия в канальцах нефрона и задержке жидкости.

Трансплантация печени

У пациентов с циррозом печени с рефрактерным асцитом 6-месячная выживаемость составляет 50 %, 12-месячная выживаемость — 25 % (рисунок 2). В связи с этим считается важным своевременно сформулировать показания к трансплантации печени.

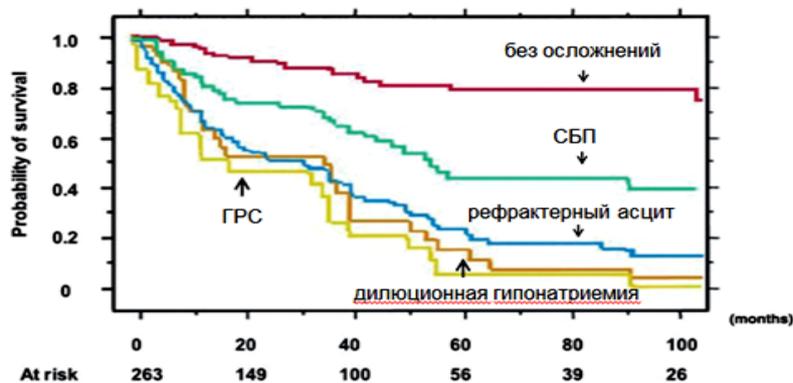


Рисунок 2 — Выживаемость госпитализированных пациентов с асцитом с осложнениями

Повторные парацентезы с удалением большого объема жидкости

Повторные парацентезы с удалением большого количества жидкости (6–10 л) являются безопасным и эффективным средством контроля рефрактерных асцитов. У пациентов, потребляющих менее 88 ммоль натрия в сутки и низким уровнем экскреции натрия с мочой, частота парацентезов составляет 1 раз в 2 недели.

Пациенты, которым производят удаление более 10 литров жидкости чаще, чем один раз в две недели, не нуждаются в соблюдении диеты с низким содержанием натрия.

Внутривенное замещение коллоидным раствором из расчета 6–8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости рекомендуется

производить немедленно после удаления большого объема асцитической жидкости (> 5 л) с целью минимизации внутрисосудистой гиповолемии, активации вазоконстрикции и антинарийуретической системы и нарушения функции почек. В случаях эвакуации менее 5 л асцитической жидкости заместительная инфузия коллоидными растворами не является необходимой.

Трансюгулярный внутрипеченочный порто-системный шунт (TIPS)

TIPS приводит к вторичному снижению активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличению экскреции натрия.

Опубликовано множество исследований, в которых оценивали эффективность TIPS у пациентов с рефрактерным асцитом. В большин-

стве из них технический успех был достигнут в 93–100 % случаев, контроль асцита получен в 27–92 %, полное разрешение — до 75 % случаев.

В проспективных рандомизированных исследованиях показано, что TIPS более эффективно в контроле асцита по сравнению с объемным парацентезом. Однако нет единого мнения о влиянии TIPS на выживаемость пациентов с рефрактерным асцитом без трансплантации [1].

TIPS приводит к разрешению печеночного гидроторакса у 60–70 % пациентов, улучшает общий нутритивный статус пациентов.

Таким образом, TIPS можно применять для лечения рефрактерного асцита, требующего частых терапевтических парацентезов (более 3 в месяц), или печеночного гидроторакса с соответствующей оценкой соотношения риск/польза.

Перитонео-венозный шунт

Перитонео-венозные шунты (LeVeen или Denver) имеют весьма короткий срок проходимости,

часто сопровождаются достаточно серьезными осложнениями, включая перитонеальный фиброз, и поэтому не имеют преимуществ в плане увеличения выживаемости пациентов по сравнению со стандартной терапией.

Перитонео-венозное шунтирование должно быть зарезервировано для тех резистентных к диуретикам пациентов, которым нельзя выполнить трансплантацию печени и не представляется возможным производить повторные парацентезы с удалением большого количества асцитической жидкости (вследствие наличия множественных хирургических рубцов или удаленности пациента от врача, который имеет навыки выполнения парацентеза).

Перитонео-мочепузырный шунт

Перитонео-мочепузырный шунт (the ALF-Apump-system Sequana Medical AG, Zurich, Switzerland) является новейшей разработкой для лечения пациентов с циррозом печени с асцитом (рисунок 3).

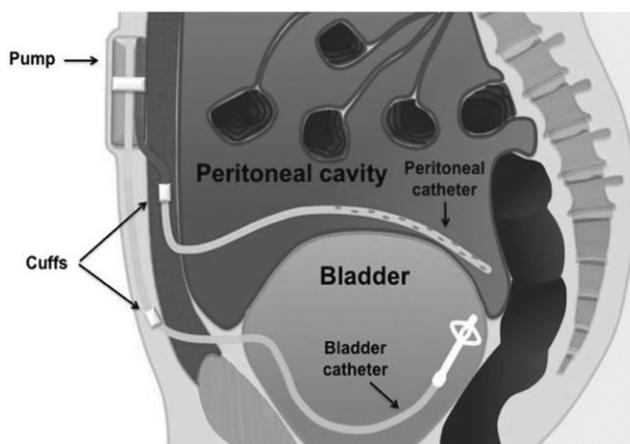


Рисунок 3 – Схема перитонео-мочепузырного шунта

Он представляет собой насос, установленный под кожей передней брюшной стенки, работающий на аккумуляторной батарее, нагнетающий избыточное количество асцитической жидкости в мочевой пузырь с последующей ее эвакуацией естественным путем.

Применение данного метода лечения асцита у 40 пациентов с циррозом печени в 90 % случаев привело к полному удалению свободной жидкости из брюшной полости (DrNoelJohnson, 2011). Несмотря на наличие инородного тела, частота инфекционных осложнений у этих пациентов не превышала таковую по сравнению с другими пациентами с циррозом печени благодаря асептической технике и профилактическому назначению антибиотиков.

В перспективе можно ожидать, что новая методика лечения асцита внесет коррективы в алгоритм лечения пациентов с циррозом печени с асцитом и позволит реже использовать парацентезы с эвакуацией большого объема жидкости.

Таким образом, в настоящее время совершенствуются традиционные методы и проводится активный поиск новых методов лечения пациентов с циррозом печени с асцитом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wong, F. Management of ascites in cirrhosis / F. Wong // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27. — P. 11–20.
2. D'Amico, G. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies / G. D'Amico, G. Garcia-Tsao, L. Pagliaro // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44. — P. 217–231.
3. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites / R. Planas [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 1385–1394.
4. Guevara, M. Hepatorenal syndrome / M. Guevara, V. Arroyo // Expert Opin. Pharmacother. — 2011. — Vol. 12. — P. 1405–1417.
5. Cárdenas, A. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites / A. Cárdenas, V. Arroyo // Best Pract Res Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 17. — P. 607–622.
6. The management of ascites – report on the consensus conference of the International Ascites Club / K. P. Moore [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 38. — P. 258–266.
7. Refractory ascites, pathogenesis, definition, and therapy of a severe complication in cirrhotic patients / F. Salerno [et al.] // Liver Int. — 2010. — Vol. 30. — P. 937–947.
8. Runyon, B. A. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B. A. Runyon // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 2087–2107.

9. Leung, W. Medical management of ascites / W. Leung, F. Wong // Expert Opin. Pharmacother. — 2011. — Vol. 12. — P. 1269–1283.
10. Wong, F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease / F. Wong // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 4. — P. 43–51.
11. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial / R. G. Romanelli [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 1403–1407.
12. The effects of VPA-985, a vasopressin receptor antagonist, on water metabolism in patients with hyponatremia: a multi-center randomized placebo controlled trial / F. Wong [et al.] // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 182–191.
13. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V₂-receptor antagonist, for hyponatremia / R. W. Schrier [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2099–2112.
14. Ginès, P. Effects of Satavaptan, a selective vasopressin V₂ receptor antagonist, on ascites and serum sodium concentration in patients with cirrhosis and hyponatremia / P. Ginès [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — P. 204–213.
15. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity / F. Wong, [et al.] // Gut. — 2011 (in press).
16. Effects of M0002, a novel V₂ antagonist on sodium levels and weight gain affected by water accumulation in cirrhotic patients with ascites / F. Nevens [et al.] // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50. — P. 76.
17. Colombato, L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension / L. Colombato // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41. — P. 344–351.
18. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites, ameta-analysis of individual patient data / F. Salerno [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 825–834.

Поступила 11.04.2012

УДК 617-089:616.379-008.64

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ВОПРОСЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. Э. Платошкин¹, И. И. Канус²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,

Цель: обзор клинических рекомендаций и доказательной базы, регламентирующих периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы: изучены литературные источники, содержащие доказательные основы, а также данные клинических рекомендаций по периоперационному ведению пациентов, страдающих сахарным диабетом. Описываются и анализируются подходы к предоперационной подготовке, периоперационной инсулинотерапии у данной категории пациентов. Обсуждается роль пероральных гипогликемизирующих лекарственных средств в периоперационном периоде.

Заключение. Оптимальное периоперационное ведение пациентов, страдающих сахарным диабетом, является сложной задачей. Существующая на сегодняшний день доказательная база освещает далеко не все проблемы, возникающие в ходе работы с данной категорией пациентов. Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований в этой области и разработка рекомендаций для практической работы.

Ключевые слова: сахарный диабет, предоперационная подготовка, периоперационный период, инсулинотерапия.

CLINICAL GUIDELINES AND EVIDENCE REGARDING PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N. E. Platoshkin¹, I. I. Kanus²

¹Gomel State Medical University

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Aim of research: the aim of this research was to overview clinical guidelines and evidence regarding perioperative management of patients with diabetes mellitus.

Materials and methods: the clinical guidelines and evidence regarding perioperative management of patients with diabetes mellitus were studied. The approaches to preoperative management and perioperative insulin therapy in this category of patients were described and analyzed. The role of oral hypoglycemic drugs in perioperative period was discussed.

Conclusion. The optimal perioperative management of patients with diabetes mellitus is a difficult task. The up-to-date evidence does not cover all the problems arising during the management of this category of patients. The need in further research and compilation of clinical guidelines is obvious.

Key words: diabetes mellitus, preoperative management, perioperative period, insulin therapy.

Введение

Вероятность возникновения необходимости оперативного вмешательства на протяжении жизни у пациента, страдающего сахарным диабетом, составляет 50 % [1].

Вопросы анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у пациентов с сахарным диабетом недостаточно широко освещены и во многих странах регламентируются исключительно локальными протоколами

медицинских учреждений. В свете этого не удивляет появление публикаций, в которых даже заголовки отражают обеспокоенность врачей по поводу недостаточности доказательной базы по данному вопросу. Пример тому — статья Byron J. Hoogwerf «Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence?» («Периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом: как нам действовать в условиях ограниченной доказательной базы?») [2].

Предоперационная компенсация сахарного диабета

Предоперационная гипергликемия является независимым фактором риска неблагоприятного периоперационного исхода как у пациентов, страдающих сахарным диабетом, так и у пациентов без диабета. Об этом свидетельствуют результаты проведенного P. G. Noordzij et al. исследования, включившего 108 593 больных, подвергшихся некардиохирургическим оперативным вмешательствам. Риск смертельного исхода у пациентов с предоперационным уровнем глюкозы плазмы 5,6–11,1 ммоль/л в 1,7 раза, а с уровнем глюкозы плазмы 11,1 ммоль/л и более — в 2,1 раза превышал таковой у пациентов с уровнем глюкозы плазмы менее 5,6 ммоль/л. При отдельном рассмотрении риска смертельного исхода от сердечно-сосудистых причин у пациентов с предоперационным уровнем глюкозы плазмы 5,6–11,1 ммоль/л он в 3, а с уровнем глюкозы плазмы 11,1 ммоль/л и более — в 4 раза превышал таковой у пациентов с уровнем глюкозы плазмы менее 5,6 ммоль/л. В результате было сделано заключение о повышенном риске периоперационного смертельного исхода у пациентов с предоперационной гипергликемией, подвергающихся некардиохирургическим и невазкулярным оперативным вмешательствам [3].

Послеоперационная гипергликемия также является фактором риска развития послеоперационных инфекционных осложнений как у пациентов, страдающих сахарным диабетом, так и у пациентов без диабета [4]. Гипергликемия связана с нарушением функций лейкоцитов: угнетением хемотаксиса, нарушением фагоцитоза, снижением бактерицидной активности, нарушением адгезивных свойств [5].

Таким образом, периоперационный контроль и коррекция гликемии являются важными мероприятиями по снижению периоперационной летальности и послеоперационных инфекционных осложнений независимо от диабетического статуса пациента.

В ряде публикаций была продемонстрирована связь повышенных предоперационных значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с неблагоприятными исходами в послеоперационном периоде. Указанная зависимость бы-

ла отмечена как для пациентов, страдающих сахарным диабетом, так и для пациентов без диабета [6, 7, 8]. Более того, было предложено использовать уровень HbA_{1c} для более точной стратификации риска у пациентов, подвергающихся аорто-коронарному шунтированию [6]. Данные о связи предоперационного уровня HbA_{1c} с частотой развития послеоперационных инфекционных осложнений противоречивы [9, 10].

Однако отложение оперативного вмешательства с целью проведения мероприятий по интенсивному снижению уровня HbA_{1c} у пациентов с сахарным диабетом нерационально. Так, исследование ACCORD было продемонстрировано повышение смертности в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом второго типа, которым осуществлялась терапия с целью интенсивного снижения указанного показателя [11].

Следовательно, имея прогностическое значение, предоперационный уровень HbA_{1c} не является показателем, интенсивная коррекция которого может быть рекомендована.

Периоперационная инсулинотерапия

Общей тенденцией периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом является уход от традиционной скользящей шкалы введения инсулина. Проспективным многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием RABBIT 2 Surgery (RAn domized study of Basal Bolus Insulin Therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes under going general Surgery) было продемонстрировано явное преимущество базально-болусной схемы введения инсулина пациентам с сахарным диабетом второго типа, госпитализированным в общехирургические отделения, перед скользящей шкалой. В число этих преимуществ входят лучший контроль гликемии и меньшая частота развития послеоперационных осложнений (раневой инфекции, пневмонии, бактериемии, дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности) [12].

В рекомендациях Общества Торакальных Хирургов (STS, Society of Thoracic Surgeons) 2009 г. уровень доказательности А присвоен положению о преимуществе в достижении периоперационного контроля гликемии метода продленной внутривенной инфузии инсулина перед периодическим подкожным или внутривенным болусным введением инсулина у взрослых пациентов, подвергающихся кардиохирургическим оперативным вмешательствам [13]. В основу подобной рекомендации легли результаты, полученные в том числе и в ходе фармакокинетических исследований [14].

Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2011 г. рекомендуют продленную внутривенную инфузию инсулина в качестве варианта

коррекции гликемии в периоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию до операции [15].

В 17-летнем проспективном исследовании Furnary et al., изучившем влияние гипергликемии и продленной внутривенной инфузии инсулина на исходы страдающих сахарным диабетом пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим оперативным вмешательствам, были продемонстрированы снижение заболеваемости и смертности, а также экономические преимущества в группе пациентов, которым осуществлялась продленная внутривенная инфузия инсулина [16].

В то же время в рекомендациях Общества Амбулаторной Анестезии (SAMBA — Society for Ambulatory Anesthesia) 2010 г. с указанием на недостаточность доказательной базы предложено продолжать пользоваться скользящей шкалой, руководствуясь «правилом 1800» или правилом «1500» при проведении амбулаторной анестезии у пациентов с гипергликемией. В соответствии с указанными правилами, 1800 (при использовании быстродействующего аналога инсулина) или 1500 (при использовании инсулина регуляр) делится на суточную дозу инсулина с целью определения ожидаемого снижения уровня глюкозы крови в мг/дл при введении 1 ЕД инсулина. Например, при суточной потребности в инсулине, составляющей 60 ЕД, каждая ЕД вводимого инсулина будет снижать уровень глюкозы крови на 25–30 мг/дл (то есть 1800/60 или 1500/60). В амбулаторной анестезиологии рекомендован подкожный путь введения инсулина и аналогов инсулина с указанием присущий данному пути введения недостаток — эффект «наложения» повторных доз, ведущий к развитию гипогликемии. Для его предупреждения рекомендуется вводить повторные дозы инсулина или аналогов инсулина по прошествии пикового эффекта или под частым контролем гликемии. Также в амбулаторной практике рекомендовано отдавать предпочтение быстродействующим аналогам инсулина [17].

Таким образом, скользящая шкала введения инсулина не является эффективным методом периоперационного контроля гликемии в стационаре, но сохранила свое значение для амбулаторной анестезии. Наиболее клинически, фармакокинетически и фармакоэкономически обоснованным методом периоперационного введения инсулина, подходящим для использования у большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом и подвергающихся оперативным вмешательствам большого объема, является продленная внутривенная инфузия инсулина. Подкожное введение аналогов инсулина рекомендовано в амбулаторной анестезиологии.

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно целевых значений

гликемии в периоперационном периоде. Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2011 г. рекомендуют использовать следующие целевые значения гликемии цельной капиллярной крови: 6,1–10 ммоль/л для тяжелых больных отделений реанимации и интенсивной терапии, при этом для отдельных пациентов может быть избрано целевое значение в 6,1–7,8 ммоль/л; уровень 4,4–6,1 ммоль/л рекомендован для крайне тяжелых хирургических пациентов [15].

В рекомендациях Общества Амбулаторной Анестезии 2010 г. отмечается, что оптимальный уровень гликемии у пациентов, страдающих сахарным диабетом и подвергающихся амбулаторным хирургическим вмешательствам, неизвестен. В свете этого интраоперационно предлагается пользоваться верхней границей гликемии в 10 ммоль/л глюкозы плазмы крови, определенной консенсусом ААСЕ/АДД (American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association) [17, 18].

В рекомендациях Общества Торакальных Хирургов (STS, Society of Thoracic Surgeons) 2009 г. указано, что всем пациентам, страдающим сахарным диабетом и подвергающимся кардиохирургическим оперативным вмешательствам, должна производиться инфузия инсулина как интраоперационно, так и на протяжении по меньшей мере 24 часов послеоперационного периода с целью поддержания гликемии на уровне меньшем или равном 180 мг/дл (уровень доказательности В) [13].

Канадская диабетическая ассоциация (CDA, Canadian Diabetes Association) рекомендует придерживаться у пациентов с сахарным диабетом периоперационных целевых значений гликемии 5,0–11,0 ммоль/л при оперативных вмешательствах среднего и малого объема и интраоперационных целевых значений гликемии 5,5–10,0 ммоль/л — при аорто-коронарном шунтировании [19].

Радикальным методом периоперационного контроля гликемии стала концепция жесткого контроля посредством интенсивной инсулинотерапии. Указанная концепция была сформулирована на основании результатов проспективных рандомизированных исследований, проведенных Van den Berghe et al., изучивших влияние интенсивной инсулинотерапии на заболеваемость и смертность находящихся в критическом состоянии пациентов отделений интенсивной терапии хирургического и нехирургического профиля. Для находящихся в критическом состоянии пациентов отделения интенсивной терапии хирургического профиля интенсивная инсулинотерапия с целью поддержания гликемии на уровне 4,4–6,1 ммоль/л привела к снижению заболеваемости и смертности [20], а не-

хирургического профиля — к снижению заболеваемости, но не к снижению смертности [21].

Напротив, опубликованные в 2009 г. результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation), включившего 6104 пациента отделений интенсивной терапии, показали повышение смертности в группе интенсивного контроля гликемии. При этом гипогликемия тяжелой степени (уровень глюкозы крови 2,2 ммоль/л и меньше) развилась у 6,8 % пациентов в группе интенсивного контроля гликемии (целевой уровень гликемии 4,5–6,0 ммоль/л) и у 0,5 % пациентов в группе традиционного контроля гликемии (целевой уровень гликемии 10,0 ммоль/л и меньше) [22].

Опубликованный в 2009 г. мета-анализ 26 исследований (в том числе исследования NICE-SUGAR), сравнивавших интенсивный и традиционный подходы к проведению инсулинотерапии у пациентов отделений интенсивной терапии различного профиля, продемонстрировал существенное повышение частоты гипогликемических эпизодов и отсутствие преимуществ по снижению смертности у пациентов групп интенсивной инсулинотерапии. В то же время был сделан вывод о возможных преимуществах интенсивной инсулинотерапии для пациентов отделений интенсивной терапии хирургического профиля [23].

Опубликованный в 2011 г. мета-анализ 7 исследований, сравнивавших интенсивный и традиционный подходы к проведению инсулинотерапии у пациентов во время и (или) после кардиохирургических оперативных вмешательств, содержит выводы о возможных преимуществах интенсивной инсулинотерапии для указанной категории пациентов, заключающихся в снижении ранней смертности, частоты послеоперационной фибрилляции предсердий и уменьшении необходимости эпикардальной кардиостимуляции [24].

Таким образом, интенсивная инсулинотерапия может привести к снижению смертности находящихся в критическом состоянии пациентов отделений интенсивной терапии хирургического профиля (в том числе пациентов, которым выполнялись кардиохирургические оперативные вмешательства), но повышает частоту гипогликемических эпизодов; применение ее у других категорий находящихся в критическом состоянии пациентов сопряжено с повышением частоты гипогликемических эпизодов и не приводит к снижению смертности.

Роль пероральных гипогликемизирующих лекарственных средств

В рекомендациях Канадской Диабетической Ассоциации 2008 г. утверждается, что крупных исследований, которые бы изучали

влияние пероральных гипогликемизирующих лекарственных средств на исходы у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом, не проводилось [19]. Традиционным подходом, имеющим ряд теоретических предпосылок, является отмена пероральных гипогликемизирующих лекарственных средств перед оперативным вмешательством.

Многими авторами особо подчеркивается необходимость отмены бигуанидов в связи с риском развития лактат-ацидоза. Известно, что причиной вывода из клинической практики представителя данной группы лекарственных средств фенформина, широко использовавшегося в лечении пациентов с сахарным диабетом в 50–70-х годах XX в., стала повышенная частота регистрации случаев лактат-ацидоза с высокой летальностью [25]. Риски, возникшие при использовании фенформина, были абстрагированы и на метформин. По мнению Stacpoole, это является примером «вины по ассоциации» (guilt by association), о чем было заявлено в одноименной статье [26]. Опубликованный Salpeter et al. систематический обзор и мета-анализ, включивший 194 исследования, продемонстрировал отсутствие доказательств того, что терапия метформином ассоциирована с повышенным риском развития лактат-ацидоза по сравнению с другими гипогликемизирующими лекарственными средствами при назначении с учетом противопоказаний [27].

Поразительными были результаты ретроспективного исследования, проведенного Duncan et al., включившего 1284 страдающих сахарным диабетом больных, подвергшихся кардиохирургическим оперативным вмешательствам. При сравнении группы пациентов, принимавших метформин за 8–24 часа до оперативного вмешательства, с группой, где больные принимали другие гипогликемизирующие средства, было продемонстрировано снижение частоты ряда осложнений и смертности в группе принимавших метформин [28]. Однако в дальнейшем работа была подвергнута жесткой критике со стороны других исследователей; главным объектом критики была статистическая обработка и интерпретация полученных в исследовании данных [29]. В свете вновь регистрирующихся случаев развития лактат-ацидоза у пациентов, принимающих метформин [30], единого мнения относительно его периоперационной роли не достигнуто.

Заключение

Оптимальное периоперационное ведение пациентов, страдающих сахарным диабетом, является сложной задачей. Существующая на сегодняшний день доказательная база освещает далеко не все проблемы, возникающие в ходе работы с данной категорией пациентов.

Очевидна необходимость проведения дальнейших исследований в этой области и составления рекомендаций для практической работы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Meneghini, L. F.* Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice / L. F. Meneghini // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 76, № 4. — P. 53–59.
2. *Hoogwerf, B. J.* Perioperative management of diabetes mellitus: how should we act on the limited evidence? / B. J. Hoogwerf // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 73, № 1. — P. 95–99.
3. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery / P. Noordzij [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 156, № 1. — P. 137–142.
4. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery / M. Ramos [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2008. — Vol. 248, № 4. — P. 585–591.
5. Relationship between perioperative glycemic control and postoperative infections / K. Hanazaki [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 15, № 33. — P. 4122–4125.
6. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery / M. Halkos [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2008. — Vol. 136, № 3. — P. 631–640.
7. Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors (C.A.R.E.) Group. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients / C. Hudson [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia*. — 2010. — Vol. 57, № 6. — P. 565–572.
8. HaemoglobinA1c (HbA1C) in non-diabetic and diabetic vascular patients. Is HbA1C an independent risk factor and predictor of adverse outcome? / C. O'Sullivan [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. — 2006. — Vol. 32, № 2. — P. 188–197.
9. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications / A. Dronge [et al.] // *Archives of Surgery*. — 2006. — Vol. 141, № 4. — P. 375–380.
10. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery / J. King [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2011. — Vol. 253, № 1. — P. 158–165.
11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H. Gerstein [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2545–2559.
12. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery) / M. Rizzo [et al.] // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 2. — P. 256–261.
13. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery / H. Lazar [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. — 2009. — Vol. 87, № 2. — P. 663–669.
14. Insulin absorption: a major factor in apparent insulin resistance and the control of type 2 diabetes mellitus / S. Friedberg [et al.] // *Metabolism*. — 2006. — Vol. 55, № 5. — P. 614–619.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2011. — № 3. — С. 58–60.
16. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project / A. Furnary [et al.] // *Endocrine Practice*. — 2004. — Vol. 10, № 2. — P. 21–33.
17. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery / G. Joshi [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. — 2010. — Vol. 111, № 6. — P. 1378–1387.
18. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control / E. Moghissi [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 6. — P. 1119–1131.
19. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada / L. Berard [et al.] // *Canadian Journal of Diabetes*. — 2008. — Vol. 32, № 1. — P. 71–76.
20. Intensive insulin therapy in critically ill patients / G. Van den Berghe [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 345, № 19. — P. 1359–1367.
21. Intensive insulin therapy in the medical ICU / G. Van den Berghe [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 354, № 5. — P. 449–461.
22. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, № 13. — P. 1283–1297.
23. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data / D. Griesdale [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. — 2009. — Vol. 180, № 8. — P. 821–827.
24. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. / K. Haga [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 1–10.
25. *Misbin, R. I.* Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment / R. I. Misbin // *Annals of Internal Medicine*. — 1977. — Vol. 87, № 5. — P. 591–595.
26. *Stacpoole, P. W.* Metformin and lactic acidosis: guilt by association? / P. W. Stacpoole // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21, № 10. — P. 1587–1588.
27. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / S. Salpeter [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. — 2003. — Vol. 163, № 21. — P. 2594–2602.
28. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery / A. Duncan [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. — 2007. — Vol. 104, № 1. — P. 42–50.
29. Thinking like a pancreas: perioperative glycemic control / E. Martinez [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. — 2007. — Vol. 104, № 1. — P. 4–6.
30. Metformin-induced lactic acidosis: a case series / J. Silvestre [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. — 2007. — Vol. 1, № 126. — P. 1–4.

Поступила 18.05.2012

УДК 616.366-003.7-06-089

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А. А. Призенцов, В. М. Лобанков, А. Г. Скуратов

Гомельский государственный медицинский университет

Желчнокаменная болезнь имеется в среднем у 10 % жителей планеты. Сегодня эта патология по распространенности уступает только сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Холецистэктомия стала одной из самых массовых операций в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, осложнения, хирургическое лечение.

GALLSTONE DISEASE: STATE OF THE PROBLEM

A. A. Prizentsov, V. M. Lobankov, A. G. Skuratov

Gomel State Medical University

On the average, 10 % of the planet's inhabitants have gallstone disease. Today, the prevalence of this pathology is the second after that of cardiovascular disease and diabetes. Cholecystectomy became one of the most common operations in abdominal surgery.

Key words: gallstone disease, complications, surgical treatment.

Желчнокаменная болезнь (холелитиаз) — обменное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием желчных камней в желчном пузыре (холецистолитиаз), реже — в желчных протоках (холангиолитиаз).

В Европе, Северной Америке, Австралии желчнокаменная болезнь (ЖКБ) обнаруживается у 10–15 % взрослого населения, в возрасте 40 лет и старше — у 15–20 %, а в возрастной группе свыше 60 лет — у 25–35 % и более [2, 16]. В США около 6 тыс. человек ежегодно умирает от причин, связанных с осложнениями ЖКБ. Из европейских стран наиболее низкая заболеваемость отмечена в Ирландии (5 %), а наиболее высокая — в Швеции (32 %) [7]. Среди коренного населения Африки ЖКБ встречается редко — менее 1% [3, 16], у индоамериканок — в 3 раза чаще, чем у афроамериканок. В Чили холелитиаз обнаруживается у 55 % женщин и 30 % мужчин. Среди индейцев Пима ЖКБ наблюдается у 45 % мужчин и 75 % женщин, причем у женщин после 70 лет — у 90 % (генетическое снижение пула желчных кислот) [18]. По данным исследования М. Е. Дорофеевкова, проведенного в Москве в 2006 г., при массовых скрининговых УЗИ взрослых горожан (от 16 до 89 лет) ЖКБ в среднем была выявлена у 37,6 % (у 47 % женщин и 26 % мужчин), при этом рост частоты заболевания у женщин отмечен с возраста 29 лет, у мужчин — с 48. Среди лиц старше 60 лет ЖКБ была выявлена у 67 % женщин и 43 % мужчин. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет в среднем 5–6 человек на 1000 населения. Как случайная находка при аутопсиях холецистолитиаз обнаруживается у 10–20 %. По данным Всемирного Союза хирургов, в мире ежегодно выполняется более 1,5 млн холецистэктомий, из них в США — 400–500 тыс., в России — 250–300 тыс. [7]. По данным Национального Института Здоровья (1991), в США ежегодно вновь выявляются около 1 млн. больных. ЖКБ как причина госпитализации является наиболее частой, а также наиболее «дорогой» болезнью желудочно-кишечного тракта, с ежегодной сметой расходов более чем 5 млрд. долл.

Холелитиаз обнаруживается в любом возрасте. Соотношение женщин и мужчин составляет в среднем 4–6:1 [7]. Женщины, страдающие язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, заболевают ЖКБ в 2–3 раза чаще [11]. Во время беременности ЖКБ развивается у 5–8,5 % женщин [12]. У новорожденных ЖКБ встречается в 0,5 % [4].

Основные факторы риска ЖКБ достаточно изучены. Общепризнанным является «правило 5 F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности

(fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [18]. Важнейшим фактором риска болезни является наследственная предрасположенность. На сегодня описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе ЖКБ [3, 12]. Ожирение — один из основных факторов. При 4 степени ожирения в желчь секретируется в 3 раза больше холестерина. При индексе массы тела 25–30 кг/м² риск ЖКБ повышается в 2 раза, а более 35 кг/м² — в 20 раз. Большое значение имеет возраст: с возрастом линейно возрастает секреция холестерина в желчь и снижается пул желчных кислот. Также важную роль играют этнические особенности (например, высокая частота ЖКБ у женщин некоторых Скандинавских стран); высококалорийная диета с избытком твердых жиров, животных белков, легких углеводов и дефицитом растительных белков; длительный прием оральных контрацептивов, препаратов, снижающих уровень сыровоточного холестерина; голодание, быстрая потеря массы тела; гипомоторика желчного пузыря; ряд метаболических расстройств, связанных с высоким уровнем холестерина в крови (диабет, врожденные гиперлиппротеидемии, первичный билиарный цирроз). Важную роль играют сопутствующие заболевания и состояния: ишемическая болезнь сердца, гиперпаратиреоз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, резекция подвздошной кишки, резекция желудка, стволовая ваготомия [3, 16].

Скрининговым методом диагностики ЖКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ) [11, 13]. Достоверность обнаружения холецистолитиаза достигает 95 %, холедохолитиаза — 75 %. Рентгенологические методы используются преимущественно для диагностики осложнений. Такие методы, как обзорная рентгенография, пероральная холецистография в настоящее время практически утратили свое значение. Для визуализации желчного пузыря и желчных протоков используются внутривенная холецистохолангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), фистулохолангиография, компьютерная томография. Реже (ввиду травматичности) применяются чрескожная чрепеченочная холангиография (ЧЧХГ) и чрескожная чрепеченочная холецистохолангиография. Во время оперативного вмешательства используются интраоперационная холангиография, холедохоскопия, интраоперационное ультразвуковое исследование, зондирование и трансиллюминация желчных протоков.

Различают следующие клинические формы ЖКБ: бессимптомную, с клиническими проявлениями (диспепсическую, хроническую болевую, хроническую рецидивирующую) и осложненную [9, 17, 18]. Бессимптомная форма (латентная, камненосительство) обычно вы-

является случайно. Встречается у 80 % пациентов [16]. В резюме конференции Национального Института Здоровья США «Желчные камни и лапароскопическая холецистэктомия» (1992) отмечено, что только 1–4 % пациентов с бессимптомной формой ЖКБ имеют в дальнейшем развитие симптомов или осложнения. Существуют данные о том, что в первые 5 лет после постановки диагноза ЖКБ-симптомы развиваются у 10 % и после 20 лет — у 20 % пациентов. Практически все пациенты переживают клиническую форму заболевания до развития осложнений. Риск перехода в клинически проявляющуюся форму (развитие билиарной боли) составляет 1–4 % в год, а риск развития билиарных осложнений — 0,1–0,4 % в год. Однажды появившиеся симптомы рецидивируют вновь у большинства пациентов, причем последние более подвержены осложнениям. Имеются данные и о значительно меньшей частоте бессимптомной формы [2, 9].

Имеются 2 точки зрения на хирургическую тактику при бессимптомной форме. Большинство отечественных хирургических школ рекомендуют плановое оперативное лечение [4, 13]. Такая тактика обосновывается несколькими позициями. Во-первых, в большинстве случаев без причины УЗИ не выполняется, и бессимптомность ЖКБ часто сомнительна. Во-вторых, клиника ЖКБ достаточно многообразна, не всегда яркая, и часто не только сам пациент, но и врач относят имеющиеся симптомы к клинике гастрита, дуоденита, колита, тораколумбалгии и другим. В-третьих, ввиду невозможности прогнозирования дальнейшего течения ЖКБ у конкретного пациента при переходе в клинически проявляющуюся форму плановая операция часто выполняется в менее благоприятных условиях: в пожилом возрасте, при выраженной сопутствующей патологии, а при развитии осложнений вынужденные срочные или экстренные вмешательства резко ухудшают результаты лечения (минимум в 2 раза [Королев]).

Некоторые авторы считают, что никакого специфического лечения при бессимптомной форме не требуется [16]. Пациенту необходимо дать лишь общие рекомендации: правильное питание, снижение массы тела, а при развитии клиники обратиться к хирургу. При этом существуют исключения, при которых пациенты с бессимптомной формой должны быть направлены на плановую операцию. Это — сочетание холецистолитиаза с полипозом желчного пузыря, размер конкрементов более 25–30 мм, наличие у больного плохо корригируемого сахарного диабета, кальциноз желчного пузыря. Некоторые авторы также рекомендуют оперировать бессимптомный холецистолитиаз у пациентов с серповидно-клеточной анемией.

Хроническая рецидивирующая форма (хронический калькулезный холецистит) проявляется типичными для ЖКБ печеночными (желчными) коликами. Колика — это клиническое отражение обтурации шейки пузыря или пузырного протока конкрементом. Боли возникают внезапно после обильной еды, употребления жирной или острой пищи, физической нагрузки, езды по тряской дороге, эмоциональных стрессов, локализуются в правом подреберье и (или) эпигастрии. Боли носят распирающий или сжимающий характер, быстро становятся очень интенсивными. Возможна иррадиация в правое плечо, надплечье, правую половину шеи, правую лопатку. В некоторых случаях боль может носить опоясывающий характер. Приступ болей может сопровождаться не приносящей облегчения рвотой. Со временем (в течение нескольких часов) даже без лечения боли могут пройти также внезапно, как и начались. Это происходит, если конкремент отходит в просвет желчного пузыря или, что случается реже, мигрирует в холедох. Если обтурация пузырного протока сохраняется, процесс прогрессирует и развивается острый холецистит.

Хирургическая тактика при клинически проявляющихся формах едина: плановое оперативное лечение. Применяются традиционная, лапароскопическая и минидоступная холецистэктомия. Летальность при плановой традиционной холецистэктомии составляет 0,1–0,3 %, при лапароскопической — 0–0,1 % [6, 13, 19].

Большим, категорически отказывающимся от операции или имеющим к ней противопоказания, в некоторых случаях возможно проведение различных вариантов неоперативного лечения: литолитическая терапия — лечение препаратами урсодезоксихолевой и хенодесоксихолевой кислот, местное растворение камней, экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия. Следует указать, что большинством отечественных и иностранных авторов признано, что клинического значения эти методы не имеют из-за многих противопоказаний и рецидивирования образования желчных камней в значительном числе случаев.

Осложнения холелитиаза достаточно разнообразны: острый деструктивный холецистит, перивезикальный инфильтрат и абсцесс, абсцессы любых других локализаций, перитонит, водянка и эмпиема желчного пузыря, острый панкреатит, холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит, холангиогенные абсцессы печени, стриктуры желчных протоков и большого дуоденального соска, желчные свищи, желчно-каменная кишечная непроходимость, склерозированный и кальцинированный желчный пузырь, рак желчного пузыря, гемобилия.

Острый холецистит является наиболее частым осложнением ЖКБ и в структуре ост-

рых заболеваний органов брюшной полости занимает второе место после острого аппендицита [14, 15]. Встречается у 15–20 % пациентов с ЖКБ [14]. В 95 % случаев развивается при обструкции камнем шейки желчного пузыря или пузырного протока [7]. В остальных случаях генез сосудистый или ферментативный. Патогенез обусловлен перерастяжением желчного пузыря, нарушением циркуляции крови в сосудах стенки. Позже активизируется микрофлора, проникающая энтерогенным, лимфогенным и гематогенным путем. При деструктивных холециститах в пузырной желчи выявляют аэробную, а также анаэробную неклостридиальную флору. По морфологии выделяют катаральный (простой), флегмонозный, гангренозный холецистит. Встречаются эти формы в среднем в 24, 65 и 8 % соответственно. В среднем у 3 % пациентов диагностируется эмпиема желчного пузыря [14]. У пожилых пациентов на фоне распространенного атеросклероза и (или) гиперкоагуляции встречается первично-гангренозный холецистит (вследствие тромбоза или эмболии пузырной артерии).

Клиника острого холецистита представлена следующими симптомами: боль, лихорадка, рвота. При простом (катаральном) остром холецистите живот мягкий, для деструктивного холецистита (флегмонозный и гангренозный) характерен дефанс мышц в правом подреберье. Характерны симптомы Мерфи, Ортнера, позже появляются перитонеальные симптомы (Щеткина-Блюмберга, Воскресенского). Достаточно частым симптомом (85–92 %) острого холецистита является пальпируемое болезненное дно желчного пузыря или режы — пальпируемый перивезикальный инфильтрат [10]. Наличие этого симптома позволяет отличить острый холецистит от печеночной колики. Лабораторно характерен лейкоцитоз. Основным методом инструментальной диагностики является УЗИ. Ведущими ультразвуковыми признаками острого холецистита являются увеличение желчного пузыря в размерах, утолщение и двухконтурность его стенки, наличие инфильтрата и жидкости в подпеченочном пространстве и брюшной полости.

Хирургическая тактика при остром холецистите детально разработана. Все больные с острым холециститом в обязательном порядке должны быть госпитализированы в хирургический стационар. В случае острого холецистита, осложненного перитонитом, показана экстренная операция в первые 2 ч. При отсутствии перитонита проводится консервативное лечение (анальгетики, спазмолитики, инфузии, антибиотики) в течение 24–72 ч. Если наблюдается положительный эффект и острый процесс купируется, через 7–12 и более дней выполняется плановая операция. При купировании присту-

па в короткие сроки плановую операцию можно провести и ранее, через 2–3 суток. В случае отсутствия эффекта от консервативного лечения показана срочная операция [5, 8, 9, 10, 13, 15]. При высоком риске операции, особенно у пожилых больных с выраженной сопутствующей патологией, возможна паллиативная операция — холецистостомия. Патогенетическое обоснование холецистостомии заключается в декомпрессии желчного пузыря, что устраняет нарушение внутривенного кровотока, предупреждая дальнейшее прогрессирование деструктивных изменений. Холецистостомия может быть выполнена путем пункционного чрескожного чреспеченочного дренирования желчного пузыря под ультразвуковым контролем, при лапароскопии и при лапаротомии [10]. Летальность при остром холецистите в случае срочной операции составляет 2–3 %, в случае экстренной операции может превышать 4–6 %.

Перивезикальный инфильтрат обычно формируется на 3–4 день заболевания и характеризуется наличием в правом подреберье плотного образования с четкими границами. Инфильтрат является показанием к консервативному лечению. Полное рассасывание инфильтрата при медикаментозной терапии происходит через 1,5–2 недели. При вирулентной инфекции возможно образование перивезикального абсцесса, при дальнейшем прогрессировании которого образуется подпеченочный абсцесс. Лечение заключается в санации полости абсцесса, холецистэктомии, дренировании подпеченочного пространства.

Водянка желчного пузыря является исходом обтурации при маловирулентной флоре и достаточной иммунологической реактивности пациента. При этом микроорганизмы в желчном пузыре погибают, содержимое становится бесцветным, слизистого характера. Водянка может длительно (несколько месяцев) существовать без клиники или с незначительными проявлениями. В некоторых случаях пальпируется увеличенный желчный пузырь. Лечение заключается в холецистэктомии в плановом порядке.

Эмпиема желчного пузыря представляет собой инфицированную водянку. В ряде случаев при консервативном лечении острого флегмонозного холецистита формируется хроническая эмпиема. В клинике преобладают тянущие боли в правом подреберье, эпизодические повышения температуры тела. Пальпаторно в некоторых случаях можно определить умеренно болезненное округлое образование в правом подреберье. Лечение эмпиемы аналогично водянке — холецистэктомия в плановом порядке. Часто эмпиема и водянка желчного пузыря диагностируются только на операции.

Холедохолитиаз возникает при прохождении желчных камней из пузыря в холедох или

значительно реже при их образовании непосредственно в холедохе. При холецистэктомии по разным данным выявляется в 4–12 % случаев. В клинике преобладают выраженные приступы болей в эпигастральной области и правом подреберье, после приступа обычно появляется желтуха. В то же время при механической желтухе на фоне холедохолитиаза в некоторых случаях болевой синдром может отсутствовать. При наличии «вентильного» камня желтуха может быть ремиттирующей. В некоторых случаях холедохолитиаз может длительное время иметь бессимптомное течение, а в 40 % случаев протекает без желтухи. В 4–5 % случаев холедохолитиаза отсутствуют камни в желчном пузыре. Наиболее достоверным методом диагностики является ЭРХПГ. Лечение только оперативное. При одноэтапном подходе выполняется традиционная холецистэктомия, холедохолитотомия. Операция завершается либо внутренним, либо временным наружным дренированием. При двухэтапном подходе первым этапом выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия с экстракцией конкрементов, вторым этапом — лапароскопическая холецистэктомия.

Механическая желтуха является одним из основных симптомов ЖКБ или ее осложнений, среди оперированных встречается в 5–10 % случаев. В клинике преобладают боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота, реже рвота, кожный зуд, потеря аппетита. Через 1–2 дня после полной окклюзии кожные покровы и видимые слизистые оболочки становятся желтушными, обесцвечивается стул, темнеет моча. Могут быть следы расчесов на коже живота, увеличение печени. Лабораторно отмечается повышение билирубина, преимущественно за счет прямой (связанной) фракции, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия; повышение щелочной фосфатазы. Трансаминазы чаще не изменены или повышены незначительно. Характерна гипокоагуляция. На УЗИ выявляется расширение вне- и внутрипеченочных протоков (нормальная ширина холедоха 5–7 мм, максимум — до 10 мм). Высокой информативностью при механической желтухе обладают ЭРХПГ и ЧЧХГ, но их применение ограничивает травматичность. При нарастающей или неразрешающейся (по клинико-лабораторным данным) желтухе показана дезинтоксикация: трансфузионная терапия, гемодилюция, форсированный диурез, экстракорпоральная детоксикация (гемодиализ, гемосорбция, лимфосорбция, плазмаферез). Выполняется декомпрессия желчных путей (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, холецистостомия, чрескожная чреспеченочная холангиостомия; чрескожная чреспеченочная холецистостомия, назобиллярное дренирование желчных путей, лапароскопическая микрохолецисто-

стомия). При безуспешности консервативной терапии и инструментальных манипуляций показано срочное оперативное вмешательство на 4–6 сутки с момента поступления пациента в стационар. При резко выраженной механической желтухе необходима предоперационная подготовка в течение суток в условиях реанимационного отделения. При разрешающейся желтухе оперативное лечение производится в плановом порядке. В основном применяются различные варианты внутреннего дренирования желчных путей. При прогрессировании механической желтухи и инфицировании желчи возникает холангит. Основной микроорганизм — *E. coli*. Холедохолитиаз является ведущей причиной холангита. В клинике часто встречается триада Шарко: лихорадка, желтуха и боли в правом верхнем квадранте живота. Часто пальпируется увеличенная болезненная печень. Известна также пентада Рейнольдса: боли, лихорадка, желтуха, спутанность сознания, артериальная гипотензия. По характеру воспаления выделяют серозный, фибринозный, гнойный холангит. При гнойном холангите выделяют 3 формы в зависимости от особенностей его клинического течения: острую, острую рецидивирующую и хроническую. В последнее время определен септический (токсический) холангит. Последний диагностируется при температуре тела 38 °С и выше, потрясающем ознобе и лейкоцитозе более 12×10^9 /л. Грозным осложнением острого холангита является развитие холангиогенных абсцессов печени. При холангите показаны срочная декомпрессия желчных путей, массивная антибиотикотерапия, детоксикация. При эффективности консервативных мероприятий производится плановая операция в холодном периоде. Целью операции является устранение обструкции желчных путей. Всякое сомнение в проходимости служит показанием к наложению билиодигестивного анастомоза. При гнойном холангите используется только наружное дренирование.

Холедохолитиаз также является основной причиной стриктур желчных протоков. Выделяют высокие и низкие, ограниченные и распространенные стриктуры. В клинике преобладает преходящая обтурационная желтуха. При холангиографии выявляется концентрическое сужение общего желчного протока с престенотическим расширением. В лечении применяются различные виды билиодигестивных анастомозов. Результаты часто неудовлетворительны из-за рецидива стриктурообразования.

В результате перихолецистита и пролежня камня может произойти соустье желчного пузыря с находящимся в анатомической близости полым органом, чаще всего, с двенадцатиперстной кишкой. Выделяют следующие виды

внутренних желчных свищей: холецистодуоденальный, холецистогастральный, холецистободочный, холецистоеюнальный, холецистохоледохеальный (синдром Миризи). Клинические проявления билиодигестивных свищей обычно минимальны, и часто они выявляются на операции. Следствием билиодигестивного свища может быть желчнокаменная кишечная непроходимость. При этом наиболее часто конкременты обтурируют терминальный отдел подвздошной кишки или сигмовидную ободочную кишку. Патогномичным признаком свищей является эробилия, определяемая при обзорной рентгенографии. Синдром Миризи встречается в среднем в 12–1,8 % случаев, обычно проявляется ремиттирующей желтухой.

Рак желчного пузыря выявляется в среднем в 1 % холецистэктомий, у женщин встречается в три раза чаще. Риск развития рака желчного пузыря выше при склерозированном желчном пузыре (при котором даже в отсутствие камней рак наблюдается в 25 % случаев), при единичных полипах размером более 1 см в диаметре, при аномалиях соединения панкреатического протока и холедоха, при размере конкрементов более 3 см в диаметре. В 80 % представлен аденокарциномой. Характерен местный инвазивный рост в ткань печени. Метастазирует лимфогенно в панкреатические, дуоденальные и печеночные лимфатические узлы. Клиника рака желчного пузыря малоспецифична, диагноз часто устанавливается на операции. У половины больных на момент установления диагноза опухоль уже неоперабельна. Лечение хирургическое, обычно с плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость меньше 10 %.

Таким образом, желчнокаменная болезнь продолжает оставаться актуальной проблемой современной хирургии, требующей дальнейшего изучения для улучшения результатов ди-

агностики и лечения, в частности, минимизации объема оперативного вмешательства при ее столь разнообразных осложнениях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. — Видар, 2006. — 568 с.
2. Мининвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста / Н. И. Глушков [и др.] // Хирургия. — 2010. — № 10. — С. 53–58.
3. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 6. — С. 17–21.
4. Гриневич, В. Б. Желчнокаменная болезнь в молодом и детском возрасте: современные аспекты эпидемиологии, этиологии и терапевтической тактики / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, Ю. П. Успенский // Гастроэнтерол. — 2004. — № 2–3. — С. 6–8.
5. Гришин, И. Н. Холецистэктомия: практ. пособие / И. Н. Гришин. — Минск: Выш. шк., 1989. — 198 с.
6. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани [и др.]. — М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 144 с.
7. Гепатобилиарная хирургия: рук-во для врачей / В. П. Еременко [и др.]; под общ. ред. Н. А. Майстренко, А. И. Нечая. — Спб.: Специальная литература, 1999. — 268 с.
8. Завада, Н. В. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения) / Н. В. Завада. — Минск: БелМАПО, 2006. — 117 с.
9. Козырев, М. А. Заболевания печени и желчных путей: учеб. пособие / М. А. Козырев. — Минск: Бел. наука, 2002. — 247 с.
10. Королев, Б. А. Экстренная хирургия желчных путей / Б. А. Королев, Д. Л. Пиковский. — М.: Медицина, 1990. — 240 с.
11. Лобанков, В. М. Антагонизм желчнокаменной и язвенной болезни у женщин / В. М. Лобанков, А. А. Призенцов // Материалы 12-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2010. — № 2–3. — С. 56–57.
12. Петухов, В. А. Желчнокаменная болезнь: современный взгляд на проблему / В. А. Петухов, М. Р. Кузнецов, Б. В. Болдин // Анн. хир. — 1998. — № 1. — С. 12–18.
13. 50 лекций по хирургии / В. С. Савельев [и др.]; под общ. ред. В. С. Савельева. — М.: Триада-Х, 2004. — 752 с.
14. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом / А. Н. Токин [и др.] // Хирургия. — 2008. — № 11. — С. 26–30.
15. Холецистэктомия из малотравматичных доступов в лечении острого холецистита / А. И. Черепанин [и др.] // Хирургия. — 2010. — № 12. — С. 31–37.
16. *Florkemeier, V. Cholestatic liver Diseases / V. Florkemeier. — Dr. Falk Pharma GmbH, 2002. — 118 p.*
17. *Mann, Ch. V. Bailey and Love's short practice of surgery / Ch. V. Mann, R. C. G. Russel. — 21-st Ed. — Chapman and Hall Medical, 1992. — 1519 p.*
18. *Rubin, E. Cholelithiasis / E. Rubin, J. I. Farber // Pathology, 2-nd ed. — Philadelphia: J. B. Lippincott Company. — 1994. — P. 777–782.*
19. *Sabiston, D. L. Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice / D. L. Sabiston, 2001. — 2158 p.*

Поступила 11.05.2012

УДК 616.98:578.828НIV:616-022.6-006.52

КОИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЖЕНЩИН (обзор литературы)

О. А. Теслова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель. По данным научных публикаций изучить частоту ВПЧ-инфекции половых органов у ВИЧ-инфицированных женщин, взаимное влияние, проявления и исходы у ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток, в том числе во время беременности и после родов.

Материал и методы. Проведен обзор современных отечественных и зарубежных исследований по проблеме коинфицирования женщин ВПЧ и ВИЧ.

Результаты. В статье приведены данные о частоте ВПЧ-инфекции гениталий и характеристика типов папилломавирусов у ВИЧ-позитивных пациенток, связь ВПЧ-инфицирования с иммунными нарушениями, влияние антиретровирусной терапии на персистенцию ВПЧ в половых путях. Уделено внимание проблемам папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных и перинатальной передачи ВПЧ.

Заключение. ВИЧ-инфицированные женщины формируют группу повышенного риска папилломавирусной инфекции. Разработка и внедрение алгоритмов динамического гинекологического наблюдения за пациентками, ко-

инфицированными ВПЧ и ВИЧ, помогут своевременно выявлять и предотвращать развитие рака шейки матки, снижать смертность от этого заболевания. Исследования ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток во время беременности и после родов позволят разработать меры профилактики вертикального инфицирования, установить ближайшие и отдаленные исходы для матерей и детей, прогноз развития ВПЧ- и ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека, иммунитет, высокоактивная антиретровирусная терапия, беременность.

CO-INFECTION WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS OF HIV-POSITIVE WOMEN (literature review)

O. A. Teslova

Gomel State Medical University

Aim. To study the prevalence of genital HPV infection in HIV-positive women and their mutual influence, their manifestations and outcomes in co-infected HPV- and HIV-positive patients, including the period during their pregnancy and after the childbirth according to scientific publications.

Material and methods. Present-day national and international research works on female HPV and HIV co-infection were reviewed.

Results. The article presents the data on genital HPV-infection prevalence and characterization of HPV types in HIV-positive patients, the relation of HPV-infection with immune disorders, the effect of antiretroviral therapy on HPV persistence in genital tracts. The problems of HPV infection in HIV-infected pregnant women and HPV perinatal transmission were also considered in the work.

Conclusion. HIV-positive women form a high-risk group for HPV infection. The development and implementation of algorithms for dynamic gynecological supervision in HIV and HPV co-infected patients will help to reveal and prevent cervical cancer prevalence and reduce its mortality. The examination of HPV and HIV co-infected pregnant and parturient patients will make it possible to prevent vertical transmission; determine the immediate and long-term outcomes for mothers and children, the prognosis of HPV- and HIV-associated diseases.

Key words: human papilloma virus (HPV), human immunodeficiency virus, immunity, highly active antiretroviral therapy, pregnancy.

Введение

В настоящее время ежегодно возрастает число людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). По данным ЮНЭЙДС, в конце 2010 г. во всем мире оценочное число ЛЖВС составляло 34 (31,6–35,2) миллиона человек. С 2001 г. в Восточной Европе и Центральной Азии наблюдался резкий рост числа ЛЖВС; в 2010 г. их количество увеличилось на 250 %. Данная тенденция обусловлена не только приростом числа вновь инфицированных ВИЧ людей, но и увеличением продолжительности жизни ЛЖВС в эру внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1]. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема диагностики, лечения и профилактики оппортунистических заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов как основа снижения смертности в их среде.

Одним из немногих гинекологических СПИД-маркерных заболеваний является рак шейки матки. Исследованиями установлено, что герпесвирусы двух типов (Эпштейн-Барр и вирус герпеса 8 типа) и вирус папилломы человека вызывают развитие большинства СПИД-ассоциированных злокачественных образований, которые в свою очередь являются ведущими причинами смерти среди пациентов, находящихся на ВААРТ [2, 3].

В настоящее время в Беларуси наблюдается неуклонный рост числа ВИЧ-инфицированных. По состоянию на 1 января 2012 г. зарегистрировано 12 955 случаев ВИЧ-инфекции, темп роста за 2011 г. составил 11,9 %. Повышается доля женщин в структуре инфицированных: так, в целом по республике удельный вес женщин из общего числа ВИЧ-инфицированных составляет 39,2 % (5 075 чел.), за 2011 г. удельный вес женщин — 48,0 % (575 чел.). За период 1987–2001 гг. от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 1 980 детей, в том числе в 2011 г. — 200. Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден у 198 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [4]. Распространенность ВПЧ-инфекции достигает 40 % в популяции белорусских женщин [5, 6], но мало данных по ВИЧ-инфицированным пациенткам [7].

Цель работы

По данным научных публикаций изучить частоту ВПЧ-инфекции половых органов у ВИЧ-инфицированных женщин, взаимное влияние, проявления и исходы у ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток, в том числе во время беременности и после родов.

Материал и методы

Проведен анализ современных данных отечественных и зарубежных исследований по проблеме инфицирования женщин ВПЧ и ВИЧ.

Основная часть. В последние годы большое внимание уделяется вопросам ВИЧ-ассоциированных инфекций, так как они вносят наибольший вклад в заболеваемость и смертность данного контингента пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков высока частота парентерально передаваемых инфекций, среди пациентов, инфицированных ВИЧ при сексуальных контактах, высока доля инфекций, передаваемых половым путем. Факты инфицирования ВИЧ и ВПЧ взаимосвязаны: так, ВИЧ-сероконверсия сопряжена с повышением частоты дисплазии шейки матки (14 % против 2 %, OR = 6,9, $p = 0,001$) и инфицирования вирусом папилломы человека (8 % против 2 %) [8]. ВИЧ-инфекция сама по себе является фактором высокого риска персистенции ВПЧ в половых путях вне зависимости от возраста, расовой принадлежности, моделей сексуального поведения или наличия других инфекций, передаваемых половым путем [9]. Инфицирование ВИЧ увеличивает риск приобретения ВПЧ высокого онкогенного риска в 1,8 раза, среднего онкогенного риска — в 2,1 раза и низкого — в 2,7 раза, а наличие тяжелой иммуносупрессии повышает имеющийся риск еще в 1,9 раза. К такому выводу пришли американские ученые, обследовав 871 ВИЧ-инфицированную пациентку, в сравнении с 439 ВИЧ-негативными. Типоспецифическая персистенция ВПЧ на протяжении 3-летнего мониторинга наблюдалась у 1/5 от числа ВИЧ-негативных и более чем у половины ВИЧ-позитивных, достигая 90,2 % при тяжелой иммуносупрессии [10].

Наличие ВПЧ в гениталиях повышает риск инфицирования ВИЧ гетеросексуальным путем в 2,4 раза. Это доказали авторы мультицентрового когортного исследования «случай-контроль» в Зимбабве среди 591 пациентки: у 145 из них при последующем наблюдении диагностировано инфицирование ВИЧ, 446 оставались ВИЧ-негативными весь период наблюдения [11].

Превалентность генотипов ВПЧ у ВИЧ-позитивных пациенток схожа с таковой у ВИЧ-негативных, однако имеются и свои особенности. Мета-анализ, включавший 5 578 ВИЧ-позитивных женщин из 20 исследований, проведенных в Северной, Южной и Центральной Америке, Африке, Азии и Европе, показал, что даже при отсутствии патологии шейки матки (3 230 пациенток) в 36,3 % случаев диагностировалась моно-ВПЧ-инфекция и в 11,9 % — инфекция несколькими типами ВПЧ. Наиболее часто встречались 16, 58, 18, 52, 31 и 33 типы. Папилломавирус 16 типа был самым распространенным среди 2 053 женщин с атипичскими результатами цитологического исследования шейки матки. ВИЧ-инфицированные

женщины в большинстве своем были инфицированы множественными типами ВПЧ [12].

F. M. Buonaguro с соавторами (Италия) установил, что у ВИЧ-положительных пациенток ВПЧ-инфекция диагностируется чаще как при первичном, так и при последующих осмотрах ($p < 0,001$). Папилломавирусы высокого онкогенного риска выявлены у 33,9 % ВИЧ-позитивных пациенток, тогда как среди ВИЧ-негативных этот показатель составил 13,9 %. Наиболее распространенными генотипами ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных пациенток были 16, 81, 58, 72, 33 и 62 [13].

По данным С. М. Соггеа с соавторами, частота выявления ВПЧ среди 288 бразильских ВИЧ-инфицированных женщин составила 78,8 %. Множественное инфицирование установлено у 64,8 % из них; при этом ВПЧ высокого онкогенного риска выделены от 70,5 % [14].

Критериями включения в исследование, проведенное S. Vidella с соавторами в Испании, были: нормальные результаты цитологического исследования материала шейки матки, число CD4+ лимфоцитов менее 500/мкл и отсутствие ВААРТ. Таким образом, сформирована когорта из 93 пациенток. Доминантным генотипом был 16, за ним следовали 33, 52, 58 и 39. Частота случаев выявления ВПЧ при первичном обследовании составила 63,4 %, из них в 61,9 % обнаружены два и более генотипа ВПЧ. При повторном обследовании, которое проводилось не ранее 24 недель после первичного, спонтанное выздоровление от ВПЧ-инфекции произошло у 14 % инфицированных, персистенция ВПЧ выявлена у 86 %. Редукция числа штаммов наблюдалась у 24 %, персистенция числа штаммов — у 52 %, увеличение числа штаммов ВПЧ — у 24 %. За время наблюдения (с 1999 по 2003 гг.) у 36,2 % диагностированы цитологические аномалии в эпителии шейки матки, и обнаружена их связь с инфицированием папилломавирусами ($p < 0,02$) [15].

Серийное определение генетического материала ВПЧ является дорогостоящим, поэтому интересен подход группы ученых во главе с М. J. Silverberg (США), которые для установления факта активной репликации ВПЧ исследовали сыворотки 642 ВИЧ-инфицированных женщин при каждом последующем визите с интервалом в год на антитела к ВПЧ 16 типа; контрольной группой выступали 116 ВИЧ-негативных женщин. Факторами, ассоциированными со значимым повышением титра антител в динамике, стали: у ВИЧ-позитивных — факт инфицирования ВПЧ 16 типа в настоящем или в прошлом (OR 23,4, 95 % CI 8,7–62,8; $p < 0,001$ и OR 8,9, 95 % CI 3,6–22,2; $p < 0,001$ соответственно) и число CD4+ лимфоцитов (OR для увеличения показателя на 100 кл./мкл

0,8, 95 % CI 0,8–0,9, $p = 0,001$), для ВИЧ-негативных — перенесенная в прошлом ВПЧ-инфекция (OR 10,9, 95 % CI 1,2–98,3; $p = 0,033$), курение (OR 5,0, 95 % CI 1,2–20,8; $p = 0,029$) и наличие 6–10 половых партнеров (OR 9,9, 95 % CI 1,2–85,4; $p = 0,036$). Вероятность повышения титра у ВИЧ-инфицированных была выше при наличии аномальных результатов цитологического исследования соскобов шейки матки (OR 1,8, 95 % CI 1,3–2,6), а также при увеличении вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови (OR на log уровня 1,6, 95 % CI 1,3–2,0). Сделан вывод, что повышение титра антител у ВИЧ-позитивных женщин чаще является результатом реактивации латентной инфекции, индуцированной иммуносупрессией, в то время как у ВИЧ-негативных повышение титра антител вызвано реинфицированием ВПЧ [16].

Сам по себе положительный ВИЧ-статус является независимым предиктором множественного ВПЧ-инфицирования, это установлено при сравнении различных факторов ступенчатым логистическим регрессионным анализом. По данным P. V. Namujji с соавторами, среди 2 053 женщин в Уганде серопозитивными к множественным типам ВПЧ были 18 %. У ВИЧ-инфицированных серопозитивность к 16, 18 и 45 типу встречалась чаще, чем у ВИЧ-негативных [17].

O. Cottier с соавторами (США) доказано, что коинфицирование 16 типом ВПЧ совместно с любым другим высокоонкогенным типом повышает риск прогрессирования дисплазии шейки матки в 1,4–2,1 раза. Это установлено при динамическом наблюдении за 169 пациентками, которым диагностирована моно-16-ВПЧ-инфекция (группа 1), а также коинфицирование 16 типом и низкоонкогенными (группа 2) либо высокоонкогенными (группа 3) типами. Через 6 мес. после первичного обследования в группе 3 частота неблагоприятных исходов составила 66,2 % против 48,6 % в группе 1 и 44,4 % в группе 2, через 12 мес. соответствующие частоты составили 60,3, 29,7 и 25,9 %, через 24 мес. — 48,5, 25,7 и 29,6 % [18].

Серопозитивность ВИЧ-инфицированных женщин к вирусу простого герпеса 2 типа ассоциирована с частотой ВПЧ-инфекции 68,3 %: из них в 64,2 % выделялись ВПЧ высокого онкогенного риска, в 58,9 % — низкого. Патологические результаты цитологического исследования соскобов шейки матки имели 91,6 % женщин, что было ассоциировано с инфицированием ВПЧ (RR = 1,43, 95 % CI 1,05–1,93; $p = 0,02$) [19].

Мета-анализ данных 7 исследований среди 616 ВИЧ-инфицированных пациентов и 5 исследований среди 31 997 реципиентов трансплантатов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, подтвердил, что канцерогенез у ВИЧ-инфицированных обусловлен иммунодефицитом. Сре-

ди инфекционно-обусловленных раков преобладали ВПЧ-ассоциированные [20].

Прогноз развития ВПЧ-инфекции гениталий у ВИЧ-позитивных женщин во многом определяется напряженностью клеточного иммунитета. В Техасском университете R. N. Theiler соавторами обследовал 898 пациенток. Риск реактивации латентной ВПЧ-инфекции 16, 18, 31, 35 и 45 типов среди ВИЧ-позитивных небеременных женщин в 1,8–8,2 раза выше по сравнению с неинфицированными ВИЧ пациентками. Факторами, ассоциированными с реактивацией, являются иммуносупрессия тяжелой степени (при уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл) и возраст младше 35 лет [21].

Особый интерес представляет исследование, анализирующее результаты двух больших проспективных когортных наблюдений в различных временных промежутках: 1994–1995 гг. (2 058 ВИЧ-позитивных и 568 ВИЧ-негативных пациенток) и 2002 г. (738 ВИЧ-позитивных и 406 ВИЧ-негативных пациенток). Установлено, что инфицированность ВПЧ 16 типа выше у ВИЧ-позитивных женщин с числом CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл и вирусной нагрузкой ВИЧ более 100 тыс. коп./мл крови (OR 4,66, 95 % CI 2,60–8,35; $p < 0,001$); частота выявления у них высокоонкогенных типов еще более специфична (OR 10,82, 95 % CI 8,32–14,08; $p < 0,001$). Применение сложных моделей логистической регрессии по данным 9 475 человеко-лет наблюдений за ВИЧ-позитивными и 2 708 человеко-лет — за ВИЧ-негативными пациентками показало, что, если женщина приобретает ВИЧ-инфекцию и ее иммунный статус становится менее 200 CD4+ лимфоцитов в мкл, а вирусная нагрузка ВИЧ возрастает более 100 тыс. коп./мл крови, риск клинической манифестации ВПЧ-инфекции возрастает в 9,22 раза (95 % CI 4,84–17,6) [22].

С одной стороны, проведение антиретровирусной терапии должно способствовать восстановлению иммунного статуса организма ВИЧ-инфицированного человека и элиминации ВПЧ из половых путей. С другой — в случае длительно существующей иммуносупрессии онкогенные заболевания преодолевают «латентный» порог и проявляются в более выраженных клинических стадиях. К таким диаметрально противоположным выводам пришли авторы нижеприведенных исследований.

При обследовании 146 женщин на старте ВААРТ, по данным K. N. Five с соавт., частота выявления генетического материала ВПЧ в половых путях составляла 66,4 %. ВПЧ-положительные пациентки имели меньшее содержание CD4+ лимфоцитов по сравнению с ВПЧ-отрицательными (215 против 311 кл./мкл соответственно, $p = 0,042$). У женщин с более вы-

соким содержанием CD4+ лимфоцитов чаще диагностировалась моноинфекция ВПЧ ($p = 0,049$). Через 96 недель с момента старта ВААРТ частота выявления ВПЧ снизилась до 49,3 %. Наиболее сильная связь элиминации ВПЧ обнаружена с увеличением содержания CD4+ лимфоцитов и снижением вирусной нагрузки ВИЧ [23].

Высокая частота инфицирования ВИЧ-положительных женщин ВПЧ повышает риск развития у них рака шейки матки в 8,9 раза, рака прямой кишки — в 68,6 раза, рака орофарингеальной области — в 1,6 раза [13]. В группе пациенток исследования O. Onibogi с соавт. введение ВААРТ повысило риск развития ВПЧ-ассоциированного аногенитального рака у 541 ВИЧ-инфицированной нигерийской женщины с 2,28 до 6,40 (95 % CI 1,31–7,44; $p = 0,0002$). Авторами высказано мнение, что проведение ВААРТ увеличивает выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов, это, в свою очередь, позволяет аногенитальному раку преодолеть латентный период и манифестировать [24].

В когорте из 631 ВИЧ-инфицированной бразильской женщины, изученной группой врачей под руководством V. M. Pinto, частота дисплазии шейки матки составила 10,1 %. Развитию дисплазий тяжелой степени у пациенток, длительно принимавших ВААРТ, способствовали: цитологические признаки ВПЧ-инфекции (OR 68,6, 95 % CI 11,6–404,6), число CD4+ лимфоцитов менее 350/мкл (OR 24,5, 95 % CI 2,7–224,9), время, прошедшее с момента установления диагноза СПИДа более 8 лет (OR 2,9, 95 % CI 1,3–6,5). Женщины с тяжелыми дисплазиями имели более длительный «стаж» ВААРТ: более 9 лет — 76 % против 39 % — при дисплазии легкой и умеренной степени [25].

Недостаточно изученной на настоящий момент проблемой остается наличие коинфекций ВПЧ-ВИЧ у беременных. Данные немногочисленных исследований разноречивы и не позволяют сделать обоснованных выводов. Исследование, проведенное V. B. Brandao с соавторами (Бразилия), включало 3 группы пациенток: основную — из 51 ВИЧ-инфицированной беременной и 2 контрольные из 51 ВИЧ-инфицированной небеременной и 47 беременных женщин без ВИЧ. Частота ВПЧ-инфекции в основной группе составила 96 %, из них 60,4 % были инфицированы вирусами высокого онкогенного риска, в то время как частота ВПЧ-инфекции в контрольных группах составила 79,2 и 80,0 % соответственно [26].

Коллективом авторов под руководством C. Vanuga (Уганда) были обследованы 913 первородящих женщин во время беременности (в первой и второй половине), а также после родов; из них 72 были ВИЧ-положительными. Частота выявления ВПЧ-инфекции при первичном

обследовании составила 72,2 % у ВИЧ-положительных и 58,9 % — у ВИЧ-негативных женщин ($p = 0,027$); частота выявления высокоонкогенных типов — 58,3 и 41,6 %, множественных типов — 45,8 и 24,5 % соответственно ($p < 0,001$). Положительный ВПЧ-статус был сильно ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом (OR 1,8, 95 % CI 1,1–3,1) [27].

Учитывая, что число беременностей является доказанным фактором риска развития рака шейки матки, H. Minkoff с соавт. (США) исследовали распространенность, выявление и число копий вируса папилломы в половых путях ВИЧ-инфицированных женщин. В результате обследования 628 пациенток установлено, что вирусная нагрузка ВПЧ значительно не различается при сравнении показателей до, во время и после беременности, но частота выявления генетического материала ВПЧ значительно ниже у беременных по сравнению с женщинами после родов как для онкогенных (RR 0,534, 95 % CI 0,390–0,732; $p < 0,001$), так и для неонкогенных типов (RR 0,577, 95 % CI 0,428–0,779; $p < 0,001$). Не установлено связи ВПЧ-инфицирования с числом беременностей, гестационным сроком, курением, антиретровирусной терапией и числом половых партнеров, а также различий вирусной нагрузки ВПЧ по сравнению с небеременными нерожавшими женщинами [28].

P. Lehtovirta, Raavonen J. и O. Heikinheimo (Финляндия) установлен факт, что у ВИЧ-инфицированных женщин каждое последующее родоразрешение снижает риск развития дисплазий шейки матки на 30 % ($p = 0,02$) [29].

Неизученными остаются вопросы взаимного влияния ВПЧ-ВИЧ-коинфицирования на их перинатальную передачу. В зарубежной литературе найдены публикации только одного коллектива во главе с R. L. Rombaldi, занимающегося данной проблемой. Изучение перинатальной трансмиссии ВПЧ в 63 парах мать-дитя показало, что ДНК папилломавирусов выделяется от 22,4 % детей сразу после рождения, но только в 16,3 % ДНК является типоспецифичной. К концу 1 месяца жизни типоспецифичная ДНК выделялась еще от 6,1 % детей, а к концу первого полугодия жизни — еще от 2 %. Значимая корреляция наблюдалась между перинатальной трансмиссией ВПЧ и иммуносупрессией матери ($p = 0,007$) [30]. Теми же авторами изучена плацентарная персистенция ВПЧ и установлено, что ДНК папилломавирусов выделялась из 24,5 % плацент ВПЧ-инфицированных матерей, но совпадение генотипов в вертикали «мать-плацента-плод» наблюдалось лишь в 10,2 % случаев. Также обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь плацентарной персистенции ВПЧ с ВИЧ-индуцированной иммуносупрессией матери ($p = 0,011$) [31].

На основании вышеизложенного сделаны **выводы:**

1. Риск гетеросексуального приобретения ВПЧ выше в среде ВИЧ-позитивных пациентов, так же как и риск заражения ВИЧ у ВПЧ-инфицированных женщин. В связи с этим ВИЧ-инфицированные женщины формируют группу повышенного риска папилломавирусной инфекции, а ВПЧ-инфицированных пациенток следует тестировать на ВИЧ с целью ранней диагностики коинфицирования.

2. Прогноз развития папилломавирусной инфекции у ВИЧ-позитивных пациенток неблагоприятный, определяется высокой распространенностью у них высокоонкогенных генотипов ВПЧ, множественным инфицированием, и связан, в первую очередь, с состоянием системного иммунитета. В настоящее время в Беларуси нет алгоритмов динамического гинекологического наблюдения за ВПЧ-ВИЧ-коинфицированными пациентками с иммуносупрессией тяжелой степени, в том числе за принимающими ВААРТ, не разработаны методики их дифференцированного обследования и лечения. Разработка и внедрение таких алгоритмов помогут своевременно выявлять патологию шейки матки, предотвращать развитие рака шейки матки и снижать смертность от этого заболевания.

3. Перинатальные аспекты коинфицирования ВПЧ-ВИЧ мало изучены, нет подходов к обследованию ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей, к наблюдению за женщинами после родов. Исследования в среде ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток во время беременности и после родов позволят установить ближайшие и отдаленные исходы для матерей и их детей, прогноз развития ВПЧ- и ВИЧ-ассоциированных заболеваний женщин и детей, разработать меры профилактики вертикального инфицирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Доклад ЮНЭЙДС к Всемирному дню борьбы со СПИДом, 2011: Как прийти к цели «ноль»: Быстрее. Разумнее. Лучше // Объединенная программа, Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru.pdf. — Дата доступа: 06.02.2012.
2. Blattner, W. A. HIV and viral associated malignancy / W. A. Blattner // 12th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Italy, Oct. 4–8, 2010. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Tropea, 2010. — P. 41.
3. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2003. — Vol. 348. — P. 518–527.
4. Эпидемиология по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 1 января 2012 года // Единый белорусский вэб-портал по ВИЧ/СПИДу [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: <http://www.aids.by/news/detail.php?ID=14092>. — Дата доступа: 07.02.2012.
5. Семёнов, Д. М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь / Д. М. Семёнов // Охрана материнства и детства. — 2006. — № 1–7. — С. 98–103.
6. Вергейчик, Г. И. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности генитальной папилломавирусной инфекции у женщин, проживающих в Республике Беларусь / Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук, В. Ф. Еремин // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 15–19.
7. Клиническое течение папилломавирусной инфекции на фоне беременности / М. А. Кустова [и др.] // Труды молодых

ученых 2010: сб. науч. работ / БГМУ; под общ. ред. С. Л. Кабака. — Минск, 2010. — С. 63–66.

8. Psychosocial, medical, and gynecologic complications in a cohort of HIV-infected women from an underserved minority community in Los Angeles, California / D. Ogunyemi [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2006. — Vol. 41, № 2. — P. 255–257.
9. Incidence of and risk factors for genital human papillomavirus infection in women drug users / D. Dev [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2006. — Vol. 41, № 4. — P. 527–529.
10. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women / L. Ahdieh [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 184. — P. 682–690.
11. The association between cervical human papillomavirus infection and HIV acquisition among women in Zimbabwe / S. H. Averbach [et al.] // AIDS. — 2010. — Vol. 24, № 7. — P. 1035–1042.
12. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis / G. M. Clifford [et al.] // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 18. — P. 2337–2344.
13. Buonaguro, F. M. HPV-related cancers in HIV-infected subjects / F. M. Buonaguro, L. Buonaguro, M. L. Tornesello // 12th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Italy, Oct. 4–8, 2010. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Tropea, 2010. — P. 82.
14. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil / C. M. Correa [et al.] // Revista da Associação Médica Brasileira. — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 425–430.
15. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology / S. Videla [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2009. — Vol. 50, № 2. — P. 168–175.
16. Serological detection of human papillomavirus type 16 infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women / M. J. Silverberg [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. — 2006. — Vol. 13, № 4. — P. 511–519.
17. Risk of seropositivity to multiple oncogenic human papillomavirus types among human immunodeficiency virus-positive and -negative Ugandan women / P. B. Namujju [et al.] // Journal of General Virology. — 2011. — Vol. 92, № 12. — P. 2776–2783.
18. Clinical follow-up of women infected with human papillomavirus-16, either alone or with other human papillomavirus types: identification of different risk groups / O. Cottier [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2009. — Vol. 200. — P. 286.e1–286.e6.
19. Prevalence of human papillomavirus genotypes and associated cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women in Botswana / I. J. Macleod [et al.] // Journal of Medical Virology. — 2011. — Vol. 83, № 10. — P. 1689–1695.
20. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis / A. E. Grulich [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370, № 9581. — P. 59–67.
21. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding / R. N. Theiler [et al.] // Obstetrics & Gynecology. — 2010. — Vol. 115, № 6. — P. 1150–1158.
22. Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data / X. Xue [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 159–169.
23. Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy / K. H. Fife [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2009. — Vol. 51. — P. 274–282.
24. Onigbogi, O. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among HIV-positive women in the pre-HAART and HAART era in a Nigerian clinic / O. Onigbogi // 11th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, USA, Sep. 11–13, 2008. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Baltimore, 2008. — P. 61.
25. Cervical cytology and histopathologic abnormalities in women living with AIDS in Sao Paulo, Brazil / V. M. Pinto [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2011. — Vol. 57, Suppl. 3. — P. 212–216.
26. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping / V. B. Brandao [et al.] // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. — 2009. — Vol. 104, № 5. — P. 755–763.
27. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda / C. Banura [et al.] // International Journal of Cancer. — 2008. — Vol. 123. — P. 2180–2187.
28. Relationship of pregnancy to human papillomavirus among human immunodeficiency virus-infected women / H. Minkoff [et al.] // Obstetrics & Gynecology. — 2006. — Vol. 108, № 4. — P. 953–960.
29. Lehtovirta, P. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women / P. Lehtovirta, J. Paavonen, O. Heikinheimo // International Journal of STD & AIDS. — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 37–41.
30. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA / R. L. Romaldi [et al.] // Virology Journal. — 2009. — Vol. 6. — P. 83–94.
31. Transplacental transmission of human papillomavirus / R. L. Romaldi [et al.] // Virology Journal. — 2008. — Vol. 5. — P. 106–119.

Поступила 05.03.2012

УДК 316.612
ФЕНОМЕН Я-КОНЦЕПЦИИ В РАКУРСЕ АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИЧНОСТИ

Ж. И. Трафимчик

Гомельский государственный медицинский университет

Данная статья посвящена изучению феномена Я-концепции в ракурсе аддиктивного поведения личности. Показаны результаты теоретического анализа проблем аддиктивного поведения и Я-концепции личности в рамках отечественной и зарубежной психологии. Представлена авторская интегративная модель структурно-содержательной организации Я-концепции личности.

Ключевые слова: аддиктивное поведение, Я-концепция.

PHENOMENON OF SELF-CONCEPTION IN THE VIEWPOINT
OF ADDICTIVE PERSONAL BEHAVIOR

Zh. I. Trafimchyk

Gomel State Medical University

This article covers the study of the phenomenon of «Self-conception» in the viewpoint of addictive personal behavior. The article presents the results of theoretical analysis of the problem of addictive behavior and self-conception of personality in national and foreign psychology. The study suggests a theoretical model of structural organization of personal self-conception.

Key words: addictive behavior, self-conception.

Человеческое поведение складывается из ряда приспособлений к жизненным условиям, но каждый человек должен прийти к соглашению с самим собой точно так же, как и с другими особенностями своего мира. Понять, что делают люди, мы сможем только тогда, когда узнаем, что значит для самого себя каждый человек. Важно понять, что же человек считает самим собою, ибо многое из того, что он делает, логически вытекает из такого определения

(Т. Шибутани)

Внутри сложной и многообразной категории «девиантного» (отклоняющегося) поведения личности выделяется подгруппа так называемого зависимого или аддиктивного поведения личности. С точки зрения В. Д. Менделевич, «зависимое (аддиктивное) поведение, несомненно, носит девиантный характер и может быть различным по структуре и типу». Под структурой девиантного поведения понимается специфика сочетания и динамики составных частей отклоняющегося от нормы или гармонии поведения [1].

В настоящее время проблеме аддиктивного поведения уделяется самое пристальное внимание. В отечественных и зарубежных исследованиях накоплен богатый клинический, экспериментальный и теоретический материал по различным видам зависимостей (А. Е. Личко, Ц. П. Короленко, Т. А. Донских, В. С. Битенский, И. Н. Пятницкая, Е. В. Змановская, А. Ю. Егоров, С. А. Игумнов, В. Д. Менделевич, А. В. Гоголева, С. В. Григорьева, С. А. Кулаков и др.).

Аддиктивное поведение (от англ. *addiction* — «пагубная привычка», «порочная склонность») — одна из форм, девиантного (отклоняющегося) поведения с формированием стремления человека к уходу от реальности путем искусственного

изменения своего психического состояния посредством приема некоторых психоактивных веществ или постоянной фиксации внимания на определенных видах деятельности с целью развития и поддержания интенсивных эмоций [2].

К признакам *синдрома зависимости* относятся: 1) выраженную потребность или необходимость (принять вещество); 2) нарушение способности контролировать начало, окончание и дозировки (вещества); 3) физиологическое состояние отмены; 4) признаки толерантности; 5) прогрессирующее забвение альтернативных интересов; 6) продолжение употребления, несмотря на очевидные вредные последствия [1].

Аддиктивное поведение признается многофакторным явлением. Современное состояние науки позволяет говорить о следующих *факторах и условиях*, способствующих формированию *аддиктивного поведения личности*:

— *внешние социальные факторы* — технический прогресс в области пищевой промышленности и фармацевтической индустрии; развитие игровой компьютерной индустрии, поставляющих на рынок все новые и новые товары — потенциальные объекты зависимости; процесс урбанизации и, как следствие, ослаб-

ление межличностных связей между людьми; процессы групповой динамики (подростковая субкультура) и др. [3].

— *особенности семейного воспитания* (А. Фрейд, Д. Винникот, М. Балинт, М. Кляйн, Б. Спок, М. Малер, Р. Спиц, Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева) — неспособность матери понимать и удовлетворять базовые потребности ребёнка; младенческая травма; эмоциональные расстройства родителей, сопровождающиеся алекситимией, нарушение границ между поколениями в семье; состояние со-зависимости, условия воспитания в дисфункциональных аддиктивных семьях [4].

— *индивидуальные особенности конкретной личности* — половая избирательность зависимого поведения, так, например, пищевая аддикция более характерна для женщин, в то время как патологический гемблинг чаще встречается у представителей мужского пола; возрастной фактор (реакции имитации, компенсации, группирования, хобби-реакция как особенности подросткового возраста); психофизиологические особенности человека, типологические особенности нервной системы, типы характера; стрессоустойчивость личности [3].

Говоря о факторах, обуславливающих развитие зависимого поведения, следует подчеркнуть, что в его основе лежат естественные потребности человека. Склонность к зависимости в целом является универсальной особенностью человека. При определенных условиях, однако, некоторые нейтральные объекты приобретают жизненную важность для личности, а потребность в них достигает неконтролируемого уровня.

Для оценки и отнесения человека к зависимому типу выделяют перечисленные ниже признаки, наличие пяти из которых достаточно для диагностики клинической зависимости [1]:

- неспособность принимать решения без советов других людей;
- готовность позволять другим принимать важные для него решения;
- готовность соглашаться с другими из страха быть отвергнутыми даже при осознании, что они правы;
- затруднения начать какое-то дело самостоятельно;
- готовность добровольно идти на выполнение унизительных или неприятных работ с целью приобрести поддержку и любовь окружающих;
- плохая переносимость одиночества — готовность прилагать значительные усилия, чтобы его избежать;
- ощущение опустошенности или беспомощности, когда обрывается близкая связь;
- охваченность страхом быть отвергнутым;
- легкая ранимость, податливость малейшей критике или неодобрению со стороны.

Любое поведение, характеризующееся признаками зависимости, имеет не внешнее, а внутреннее происхождение. Индивид становится зависимым от чего-либо или от кого-либо не в силу давления или принуждения извне, а благодаря готовности подчиняться. Полизависимость — типичная и основополагающая характеристика. Следует признать, что и внешние факторы играют определенную роль в формировании зависимого поведения. Но они — условия становления зависимостей, а не их причина. По мнению В. Д. Менделевич, различные виды зависимости имеют сходные корни — все они базируются на индивидуально-личностных качествах личности. То есть «зависимая личность, сформированная в процессе социализации, сама, даже без внешнего инициирования способна легко найти себе в окружающем мире «подходящий» объект или субъект зависимости». На основании этого были выделены следующие психологические параметры зависимой личности [1]:

- инфантильность;
- внушаемость и подражательность;
- прогностическая некомпетентность — неспособность в полной мере и адекватно планировать и прогнозировать будущее;
- ригидность и упрямство — негибкость, тугоподвижность всей психической деятельности;
- наивность, простодушие и чувственная непосредственность — базовые для формирования свойств внушаемости;
- любопытство и поисковая активность — стремление к чему-то новому, неизведанному, таинственному;
- максимализм — крайность в каких-либо взглядах, требованиях, эмоциях;
- эгоцентризм — фиксация внимания на себе, своих интересах, чувствах;
- яркость воображения, впечатлений и фантазий;
- нетерпеливость;
- склонность к риску;
- страх быть покинутым.

Развитие аддикций ведет к искажению нормального развития личности и к постепенному формированию аддиктивной личности, которая характеризуется следующими особенностями [5]: отсутствие четких личностных границ; низкая, негибкая, фиксированная самооценка; тревожность; психологический дискомфорт, который является следствием неудовлетворенности человека своим ролевым поведением; пассивность, отсутствие самостоятельности, стремление к получению поддержки; низкая фрустрационная толерантность, на которую аддикты реагируют либо вспышками негативных эмоций, либо уходом от появившихся проблем; уход от ответственности в принятии решений; нарушение волевых функций (дефицит целеполага-

ния, недостаток волевого усилия); пренебрежение своим физическим состоянием; снижение эффективности стратегий совладания и выделение одной ведущей копинг-стратегии (уход в аддикцию); страх самоанализа, преобладание психологических защит (отрицание, подавление и др.) над мотивом самореализации.

Проанализировав информацию по проблеме аддиктивного поведения личности, мы согласились с мнением, что любое поведение, которое характеризуется признаками зависимости, имеет не внешнее, а внутреннее происхождение. Безусловно, и внешние факторы играют определённую роль в формировании зависимого поведения, но они рассматриваются как условия становления зависимостей, а не их причина. Исходя из этого, возникает интерес к изучению особенностей Я-концепции как интегрального образования личности (К. Роджерс, А.А. Налчаджян), отражающего систему представлений и отношений индивида к самому себе и внешнему миру, особенности его социального и межличностного взаимодействия, общения и деятельности.

В научной литературе существуют различные подходы к изучению Я-концепции. Многие аспекты Я-концепции личности являются объектами междисциплинарных направлений. Следует отметить, что ни в зарубежной, ни в отечественной научной литературе не существует единого определения Я-концепции личности. Основной проблемой в изучении Я-концепции является рассогласованность в понимании ее содержательных и структурно-компонентных характеристик, а также соотношение Я-концепции с такими понятиями, как самосознание, самость, самоотношение, самооценка, образ Я и т. п.

Понятие «Я-концепция» в западной традиции определяется как многоаспектный феномен — как набор образов, схем (Н. Markus, M. Rosenberg, W. H. Fitts и др.). В отечественной же традиции под Я-концепцией понимается относительно устойчивая, в большей или меньшей степени осознанная, переживаемая как неповторимая система представлений индивида о самом себе, на основе которой он строит свое взаимодействие с другими людьми и относится к самому себе (Б. Г. Ананьев, Л. С. Выготский, В. В. Столин, Т. Шибутани и др.). Я-концепция в отечественной социальной психологии исследуется в социальных взаимоотношениях: изучаются представления о себе в рамках социального окружения; представления о себе на основе идентичности с определенной социальной группой; на основе социальной желательности (Д. Мид, Ч. Кули, Т. Шибутани, И. И. Чеснокова, В. В. Столин и др.). Как продукт самосознания Я-концепция рассматривается в работах В. В. Столина, А. А. Бодалева, Е. Н. Васиной. В последние годы все отчетливее заявляет о себе инте-

гративная тенденция в исследованиях Я-концепции (В. С. Агапов, И. В. Барышникова, А. В. Иващенко и др.) как системного интегрального психического образования личности.

Я-концепция в рамках различных зарубежных социально-психологических теорий определяется как:

— глобальное, личностное Я, в котором соединяются Я-сознающее (чистый опыт) и Я-как-объект (содержание этого опыта в отношении к духовному, материальному, социальному и физическому Я) (У. Джемс);

— продукт социального взаимодействия, в результате которого индивидом усваиваются ценности, установки и роли (Ч. Кули);

— интегральное Я или то, как человек спонтанно воспринимает, осознает и принимает те представления, которые существуют у других людей относительно него (Д. Мид);

— совокупность представлений о себе, сопряженных с их оценкой; совокупность установок, направленных на самого себя (Р. Бернс [6]);

— интегральное образование личности; осознанный и согласованный паттерн восприятий, возникающий на основе взаимодействия с окружающей средой в особенности с социальной средой жизнедеятельности человека (К. Роджерс [7]); структурно-компонентное образование личности (Р. Бернс, В. Фиттс, М. Розенберг);

творческое, позитивное, обладающее стремлением к росту и совершенствованию свойство человеческой природы, назначение которого состоит в формировании зрелости жизни человека, расширении границ Я и приобретении возможности смотреть на себя «со стороны» (Г. Олпорт);

— совокупность всех представлений индивида о себе (М. Розенберг);

— система независимых и как бы вложенных друг в друга субъективных семантических пространств: аффективного (включающего оси: оценка, сила, активность) и денотативного (включающего оси: моральность, идеализм-реализм, зрелость) (О. Тзенг);

— результат наблюдения и анализа человеком собственных действий, мотивов и аттитюдов, стоящих за поведением, в результате которого он приходит к все более ясному пониманию самого себя; синоним самовосприятия (Д. Бем).

Я-концепция в рамках отечественных социально-психологических теорий рассматривается как:

— неповторимость, уникальность «нейроструктурных основ индивидуального Я человека»; субъективное отражение объективной действительности и внутренний мир личности, в котором складываются комплексы ценностей, определенные организации концептов и образов, притязаний и самооценки (Б. Г. Ананьев);

— устойчивое взаимоотношение между человеком как действующим агентом и тем, как он постоянно ощущает самого себя; это система действий, направленных на самого себя и опосредованных системой устойчивых представлений человека о самом себе (Т. Шибутани [8]);

— продукт самосознания (В. В. Столин, А. А. Бодалёв, Е. Н. Васина);

— динамическая система представлений индивида о самом себе, системообразующим фактором которой выступает чувство самоидентичности (И.С. Кон);

— Я-концепция как синоним самосознания; результат социализации и социально-психологической адаптации личности к типичным результатам ее жизнедеятельности (А. А. Налчаджян);

— отражение взаимоотношения, взаимовлияния между отдельными психическими явлениями и между психикой с другими системами, которые обеспечивают наилучшее, позитивное становление личности (Б. Ф. Ломов);

— интегральное (целостное) образование личности (В. С. Агапов, И. В. Барышникова, А. В. Иващенко, Е. С. Шильштейн, Л. Я. Дорфман).

На основе анализа различных отечественных и зарубежных социально-психологических исследовательских точек зрения по поводу определения структурно-компонентных характеристик Я-концепции личности мы попытались выделить интегративную авторскую структурно-содержательную модель организации Я-концепции личности (данная научно-исследовательская работа была выполнена при поддержке Белорусского Республиканского Фонда Фундаментальных Исследований ГР № Г11М-111).

В процессе создания модели структурно-содержательной организации Я-концепции личности мы считаем необходимым описать следующие основные этапы:

1. *Формулирование проблемы исследования, определение целей, постановка задач моделирования.* Модель структурно-содержательной организации Я-концепции личности. *Цель:* организация социально-психологической работы по изучению представлений личности о собственном «Я». *Задачи:* проведение пилотного исследования по изучению социально-психологических знаний личности о себе; определение наиболее распространенных и существенных для личности областей (образов) ее Я-концепции.

Теоретическая проблема: наличие противоречивых представлений о структурных и содержательных характеристиках Я-концепции личности, отсутствие единой модели организации Я-концепции личности.

Практическая проблема: противоречивость внутриличностных представлений, внутриличностный конфликт, аддиктивное поведение.

2. *Обоснование необходимости обращения к методу моделирования:* наличие детализиро-

ванной модели структурно-содержательной организации Я-концепции личности для осуществления диагностики и последующей коррекции личностных проблем, связанных с особенностями Я-концепции индивидуума.

3. *Теоретическая подготовка процесса моделирования.* При создании модели структурно-содержательной организации Я-концепции личности мы исходили из комплексного анализа проблемы Я-концепции личности в рамках отечественных и зарубежных социально-психологических теорий, в результате которого пришли к следующим выводам:

— Я-концепция, с одной стороны, рассматривается как структурно-компонентное образование личности (Р. Бернс, В. Фиттс, М. Розенберг), с другой — как интегральное (целостное) образование личности (В. С. Агапов, И. В. Барышникова, А. В. Иващенко, Е. С. Шильштейн, Л. Я. Дорфман). Следовательно, Я-концепция личности включает в себя как определенные содержательные характеристики, отражающие особенности целостного представления человека о самом себе (глобальное Я по Р. Бернсу, У. Джемсу; личностное или интегральное Я по Д. Миду, целостное Я по В. Фиттсу), его самооценки (Р. Бернс), самовосприятия (Д. Бем), самоощущения (Т. Шибутани), самоотношения (В. В. Столин), самопринятия (С. И. Розум), так и структурно-компонентные характеристики, предполагающие выделение структуры, компонентов и связей между ними (Р. Бернс, В. Фиттс).

— Под содержанием Я-концепции мы понимаем осознаваемые отдельные элементы действительности, включенные человеком в Я-концепцию и выраженные в вербальной форме, соотношенные с социальным окружением и другими сферами жизнедеятельности личности. Содержательная часть Я-концепции представлена в многообразных по составу и по форме отражения (непосредственно-чувственной или абстрактно-логической) знаниях о себе, отражающих эмоционально-чувственные, поведенческие и ценностно-нормативные аспекты Я-концепции личности.

— Выделение структурно-компонентных характеристик Я-концепции личности мы проводили на основании следующих критериев: наличие в структуре Я-концепции как образов Я (физическое Я, социальное Я, семейное Я, моральное Я, личностное Я) (В. Фиттс), так и компонентов (когнитивный, эмоциональный, поведенческий); внесение двух обобщающих образов реального и идеального Я, которые оказываются важными с точки зрения определения уровня внутренней конфликтности и дезадаптивности личности, самоактуализации личности, личностных нарушений (У. Джемс, К. Роджерс, М. Розенберг, Р. Бернс, К. Хорни).

4. *Построение концептуальной модели.* В результате проведения пилотного исследова-

ния, цель которого заключалась в выявлении общих представлений личности о себе и интегрирование их в наиболее общие образы Я-концепции, нами была построена концептуальная модель структурно-содержательной организации Я-концепции личности. В пилотном исследовании приняли участие 99 человек в возрасте от 16 до 21 года (45 — женского и 54 — мужского пола). Респонденты письменно отвечали на вопрос, какими они себя представляют (какой я?). Для обработки полученных результатов использовался частотный анализ. В результате анализа и интерпретации полученных данных были выделены наиболее распространенные в выборке испытуемых образы Я-концепции, такие как социальное Я, телесное Я, моральное и семейное Я, эмоциональное и профессиональное Я.

На основе теоретического анализа и последующего частотного анализа мы вводим три

наиболее распространенных среди отечественных и зарубежных исследователей компонента Я-концепции личности, а именно: когнитивный (представление о себе), эмоциональный (отношение к себе, оценка себя), поведенческий (проявление когнитивного и эмоционального компонентов в поведении, активности и коммуникации), а также двух обобщающих образа Я-концепции: реального и идеального Я.

Представленная концептуальная модель организации Я-концепции личности включает следующие элементы (рисунок 1):

— когнитивный, эмоциональный и поведенческий компоненты;

— представления о своем реальном, идеальном Я и аспекты реального и идеального Я — представления о своем телесном, социальном, моральном, семейном, эмоциональном, профессиональном Я.

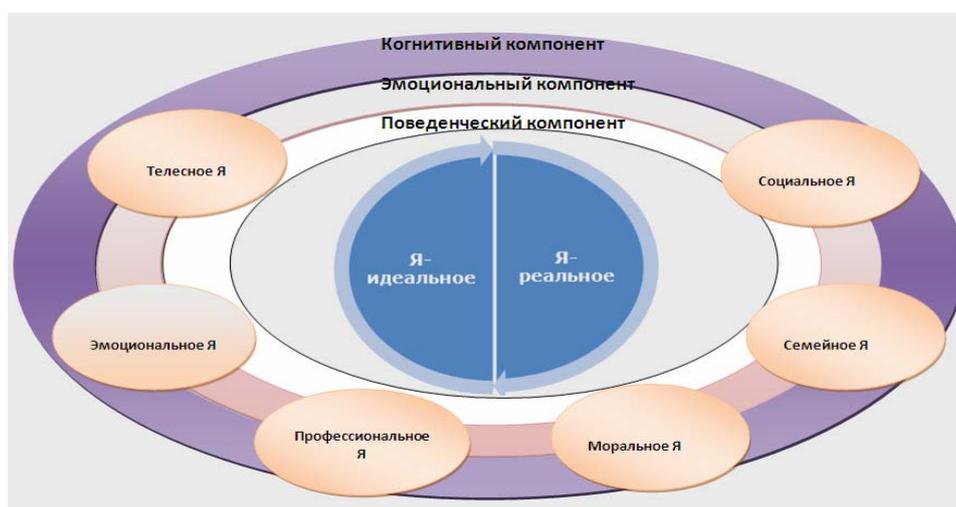


Рисунок 1 — Модель структурно-содержательной организации Я-концепции

Структурные элементы Я-концепции понимаются, как структурированные в переживаниях и представлениях личности значимые знания и отношения к себе в прошлом, настоящем и будущем; они обусловлены тем реальным контекстом жизнедеятельности, социального взаимодействия, общения и деятельности, в котором функционирует и развивается индивид. Структура Я-концепции в кризисные моменты жизни личности способна претерпевать внешние и внутренние изменения, но сохраняет то, что присуще каждой личности как представителю своего времени, возраста, пола; при наличии одних и тех же звеньев, имеет различное наполнение этих звеньев в зависимости от культуры, традиций, ценностных ориентации.

Функции модели: 1) модель детализирует представления о внутренней организации Я-концепции личности; 2) модель предполагает анализ как содержательных, так и структурных

характеристик — степени выраженности, согласованности, устойчивости структурных элементов Я-концепции личности; 3) модель может являться основой в процессе диагностики и коррекции особенностей Я-концепции личности.

Практическая значимость проделанной работы заключается в том, что предложенная интегративная модель организации Я-концепции личности может быть использована в психокоррекционной, психотерапевтической и психоконсультационной практике с целью выявления, понимания и осознания внутриличностных проблем и конфликтов индивида, детерминирующих формирование аддиктивного поведения, и составления программы дальнейшей помощи и реабилитации личности. Ее ядром является Я-концепция, отражающая систему представлений и отношений индивида к самому себе и внешнему миру, особенности его социального и межличностного взаимодействия, общения и деятельности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Менделевич, В. Д. Руководство по аддиктологии / В. Д. Менделевич. — СПб.: Речь, 2007. — 768 с.
2. Короленко, Ц. П. Психосоциальная аддиктология / Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева. — Новосибирск: Олсиб, 2001. — 251 с.
3. Змановская, Е. В. Девиантология: психология отклоняющегося поведения: учеб. пособие для студ. / Е. В. Змановская. — 2-е изд., испр. — М.: Академия, 2004. — 287 с.
4. Кулаков, С. А. Диагностика и психотерапия аддиктивного поведения у подростков: учеб.-метод. пособ. / С. А. Кулаков. — М.: Смысл, 1998. — 195 с.
5. Короленко, Ц. П. Психоанализ и психотерапия: монография / Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева. — Новосибирск: НГПУ, 2003. — 667 с.
6. Бернс, Р. Развитие Я-концепции и воспитание / Р. Бернс. — М.: Прогресс, 1986. — 420 с.
7. Роджерс, К. Измерение изменений в «Я» / К. Роджерс // Психология самосознания: хрестоматия по соц. психологии личности; под ред. Д. Я. Райгородского. — Самара: БАХРАХ-М, 2003. — С. 447–459.
8. Шибутани, Т. Социальная психология / Т. Шибутани; пер. с. англ. В. Б. Ольшанского. — Ростов н/Д.: Феникс, 1998. — 544 с.

Поступила 17.05.2012

УДК 61:577.213/217:575

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Молекулярные основы наследственной патологии сегодня являются наиболее изучаемой проблемой медицинской и молекулярной генетики. Не только генетические факторы могут определять развитие патологического процесса, но и так называемые эпигенетические — наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии конкретного гена без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности. В качестве причин возникновения заболеваний все большая роль отводится эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном метилировании. Метилирование является одной из модификаций ДНК, приводящих к изменению ее структурного и функционального статуса, что представляет интерес изучения влияния метилирования генома на основополагающие процессы, протекающие в живой клетке, а разнообразие биологических эффектов, в которые вовлечено метилирование ДНК, делают его интересным объектом исследований.

Ключевые слова: эпигенетика, метилирование ДНК, CG-динуклеотиды, CpG-островки, методы анализа метилирования ДНК.

BIOLOGICAL ASPECTS OF DNA METHYLATION (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

The molecular basis of hereditary pathology is now the most studied problem of medical and molecular genetics. The recent research shows that not only genetic factors may determine the development of pathological process, but also the so-called epigenetic factors including genetic and nongenetic changes in the expression of specific genes without corresponding structural changes in its nucleotide sequence. The role of the epigenetic regulation of gene activity based on abnormal methylation is assigned as one of the genetic causes of many cancers. Methylation is one of DNA modifications leading to a change in its structural and functional status, which variety of biological processes makes it subject of great interest for the study of the influence of the genome methylation on the fundamental processes in living cells.

Kew words: epigenetics, DNA methylation, CG-dinucleotides, CpG-islands, methods of DNA methylation profiling.

Введение

Благодаря современным молекулярно-биологическим методам расшифрованы генетические механизмы целого ряда заболеваний человека, что позволяет понимать закономерности функционирования генома в целом. В последнее время исследуются патологические состояния, связанные с функциональными нарушениями генов, вовлеченных в генез наследственных заболеваний и обусловленных аномалиями регуляции на уровне ДНК и РНК.

Геном человека содержит информацию двух видов — генетическую и эпигенетическую: генетическая информация — это руко-

водство по созданию живого организма, а эпигенетическая — как, где и когда должна быть реализована эта генетическая информация [1, 2].

Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии конкретного гена (определенных ДНК-последовательностей) без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями.

В основе эпигенетической патологии на уровне ДНК лежит ряд механизмов, одним из которых являются аномалии метилирования промоторных и регуляторных районов гена [3].

Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы в клетке: репликацию, транскрипцию, репарацию ДНК, рекомбинацию, транспозиции генов, — и является механизмом дифференцировки клеток и тканей, дискриминации и репрессии генов, защищает геном от экспрессии экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК. Блокирование метилирования ДНК у животных останавливает развитие (эмбриогенез), включает апоптоз и обычно является летальным.

Изменение характера метилирования приводит к развитию различных патологических состояний. В качестве причин возникновения генетических и онкологических заболеваний большая роль отводится эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном метилировании CpG-островков в промоторных районах, что приводит их к полной инактивации [4]. Таким образом, исследования эпигенетической регуляции экспрессии генов в генетической патологии приобретают как научное, так и практическое значение.

Цель исследования

Осветить биологические аспекты метилирования на основе анализа научных источников по вопросам метилирования ДНК.

Обсуждение

Современное развитие молекулярной биологии позволяет получать информацию о генетической составляющей организма (картирование определенного гена-кандидата заболевания в определенном хромосомном локусе) и о механизмах ее реализации.

Метилирование геномной ДНК (метилом) представляет собой эпигенетическую программу клетки, контролирующую реализацию генетической информации. Метилирование — это химическая модификация (стабильная и наследуемая) молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности и без нарушения кодирующей способности ДНК, при которой специфические ферменты переносят метильные группы с S-аденозилметионина на остатки азотистых оснований, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома. У млекопитающих метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца с образованием 5-метилцитозина. У человека метилировано около 1 % геномной ДНК [5].

У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами: 1 (DNMT1), 3a (DNMT3a) и 3b (DNMT3b). ДНК-метилтрансферазы (ДНК-метилазы, англ. DNA methyltransferase, DNMTase, DNMT) — группа ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных ос-

татков в составе ДНК. Активность метилтрансфераз заключается в переносе метильных (CH₃–) групп на азотистое основание цитозин в составе ДНК, ведет к изменению свойств ДНК, при этом изменяется активность, функции соответствующих генов, а также пространственная структура нуклеиновой кислоты (конформация).

Метилирование ДНК вовлечено в широкий круг биологических процессов, которые включают регуляцию экспрессии тканеспецифических генов, клеточную дифференцировку, инактивацию X-хромосомы самок млекопитающих, регуляцию структуры хроматина, репликацию ДНК, латентный период у вирусов, канцерогенез и старение [6–8].

Важнейшими особенностями метилирования ДНК являются: стабильное сохранение в ряду многих поколений клеток; прямое или косвенное влияние на экспрессию генов [9].

В ДНК только одно основание может быть модифицировано посредством энзиматического метилирования — цитозин. Метилирование является обратимой ковалентной модификацией ДНК, когда цитозиновый остаток в CG-динуклеотиде метилируется в позиции N5 пиримидинового кольца. Метилирование цитозиновых остатков осуществляется с помощью ферментов ДНК-метилтрансфераз, которые переносят метильную группу S-аденозилметионина. Такая модификация является единственно допустимой в физиологических условиях химической модификацией ДНК у позвоночных и стабильно поддерживается в ряду клеточных делений, что обеспечивается целым семейством ДНК-метилтрансфераз. Остатки 5-метилцитозина могут удаляться из ДНК благодаря активности недавно обнаруженной гликозилазы или ДНК-деметиلاзы. Этот фермент способен узнавать метилированные CpG-динуклеотиды, трансформировать 5-метилцитозин в цитозин, не нарушая целостности ДНК, и осуществлять деметилирование на значительном участке нуклеотидной последовательности.

В геноме встречаются два типа распределения CpG-динуклеотидов:

1. Рассеянные CpG выявляются в геноме в виде одиночных динуклеотидов и составляют около 80 % всего количества. Они обнаруживаются чаще всего в межгенных и реже — в транскрибируемых последовательностях.

2. Районы обогащения CpG, называемые CpG-островками. CpG-островки располагаются вблизи структурных генов, преимущественно, в 5'-районах, которые содержат регуляторные последовательности, характерные для промоторов. CpG-островки присутствуют в промоторных районах 60 % генов, составляют от 0,5 до 1,5 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов), содержание C + G превышает 60 %, а соотно-

шение CpG/GpC должно составлять не менее 0,6. За редким исключением (импринтированные гены) CpG-островки промоторных районов в нормальных тканях не метилированы, что свидетельствует о функционально нормальном состоянии гена. Тканеспецифические гены, как правило, не имеют в своих промоторах CpG-островков. В них присутствуют одиночные CpG-динуклеотиды, степень метилирования которых варьирует в широких пределах в разных клетках и тканях и препятствует локальному связыванию факторов транскрипции. Подобные метилированные участки типичны для структурного хроматина и содержат нетранскрибируемые последовательности [10].

Влияние метилирования ДНК на структуру хроматина имеет большое значение для развития и функционирования живого организма. Известно, что хроматин существует в двух основных состояниях: деконденсированном (эухроматин, который содержит основную массу активно экспрессирующихся генов) и конденсированном (гетерохроматин, который содержит незначительное количество генов, представлен в основном повторяющимися последовательностями, в том числе псевдогенами). Структуру и функции хроматина определяют модификации его компонентов с помощью ацетилирования гистонов, которое приводит к деконденсации и активации, а метилирование ДНК способствует конденсации и инактивации хроматина. Метилирование ДНК участвует в изменении структуры хроматина определенного хромосомного локуса и приводит, соответственно, к отсутствию экспрессии генов без их структурных нарушений [11].

В общебиологическом плане феномен метилирования является элементом системы распознавания «свой-чужой». Роль метилирования ДНК как компонента клеточной «иммунной системы» заключается в уничтожении чужой или излишней ДНК (или подавлении ее функций), которая сохраняется, по-видимому, на протяжении эволюции. Соответственно, метилирование в организме выполняет ряд функций. Так, метилирование регуляторных элементов: промоторов, энхансеров (усилителей У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами: 1(DNMT1), 3a(DNMT3a) и 3b(DNMT3b). ДНК-метилтрансферазы (ДНК-метилазы, англ. DNA methyltransferase, DNA MTase, DNMT) — группа ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК. Активность метилтрансфераз заключается в переносе метильных (CH₃-) групп на азотистое основание цитозин в составе ДНК, ведет к изменению свойств ДНК, при этом изменяется активность, функции соответствующих

генов, а также пространственная структура нуклеиновой кислоты (конформация).

В процессе эволюции переходы от прокариот к эукариотам и от беспозвоночных к позвоночным сопровождались резким увеличением числа генов. Эти изменения вызвали к жизни, видимо, и новые способы ограничения нежелательной активности «лишних» генов — формирование ядерной мембраны и нуклеосомную организацию хроматина в первом случае, функциональную переориентацию системы метилирования — во втором. Если у беспозвоночных она сводилась к подавлению активности потенциально опасных последовательностей ДНК (таких как вирусы и транспозоны), то у позвоночных ее назначение — еще и стабильная репрессия эндогенных генов (гены инактивированной X-хромосомы, импринтированные гены, часть тканеспецифических генов). Профиль метилирования, сильно влияющий на функциональное состояние гена, стабильно передается в ряду клеточных поколений. С этой точки зрения, для организмов с большой продолжительностью жизни и интенсивной тканевой регенерацией (позвоночные, растения) надежная система эпигенетической наследственности (метилирование ДНК) жизненно необходима [12, 13].

В эукариотических клетках описаны два типа процессов нормального метилирования. Первый тип — это *de novo* метилирование, отвечающее за перераспределение метилирования во время эмбриогенеза и процессов дифференцировки, проходящих во взрослом организме. Второй тип метилирующей активности в эукариотических клетках называется поддерживающим метилированием и отвечает за сохранение уже имеющегося паттерна метилирования.

В клетках эукариот ядерная ДНК подвержена энзиматическому метилированию с образованием остатков 5-метилцитозина в основном в CG и CNG последовательностях. Это метилирование ДНК у растений и животных видо-, ткане- и органоидоспецифично, оно изменяется (уменьшается) с возрастом и регулируется гормонами. С другой стороны, метилирование генома может контролировать гормональный сигнал. Существуют репликативное и пострепликативное метилирования ДНК, которые обслуживаются множественными ДНК-метилтрансферазами.

Метилтрансферазы зрелых, эмбриональных и неопластических тканей имеют различную активность. Эти данные являются подтверждением того, что метилирование принимает участие в процессах дифференциации клеток, а метилирование белков хроматина является одним из параметров, которые характеризуют функциональное состояние клетки.

Нормальное развитие млекопитающих возможно без метилирования ДНК, которое служит цели стабильного функционального подавления части генетического материала (silencing). На протяжении всей жизни функционирует относительно малая доля генома (~5%), тогда как большую его часть составляет генетический балласт (Junk DNA), который подвергается интенсивному метилированию.

Определенным этапам онтогенеза соответствуют разные состояния метилирования ДНК. Накануне формирования восьмиклеточной бластоцисты происходит общее деметилирование ДНК. В течение имплантации ДНК метилируется *de novo*. У взрослых образец метилирования является ткане- и клеточноспецифичным. В нормальной ткани метилирование происходит, прежде всего, в областях, где плотность CpG-динуклеотидов низка, и большинство CpG-островков в норме полностью неметилированы. Также профиль метилирования может меняться в течение жизни организма. В процессе развития многоклеточных организмов меняется активность генов: одни гены неактивны (репрессированы), тогда как другие экспрессируются в эмбриональном периоде, но инактивируются позднее (перестают функционировать к моменту рождения особи). Такие изменения активности генов лежат в основе клеточной дифференцировки. А для таких генов как E-CAD и DNCCR1 показано метилирование в нормальных тканях по мере старения организма [14–18].

Метилирование цитозина в ДНК является потенциально опасным, поскольку спонтанное дезаминирование метилцитозина ведет к нуклеотидным заменам и мутациям. Несмотря на потенциальный груз мутаций, обусловленный присутствием сочетаний CpC, способных метилироваться, у млекопитающих сохраняется система метилирования, которая сохраняется в эволюции позвоночных и поддерживается естественным отбором.

Дефекты метилирования генов обнаружены при наследственных патологиях: аутосомно-рецессивных и X-сцепленных заболеваниях [14, 19–25]. Значительные изменения картины метилирования наблюдаются на самых ранних этапах канцерогенеза. Знание особенностей распределения остатков метилцитозина в геноме в норме и при патологии чрезвычайно важно для понимания этиологии опухолей разного типа, а также для их ранней диагностики [26–31].

В настоящее время разработаны методы анализа метилирования ДНК в геноме, которые условно делят на две группы. К первой относятся методы анализа метилирования известных генов, которые используются в практической ДНК-диагностике. Вторая группа методов предназначена для анализа профиля ме-

тилирования всего генома, для поиска аномалий метилирования генов в определенном типе опухолей или на разных стадиях онкологического процесса и для поиска новых генов, вовлеченных в канцерогенез:

1. Метилчувствительная полимеразная цепная реакция (МЧ-ПЦР). Достоинством метода является высокая чувствительность, позволяющая анализировать метилированные аллели в присутствии большого избытка аллелей дикого типа.

2. Метилспецифическая полимеразная цепная реакция (МС-ПЦР). Преимущества метода: возможность анализа при малом количестве ДНК; высокая чувствительность и специфичность; простота и скорость выполнения диагностики.

3. На основе бисульфитной модификации ДНК разработано несколько вариантов методов, в том числе и картирование всех метилированных цитозиновых остатков в известной последовательности ДНК. Метод позволяет выявлять динуклеотиды CpG в составе островков, метилирование которых необходимо и достаточно для подавления транскрипции соответствующего гена.

4. Амплификация метилированных CpG-островков. Метод позволяет избирательно амплифицировать CpG-островки, дифференциально метилированных в нормальных и опухолевых клетках (поиск новых генов, подвергающихся метилированию в опухоли).

5. Рестрикционно-ориентированное геномное сканирование позволяет одновременно анализировать статус метилирования в геноме нескольких тысяч CpG-островков. Метод может быть использован только для поиска новых CpG-островков генов, метилированных в определенном типе опухоли.

6. Метил-специфический фингерпринтинг (МСФ). Этот метод направлен на выявление аномального метилирования новых генов, вовлеченных в канцерогенез, в различных формах опухолей или на разных стадиях злокачественного процесса.

7. В настоящее время разрабатывается микрочиповая диагностика статуса метилирования промоторных районов генов. Метод применим для исследовательских работ и для ДНК-диагностики, позволяющей анализировать метилирование многих генов, вовлеченных в канцерогенез [32, 33].

Заключение

Итак, эпигенетический механизм метилирования является точным и специфичным механизмом регуляции экспрессии генома, и нарушение профилей метилирования приводит к не менее существенным последствиям, чем мутации определенных генов. Расшифровка специфического эпигенетического «кода» на уровне метилирования ДНК имеет огромное практическое значение и может быть исполь-

зована для диагностики онкологических заболеваний и наследственной патологии. Тесты на метилирование ДНК помогут клиницистам точно диагностировать и выявлять заболевания на ранних стадиях развития, грамотно осуществлять прогноз развития заболевания, возможность рецидива (онкологической патологии), предсказывать ответ организма пациента на терапию на основании результатов генетического анализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Уоддингтон, К. Организаторы и гены / К. Уоддингтон. — М.: Госиздат, 1947. — 239 с.
2. Корочкин, Л. И. Что такое эпигенетика / Л. И. Корочкин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1156–1165.
3. Чуриков, Н. А. Молекулярные механизмы эпигенетики / Н. А. Чуриков // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 4. — С. 493–513.
4. Коваленко, Т. Ф. Метилирование генома млекопитающих / Т. Ф. Коваленко // Молекулярная медицина. — 2010. — № 6. — С. 245–267.
5. Саложин, С. В. Метилирование ДНК как один из основных эпигенетических маркеров / С. В. Саложин, Е. Б. Прохорчук, Г. П. Георгиев // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 641–650.
6. Геномика — медицине / под ред. В. И. Иванова, Л. Л. Киселева. — М.: Академкнига, 2005. — С. 179–216.
7. Дефлер, В. О биологическом значении метилирования ДНК / В. Дефлер // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 618–640.
8. Шевченко, А. И. Модификации хроматина в процессе инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих / А. И. Шевченко, С. В. Павлова // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1225–1234.
9. Разин, С. В. Пространственная организация эукариотического генома и работа эпигенетических механизмов / С. В. Разин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 12. — С. 1605–1614.
10. Ажикина, Т. Л. Изучение тканеспецифичного CpG-метилирования ДНК в протяженных геномных локусах / Н. П. Киселева, Ф. Л. Киселев // Биохимия. — 2005. — № 70. — С. 722–730.
11. Коряков, Д. Е. Модификации гистонов и регуляция работы хроматина / Д. Е. Коряков // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1170–1185.
12. Прохорчук, А. В. Метилирование генома и его роль в функционировании эукариотического организма / А. В. Прохорчук, А. С. Рузов // Генетика. — 2000. — Т. 36, № 11. — С. 1475–1486.
13. Бурьянов, Я. И. ДНК-метилтрансферазы и структурно-функциональная специфичность эукариотических ДНК / Я. И. Бурьянов, Т. В. Шевчук // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 7. — С. 885–899.
14. Costello, J. F. Methylation matters / J. F. Costello // Med. Genet. — 2001. — № 38. — С. 285–303.
15. Ванюшин, Б. Ф. Метилирование ДНК и эпигенетика / Б. Ф. Ванюшин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1186–1200.
16. Немцова, М. В. Геномный импринтинг и наследственная патология у человека / М. В. Немцова // Молекулярная биология. — 2000. — № 4. — С. 646–653.
17. Паткин, Е. Л. Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих / Е. Л. Паткин, И. О. Сучкова // Цитология. — 2006. — Т. 48, № 7. — С. 578–589.
18. Платонов, Е. С. Геномный импринтинг в эпигенетике млекопитающих / Е. С. Платонов, Д. А. Исаев // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1235–1249.
19. Бабенко, О. В. Функциональная патология генов RB1 и p16 в ретинобластомах / О. В. Бабенко, В. В. Землякова, С. В. Саакян // Молекулярная биология. — 2002. — № 36. — С. 777–783.
20. Землякова, В. В. Аномальное метилирование некоторых генов-супрессоров при спорадическом раке молочной железы / В. В. Землякова, А. И. Жевлова, В. В. Стрельников // Молекулярная биология. — 2003. — № 37. — С. 696–703.
21. Логинов, В. И. Уровень метилирования гена RASSF1A в эпителиальных опухолях почки, молочной железы и яичников / В. И. Логинов, А. В. Малоюкова, Ю. А. Серегин // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 654–667.
22. Землякова, В. В. Сравнительный анализ аномального метилирования CpG-островков, расположенных в промоторных областях генов p16/CDKN2A и p14/ARF при немелкоклеточном раке легкого и остром лимфобластном лейкозе / В. В. Землякова, В. В. Стрельников, И. Б. Зборовская // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 966–972.
23. Малоюкова, А. В. Метилирование предполагаемого гена-супрессора RASSF1 в опухолях шейки матки / А. В. Малоюкова, В. И. Логинов, Д. С. Ходырев // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 1005–1013.
24. Кекеева, Т. В. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки / Т. В. Кекеева, А. И. Жевлова, Ю. И. Подистов // Молекулярная биология. — 2006. — № 40. — С. 224–230.
25. Коваленко, Т. Ф. Исследование статуса метилирования промотора гена PTEN при онкологических заболеваниях эндометрия и яичников / Т. Ф. Коваленко // Матер. Междунар. науч. конф. по биоорг. химии, биотехнологии и бионанотехнологии, посвящ. 75-летию со дня рождения академика Ю. А. Овчинникова. — М. — Пушкино, 2009. — С. 240–241.
26. Москалёв, Е. А. Методы определения картины метилирования геномной ДНК при канцерогенезе: от отдельных нуклеотидов к метилому / Е. А. Москалёв, А. Т. Епринцев, J. D. Hoheise // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, № 5. — С. 793–807.
27. Ванюшин, Б. Ф. Эпигенетическое метилирование ДНК — эпигенетический контроль за генетическими функциями клетки / Б. Ф. Ванюшин // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 598–611.
28. Бабенко, О. В. Функционирование патологических генов RB1 и p16 в ретинобластомах / О. В. Бабенко, В. В. Землякова, С. В. Саакян // Молекулярная биология. — 2002. — № 36. — С. 777–783.
29. Назаренко, С. А. Эпигенетические модификации генома и болезни человека / С. А. Назаренко // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 70–77.
30. Залетаев, Д. В. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, В. В. Стрельников // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 213–223.
31. Киселева, Н. П. Деметилирование ДНК и канцерогенез / Н. П. Киселева, Ф. Л. Киселев // Биохимия. — 2005. — № 7. — С. 900–911.
32. Пальцева, М. А. Введение в молекулярную медицину / М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — С. 50–61.
33. Залетаев, Д. В. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, Н. П. Бочков // Вестник РАМН. — 2002. — № 4. — С. 6–11.

Поступила 14.05.2012

УДК 612.172.2:796

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В СПОРТЕ (обзор литературы)

Л. Л. Шилович

Гомельский государственный медицинский университет

Вариабельность сердечного ритма позволяет определить состояние гомеостаза по степени преобладания активности отделов вегетативной нервной системы и по величине активности подкорковых нервных центров определить напряжение регуляторных систем, что и позволяет прогнозировать степень физической тренированности, выявлять состояния перетренированности, контролировать процесс физической тренировки с целью его оптимизации.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, подкорковые нервные центры.

**PROSPECTS OF DIAGNOSTIC APPLICATION
OF HEART RHYTHM VARIABILITY METHOD IN SPORT
(literature review)**

L. L. Shilovich

Gomel State Medical University

The variability of heart rhythm makes it possible to define the state of homeostasis according to the degree of activity of vegetative nervous system divisions and to define the tension of regulating systems according to the activity of subcortical nervous centres, which allows to predict the degree of physical exercise in sports, to detect the conditions of physical weariness, to supervise the process of physical training aimed at its optimisation.

Key words: the variability of heart rhythm, vegetative nervous system, subcortical nervous centres.

Теоретические основы variability сердечного ритма

Анализ variability сердечного ритма — это современная методология и технология исследования и оценки состояния регуляторных систем организма, в частности, функционального состояния отделов вегетативной нервной системы. Исследования variability сердечного ритма (ВСР) были начаты в СССР в начале 60-х годов одновременно в космической медицине (Р. М. Баевский, О. Г. Газенко, 1963) и в клинической практике (Д. Жемайтите, 1965). В 1966 г. в Москве состоялся первый симпозиум по variability сердечного ритма (по математическому анализу ритма сердца) (В. В. Парин, Р. М. Баевский, 1968). Резкий рост числа исследований по ВСР в последующие годы наблюдался во многих странах. В настоящее время большинство российских исследователей пользуются предложенными в 1996 году Европейским Обществом Кардиологии и Северо-Американским Электрофизиологическим Обществом стандартами измерений, физиологической интерпретации ВСР и рекомендациями по клиническому использованию этого метода (Heart rate variability, 1996). Широкую известность получил метод изучения математико-статистических показателей сердечного ритма как индикатор состояния различных уровней управления организма, предложенный В. В. Париным, Р. М. Баевским [1] и развитый в работах, Д. И. Жемайтите [2], Н. И. Шлык [3] и др. Р. М. Баевским предложены основные рабочие параметры анализа:

1. Текущая активность симпатического или парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма.

2. Анализ ВСР является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека и животных, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной ре-

гуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

3. Адаптационные реакции индивидуальны и реализуются у разных лиц с различной степенью участия функциональных систем, которые обладают, в свою очередь, обратной связью, изменяющейся во времени и имеющей переменную функциональную организацию. Метод основан на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами (электрокардиоинтервалов), построении динамических рядов кардиоинтервалов и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. Динамический ряд кардиоинтервалов называют кардиоинтервалограммой (КИГ).

4. Динамический ряд кардиоинтервалов может быть отнесен к числу стационарных или нестационарных. Стационарными называют случайные процессы, протекающие приблизительно однородно и имеющие вид непрерывных колебаний вокруг некоторого среднего значения. Стационарные процессы характеризуются эргодичностью, т. е. усреднение по времени соответствует усреднению по множеству реализаций. Иными словами, на любом участке времени мы должны получать одни и те же характеристики. Нестационарные (или переходные) процессы имеют определенную тенденцию развития во времени и их характеристики зависят от начала отсчета. Практически в каждой кардиоинтервалограмме содержатся элементы нестационарности (фрактальные компоненты). Кардиоинтервалограмма рассматривается как стационарный случайный процесс с соответствующей интерпретацией получаемых в результате ее анализа данных. Для оценки фрактальных компонентов кардиоинтервалограммы предложены методы нелинейной динамики (А. Goldberger, 1991; А. Н. Флейшман, 1999, 2001; А. П. Гаврилушкин, А. П. Маслюк, 2001).

5. При анализе динамических рядов кардиоинтервалов различают кратковременные («короткие») и долговременные («длинные») записи. Под последними, как правило, понимают данные, получаемые при 24- или 48- часовом мониторинге ЭКГ (Холтеровское

мониторирование). К так называемым «коротким» записям относят исследования, проводимые в течение минут, десятков минут или нескольких часов [4].

Основными методами анализа ВСП являются: статистические методы, геометрические методы, автокорреляционный анализ, корреляционная ритмография — скатерография, спектральный метод.

Статистические методы применяются для непосредственной количественной оценки ВСП в исследуемый промежуток времени. При их использовании кардиоинтервалограмма рассматривается как совокупность последовательных временных промежутков — интервалов RR. Статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов включают: **SDNN** — суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый ряд. **SDANN** — стандартное отклонение средних значений **SDNN**. **RMSSD** — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN (нормальных интервалов RR). **NN50** — количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд, за весь период записи. **PNN50 (%)** — процент **NN50** от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд. **CV** — коэффициент вариации, который удобен для практического использования, так как представляет собой нормированную оценку **SDNN**.

Геометрические методы (вариационная пульсометрия). Сущность вариационной пульсометрии заключается в применении закона распределения кардиоинтервалов как случайных величин. При этом строится вариационная кривая (кривая распределения кардиоинтервалов — гистограмма) и определяются ее основные характеристики: M_0 (Мода), A_{M_0} (амплитуда моды), $MxDMn$ (вариационный размах). Мода — наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряду значение кардиоинтервала. A_{M_0} (амплитуда моды) — это число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды, в процентах к объему выборки. Вариационный размах ($MxDMn$) отражает степень вариативности значений кардиоинтервалов в исследуемом динамическом ряду. Он вычисляется по разности максимального (Mx) и минимального (Mn) значений кардиоинтервалов и поэтому при аритмиях или артефактах может быть искажен. По данным вариационной пульсометрии вычисляется широко распространенный в России индекс напряжения регуляторных систем, или стресс-индекс: $Ин = A_{M_0}/2M_0 * MxDMn$.

Автокорреляционный анализ: вычисление и построение автокорреляционной функ-

ции динамического ряда кардиоинтервалов направлено на изучение внутренней структуры этого ряда как случайного процесса. Автокорреляционная функция представляет собой график динамики коэффициентов корреляции, получаемых при последовательном смещении анализируемого динамического ряда на одно число по отношению к своему собственному ряду. После первого сдвига на одно значение коэффициент корреляции тем меньше единицы, чем более выражены дыхательные волны.

Корреляционная ритмография — скатерография: сущность метода заключается в графическом отображении последовательных пар кардиоинтервалов (предыдущего и последующего) в двухмерной координатной плоскости. График и область точек, полученных таким образом (пятна Пуанкаре или Лоренца), называется корреляционной ритмограммой или скатерограммой (scatter-рассеивание). Этот способ оценки ВСП относится к методам нелинейного анализа и является особенно полезным для случаев, когда на фоне монотонности ритма встречаются редкие и внезапные нарушения (эктопические сокращения и (или) «выпадения» отдельных сердечных сокращений). При построении скатерограммы образуется совокупность точек, центр которых располагается на биссектрисе. Расстояние от центра до начала осей координат соответствует наиболее ожидаемой длительности сердечного цикла (M_0). Величина отклонения точки от биссектрисы влево показывает, насколько данный сердечный цикл короче предыдущего, вправо от биссектрисы — насколько он длиннее предыдущего.

Спектральные методы анализа ВСП получили в настоящее время очень широкое распространение. Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма. При спектральном анализе ВСП важное значение имеет объем анализируемой выборки. При коротких записях (5 минут) выделяют три главных спектральных компонента. Эти компоненты соответствуют диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1 и 2-го порядка. В научных публикациях соответствующие спектральные компоненты получили названия высокочастотных (**High Frequency — HF**), низкочастотных (**Low Frequency — LF**) и очень низкочастотных (**Very Low Frequency — VLF**). По европейским рекомендациям (1996, предлагаются следующие диапазоны частот: высокочастотный диапазон (дыхательные волны) —

0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с); низкочастотный диапазон (медленные волны 1-го порядка) — **0,15–0,04 Гц (6,5–25 с);** очень низкочастотный диапазон (медленные волны 2-го порядка) — **0,04–0,003 Гц (25–333 с).** При анализе длительных записей выделяют также еще и ультра низкочастотный компонент — **Ultra Low Frequency (ULF) с частотами выше 0,003 Гц.**

При спектральном анализе обычно для каждого из компонентов вычисляют абсолютную суммарную мощность в диапазоне, среднюю мощность в диапазоне, значение максимальной гармоники и относительное значение в процентах от суммарной мощности во всех диапазонах (Total Power-TP). При этом TP определяется как сумма мощностей в диапазонах HF, LF и VLF. По данным спектрального анализа сердечного ритма вычисляются следующие показатели: индекс централизации — ИЦ (Index of centralization, $IC = (HF+LF)/VLF$) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF [4].

Применение в спорте

Исследование состояния механизмов вегетативной регуляции, определение степени напряжения регуляторных систем имеют важное значение для оценки особенностей адаптации организма к физическим нагрузкам высокой интенсивности. Это позволяет подойти к научному прогнозированию физических возможностей спортсменов, что играет существенную роль при решении вопросов отбора для занятий спортом, рационального построения режимов тренировок и контроля за функциональным состоянием спортсменов.

Весь диапазон адаптивных реакций спортсменов в интервале от оптимума физической тренированности до появления первых доклинических признаков детренированности может быть исследован и оценен качественно и количественно при помощи методов математического анализа ВСР. Математико-статистические характеристики сердечного ритма обладают индивидуальной специфичностью, что позволяет осуществить раннюю диагностику утомления и проследить за адаптационным процессом каждого спортсмена. В настоящее время этот подход успешно используется при прогнозировании спортивного результата, проведении спортивного отбора, а также применяется в управлении тренировочным процессом с целью оптимизации режима занятий [1, 5].

Математический анализ ритма сердца позволяет определить состояние вегетативного гомеостаза по степени преобладания активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и по величине активности подкорковых нервных центров оценить напряжение регуляторных систем. Имеются работы, в которых показано, что в покое у хорошо тре-

нированных спортсменов наблюдаются выраженная брадикардия, повышенный тонус блуждающего нерва, сниженная активность подкорковых центров, что говорит о высокой экономичности автономной регуляции, отсутствии централизации управления функциями [1, 2, 3].

Исследования, проводимые на взрослых спортсменах, показывают, что с ростом тренированности независимо от пола спортсменов достоверно увеличиваются средние величины показателей, характеризующих активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, и уменьшается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 2, 5].

Необходимо отметить, что существенно влияет на формирование адаптационных сдвигов функции синусового узла в состоянии покоя и направленность тренировочного процесса. При распределении спортсменов по специализациям А. М. Голубчиковым [6] установлено, что достоверно реже по сравнению со средней величиной от общей группы исходная симпатикотоническая направленность отмечается у спортсменов, занимающихся циклическими и силовыми видами спорта; исходная ваготоническая направленность — у лиц, тренирующих выносливость. Достоверно чаще симпатикотоническая направленность отмечается у лиц, занимающихся игровыми видами спорта. При распределении спортсменов исследуемых групп по возрасту достоверно реже по сравнению со средней величиной исходная симпатикотоническая направленность отмечается у спортсменов до 18 лет, а исходная ваготоническая направленность достоверно реже у лиц старше 18 лет. При распределении исследуемых спортсменов по мастерству достоверно чаще исходная ваготоническая направленность отмечается у лиц, имеющих высокое спортивное мастерство, а достоверно чаще симпатикотоническая направленность отмечается у лиц, занимающихся спортом спонтанно, недолго, которые не имеют спортивного разряда.

В. И. Воробьев [7], исследуя показатели ритма сердца с использованием спектрального, автокорреляционного и других методов статистического анализа ритма, пришел к заключению, что у спортсменов, тренирующих выносливость, на пике формы выявляется увеличение амплитуды дыхательных волн ритма сердца (HF-компонент). В. В. Аксенов, В. Н. Артамонов, Р. Е. Мотылянская, Ю. А. Барышкин [8] обнаружили у спортсменов в результате воздействия чрезмерных тренировочных нагрузок ослабление дыхательных волн (HF-компонент) и усиление спектра медленных волн ритма сердца (LF-компонента). Они отметили также, что изменение соотношения дыхательных и медленных волн ритма сердца выявляется при физическом перенапряжении за 1–3 недели до

снижения спортивных результатов, что может быть важным прогностическим признаком и найти применение для контроля за объемом и интенсивностью тренировочных нагрузок.

В исследованиях В. М. Михайлова [9] с использованием спектрального анализа ВСР выявлена оценка состояния симпатико-адреналовой и парасимпатической системы при воздействии стресс-фактора у футболистов. Обследование проводилось до и после тренировки. Было выделено три варианта реакции:

1. Снижение фоновой парасимпатической активности (HF-компонент) и реактивности парасимпатического отдела ВНС, что расценивается автором как нарушение функционирования (поломка) возвращающихся к норме механизмов.

2. Снижение общей мощности спектра (TP) — снижение текущего функционального состояния организма; относительное повышение активности симпатико-адреналовой системы (САС), оцененной по отношению LF/HF и с учетом динамики LF-компонента.

3. Избыточная активация САС в ответ на стресс, но с хорошей реактивностью парасимпатического отдела ВНС. Это состояние следует считать вариантом нормы.

Имеются работы, в которых на основе статистических и геометрических методов ВСР прогнозируется функциональное состояние. А. А. Богатов [10] выявил связь индекса напряженности регуляторных систем со специальной работоспособностью лыжников-гонщиков: чем ниже индекс напряженности лыжников в переходном и подготовительном периодах, тем быстрее они справляются с дистанцией 10 км. Автор считает, что зная индивидуальную величину индекса напряжения и подставив ее в уравнение регрессии, можно с достаточной степенью достоверности рассчитать вероятный результат соревнований. Б. А. Пыхтеев [11], изучая показатели ИИ, АМО, SDNN, распределил исследуемых по степени напряжения регуляторных механизмов на 4 группы:

1. Высокий уровень адаптивных качеств. Цена адаптации не высока. Индекс напряжения до 60 единиц.

2. Удовлетворительная адаптация. Индекс напряжения до 110 единиц.

3. Выраженное напряжение механизмов адаптации. Высокая цена адаптации. Индекс напряжения до 150 единиц.

4. Срыв механизмов адаптации. Индекс напряжения более 150 единиц.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно выделить следующие три аспекта применения математического анализа ритма сердца в спортивной медицине: 1) для оценки и прогнозирования физической тренированности; 2) для раннего выявления состояния перетренированности; 3) для срочного контроля за процессом физической тренировки с целью его оптимизации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Медицина, 1997. — 236 с.
2. Жемайтите, Д. И. Связь реакции сердечного ритма на пробу активного ортостаза с характеристиками центральной гемодинамики / Д. И. Жемайтите // Физиология человека. — 1989. — Т. 1, № 15. — С. 30–47.
3. Жужгов, А. П. Вариабельность сердечного ритма у спортсменов лыжников в покое / А. П. Жужгов, Н. И. Шлык // Научно-методическое обеспечение физического воспитания, спортивной тренировки и оздоровительной физической культуры: сб. науч. тр. / под ред. А. И. Федорова, С. Б. Шармановой. — Челябинск: УралГАФК, 2000. — Вып. 4, Ч. 1. — С. 27–31.
4. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — С. 106–127.
5. Быков, Е. В. Использование неинвазивных методов исследования для мониторинга функционального состояния спортсменов / Е. В. Быков, // Биоуправление в медицине и спорте: матер. I Всерос. конф. — Омск: СибГАФК, 1999. — С. 101–102.
6. Голубчиков, А. М. Ритм и частота сердечных сокращений у спортсменов различной квалификации и специализации / А. М. Голубчиков // ТИПФК. — 1987. — № 1. — С. 43.
7. Воробьев, В. И. Изменение периодической структуры сердечного ритма в покое у юных и взрослых спортсменов в связи с тренированностью / В. И. Воробьев // Вариабельность сердечного ритма: Теоретические аспекты и практическое применение: тез. междунар. симпозиум. — Ижевск: изд-во Удм. ун-та, 1996. — С. 126–127.
8. Использование математического анализа ритма сердца для распознавания механизма некоторых форм нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов / В. В. Аксенев [и др.] // ТИПФК. — 1981. — № 4. — С. 28–31.
9. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца как метод количественной оценки функционального состояния спортсменов / В. М. Михайлов, Н. В. Харламова, М. Э. Беликова // Медицина и спорт. — 2005. — № 1. — С. 19–21.
10. Богатов, А. А. Типологические особенности энергетического обеспечения мышечной деятельности лыжников-гонщиков массовых разрядов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. / А. А. Богатов. — Ульяновск, 2000. — 22 с.
11. Пыхтеев, Б. А. Прогнозирование функционального состояния юных спортсменов на этапе отбора и в процессе тренировки / Б. А. Пыхтеев // Вариабельность сердечного ритма: теор. аспекты и практ. применение; тез. междунар. симпозиум. — Ижевск: Изд-во Удм. ун-та, 1996. — С. 138–139.

Поступила 29.05.2012

УДК 616.37-053.2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

А. А. Козловский

Гомельский государственный медицинский университет

Своевременная диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы у детей являются одной из наиболее сложных проблем клинической гастроэнтерологии. Отмечается определенная тенденция к нарастанию частоты этих заболеваний и в то же время — распознавание их представляет значительные трудности и нередко сопровождается диагностическими ошибками. В связи с этим своевременная диагностика заболеваний поджелудочной железы и своевременное адекватное лечение позволит улучшить прогноз заболевания и снизить частоту осложнений.

Ключевые слова: дети, заболевания поджелудочной железы, хронический панкреатит, диагностика, лечение.

DISEASES OF PANCREATIC GLAND IN CHILDREN

A. A. Kozlovsky

Gomel State Medical University

The present-day diagnosis and treatment for the diseases of pancreatic gland in children is one of the most complex problems of clinical gastroenterology. There is a tendency of the increased prevalence of these diseases and at the same time their diagnosis presents significant difficulties and is often accompanied by diagnostic errors. Thereby, the timely diagnosis of the diseases of pancreatic gland and their adequate treatment will make it possible to improve the disease prognosis and decrease the complications rate.

Key words: children, diseases of pancreatic gland, chronic pancreatitis, diagnosis, treatment.

За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом [1]. Регистрируется также рост заболеваемости карциномой поджелудочной железы, которая развивается на фоне хронического панкреатита. В настоящее время накапливается все больше фактов о связи хронического панкреатита с сахарным диабетом.

Данные о распространенности панкреатитов в детском возрасте крайне разноречивы. Объяснить это можно тем, что начальные, легкопротекающие формы острого панкреатита клинически трудно диагностируются и у детей своевременно не распознаются [2]. Так, распространенность острого панкреатита в детском возрасте колеблется от 0,4 до 1,0 % среди всех хирургических заболеваний. Приведенные в литературных источниках сведения о частоте острого и хронического панкреатита у детей в структуре заболеваний органов пищеварения составляют 5–25 % от числа больных с гастроэнтерологическими заболеваниями [3]. Это объясняется отсутствием унифицированной классификации заболеваний поджелудочной железы в детском возрасте и единого методического подхода к диагностике хронического панкреатита.

Российские детские гастроэнтерологи выделяют термин «диспанкреатизм», понимая под этим состоянием наличие обратимых нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы компенсированного характера при отсутствии явных признаков морфологических изменений по данным инструментальных методов исследования.

Широко обсуждается диагноз «реактивный панкреатит», который следует считать не самостоятельным заболеванием, а преходящим симптомокомплексом, проявляющимся на фоне болезней органов, функционально связанных с поджелудочной железой, или при другой патологии [3]. По мнению ряда авторов, морфологическим субстратом реактивного панкреатита является интерстициальный отек, обусловленный нарушением оттока лимфы и развитием ферментативной недостаточности железы, имеющей обычно обратимый харак-

тер. Своевременное назначение терапии предупреждает дальнейшую хронизацию процесса в поджелудочной железе.

Хронический панкреатит — воспалительно-дегенеративное заболевание поджелудочной железы, протекающее более 6 месяцев и характеризующееся развитием фиброза паренхимы и функциональной недостаточностью. У детей хронический панкреатит преимущественно вторичное заболевание и только в 14 % является первичным [3].

Болезни поджелудочной железы могут иметь как наследственное, врожденное, так и приобретенное происхождение, причем нередко приобретенные заболевания (например, панкреатиты) развиваются при наличии анатомических или структурных аномалий врожденного или генетически детерминированного характера.

Рабочая номенклатура заболеваний поджелудочной железы у детей:

I. Врожденные и наследственные заболевания:

1. Морфологические аномалии:

- эктопия поджелудочной железы;
- аннулярная железа с наличием дуоденального стеноза и без такового;
- раздвоенная железа.

2. Парциальная врожденная экзокринная панкреатическая недостаточность:

- изолированная врожденная недостаточность липазы (синдром Шелдона-Рея);
- конституциональное снижение активности амилазы (дефицит панкреатической амилазы);
- изолированный дефицит трипсина и кишечная энтеропептидазная (энтерокиназная) недостаточность.

3. Генерализованная врожденная экзокринная панкреатическая недостаточность (синдром Швахмана-Даймонда, экзокринная панкреатическая недостаточность при муковисцидозе, синдром Йохансона-Близарда, синдром Пирсона, муколипидоз типа II и др.).

II. Приобретенные заболевания:

1. Острый панкреатит:

- вирусные инфекции с острым панкреатитом;
- лекарственные острые панкреатиты;
- травматические панкреатиты;
- панкреатиты при синдроме Рейе;

- панкреатиты при болезни Шенлейна-Геноха;
- панкреатиты вследствие реакции организма на прививки;
- панкреатиты из-за избыточного питания;
- ювенильный тропический панкреатический синдром.

2. Хронические и хронические рецидивирующие панкреатиты:

- наследственные панкреатиты;
- панкреатиты при аномалии развития билиарных и панкреатических выводящих протоков;
- панкреатиты при метаболических нарушениях (гиперпаратиреозидизм, гиперлипидемия, недостаточность альфа1-антитрипсина).

3. Изменения внешнесекреторной функции поджелудочной железы при белково-энергетической недостаточности питания (квашиоркор).

Хронический панкреатит — это прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся очаговыми или диффузными деструктивными и дегенеративными изменениями ацинарной ткани и протоковой системы поджелудочной железы с развитием различной функциональной недостаточности органа.

Этиология. Для правильного понимания механизма развития патологического процесса в поджелудочной железе все причинные факторы целесообразно распределить на две группы. К первой группе относятся факторы, вызывающие затруднение оттока панкреатического сока и ведущие к протоковой гипертензии, ко второй — причины, приводящие к непосредственному повреждению ацинарных клеток железы. Выделение ведущего этиологического момента важно для обоснованного назначения лечебных мероприятий. Доказано, что развитие любой формы панкреатита связано с действием нескольких этиологических факторов и в конечном итоге приводит к повреждению ацинарной ткани.

У детей ведущей этиологической причиной считают болезни двенадцатиперстной кишки (41,8 %), желчевыводящих путей (41,3 %), реже — патологию кишечника, аномалии развития поджелудочной железы, травмы живота. Важное значение в развитии хронического панкреатита имеет активация ферментов панкреатического сока вследствие регургитации в протоки содержимого двенадцатиперстной кишки, в том числе желчи.

Прямое повреждающее действие на ткань поджелудочной железы могут оказывать бактериально-вирусные инфекции (гепатит, энтеровирусная, цитомегаловирусная, герпетическая, микоплазменная инфекции, инфекционный мононуклеоз, эпидемический паротит, сальмонеллез, сепсис и др.), гельминтозы (описторхоз, стронгилоидоз, лямблиоз и др.).

Системные заболевания соединительной ткани, заболевания эндокринных органов (гиперпа-

ратиреозидизм, гипотиреоз) и другие состояния могут способствовать развитию панкреатита.

В механизмах формирования панкреатита также имеют значение аллергические заболевания, пищевая сенсibilизация, употребление продуктов питания, содержащих ксенобиотики и различные добавки, неблагоприятно действующие на поджелудочную железу.

Доказано токсическое действие некоторых лекарственных препаратов на ацинарную ткань поджелудочной железы, приводящее к развитию лекарственного панкреатита (глюкокортикоиды, сульфаниламиды, цитостатики, фуросемид, метронидазол, нестероидные противовоспалительные средства и др.).

Генетические и врожденные факторы также могут стать причиной развития выраженных морфологических изменений в поджелудочной железе при наследственном панкреатите, муковисцидозе, синдроме Швахмана-Даймонда, изолированном дефиците панкреатических ферментов.

Кроме того, заболевание может носить аутоиммунный характер с образованием аутоантител к ткани поврежденного органа.

Несмотря на многообразие этиологических факторов, у 10–40 % больных установить причину хронического панкреатита не удается.

Патогенез. Патогенетические механизмы хронического панкреатита чрезвычайно сложны и во многом остаются неясными. Одним из ведущих факторов развития заболевания является активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме железы, что приводит к возникновению отека, некроза и последующему фиброзу с экзокринной и эндокринной недостаточностью. Развитию гиперферментемии способствуют факторы, приводящие к нарушению оттока панкреатического сока, существенную роль при этом играют нарушения микроциркуляции, в результате которых развиваются ишемия, отек, нарушение проницаемости клеточных мембран, деструкция ацинарных клеток. В системный кровоток выходят панкреатические ферменты и другие биологически активные вещества, в частности вазоактивные амины, что нарушает микроциркуляцию вне поджелудочной железы и вызывает повреждение других органов и систем.

В последние годы обсуждается проблема окислительного стресса — накопления в ацинарных клетках продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток, воспаление, синтез белков острой фазы. Предполагается также роль врожденного или приобретенного дефекта синтеза литостатина, приводящего к преципитации белка и кальция и обструкции мелких протоков с последующим перидуктальным воспалением и фиброзом.

Отдельные авторы указывают на роль медиаторов воспаления в развитии острого и хрониче-

ского панкреатита. К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкины I, VI, VIII и фактор некроза опухоли — TNF. При этом продукция цитокинов не зависит от причины обострения.

В то же время в генезе патологического процесса в поджелудочной железе может играть роль дефицит гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ. Доказано снижение числа гормонопродуцирующих клеток, синтезирующих секретин, холецистокинин, панкреозимин у больных с заболеваниями двенадцатиперстной кишки с нарушением моторики и развитием атрофических процессов в слизистой оболочке. Нарушение метаболизма и депонирования интестинальных гормонов способствует расстройству сфинктерного аппарата, нарушению оттока секрета, моторики двенадцатиперстной кишки. В этих условиях происходит атрофия ацинарных клеток с последующей заменой их соединительной тканью.

Ряд исследователей полагают, что хронический панкреатит у детей является исходом ранее перенесенного острого панкреатита. Как правило, переход в хроническую форму может быть субклиническим и без выраженной симптоматики, приводя в дальнейшем к осложнениям (киста, изменения протоковой системы).

Классификация

1. По происхождению: первичный и вторичный.

2. По клиническому варианту: рецидивирующий, болевой, латентный.

3. По тяжести заболевания: легкая, средне-тяжелая, тяжелая.

4. По периоду заболевания: обострение, стихание обострения, ремиссия.

5. По функциональному состоянию поджелудочной железы:

- внешнесекреторная функция: гипосекреторный, гиперсекреторный, обтурационный, нормальный тип панкреатической секреции;

- внутрисекреторная функция: гиперфункция, гипофункция инсулярного аппарата.

6. По морфологическому варианту: отечный, паренхиматозный, кистозный.

7. По осложнениям: плеврит, ложная киста, панкреолитиаз и т. д.

Клиника. Хронический панкреатит обычно развивается постепенно и характеризуется наличием латентного варианта течения, во время которого отмечаются ухудшение самочувствия, снижение аппетита, неинтенсивная боль в животе, признаки микроциркуляторных расстройств (акроцианоз, экхимозы, геморрагическая сыпь, нарастающая ферментемия). На этом фоне появляется наиболее характерный и постоянный признак хронического панкреатита — боль в верхнем отделе живота. У большинства больных боли носят приступообраз-

ный характер и локализуются в верхней половине живота: эпигастрии (77 %), правом и левом подреберье (58 %). У части детей они могут быть постоянными и ноющими. Как правило, боли усиливаются после приема пищи и во второй половине дня. Обычно возникновение болевых приступов обусловлено нарушением диеты (грубая, жирная, жареная, сладкая, холодная пища), значительной физической нагрузкой и перенесенным вирусным заболеванием. Болевые приступы чаще продолжаются от 1 до 2–3 ч, реже — до 4–5 ч, а у ряда больных держатся до нескольких суток. Иногда дети указывают на иррадиацию боли в поясничную область, нижнюю часть спины; опоясывающий характер боли в детском возрасте наблюдается редко. При пальпации живота характерна болезненность в холедохопанкреатической зоне (треугольник Шоффара) и левом подреберье. Часто отмечается положительный симптом Кача, симптом Мейо-Робсона. Возникновение болевого синдрома при хроническом панкреатите обусловлено внутривнутрипротоковой гипертензией за счет сохраняющейся секреции панкреатических ферментов в условиях обструкции ее протоков, воспалением внутривнутрипротоковых нервных стволов с развитием перипанкреатического воспаления и вовлечением в процесс двенадцатиперстной кишки и ретроперитонеального пространства.

Болевой синдром при хроническом панкреатите обычно сопровождается диспептическими проявлениями (тошнота, рвота, резкое снижение аппетита). Позднее присоединяются изменения со стороны кишечника, обусловленные развитием синдрома нарушенного всасывания, о чем свидетельствует появление «жирного» блестящего кала трудносмываемого со стенок унитаза. Кал, особенно в начальных стадиях и при легком течении заболевания, может оставаться оформленным, иногда отмечается склонность к запору.

На фоне болевого и диспептического синдромов всегда наблюдаются признаки хронической интоксикации: общая слабость, повышенная утомляемость, головная боль, эмоциональная лабильность.

При значительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы выражены проявления хронического расстройства питания. Признаки вегетативного дисбаланса с преобладанием парасимпатикотонии. У больных хроническим панкреатитом могут отмечаться субфебрилитет, тахикардия, артериальная гипотензия. При высокой степени активности процесса удается выслушать хрипы в базальных отделах легких, иногда наблюдается левосторонний плевральный выпот.

Следует подчеркнуть, что клиническая картина хронического панкреатита у детей весьма вариабельна и во многом определяется перио-

дом заболевания, тяжестью процесса, степенью гиперферментемии, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний.

Диагностика. Диагностика заболеваний поджелудочной железы основывается на данных анамнеза и характерных клинических симптомах, оценке экзокринной и эндокринной деятельности органа и результатах инструментальных исследований, способных определить наличие структурных изменений поджелудочной железы.

Ранняя диагностика болезней поджелудочной железы невозможна без применения комплекса лабораторно-инструментальных методик исследования.

У большинства больных хроническим панкреатитом общий анализ крови как в период ремиссии, так и в момент обострения заболевания оказывается неизменным.

В оценке функционального состояния поджелудочной железы большое значение придается определению ферментного спектра крови и мочи. Для диагностики обострения хронического панкреатита важное значение имеет определение активности панкреатических ферментов — амилазы, липазы и трипсина в крови, а также амилазы и липазы в моче. Однократного определения активности фермента может быть недостаточно, поскольку показатели амилазы и липазы в крови натошак обычно повышаются в 1,5–2 раза на короткий период времени (через 2–12 ч после обострения и достигает максимума к концу первых суток с последующим быстрым падением и нормализацией в течение 2–4 дней). Активность амилазы в моче возрастает примерно на 6 ч позже сывороточной. В то же время повышение активности сывороточной амилазы в два и более раз в сочетании с увеличением липазы и трипсина (или одного из них) является достаточно достоверным тестом обострения заболевания. Однако и нормальные показатели концентрации ферментов в крови и моче не дают основания исключить диагноз хронического панкреатита. В такой ситуации ценными в диагностическом отношении являются «провокационные» тесты, при которых исследуют уровень сывороточных ферментов натошак и после стимуляции поджелудочной железы. Гиперферментемия после введения раздражителей свидетельствует о наличии патологического процесса в ацинарной ткани или препятствия для оттока панкреатического сока.

Наиболее доступным методом диагностики является копрологическое исследование. Признаком внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является полифекалия, когда кал имеет салыный вид, сероватого цвета, кашицеобразный, вязкий, с резким гнилостным запахом, плохо смывается со стенок унитаза. При микроскопическом исследовании могут обнаруживаться повышение содержания нейтрального жира, увеличение мышечных волокон, увеличение крахмала.

В последние годы все возрастающий интерес вызывают исследования, посвященные изучению эластаз [4]. Данные научных публикаций свидетельствуют о высокой диагностической информативности изучения в крови эластазы 1, активность которой повышается раньше, чем уровень других панкреатических ферментов [5, 6, 7]. Определение фекальной эластазы 1 является высокочувствительным методом диагностики тяжелой и умеренной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Этот метод имеет качественные преимущества перед другими, используемыми на сегодняшний день способами выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы (липограмма кала, копрограмма, определение химотрипсина в кале) в связи с его специфичностью, неинвазивностью, отсутствием влияния заместительной терапии ферментными препаратами на результаты эластазного теста.

Среди инструментальных методов диагностики заболеваний поджелудочной железы значимо ультразвуковое исследование в связи с быстрым получением ценной информации о состоянии поджелудочной железы. На ранних стадиях заболевания железа практически не отличается от нормальной. При обострении процесса ее эхогенность снижается на фоне увеличения размеров органа. Иногда увеличение размеров железы бывает небольшим и может быть установлено только при динамическом наблюдении, что позволяет исключить гипердиагностику панкреатита. При длительном течении хронического панкреатита контур железы часто становится неровным, а паренхима — более плотной. В ткани железы обычно определяются участки гиперэхогенности, появление которых обусловлено фиброзом ее паренхимы или микрокальцинозом. Нередко отмечаются расширение панкреатического протока, различные кистозные образования. При прогрессировании процесса железа уменьшается в объеме.

Для уточнения диагноза панкреатита используют также компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. Метод дополняет и уточняет результаты ультразвукового исследования, позволяя выявить изменения контуров и размеров поджелудочной железы, очаги обызвествления и некроза, расширение панкреатического протока, псевдокисты и кисты, все это ставит компьютерную томографию в ряд наиболее информативных исследований при диагностике заболеваний поджелудочной железы.

Информативным методом исследования является эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография — золотой стандарт в диагностике хронического панкреатита, позволяющая выявить стеноз протока и локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки.

Радионуклидное сканирование поджелудочной железы с метионином, меченным ^{75}Se , обеспечивает возможность визуального контро-

ля, определяет при хроническом панкреатите снижение накопления в поджелудочной железе радионуклида, нечеткость и размытость ее контуров, ускорение поступления меченного панкреатического содержимого в кишечник. Однако из-за значительной лучевой нагрузки в педиатрической практике метод применяется редко.

Термографические методы исследования используют на догоспитальном этапе в качестве скрининг-метода. Результаты термографического исследования с учетом клинических данных позволяют дифференцировать воспалительные и реактивные изменения железы (панкреатопатии) и наметить план исследования с использованием более сложных диагностических методов.

Лечение. Хронический панкреатит у детей требует индивидуального терапевтического подхода. Лечение предполагает устранение провоцирующих факторов, купирование болевого синдрома, коррекцию экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы, устранение сопутствующих расстройств со стороны пищеварительной системы.

В периоде обострения хронического панкреатита и при остром панкреатите больные должны находиться на стационарном лечении.

Важное место в комплексе консервативных мероприятий принадлежит лечебному питанию, основная цель которого состоит в снижении панкреатической секреции. В первые дни выраженного обострения рекомендуется воздержание от приема пищи. Основная цель диетотерапии в фазе ремиссии направлена на профилактику рецидива, для этого рекомендуют диету с исключением острых, жареных, жирных блюд в течение 5–6 мес.

Медикаментозная терапия, в первую очередь, направлена на устранение причин, вызывающих боль. В арсенале медикаментозных средств должны быть холино- и спазмолитики, анальгетики, H₂-гистаминоблокаторы, антациды, ферментные и антиферментные препараты [8–10]. С анальгезирующей целью назначаются ношпа, папаверин, эуфиллин в сочетании с простыми анальгетиками, которые в первые дни обострения вводят парентерально, а по мере улучшения состояния — внутрь. При обострении хронического панкреатита для торможения желудочной и панкреатической секреции могут использоваться (0,1 % раствор атропина, 0,2 % раствор платифиллина, 0,1 % раствор метацина и др.).

С целью подавления желудочной секреции используют современные антисекреторные средства — селективные блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов: ранитидин, фамотидин, низатидин.

Снижение стимулирующего действия соляной кислоты достигается назначением жидких антацидных препаратов на 1–2 недели: фосфалюгель, альмагель, маалокс, гидроксид алюминия, алюмаг, гастал и др.

Препаратами выбора для купирования болевого синдрома являются средства, блоки-

рующие стимулированную панкреатическую секрецию: октреотид и даларгин [11].

Инфузионная терапия при обострении хронического панкреатита проводится с первых часов обострения заболевания (желательно под контролем центрального венозного давления).

Учитывая, что у большинства больных панкреатитом диагностируют значительные нарушения двигательной функции двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей, чаще с явлениями дуоденостаза и гипомоторной дискинезии, в комплексе лечения показано использование прокинетики. Из них наиболее целесообразно отдавать предпочтение домперидону и цизаприду.

Патогенетическая терапия включает антигистаминные средства (супрастин, клемастин, пипольфен), помимо основного действия они оказывают также седативный и противорвотный эффекты.

Антибактериальная терапия показана для предупреждения вторичного инфицирования, при угрозе формирования кист и свищей, перитонита и развития других осложнений.

В восстановительный период возможно применение эссенциальных фосфолипидов, витаминных комплексов, антиоксидантов. Из-за дефицита витаминов, особенно группы В и С, при хроническом панкреатите рекомендуется их парентеральное введение, а при легком течении — внутрь. Репаративные процессы в поджелудочной железе хорошо стимулируют препараты пиримидинового ряда (пентоксил, метилурацил), которые обладают ингибиторным, противовоспалительным, противоопухолевым действием [1].

При уменьшении или ликвидации болевого синдрома и диспептических расстройств, стабилизации гемодинамических показателей, нормализации содержания в крови и моче панкреатических ферментов начинается следующий этап лечения больных с хроническим панкреатитом. Решают вопрос о необходимости коррекции внешнесекреторной функции поджелудочной железы путем компенсации ее недостаточности. Заместительная терапия ферментами направлена на ликвидацию нарушений абсорбции жиров, белков и углеводов, которые наблюдаются при тяжелом течении панкреатита (наследственный и посттравматический панкреатит). В большинстве случаев показано кратковременное (не более 2–4 нед.) назначение ферментов прерывистыми курсами. Доза подбирается индивидуально до получения терапевтического эффекта.

В период ремиссии больные могут быть направлены на санаторно-курортное лечение в местные гастроэнтерологические санатории. Бальнеолечение основано на применении слаботормальных и термальных вод малой и средней минерализации.

Грязелечение (иловой, торфяной, сапропелевой грязью) проводят осторожно из-за опасности обострения. У детей применяют сегмен-

тарную аппликацию при невысокой температуре, курсом 8–10 процедур.

Диспансеризация. Диспансеризация детей с хроническим панкреатитом требует систематического этапного наблюдения, проведения ежеквартальных противорецидивных 4–6-недельных курсов заместительной ферментной терапии, витаминотерапии, репаративов, гепатопротекторов, физиолечения. Необходимо диетологическое воспитание ребенка и родителей, формирование традиций лечебного питания с целью создания психологического комфорта в семье. Обязателен контроль за состоянием смежных органов пищеварения (по показаниям – проведение ФГДС). Амбулаторно рекомендуется не реже чем 1 раз в 3 мес. проводить копроскопию, контролировать уровень амилазы крови, мочи. Один раз в полгода — выполнять ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Заключение

Таким образом, разнообразие клинических проявлений заболеваний поджелудочной железы требует дифференцированного подхода к диагностике. Раннее выявление признаков панкреатической недостаточности у детей и расшифровка причин ее развития позволят назначить адекватную терапию, препятствующую хронизации процесса и развитию осложнений.

ватную терапию, препятствующую хронизации процесса и развитию осложнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите / Е. А. Белоусова [и др.] // Фарматека. — 2007. — № 1. — С. 29–34.
2. Спорные и нерешенные вопросы панкреатологии в практике педиатра и терапевта / Е. А. Корниенко [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2005. — № 3. — С. 29–32.
3. Пархоменко, Л. К. Панкреатическая недостаточность у детей / Л. К. Пархоменко, А. В. Ещенко // Современная педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 126–129.
4. Fecal pancreatic elastase 1 in the work up of patients with chronic diarrhea / G. Masoero [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 2000. — № 28. — P. 175–179.
5. Потапов, А. С. Панкреатическая недостаточность у детей / А. С. Потапов, П. Л. Щербаков // Лечащий врач. — 2011. — № 8. — С. 35–42.
6. Римарчук, Г. В. Современная диагностика и терапия хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук // Гастроэнтеролог. — 2008. — № 2. — С. 34–42.
7. Римарчук, Г. В. Заболевания поджелудочной железы / Г. В. Римарчук, Л. А. Щеплягина // Детская гастроэнтерология: Избранные главы. — М., 2002. — С. 390–423.
8. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы: практ. рук-во / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М., 2009. — 736 с.
9. Корниенко, Е. А. Спорные и нерешенные вопросы панкреатологии в практике педиатра и терапевта / Е. А. Корниенко, Н. В. Гончар, Е. И. Ткаченко // Гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 29–32.
10. Корниенко, Е. А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей / Е. А. Корниенко, А. А. Ягупова // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18, № 20. — С. 1250–1256.
11. Минушкин, О. Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / О. Н. Минушкин // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 17. — С. 1052–1057.

Поступила 26.06.2012

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.7-07-08:616.441

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. В. Богомазова¹, Т. В. Мохорт²

¹Республиканский научно-практический центр медицинской реабилитации и экспертизы, Минск
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В статье освещена проблема диагностики и лечения аутоиммунной офтальмопатии, ассоциированной с патологией щитовидной железы. Приведен подробный перечень обследования при данной патологии с оценкой активности процесса по шкале клинической активности и оценке тяжести офтальмопатии по ряду показателей. Освещены основные моменты лечения, включающие общие рекомендации, симптоматическое и патогенетическое лечение, основные аспекты хирургического лечения.

Ключевые слова: аутоиммунная офтальмопатия, активность процесса, степень тяжести, иммуносупрессивная терапия, хирургическое лечение.

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AUTOIMMUNE OPHTHALMOPATHY ASSOCIATED WITH THYROID GLAND PATHOLOGY

E. V. Bogomazova¹, T. V. Mokhort²

¹Republican Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation and Expertise, Minsk
²Belarusian State Medical University, Minsk

The research work deals with the problems of diagnosis and treatment of autoimmune ophthalmopathy associated with thyroid gland pathology. The article presents a detailed list of examinations in this pathology with the evaluation of the process activity according to the scale of clinical activity, and assessment of the severity of ophthalmopathy by a number of parameters. The major elements of treatment, including general recommendations, symptomatic and pathogenetic treatment and the basic aspects of surgical treatment were considered.

Key words: autoimmune ophthalmopathy, activity of the process, severity of the disease, immunosuppressive therapy, surgical treatment.

Аутоиммунная офтальмопатия (АИО) представляет собой медицинскую и социально-экономическую проблему, решение которой имеет особую актуальность, обусловленную необходимостью обеспечения преемственности между офтальмологами и эндокринологами в ведении пациентов с АИО.

При клиническом обследовании АИО обнаруживается примерно у трети пациентов с диффузным токсическим зобом, однако при использовании современных методов визуализации орбиты количество пациентов с данной проблемой намного больше [46]. АИО приводит к существенным ограничениям жизнедеятельности, обусловленным нарушением или утратой зрительной функции, снижением качества жизни, необходимости длительной и не всегда эффективной терапии, в то время как изучение этой патологии ограничено влиянием ассоциированного с ней заболевания щитовидной железы, сложностью получения ретробульбарных проб тканей для исследования, отсутствием экспериментальной модели и другими факторами.

Обучение специалистов раннему выявлению, индивидуальному подходу к ведению пациентов с данной патологией необходимо, поскольку часто несвоевременное выявление и неадекватная лечебная тактика у пациентов с АИО приводит к необратимой потере зрительной функции и инвалидизации.

Стандарт обследования пациентов с АИО включает оценку данных анамнеза (длительность офтальмопатии, течение, предшествующие методы лечения, терапия тиреотоксикоза, курение); оценку специфических симптомов АИО офтальмопатии (резь в глазах, слезотечение, светобоязнь, боль в глазных яблоках, диплопия, ощущение напряжения в глазницах, периорбитальная отечность и др.); офтальмологический осмотр (биомикроскопия, офтальмоскопия, определение объема движения глазных яблок, определение остроты зрения); оценку активности аутоиммунной офтальмопатии по шкале клинической активности (таблица 1) и тяжести АИО с использованием измерения ширины глазной щели, экзофтальмометрии и оценки наиболее значимых клинических симптомов (отек век, покраснение век, инъекция конъюнктивы, хемоз, воспаление слезного мясца, поражение глазодвигательных мышц с ограничением подвижности вверх/вниз/на-ружу/внутри/фиксация взора/нарушение конвергенции), поражение роговицы, зрительного нерва, нарушение полей зрения (при подозрении на компрессию зрительного нерва и субъективной оценки диплопии); тонометрию; КТ или МРТ орбит (для определения размеров глазодвигательных мышц и плотности орбитальной клетчатки, наличия участков фиброза) и (или) УЗИ орбит [36, 41].

Таблица 1 — Шкала клинической активности * [19]

Признак	Баллы
Спонтанная ретробульбарная боль	1
Боль при движении глазных яблок	1
Покраснение век	1
Инъекция конъюнктивы	1
Отек век	1
Хемоз	1
Воспаление слезного мясца	1
Увеличение экзофтальма на ≥ 2 мм через 1–3 месяца наблюдения	1
Снижение остроты зрения на ≥ 1 строку в таблице Сивцева через 1-3 месяца наблюдения	1
Уменьшение подвижности глазных яблок в любом направлении на $\geq 5^\circ$ через 1-3 месяца наблюдения	1

* Активность процесса определяется после двух последовательных клинических обследований и обозначается от 0 до 10, где каждый клинический признак соответствует 1 баллу. АИО считается активной при 3-х и более баллах.

Также комплекс обследования включает мероприятия, направленные на верификацию патологии щитовидной железы (УЗИ щитовидной железы; определение уровня тиреоидных гормонов (свободный Т4 (св.Т4), свободный Т3 (св.Т3), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТРО); при необходимости — антитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ), поскольку риск прогрессии АИО возрастает при АТ к рТТГ $> 7,5$ МЕ/л); скинтиграфию щитовидной железы (по показаниям). И, наконец, проводится оценка признаков ограничения

жизнедеятельности (возможность выполнения служебных и домашних обязанностей, управления транспортным средством, чтения и просмотра телевизора, общения) [5, 36, 41, 44].

С учетом обследования пациента выделяют три степени тяжести АИО по степени выраженности клинических проявлений [23, 45]:

— легкая АИО — с незначительным снижением качества жизни при наличии 1 или более из следующих признаков: ретракция века < 2 мм; незначительные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм сверх нормы для соответствующего пола и расы < 3 мм; транзитор-

ная диплопия или ее отсутствие; поражение роговицы с положительным эффектом при лечении смягчающими глазными средствами;

— АИО умеренной тяжести — без угрозы потери зрения. Пациенты с умеренной АИО имеют 1 или более из следующих признаков: ретракция века ≥ 2 мм; умеренно выраженные изменения мягких тканей глазницы; экзофтальм ≥ 3 мм сверх нормы для соответствующего пола и расы; непостоянная или постоянная диплопия;

— АИО тяжелая или угрожающая потерей зрения (оптическая нейропатия и (или) повреждение роговицы) требует экстренного лечения и обычно сочетается с оптической нейропатией; риском повреждения и перфорации роговицы при наличии лагофтальма, ассоциированного с феноменом Белля; наличием хориоидальных складок (является фактором риска оптической нейропатии); подвывихом глазного яблока, снижением зрения при изменении положения тела.

Кроме того, АИО классифицируют по фазам течения [23, 45, 49]:

- динамическая — активно протекающий воспалительный процесс, возможно с неполной регрессией симптомов длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет;

- статическая (фиброзная) — рубцевание, глазные симптомы значимо не изменяются.

Лечение АИО включает:

1. Общие рекомендации: своевременное достижение и длительное поддержание эутиреоидного состояния [31, 39–40]; прекращение курения и (или) уменьшение количества выкуриваемых сигарет в день; при активной АИО после радикального лечения (радиоiodтерапии или хирургического лечения, проведенных для лечения гипертиреоза) необходим короткий курс (от 1 до 3-х месяцев) глюкокортикоидов (ГК) перорально в дозе 0,5 мг/кг/сут преднизолон или метилпреднизолон ежедневно с постепенным снижением дозы и отменой препарата, и своевременное назначение левотироксина для предотвращения гипотиреоза (не позднее, чем через 2 недели после радиоiodтерапии) [14, 16, 23, 29, 45, 47, 48, 49].

2. Симптоматическую терапию, которая может применяться как самостоятельный вид лечения только у пациентов с легкой АИО при отсутствии прогрессии процесса. А у пациентов с умеренной и особенно с тяжелой или угрожающей потерей зрения офтальмопатией — только в комплексе с иммуносупрессивной терапией [14, 16, 23, 47]:

- при наличии симптомов повреждения роговицы, таких как ощущение «песка в глазах», слезотечения, светобоязни, которые часто сопутствуют активной АИО и могут сохраняться в случае выраженной ретракции век, рекомендуется использовать препараты искусственной

слезы и (или) мази, гели на ночь при неполном смыкании век для защиты роговицы;

- ношение солнцезащитных очков;

- пребывание во время сна с приподнятым изголовьем позволяет уменьшить отек век в утренние часы;

- использование местной терапии глюкокортикоидных гормонов у пациентов с незначительными проявлениями АИО (0,5 % суспензии гидрокортизона или 0,1 % р-ра дексаметазона в виде глазных капель);

- применение призматических очков для коррекции преходящей или стойкой диплопии;

- применение препаратов, улучшающих метаболические процессы в тканях глаза: тауфон, эмоксипин, квинакс, витаден, актовегин гель и др.

3. Патогенетическое лечение, включающие иммуносупрессивную терапию или рентгенотерапию, назначается пациентам с умеренной и тяжелой или угрожающей потерей зрения офтальмопатией [1, 14, 15, 34, 35]. Также возможно назначение пациентам с легкой офтальмопатией, если ожидаемый положительный эффект лечения превышает риск побочных эффектов.

Имуносупрессивная терапия проводится с использованием глюкокортикостероидов (ГК) и (или) цитостатиков [1, 2, 8, 10, 14, 15, 20, 22].

Показания к проведению иммуносупрессивной терапии: прогрессирующий экзофтальм с симптомами воспаления и болевым синдромом; выраженный периорбитальный отек в сочетании с хемозом, сосудистым застоем, ретракцией век и экзофтальмом; рецидив офтальмопатии; умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва.

Имуносупрессивная терапия не показана при стабильной, хронической ретракции век или диплопии; стабильном, не прогрессирующем экзофтальме; стадии фиброза АИО; активной инфекции.

Существует большое количество различных схем лечения, которые используются в зависимости от степени выраженности АИО, ранее проводимого лечения и наличия сопутствующей патологии. В данной статье приведены лишь некоторые из них:

1) прием препаратов преднизолон/метилпреднизолон *per os* в дозе 1–1,5 мг/кг по альтернирующей схеме (через день) в течение 6–8–10 недель с последующим уменьшением дозы наполовину каждые 2–3 недели и полной отменой препарата. При необходимости схему можно продолжить. В среднем суммарная доза составляет 2–3 г.

2) преднизолон 60 мг ежедневно *per os* в течение 2 недель, затем 40 мг в течение 2 недель, 30 мг в течение 4 недель и 20 мг в течение 4 недель, с постепенным снижением дозы и отменой препарата через 8 недель. В среднем суммарная доза составляет 3–3,3 г.

При необходимости возможен перевод больного с ежедневного на альтернирующий режим приема ГК.

Из многообразного спектра ГК в последнее время большой популярностью пользуется метилпреднизолон, так как он в 1,25 раза активнее преднизолона, характеризуется достаточно медленной абсорбцией, большей проникающей способностью в ткани, минимальной минералокортикоидной активностью, с биологическим периодом полувыведения, равным 12–36 ч. Следует подчеркнуть, что у метилпреднизолона индекс терапевтической безопасности выше по сравнению с преднизолоном. Именно поэтому метилпреднизолон начали использовать в качестве составляющего агента при пульс-терапии в случаях отсутствия положительного эффекта при назначении классических доз кортикостероидов [10]. Большинство исследователей подтверждает эффективность больших доз ГК [8, 22, 33, 34].

Схемы пульс-терапии глюкокортикоидами:

1) 4 цикла метилпреднизолона в/в капельно по 15 мг/кг веса, затем еще 4 цикла по 7,5 мг/кг; при этом каждый цикл состоит из 2 инфузий, проводимых через день с 2-недельным интервалом;

2) введение 500–1000 мг ГК в/в капельно в 250 мл физиологического раствора ежедневно в течение 3 дней. Затем дозу препарата уменьшают наполовину, и внутривенное введение осуществляют 1 раз в неделю в течение 5–6 недель с последующим переходом на пероральный прием ГК по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы;

3) 500 мг в течение 3 последовательных дней с последующим назначением метилпреднизолона по 1–1,5 мг/кг веса в течение 4–6 недель с последующим снижением на 5 мг каждую неделю.

Суммарная доза метилпреднизолона не должна превышать 8 г на 1 курс лечения.

Следует акцентировать внимание на том, что в научных публикациях описано несколько случаев развития печеночной недостаточности с летальным исходом, осложнившей пульс-терапию ГК по поводу АИО [11, 25, 43]. С учетом описанных осложнений перед планированием пульс-терапии, а также на протяжении ее и по завершении необходимо проведение тестов, позволяющих оценить функцию печени.

Показания для проведения пульс-терапии ГК: быстро прогрессирующие и тяжелые формы АИО с угрозой компрессии зрительного нерва; неэффективность орального использования ГК.

Альтернативным методом лечения АИО является использование цитостатиков. Наиболее часто применяют циклоспорин А в дозе 7,5–10 мг/сутки в течение 3–6 месяцев. Возможно использование цитостатиков в комбинации с другими методами лечения (например,

в сочетании с малыми дозами ГК (~ 20 мг/сут и (или) рентгенотерапией на область орбит.

Показаниями для назначения рентгенотерапии (РТ) являются: тяжелое течение и быстрое прогрессирование болезни; умеренная компрессионная нейропатия зрительного нерва; острая фаза АИО (после достижения эутироидного состояния); резко выраженный отечный экзофтальм и неэффективность лечения ГК; отек мягких тканей орбиты и экстраокулярных мышц; наличие противопоказаний к назначению ГК [15, 32, 33, 38].

Схема рентгенотерапии: 20 Грей (Гр) на ткани орбиты, разделенных на 10 доз в течение 2 недель. Лучше переносим и эффективен режим с облучением по 1 Гр в неделю в течение 20 недель.

Недавно проведенные исследования показали, что альтернативный режим низких доз РТ (суммарная доза 10 Гр, разделенных на 10 доз) эффективен и лучше переносим, чем режим высоких доз РТ.

Дозы более 20 Гр использовать не рекомендуется.

Абсолютным противопоказанием к проведению РТ является диабетическая ретинопатия и тяжелая артериальная гипертензия (АГ). Относительным — сахарный диабет (СД) при отсутствии диабетической ретинопатии. Нежелательно проведение рентгенотерапии у молодых пациентов, особенно моложе 35 лет, так как существует теоретический риск выявления рака — 0,3 %.

Комбинация лечения ГК с РТ более эффективна, чем каждый метод в отдельности. В стадии фиброза РТ орбит неэффективна.

4. Хирургическое лечение используется при наличии необратимых изменений, таких как экзофтальм, двоение, ограничение подвижности глазных яблок, которые снижают трудоспособность и качество жизни пациента. Операции на глазодвигательных мышцах (ГДМ) и веках позволяют скорректировать диплопию, улучшить функцию век и внешний вид пациента.

Реконструктивная хирургия косоглазия и век при неактивной АИО более эффективна, чем другие методы лечения. Длительное течение АИО не является противопоказанием к восстановительной хирургии.

Реконструктивная хирургия включает следующие процедуры: декомпрессию орбиты при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли/дискомфорте и ощущении «песка в глазах», связанным с экзофтальмом; коррекцию косоглазия; вмешательства на веках; блефаропластику [9, 13, 27, 28].

Орбитальная декомпрессия может быть выполнена у пациентов с активной АИО, у которых нет положительного эффекта от назначения ГК, и ожидание спонтанной инактивации процесса может быть опасным для зрения.

При неактивной офтальмопатии декомпрессию для коррекции экзофтальма лучше отсрочить на 6 месяцев неактивной АИО, при этом пациент должен находиться в эутиреоидном состоянии.

При хирургической коррекции АИО необходимо соблюдать следующий порядок действий: вначале проводится декомпрессия орбиты, которая может быть двух-, трех- и четырехстеночной. Удаление каждой из стенок глазницы дает уменьшение экзофтальма на 2–3 мм. В дальнейшем выполняется хирургия косоглазия и вмешательство на веках при необходимости с последующей блефаропластикой.

Из других методов лечения в комбинации с иммуносупрессивной терапией используется плазмаферез, что позволяет провести коррекцию иммунологического статуса посредством механического удаления из кровотока антител, иммунных комплексов, а также иммуногенных плазменных белков и медиаторов воспаления [4, 6, 7].

Перспективным направлением в лечении АИО, по данным ряда исследований, является использование аналогов соматостатина [26, 30]. Однако значимой клинической эффективности в плане предотвращения возможного утяжеления АИО, требующего использования более агрессивных методов лечения, таких как глюкокортикоиды и хирургическое вмешательство у октреатиды LAR по сравнению с плацебо не выявлено [24, 37]. В настоящее время проводятся исследования с использованием аналогов соматостатина нового поколения.

По данным научных публикаций изучалась эффективность антиоксидантов: трехмесячного курса терапии аллопуринолом (300 мг/сут.) и никотинамидом (300 мг/сут.) у пациентов с АИО умеренной тяжести, наиболее эффективно купировались болевые ощущения и диплопия, хуже всего — проптоз [18]. Также опубликована работа, в которой изучалась эффективность блокатора цитокинов пентоксифиллина у пациентов с АИО. Был отмечен положительный эффект со стороны изменения мягких тканей и проптоза, а динамика изменения глазодвигательных мышц была менее выраженной [17], однако по данным другого исследования такого эффекта выявлено не было [3]. Таким образом, необходимо провести более крупные рандомизированные контролируемые проспективные исследования для окончательной оценки эффективности этих препаратов.

Данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования свидетельствуют об эффективности назначения селена (100 мкг 2 раза в день) в течение 6 месяцев у пациентов с легкой формой аутоиммунной офтальмопатии, что приводило к уменьшению выраженности АИО и связанного с этим заболеванием нарушения качества жизни [3].

Особенности лечения АИО в зависимости от степени тяжести и сопутствующей патологии [23,47]:

При лечении легкой офтальмопатии предпочтительна выжидательно — наблюдательная тактика. Рекомендована симптоматическая терапия и общие рекомендации (см. выше). Не показано иммуносупрессивное или хирургическое лечение.

При легкой ретракции век, отеке мягких тканей орбиты, экзофтальме, которые негативно влияют на качество жизни пациента и являются психосоциальной проблемой, может быть показано лечение, применяемое при умеренно тяжелой АИО, если его польза превысит риск.

Выбор тактики лечения при умеренной офтальмопатии зависит от активности патологического процесса. При умеренной активной АИО показана иммуносупрессивная терапия. Однако до назначения терапии глюкокортикоидами необходимо исключить нарушения печени, артериальную гипертензию, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей и глаукому. В дальнейшем проводят наблюдение с целью раннего выявления побочных эффектов ГК.

При длительном (более 3 месяцев) пероральном приеме ГК (средняя суточная доза преднизолона или эквивалента более 5 мг) или наличии других факторов риска остеопороза (хирургическая менопауза, постменопаузальный период, предшествующие переломы в анамнезе, гипогонадизм у мужчин и др.) обязательно назначают препараты кальция в дозе 500–1000 мг и вит. Д 400–800 МЕ в сутки, а также при отсутствии противопоказаний — бисфосфонаты.

Рентгенотерапия на область орбит показана пациентам с активной умеренной АИО и диплопией или ограничением подвижности глаз.

Положительный эффект РТ появляется уже к концу первой недели облучения. Максимальное терапевтическое действие наступает через 4 месяца и сохраняется до 2 лет.

При неактивной офтальмопатии положительный эффект можно ожидать от реабилитирующей хирургической терапии.

При лечении пациентов с умеренной и угрожающей зрению АИО и сопутствующим сахарным диабетом (СД) или артериальной гипертензией (АГ) крайне важен тщательный контроль гликемии и артериального давления. Системная терапия ГК может привести к развитию или утяжелению СД и (или) АГ, однако показания к назначению ГК у больных АИО такие же, как и у пациентов без СД и АГ. Во время пульс-терапии ГК следует осторожно назначать тиазидные или петлевые диуретики с целью избежания гипокалиемии. РТ увеличивает риск раз-

вития ретинопатии у пациентов с СД и АГ при использовании высоких суммарных доз (20 Гр).

СД и (или) АГ не являются абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению АИО.

Тактика ведения пациентов с оптической нейропатией, угрожающей потерей зрения, включает системное назначение ГК, хирургическое лечение или их комбинация [21, 23, 42]. Облучение орбит не рекомендовано.

Внутривенное введение высоких доз ГК (пульс-терапия) является терапией первого выбора, которая более эффективна и сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с терапией таблетированными ГК или ретробульбарными инъекциями ГК.

После пульс терапии ГК улучшение функции зрительного нерва следует ожидать через 1–2 недели. При недостаточной эффективности данной терапии или при развитии серьезных побочных эффектов, при непереносимости ГК или повреждении роговицы проводится декомпрессия орбиты. Следует отметить, что при быстрой отмены системной терапии ГК может развиваться рецидив оптической нейропатии.

Проведение декомпрессии орбиты способствует быстрому разрешению оптической нейропатии с приемлемыми побочными эффектами. Однако достаточно часто показана терапия ГК и хирургическая коррекция косоглазия, иногда с последующей декомпрессией орбиты. Экстренная декомпрессия орбиты как терапия первого выбора не обладает преимуществом по

сравнению с пульс-терапией ГК и не позволяет избежать последующего назначения ГК.

Лечение повреждения роговицы, угрожающего потерей зрения, включает экстренное интенсивное использование глазных смягчающих веществ (без консервантов для гипераллергических пациентов), проведение блефарорографии и тарзопластики. При неэффективности вышеуказанных мер необходимо решение вопроса о системном назначении глюкокортикоидов или проведении декомпрессии орбиты. При перфорации и (или) изъязвлении роговицы к терапии присоединяют назначение антибактериальных препаратов и решают вопрос о проведении экстренной кератопластики с использованием амниотического или роговичного трансплантата.

В дальнейшем при стабилизации процесса необходимо продолжить лечение, направленное на улучшение смыкания век, с целью предотвращения дальнейшего повреждения роговицы. Увлажняющие гели или временное закрытие век с помощью блефаропластики, тарзопластики или инъекций ботулинического токсина являются временными мерами до заживления роговицы. Проведение декомпрессии орбиты может уменьшить симптомы, связанные с кератопатией, развивающейся при несмыкании глазной щели. Однако при сохранении лагофтальма тяжелые язвы роговицы могут быть рефрактерными к декомпрессии орбиты.

Алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной офтальмопатией различной степени выраженности и активности представлен на рисунке 1.

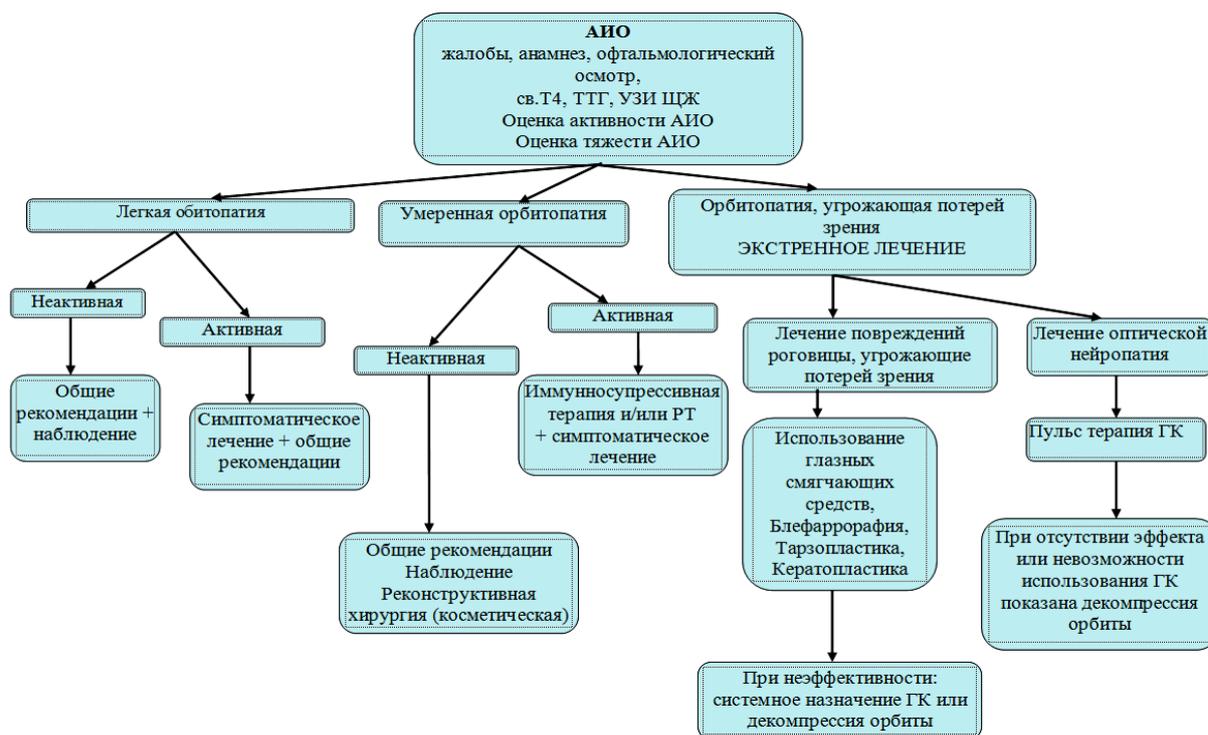


Рисунок 1 — Алгоритм ведения пациентов с аутоиммунной офтальмопатией

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богомазова, Е. В. Оценка эффективности различных схем патогенетической терапии аутоиммунной офтальмопатии (АИО) / Е. В. Богомазова // Мед. журн. — 2006. — № 1. — С. 37–39.
2. Бровкина, А. Ф. Эндокринная офтальмопатия / А. Ф. Бровкина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 176 с.
3. Влияние селена на течение легких форм офтальмопатии Грейвса / С. Маркоцци [et. al.] // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 5 № 37. — P. 1920–1931.
4. Воинов, В. А. Аутоиммунные болезни и эфферентная терапия / В. А. Воинов // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. — 1999. — № 1. — С. 59–62.
5. Диагностика и лечение аутоиммунной орбитопатии, ассоциированной с патологией щитовидной железы / Е. В. Богомазова [и др.] // Инструкция по применению МЗ РБ. — Минск, 2010. — 21 с.
6. Кирковский, В. В. Стратегия и тактика лечебного плазмафереза при аутоиммунных заболеваниях / В. В. Кирковский [и др.] // Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний: сб. науч. тр. и тез. докл. междунар. конф., Минск, 27 сент. 2002 г. — Минск, 2002. — С. 82–85.
7. Миносян, Л. А. Лечебный плазмаферез, его применение в клинической практике / Л. А. Миносян // Вестн. службы крови России. — 2000. — № 3. — С. 34–37.
8. Пульс-терапия преднизолоном у больных с аутоиммунной офтальмопатией / М. Г. Казакова [и др.] // Диагностика и лечение узлового зоба: материалы III Всерос. тиреоидологического конгр., Москва, 29–30 нояб. 2004 г. / МЗ и соц. развития РФ. Рос. акад. мед. наук. ГУ «Эндокринологический научный центр» РАМН. Общ. орг. рос. ассоц. эндокринологов. — М., 2004. — С. 151.
9. Сасим, И. В. Опыт комплексного лечения пациентов с орбитопатией Грейвса / И. В. Сасим // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр.: в 2-х т. / БелМАПО; Редкол.: А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск, 2002. — Т. 2. — С. 117–124.
10. Сорока, Н. Ф. Некоторые проблемы применения глюкокортикоидных гормонов в клинической практике / Н. Ф. Сорока // Рецепт. — 2002. — № 2. — С. 40–45.
11. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy / M. Marino [et al.] // Thyroid. — 2004. — Vol. 14. — P. 403–406.
12. Bahn, R. S. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy / R. S. Bahn, C. A. Gorman // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1987. — Vol. 16. — P. 391–407.
13. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? / M. Unal [et al.] // Ophthalm. Plast. Reconst. Surg. — 2003. — Vol. 19, № 2. — P. 112–118.
14. Bartalena, L. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives // L. Bartalena, A. Pinchera, C. Marcocci // Endocrine Rev. — 2000. — Vol. 21, № 2. — P. 168–199.
15. Bartalena, L. Orbital radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy / L. Bartalena, C. Marcocci, A. Pinchera // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 1. — P. 13–14.
16. Bartalena, L. Risk factors and prevention of Graves' ophthalmopathy / L. Bartalena, M. L. Tanda, E. Piantanida // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb. 2003. — Pisa, 2003. — P. 13–14.
17. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy / C. Balazs [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 1998. — Vol. 82. — P. 1999–2002.
18. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy / E. A. Bouzas [et al.] // Am J Ophthalmol. — 2000. — Vol. 129. — P. 618–622.
19. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy / M. P. Mourits [et al.] // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, № 1. — P. 9–14.
20. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers / European Group on Graves' Orbitopathy, W. M. Wiersinga [et al.] // Eur. J. of Endocrinology. — 2006. — Vol. 155, № 3. — P. 387–389.
21. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey / L. McKeag [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91, № 4. — P. 455–458.
22. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study / C. Marcocci [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 8. — P. 3562–3567.
23. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO / L. Bartalena [et al.] // Eur. J. of Endocrinology. — 2008. — Vol. 158, № 3. — P. 273–285.
24. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy / A. J. Dickinson [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5910–5915.
25. Dourakis, S. P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy / S. P. Dourakis, V. A. Sevastianos, P. Kalipi // Am J Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 1074–1075.
26. Effect of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy / A. R. Uysal [et al.] // Endocr. J. — 1999. — Vol. 46. — P. 537–577.
27. Ettl, A. Decompression for Thyroid eye disease: advantages and disadvantages of different methods / A. Ettl // Acta Medica Austriaca. — 2001. — Vol. 28, № 4. — P. 113–116.
28. Graves' ophthalmopathy — randomized trial of an appropriate surgical procedure / J. Witte [et al.] // 5th Eur. Congr. of Endocrinology. — Turin, 2001. — P. 15.
29. Karlsson, F. A. The importance of maintaining euthyroidism / F. A. Karlsson // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 17.
30. Krassas, G. E. Somatostatin analogs: a new tool for the management of Graves' ophthalmopathy / G. E. Krassas // J Endocrinol Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 281–287.
31. Lind, P. Ablative therapy for Graves' hyperthyroidism in patients with ophthalmopathy / P. Lind // Acta Medica Austriaca. — 2001. — Vol. 28, № 4. — P. 105–107.
32. Long term therapeutic effects of orbital radiotherapy associated with systemic glucocorticoids in the management of moderate-severe Graves' ophthalmopathy / R. Rocchi [et al.] // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 43.
33. Marcocci, C. Orbital radiotherapy: Harmless or harmful? / C. Marcocci // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 22–23.
34. Mourits, M. P. Is the outcome of immunosuppressive treatment in GO predictable? / M. P. Mourits // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 16.
35. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience / M. F. Prummel [et al.] // Eur. J. of Endocrinology. — 2003. — Vol. 148, № 5. — P. 491–495.
36. New ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy / M. F. Prummel [et al.] // Ophthalmology. — 1993. — Vol. 100. — P. 556–561.
37. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study / J. L. Wemeau [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 841–848.
38. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A long-term follow-up study / I. M. Wakelkamp [et al.] // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111, № 8. — P. 1557–1562.
39. Pinchera, A. Thyroid ablation in the management of ophthalmopathy: Pros. // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 18.
40. Role of thyroid remnant ablation after thyroidectomy for Graves' disease: its effects on the course of related ophthalmopathy / M. Moleti [et al.] // 5th Eur. Congr. of Endocrinology. — Turin, 2001. — P. 13.
41. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy / C. I. Utech [et al.] // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 185–193.
42. Wakelkamp, I. M. Surgical or medical decompression as a first line treatment of very severe ophthalmopathy / I. M. Wakelkamp // 7th Int. Symp. on Graves' Ophthalmopathy, Pisa, 6–8 Feb., 2003. — Pisa, 2003. — P. 26.
43. Weissel, M. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease / M. Weissel, W. Hauff // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 521.
44. Wiersinga, W. M. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel, C. B. Terwee // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 259–264.
45. Wiersinga, W. M. The philosophy of Graves' ophthalmopathy / W. M. Wiersinga // Orbit. — 2005. — Vol. 24. — P. 165–171.
46. Wiersinga, W. M. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy — current understanding / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 501–503.
47. Wiersinga, W. M. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29, № 2. — P. 297–319.
48. Wiersinga, W. M. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy / W. M. Wiersinga, L. Bartalena // Thyroid. — 2002. — Vol. 112, № 10. — P. 855–860.
49. Wiersinga, W. M. Graves' ophthalmopathy: a rational approach treatment / W. M. Wiersinga, M. F. Prummel // Clinical case studies in endocrinology: 10th EFES Postgraduate clinical endocrinology course, Riga, 29–31 May, 2003. — Riga, 2003. — P. 19–25.

УДК 616.317.2-0.89.844

**НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО
НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ**С. А. Иванов¹, Н. М. Тризна²¹Гомельский государственный медицинский университет²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, г. Минск

Проанализированы результаты хирургического лечения 184 больных раком губы. Критерии сравнения: частота локальных рецидивов и роста метастазов, частота послеоперационных осложнений в зависимости от техники оперативного вмешательства и вида анестезиологического пособия. Установлено, что частота локального прогрессирования не имеет различий при общем и местном обезболивании. Частота локальных рецидивов не имеет различий в зависимости от объема и формы радикальной резекции губы. Частота осложнений ниже при восстановлении губы кожно-мышечными и ступенчатыми лоскутами, чем при операциях типа Блохина и Брунса.

Ключевые слова: рак нижней губы, резекция губы, пластическое замещение дефекта нижней губы.

**EXPERIENCE OF THE SURGERY
OF NONMETASTATIC PRIMARY CANCER OF THE LOWER LIP**S. A. Ivanov¹, N. M. Trizna²¹Gomel State Medical University

The results of the surgical treatment of 184 patients with primary carcinoma of the lower lip were analyzed. The rate of postoperative complications and tumor recurrence depending on the operative technique and anesthesia was studied. Our study showed the tumor recurrence rate was not significantly different in the patients operated with local and total anesthesia. The tumor recurrence rate did not significantly differ depending on the shape of radical resection of the lip. The postoperative complications rate was lower after reconstruction of the defects with myocutaneous flaps than by Blokhin method or after reconstruction of lateral defects by step-formed flaps than by Bruns method.

Key words: carcinoma of the lower lip, resection of the lip, reconstruction of the lower lip defects.

Рак губы (РГ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль челюстно-лицевой области [1–6]. Заболеваемость РГ в Республике Беларусь составляет 2,0–2,2 случая на 100 тыс. населения для мужчин, 0,5 на 100 тыс. населения — для женщин, удельный вес этой опухоли в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями — до 0,7 % [2, 7, 8]. В 98 % случаев опухоль локализуется на нижней губе [2–6, 8, 9], выявляется на ранних стадиях (T₁₋₂ N₀ M₀) [2, 3, 5–9].

Основными методами лечения рака нижней губы (НГ) являются лучевой и хирургический [1–7, 9]. В научных публикациях описано несколько типов оперативных вмешательств при раке НГ. Декортизация красной каймы губы (vermilion-ectomy, lip shaving) и клиновидная резекция НГ как способы радикального лечения рака упоминаются только в некоторых литературных источниках авторов из дальнего зарубежья [4–6]. С позиции клинической онкологии радикальным оперативным вмешательством является сквозная прямоугольная или трапециевидная резекция губы с отступлением от краев новообразования 1,5–2 см. Обоснованием такой формы иссечения является особенность лимфооттока в данной анатомической зоне [2–6, 9]. В клиниках дальнего зарубежья

достаточным считается отступление 0,5 см с гистологическим контролем краев резекции. Оба варианта радикального иссечения являются стандартными методами хирургического лечения РГ в Республике Беларусь и регламентированы в нормативных документах [7, 10]. Авторами предложены модификации прямоугольной резекции НГ, которые разрешены Министерством здравоохранения Республики Беларусь к применению [7, 10]. Сквозная резекция прямоугольного или трапециевидного участка НГ требует обязательного пластического замещения образующегося дефекта. Существует нескольких десятков способов пластического замещения дефектов (ПЗД) НГ. В качестве пластического материала используются ткани оставшейся части НГ, лоскуты из околоротовой области, отдаленных анатомических областей (шея, передняя грудная стенка), реваскуляризируемые комплексы тканей [1–7, 9, 10, 12, 13].

С учетом значимости нижней зоны лица в эстетическом и функциональном отношении и низких показателей смертности при РГ [8] выбор метода лечения определяется противоопухолевой эффективностью и послелечебным качеством жизни [2–5, 7, 9, 10, 12, 13].

Функциональные и эстетические последствия лучевого и хирургического лечения оцени-

ваются по-разному. В странах Европейского Союза и США хирургический метод при 1–2 стадии РГ считается более косметичным, чем лучевой [4–6]. Лишь при опухолях 2 стадии с поверхностной формой роста предпочтение отдается лучевой терапии [4]. Большинство авторов на территории бывшего СССР высказывают точку зрения, что хирургическое лечение рака НГ сопровождается выраженным эстетическим дефектом [1, 2, 3, 6, 7, 9]. Этот аргумент используется для обоснования выбора лучевой терапии, как более предпочтительной при 1–2 стадии рака НГ, что не способствует популяризации хирургического метода.

Хирургический метод не уступает по своей эффективности лучевому, но является потенциально более экономичным, так как продолжительность и стоимость дооперационного обследования и лечения меньше. Показания к оперативному вмешательству могут быть определены на основании цитологического заключения, показания к лучевой терапии требуют гистологической верификации опухоли. Надежность иссечения опухоли может быть подвергнута объективному контролю путем гистологического исследования краев резекции. В случае рецидива рака после резекции НГ в резерве онколога остается как хирургическое, так и лучевое лечение, в случае рецидива опухоли после лучевой терапии — только операция.

Проблема анестезиологического пособия при операциях на НГ заключается в определении способа обезболивания. Большинство авторов из дальнего зарубежья при резекции менее 1/2 губы с пластическим устранением образующегося дефекта применяют местную анестезию [4, 5]. В русскоязычных литературных источниках предлагается применять как местное, так и общее обезболивание [1, 2, 3, 7]. Основные аспекты, влияющие на обоснование выбора адекватного метода анестезии, следующие: травматизм оперативного вмешательства при распространенности опухоли T₁-T₂ не превышает риск общего обезболивания, особенно у лиц пожилого возраста [10, 11], несмотря на то, что операции на губе сопровождаются внутриротовым кровотечением; теоретически существует риск диссеминации клеток опухоли при местной инфильтрационной анестезии, с другой стороны, гидропрепаровка тканей при этом способе обезболивания может являться вспомогательным техническим приёмом при ПЗД [10]. Общее обезболивание позволяет достичь адекватной управляемой анестезии на время вмешательства на НГ. Его применение требует соответствующей аппаратуры, препаратов и персонала, послеоперационной интенсивной терапии и наблюдения. Местная анестезия в техническом отношении проще и может применяться без риска общесоматических осложнений [1, 10, 11].

В принятых клинических протоколах лечения больных с онкологическими заболеваниями предполагается более широкое применение хирургического метода при опухолях головы и шеи. По нашему мнению, повышению хирургической активности при первичном нематастатическом РГ могло бы способствовать упрощение метода, а именно: применение местной анестезии при удалении злокачественных опухолей, уточнение допустимого объема и формы резекции губы, внедрение эффективных способов ПЗД НГ, применимых при лечении 1–2 стадии рака. Для определения допустимых вариантов иссечения и анестезиологического пособия необходимо изучить частоту локорегионарного прогрессирования рака НГ при различном объеме резекции и способе анестезии. Представляет интерес исследование частоты осложнений при различных способах ПЗД НГ с точки зрения оценки эстетической и функциональной эффективности различных способов хейлопластики.

Цель исследования

Изучить результаты хирургического лечения больных первичным нематастатическим раком НГ в зависимости от техники оперативного вмешательства и вида анестезиологического пособия.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

- 1) сравнить частоту локальных рецидивов и оккультного метастазирования;
- 2) при различных способах анестезиологического пособия во время хирургического лечения первичного нематастатического рака НГ;
- 3) сравнить частоту локальных рецидивов при хирургическом лечении первичного нематастатического рака НГ в зависимости от объема и формы резекции;
- 4) изучить частоту локальных послеоперационных осложнений при различных способах ПЗД НГ, образующихся при хирургическом лечении первичного нематастатического рака.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты лечения 184 больных нематастатическим раком НГ, которым в 1995–2005 гг. выполнялись хирургические вмешательства в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в отделении опухолей головы и шеи. Хирургическая активность возросла с 12 % в 1999 г. до 60 % в 2004 г. и сохраняется на этом уровне. В исследование не включены пациенты, которым проводилась адьювантная или неоадьювантная лучевая терапия, элективные вмешательства на лимфатическом аппарате шеи, а также пациенты с рецидивами рака НГ, согласившиеся на реоперацию или облучение.

Средний возраст больных составил $66,5 \pm 10,6$ года, мужчин было 146, женщин — 38. Большинство прооперированных больных (91,3 %) —

составили пациенты с 1–2 стадией рака НГ. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса представлено на рисунке 1.

У 183 пациентов установлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 1 пациентки — базальноклеточный рак. Макроскопически у 14 (7,6 %) пациентов определялась поверхностная форма, экзофитная (папиллярная, веррукозная) — у 39 (21,2 %) больных, инфильтративно-язвенная — у 131 (71,2 %).

При выполнении оперативных вмешательств использовались следующие виды анестезиологического пособия: местная инфильтрационная анестезия в 117 (63,6 %) случаях, регионарная анестезия — 6 (3,3 %), у 61 (33,1 %) больных применялось общее обезболивание в виде сложной многокомпонентной анестезии. Общее обезболивание проводилось при резекции более 1/2 губы, непереносимости местных

анестетиков, невозможности выполнения местной анестезии из-за возбудимости пациента, сомнениях хирурга в распространенности опухоли, при закрытии пострезекционного дефекта губы тканями из относительно удаленных анатомических зон. Местная анестезия была методом выбора при раке НГ I стадии, у пожилых пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями. При выполнении манипуляции не допускалось прохождения иглы шприца через опухолевую ткань. Средний возраст пациентов, которым операция осуществлялась под общим обезболиванием, составил $61,3 \pm 10,6$ лет и был ниже, чем у оперированных под местной анестезией ($69,7 \pm 9,2$ года; $p < 0,05$). Больным старше 75 лет хирургическое лечение выполнялось преимущественно под местным обезболиванием (в 34 случаях), и лишь у 2 (8,1 %) пациентов применено общее обезболивание.

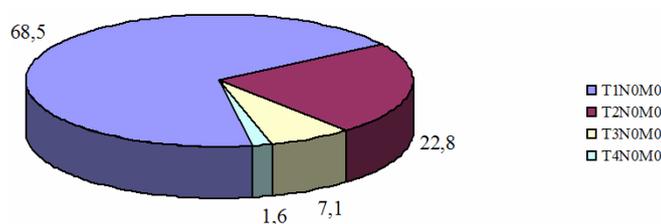


Рисунок 1 — Распределение больных РГ по распространенности опухоли (%)

Хирургическое лечение больных первичным нематастатическим раком НГ заключалось в резекции губы с одномоментным ПЗД. Условно радикальные вмешательства в объеме клиновидной резекции НГ или вермилионэктомии выполнены 24 пациентам (13 % от общего числа оперированных больных) с предоперационным диагнозом доброкачественного или предопухолевого заболевания (лейкоплакия, дискератоз, хронический хейлит, кератоакантома). Морфологическая верификация рака была получена только при плановом гистологическом исследовании операционного материала. Распространенность опухоли у всех этих пациентов соответствовала $T_1N_0M_0$. Больным этой группы после подтверждения диагноза рака предлагалось провести повторную

радикальную операцию или курс лучевой терапии, от которых они отказались.

Прямоугольная или трапециевидная резекция НГ проводилась 87 (47,3 %) больным. 73 пациентам (39,7 % от общего числа больных) выполнялась резекция с иссечением участка НГ сложной формы: прямоугольной — в пределах кожного и мышечного слоя, клиновидной — в пределах слизистой оболочки, с отступлением от краев опухоли 1,0 см (рисунок 2), далее в тексте — комбинированная резекция. Данный способ резекции применен в тех случаях, когда планировалось ПЗД кожно-мышечными лоскутами [3]. Правомочность такого объема иссечения с точки зрения онкологического радикализма может быть предметом дискуссии, так как в пределах слизистой оболочки удаляется «не прямоугольный» участок.

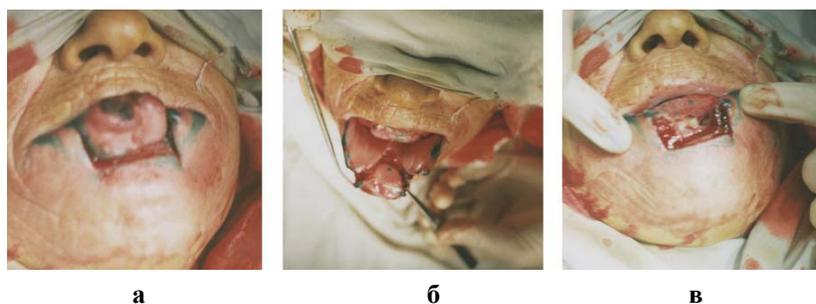


Рисунок 2 — Этапы формирования дефекта НГ при планировании ПЗД:
 а — иссечение участка НГ прямоугольной формы в пределах кожного и мышечного слоя;
 б — иссечение участка НГ клиновидной формы в пределах слизистой оболочки;
 в — окончательный вид дефекта

Распространенность злокачественной опухоли у больных, которым проводилось хирургическое

лечение с использованием различных методик резекции НГ, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Распространенность РГ у пациентов, оперированных по различным методикам

Стадия опухоли	Вид оперативного вмешательства		
	условно радикальные операции, n = 24	комбинированная резекция, n = 72	прямоугольная/трапециевидная резекция, n = 88
T ₁ N ₀ M ₀	24 (100 %)	67 (93,1 %)	35 (39,8 %)
T ₂ N ₀ M ₀	—	5 (6,9 %)	37 (42,0 %)
T ₃ N ₀ M ₀	—	—	13 (14,8 %)
T ₄ N ₀ M ₀	—	—	3 (3,4 %)

ПЗД производилось различными способами: кожно-мышечно-слизистыми лоскутами по Блохину [6] у 21 (11,4 %) пациента, по Брунсу [2, 6, 8] — у 25 (13,6 %); кожно-мышечными лоскутами [3] — в 73 (39,7 %) случаях; ступенчатыми кожно-мышечно-слизистыми лоскутами [3] — в 34 (18,5 %); другими методами — в 7 (3,8 %). Показания к выбору того или иного метода определялись исходя из размеров дефекта, его отношения к срединной линии, состояния окружающих тканей. Так, при дефектах менее половины средней части НГ для пластического замещения использовались ткани из остатков губы: кожно-мышечно-слизистыми лоскутами по Блохину или кожно-мышечными лоскутами. Для пластического замещения дефектов менее половины боковой части НГ, а также тотальных и субтотальных дефектов применялись методики, использующие ткани из околотростной области, в том числе хейлопластика ступенчатыми лоскутами в одно- и двустороннем варианте, способы Брунса, Наумова.

Всем пациентам в послеоперационном периоде назначалось однотипное лечение, включающее комплексную противовоспалительную терапию, ежедневные перевязки. После выписки из стационара пациенты наблюдались в поликлиническом отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера. Анализ результатов хирургического лечения осуществлялся с учетом следующих критериев: частота и характер местных послеоперационных осложнений, частота развития локальных рецидивов рака НГ и рост метастазов в регионарных лимфатических узлах в течение 5 лет после вмешательства.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы

«Statistica», 6.0 (StatSoft, USA), использовались методы непараметрического анализа (критерий χ^2 с поправкой Yates).

Результаты и обсуждение

При изучении частоты локальных рецидивов и оккультного метастазирования при операциях с различным анестезиологическим пособием не принимались в расчет заведомо условно радикальные операции (вермилионэктомия и клиновидная резекция НГ) и вмешательства, выполненные с использованием проводниковой анестезии.

Распространенность опухоли НГ у пациентов, оперированных под общим обезболиванием представлена следующим образом: T₁N₀M₀ — у 21 (34 %) больного, T₂N₀M₀ — 26 (43 %), T₃N₀M₀ — 11 (18 %), T₄N₀M₀ — 3 (5 %). Подавляющее большинство больных (83 %), оперированных под местной анестезией, имели I стадию рака НГ (T₁N₀M₀ в 77 случаях), у 14 (15 %) больных распространенность опухоли соответствовала T₂N₀M₀, у 2 пациентов — T₃N₀M₀. Локальные рецидивы и рост регионарных метастазов отмечались у 10 из 61 пациентов, прооперированных под общим обезболиванием, что составило 16 % и было статистически значимо выше, чем при выполнении операций под местной анестезией (соответственно, 2 случая из 93 (2 %), p = 0,01). Частота локальных метастазов и оккультного метастазирования после хирургического лечения в зависимости от вида обезболивания и распространенности первичного очага представлены в таблице 2. Следует отметить, что в нашем исследовании локорегионарное прогрессирование при первичной опухоли, соответствующей стадии T₄ не отмечалось, возможно, в связи с небольшим количеством наблюдений.

Таблица 2 — Частота локальных рецидивов и оккультного метастазирования после хирургического лечения РГ в зависимости от вида обезболивания и стадии опухоли

Стадия опухоли	Общее обезболивание, n = 61		Местная анестезия, n = 93	
	локальные рецидивы	рост метастазов	локальные рецидивы	рост метастазов
T ₁ N ₀ M ₀	2 (9,5 %)	—	1 (1,3 %)	—
T ₂ N ₀ M ₀	1 (3,8 %)	4 (15,4 %)	1 (7,1 %)	—
T ₃ N ₀ M ₀	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	—	—
Всего	4 (6,3 %)	6 (9,5 %)*	2 (2,1 %)	0

* Статистически значимые различия (p < 0,01) при сравнении группы больных, оперированных под общим обезболиванием, и группы больных, оперированных под местной анестезией.

При анализе возникновения локальных рецидивов и регионарных метастазов после удаления опухоли, независимо от распространенности первичного очага, не выявлено статистически значимых различий в частоте локальных рецидивов при применении различных методов анестезиологического пособия. Однако после хирургического лечения под общим обезболиванием достоверно чаще отмечалось оккультное метастазирование, чем при выполнении операций под местной инфильтрационной анестезией ($\chi^2 = 6,35$; $p < 0,01$). Полученные данные могут свидетельствовать о преувеличении значения местного обезболивания как

фактора, повышающего риск локорегионарного прогрессирования опухоли $T_{1-2}N_0M_0$.

Удельный вес локальных рецидивов рака НГ при различном объеме и форме резекции представлен на рисунке 3. Динамическое наблюдение показало, что наибольший процент рецидивов опухолевого процесса отмечался у пациентов, которым выполнены условно радикальные операции (12,5 %), минимальный (2,7 %) — при комбинированной резекции НГ. После прямоугольной/трапециевидной резекции НГ рецидивирование выявлено в 5,7 % случаев, причем наибольшее количество рецидивов (15,4 %) отмечалось при распространенности рака $T_3N_0M_0$.



Рисунок 3 — Локальные рецидивы (%) РГ при различных методиках резекции

Сравнение частоты локального прогрессирования рака НГ I стадии после выполнения прямоугольной/трапециевидной и комбинированной резекции не выявило статистически значимых различий: удельный вес рецидивов составил 2,9 и 3,0 % соответственно, $p > 0,05$. Это свидетельствует о соответствии комбинированной резекции НГ принципам онкологического радикализма и целесообразности его использования для хирургического лечения рака губы $T_1N_0M_0$.

Местные осложнения хирургического лечения зарегистрированы в 26 наблюдениях (14,1 % от всех операций), из них общее количество стойких осложнений — 19 (10,3 %). Наблюдались ранние послеоперационные осложнения, такие как краевой некроз лоскута, диастаз краев раны, и поздние осложнения — дисфункция угла рта, рубцовая деформация НГ, микростома. Диастаз краев раны слизистой оболочки вследствие нагноения (у 7 пациентов; 26,9 % от всех осложнений) и в сочетании с краевым некрозом лоскута (1 наблюдение) имели транзиторный характер и не повлияли на отдаленные функционально-эстетические результаты. В 4 случаях (15,4 % от общего количества осложнений) отмечено стойкое осложнение — дисфункция угла рта (истечение слюны, невозможность удержания жидкости в преддверии рта) без выраженных эстетических нарушений, остальные осложне-

ния (15 наблюдений; 57,7 % от всех осложнений) характеризовались как эстетическими (рубцовая деформация), так и функциональными нарушениями. После условно радикальных операций развились осложнения у 3 пациентов (12,5 %), в том числе стойкие — у 2 (8,3 %).

Наиболее существенным фактором, определяющим риск развития послеоперационных осложнений и их структуру, являются топические характеристики пострезекционного дефекта. Большой по размеру дефект предполагает более сложный и травматичный (при прочих равных условиях) способ пластического замещения. При срединных дефектах основной задачей восстановительного лечения является воссоздание естественной, более полной фактуры средней части и длины НГ, следовательно, при возникновении осложнений наиболее часто формируется рубцовая деформация в среднем отделе губы (рисунок 4а) и микростома.

При боковых дефектах, особенно включающих угол рта, необходимо достичь восстановления длины НГ с минимальной асимметрией нижней зоны лица, обеспечить смыкательную функцию ротовой щели, особенно в области угла рта. При пластическом замещении таких дефектов наиболее частое осложнение — дисфункция угла рта как функциональная, так и обусловленная рубцовой деформацией (рисунок 4б).

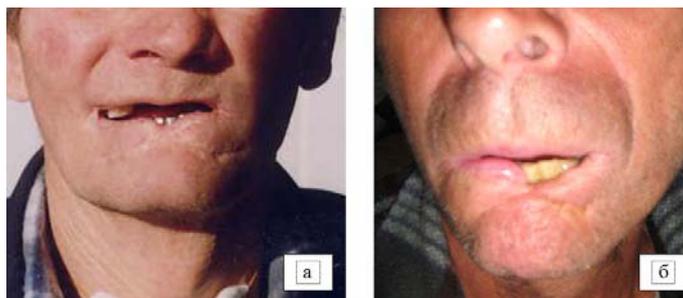


Рисунок 4 — Осложнения хирургического лечения РГ:

а — рубцовая деформация НГ после пластического замещения срединного дефекта;
б — рубцовая деформация с дисфункцией угла рта после пластического замещения бокового дефекта.

Анализ эффективности хирургической реабилитации больных раком НГ проводили путем сравнения результатов применения различных методик пластического замещения для устранения однотипных пострезекционных дефектов. Таким образом, мы считаем обоснованным и правомочным сравнение пар альтернативных способов хейлопластики: по Блохину и кожно-мышечными лоскутами, по Брунсу и ступенчатыми лоскутами.

Установлены статистически значимые различия в количестве местных послеоперационных осложнений при выполнении ПЗД НГ способом Блохина (в 5 случаях) и кожно-мышечными лоскутами (1 случай; $\chi^2 = 7,97$, $p < 0,005$). Стойкие осложнения в отдаленном послеоперационном периоде развились у 14,3 % больных, которым выполнялась операция Блохина, преходящие — у 9,5 %. Большинство осложнений (4 из 5) при способе Блохина обусловлены диастазом краев раны вследствие ишемии дистальных отделов лоскутов и значительной травмы слизистой оболочки. Единственное осложнение, наблюдавшееся при пластическом замещении дефекта губы боковой локализации кожно-мышечными лоскутами, обусловлено неправильным выбором этого способа хейлопластики, предназначенного для устранения срединных дефектов НГ. Дисфункция угла рта не регистрировалась при применении указанных способов хейлопластики, так как они редко использовались для устранения боковых дефектов НГ. По одному корректирующему вме-

шательству выполнено пациентам, которым проводилась операция Блохина и хейлопластика кожно-мышечными лоскутами.

После ПЗД боковых отделов НГ способом Брунса в 5 из 25 (20 %) случаев отмечались преходящие осложнения, а в 8 (32 %) случаях — стойкие осложнения в отдаленном послеоперационном периоде в отличие от хейлопластики ступенчатыми лоскутами, при которой было зарегистрировано единичное осложнение ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,01$). Наиболее часто встречающееся осложнение хейлопластики по Брунсу — дисфункция угла рта, по нашему мнению, было обусловлено денервацией круговой мышцы рта. Эстетический эффект при применении способа Брунса для устранения односторонних боковых дефектов характеризовался заметным нарушением симметрии нижней зоны лица в связи с разным цветом и фактурой кожи губы и донорской зоны (рисунок 5а).

При пластическом замещении аналогичных дефектов ступенчатыми лоскутами симметрия лица не нарушалась, рубец был малозаметен (рисунок 5б). У одного пациента отмечалось выраженное истончение средней части вновь сформированной губы после устранения тотального дефекта. Причина этого эстетического нарушения обусловлена тем, что прямоугольные лоскуты не всегда позволяют воссоздать естественную, более полную, фактуру средней части губы, чего не наблюдалось после пластики по Брунсу, которая позволяет моделировать толщину лоскутов на разных участках губы.



Рисунок 5 — Состояние после пластического замещения бокового дефекта НГ:
а — способом Брунса; **б** — ступенчатыми лоскутами

Хирургическая коррекция функциональных и эстетических осложнений потребовалась 4 (16 %) пациентам, оперированным способом Брунса. Корректирующие операции после хейлопластики ступенчатыми лоскутами не проводились.

Выводы

1. Частота локального прогрессирования при хирургическом лечении рака НГ T₁₋₂N₀M₀ не зависит от способа обезболивания. Возможность проведения вмешательств под местной анестезией способствует увеличению числа оперируемых больных, имеющих сопутствующие заболевания.

2. Не выявлено статистически значимых различий в частоте развития локальных рецидивов после хирургического лечения в зависимости от объема и формы радикальной резекции, что позволяет использовать способ комбинированной резекции НГ с отступлением от краев опухоли 1,0 см в качестве альтернативы прямоугольной/трапециевидной резекции.

3. Послеоперационные осложнения при пластическом замещении пострезекционных дефектов НГ кожно-мышечными и ступенчатыми лоскутами отмечались значительно реже, чем при выполнении операций типа Блохина ($\chi^2 = 7,97$, $p < 0,005$) и Брунса ($\chi^2 = 9,62$, $p < 0,01$) соответственно.

Таким образом, адекватность обезболивания, обеспечение онкологического радикализма, одномоментное закрытие дефекта с хорошими

функционально-эстетическими результатами делают хирургический метод лечения рака губы предпочтительным, что обеспечивает раннюю реабилитацию больных и способствует полноценному восстановлению их качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бернадский, Ю. И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Ю. И. Бернадский. — М.: Мед. лит., 2000. — С. 321–326.
2. Залуцкий, И. В. Опухоли губы / И. В. Залуцкий, А. Г. Жуковец // Клиническая онкология: справ. пособие / С. З. Фрадкин [и др.]; под ред. С. З. Фрадкина, И. В. Залуцкого. — Минск: Беларусь, 2003. — С. 299–304.
3. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи / А. И. Пачес. — М.: Мед., 2000. — С. 126–141.
4. Baker, S. R. Squamous cancer of the lip / S. R. Baker // Curr. Ther. Otolaryngol.-Head and Neck Surg. — 1982–1983. — P. 155–158.
5. Campbell, J. P. Surgical management of lip carcinoma / J. P. Campbell // J. Oral. Maxillofac. Surg. — 1998. — № 56(8). — P. 955–961.
6. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma / P. Morselli [et al.] // J. Craniofac. Surg. — 2007. — № 18(5). — P. 1079–1082.
7. Рак губы и слизистой оболочки полости рта / Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: клинические протоколы. Приказ Минздрава РБ № 80 от 09.02.2007 г. — С. 22–31.
8. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. — Минск, 2006. — 206 с.
9. Цыбырнэ, Г. А. Рак нижней губы / Г. А. Цыбырнэ, Н. М. Годорожа. — Кишинёв, Штиинца, 1978. — 118 с.
10. Иванов, С. А. Устранение дефектов нижней губы местными тканями: инструкция по применению / С. А. Иванов, Н. М. Тризна. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. — 24 с.
11. Кузин, М. И. Местное обезболивание / М. И. Кузин, С. Ш. Харнас. — М.: Мед., 1993. — 224 с.
12. Baumann, D. Lip Reconstruction / D. Baumann, G. Robb // Seminars in Plastic Surgery. — 2008. — Vol. 22. — P. 269–280.
13. Coppit, G. L. Current concepts in lip reconstruction / G. L. Coppit, D. T. Lin, B. B. Burkey // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. — 2004. — № 12. — P. 281–287.

Поступила 22.06.2012

УДК 577.15:615.015.8+616.6:616.9-085.281

БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Л. В. Лагун

Гомельский государственный медицинский университет

Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным β -лактамным антибиотикам.

Цель обзора — описание БЛРС различных классов (TEM, SHV, OXA, CTX-M). Рассмотрены данные о распространении БЛРС среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей и методах их детекции.

Ключевые слова: β -лактамазы расширенного спектра, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, устойчивость к антибиотикам.

EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES AND THEIR ROLE IN FORMATION OF ANTIBIOTICS RESISTANCE IN ETIOLOGIC AGENTS OF URINARY TRACT INFECTIONS

L. V. Lagun

Gomel State Medical University

The production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) is the one of the most widespread and clinically significant mechanism of resistance to modern β -lactams in the members of *Enterobacteriaceae* family.

The aim of this review is to describe the ESBL of various groups (TEM, SHV, OXA, CTX-M). The article gives the consideration of the data on spreading the ESBL in the etiologic agents of urinary tract infections and methods of their detection.

Key words: extended-spectrum beta-lactamases, urinary tract infections, pyelonephritis, resistance to antibiotics.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и во внутрибольничной практике. Распространенность ИМП в амбулаторной практике урологов, акушер-гинекологов и терапевтов в России составляет 1000 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. В Соединенных Штатах Америки ИМП являются причиной более 100 тыс. госпитализаций в год, преимущественно, по поводу пиелонефрита [2].

Пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтестинальной ткани, чашечно-лоханочной системы и нередким вовлечением в процесс паренхимы. Заболевание широко распространено среди взрослого и детского населения; чаще всего подвержены заболеванию девочки раннего возраста, молодые женщины, особенно во время беременности, и пожилые и старые люди обоих полов. Пиелонефрит характеризуется большой длительностью течения, значительной потерей трудоспособности и возможным неблагоприятным исходом. Наряду с гломерулонефритом это одна из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности. Тяжесть острого пиелонефрита характеризует высокая частота осложнений и послеоперационная летальность [3–7]. У беременных женщин острый пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита являются серьезными заболеваниями и могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и обуславливать преждевременные роды. Частота возникновения острого пиелонефрита составляет в России 0,9–1,3 млн. случаев ежегодно [8].

Наиболее частыми возбудителями ИМП, в том числе и пиелонефритов являются энтеробактерии, главным образом, *Escherichia coli*, на долю которой может приходиться до 85 % всех заболеваний, а также *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* [2, 4, 6, 7].

В последнее время резистентность энтеробактерий к ряду антибактериальных препаратов, особенно β -лактамам, приобретает все большее распространение, что является серьезной проблемой здравоохранения. Продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — один из наиболее распространенных и клинически значимых механизмов резистентности энтеробактерий к современным β -лактамам антибиотикам [9–12]. Однако эффективность выявления устойчивости, связанной с продукцией БЛРС, с помощью традиционных методов оценки чувствительности остается достаточно низкой. Распространение β -лактамаз часто носит эпидемический характер, при этом доминируют определенные штаммы или ферменты в масштабах как отдельных центров, так и обширных географических зон.

Для проведения эффективной эмпирической антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей необходима информация не только о распространенности антибиотикорезистентности, но и ее основных механизмах.

Цель работы

Анализ и систематизация данных о БЛРС различных классов (TEM, SHV, OXA, CTX-M), их распространении среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей и методах их детекции.

Материалы и методы

Представлен обзор научных источников по проблеме распространения бета-лактамаз расширенного спектра и их значения в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам.

Результаты и обсуждение

β -лактамазы представляют обширную группу генетически и функционально различных бактериальных ферментов, отличающихся способностью разрушать β -лактамные антибиотики, тем самым обеспечивая устойчивость к ним бактерий-продуцентов.

Механизм антибактериального действия β -лактамных антибиотиков заключается в подавлении функциональной активности бактериальных ферментов транспептидаз, участвующих в завершающей стадии синтеза основного компонента клеточной стенки микроорганизмов — пептидогликана. Благодаря способности связываться с пенициллином транспептидазы получили название «пенициллинсвязывающих белков» (ПСБ). С пенициллином и другими β -лактамными антибиотиками связываются также ферменты β -лактамазы. Большинство известных β -лактамаз проявляют выраженную структурную гомологию с ПСБ, что свидетельствует об эволюционной взаимосвязи между ферментами этих групп. Предполагается, что β -лактамазы эволюционировали из ПСБ в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга β -лактамных антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами [13, 14].

С момента открытия β -лактамаз в 1940 г., когда Е. Р. Abraham и Е. Chain описали процесс инактивации пенициллина в бесклеточном экстракте культуры кишечной палочки, были накоплены обширные данные о разнообразии механизмов ферментативного расщепления β -лактамов у бактерий. В настоящее время известно более 500 структурно и функционально различных ферментов, обладающих способностью гидролизовать β -лактамные антибиотики, и количество вновь открываемых β -лактамаз продолжает постоянно расти. β -лактамазы встречаются у подавляющего большинства бактериальных возбудителей инфекций, в том числе и у возбудителей пиелонефритов.

Важнейшими свойствами β -лактамаз, определяющими их разнообразие, являются:

- Субстратная специфичность (способность к преимущественному гидролизу β -лактамов определенных групп – пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов) и чувствительность к действию ингибиторов. Данные признаки лежат в основе функциональной классификации β -лактамаз по Bush, Jacoby, Medeiros [15]. Выделяют функциональные группы: 1, 2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2d, 2e, 2f, 3, 4.

- Структурные особенности (общий уровень гомологии и наличие консервативных участков в первичной структуре ферментов, а также пространственная структура активного центра), на основании которых β -лактамазы могут быть отнесены к одному из 4 молекулярных классов (A, B, C, D).

- Локализация кодирующих генов (хромосомная или плазмидная) и характер их экспрессии (конститутивный или индуцибельный).

Термин « β -лактамазы расширенного спектра» (от англ. extended-spectrum β -lactamases — ESBL) объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксимино- β -лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму).

У грамотрицательных бактерий первая плазмидная β -лактамаза класса A (TEM-1) была описана в начале 60-х годов, вскоре вслед за внедрением в медицинскую практику аминопенициллинов. Благодаря плазмидной локализации генов, TEM-1 и две другие β -лактамазы класса A (TEM-2, SHV-1) в течение короткого времени распространились среди представителей семейства Enterobacteriaceae и других грамотрицательных микроорганизмов практически повсеместно. Перечисленные ферменты получили название β -лактамаз широкого спектра. По классификации Bush β -лактамазы широкого спектра относятся к группе 2b [15].

Период с конца 60-х и до середины 80-х отмечен интенсивным развитием бета-лактаманых антибиотиков, в практику были внедрены карбокси- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины трех поколений. По уровню и спектру антимикробной активности, а также по фармакокинетическим характеристикам эти препараты существенно превосходили аминопенициллины. Большинство цефалоспоринов II и III поколения, кроме того, оказались устойчивыми к гидролизу β -лактамазами широкого спектра.

Однако уже в начале 80-х годов появились первые сообщения о штаммах с плазмидной локализацией детерминант устойчивости к этим антибиотикам. Достаточно быстро было установлено, что эта устойчивость связана с

продукцией микроорганизмами ферментов, генетически связанных с β -лактамазами широкого спектра (TEM-1 и SHV-1), новые ферменты получили название β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [13,14]. Однако БЛРС отличаются от TEM-1 и SHV-1 единичными аминокислотными заменами, расширяющими спектр ферментативной активности. С тех пор описано более 200 различных БЛРС, и этот список постоянно пополняется.

Помимо широкого спектра активности следующие факторы обуславливают особое значение БЛРС:

- Сложность рутинного выявления резистентности, связанной с продукцией БЛРС (многие БЛРС-позитивные штаммы могут быть неверно расценены как чувствительные к цефалоспоридам III–IV поколений), и связанный с этим риск клинической неэффективности цефалоспоринов III–IV поколений.

- Сложная эпидемиология и способность к быстрому распространению за счет передачи штаммов, передачи плазмид между штаммами, переноса генов БЛРС мобильными элементами.

- Множественная лекарственная устойчивость БЛРС-позитивных штаммов (в том числе к не- β -лактаманым препаратам).

К настоящему времени известно около 100 производных фермента TEM-1. Чаще всего β -лактамазы TEM-типа встречаются среди *E. coli* и *K. pneumoniae*, однако их обнаружение возможно практически среди всех представителей семейства Enterobacteriaceae и ряда других грамотрицательных микроорганизмов [14, 16]. Производные фермента SHV-1 менее многочисленны, они также отличаются от своего предшественника единичными аминокислотными заменами. Ферменты SHV-типа чаще встречаются у *K. pneumoniae*, но возможны находки и у других микроорганизмов. Согласно классификации K. Bush, G. Jacoby и A. Medeiros, β -лактамазы TEM- и SHV-типа относятся к функциональной группе 2be [15].

К БЛРС относятся также ферменты других генетических групп молекулярного класса A, среди которых наибольшее значение имеют CTX-M β -лактамазы, также относящиеся к функциональной группе 2be. Кроме того, характерную для БЛРС активность могут проявлять и плазмидные β -лактамазы класса D, функциональной группы 2d [15], в частности, производные OXA-10 (PSE-2), которые в меньшей степени подавляются клавулановой кислотой и распространены в основном у *Pseudomonas aeruginosa*; а также видоспецифические хромосомные β -лактамазы *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* и *Citrobacter diversus*. Вопрос о возможности включения видоспецифических β -лактамаз в группу БЛРС пока остается спорным.

Во многих странах мира отмечается стремительное распространение БЛРС СТХ-М-типа (цефотаксимазы). Относительная доля этих ферментов среди различных вариантов БЛРС также существенно возросла. Ферменты группы СТХ впервые были обнаружены в Японии и Германии в конце 80-х годов прошлого столетия. До середины 90-х годов эти ферменты спорадически обнаруживали в различных географических регионах (Западная Европа, Япония, Южная Америка) среди представителей семейства Enterobacteriaceae. Первым регионом, в котором распространение СТХ бета-лактамаз приобрело эпидемический характер, оказалась Южная Америка. В 2003–2004 гг. в России, также как и в некоторых других странах Европы и Азии, СТХ-М β-лактамазы стали доминирующей группой БЛРС [16–18]. Продукция СТХ-М все чаще встречается не только у госпитальных, но и внебольничных штаммов (например, СТХ-М-3/15 — в Англии, СТХ-М-9/14 — в Испании), а также у штаммов энтеробактерий, выделенных от животных и во внешней среде.

На настоящий момент выделяют более 60 β-лактамаз СТХ-М типа, анализ кодирующих последовательностей которых позволяет выделить 5 субтипов: родственные СТХ-М-1, СТХ-М-2, СТХ-М-8, СТХ-М-9 и СТХ-М-25 [18]. Предшественниками СТХ-М ферментов являются хромосомные β-лактамазы бактерий рода *Kluyvera*. Группа СТХ-М-2-родственных ферментов произошла от β-лактамазы KLUA *Kluyvera ascorbata*, группа СТХ-М-8 — от KLUG-1 *Kluyvera georgiana*, группа СТХ-М-9 — от KLUY-1 *Kluyvera georgiana* [14].

В отличие от TEM и SHV БЛРС большинство СТХ-М проявляют значительно более высокую активность в отношении цефотаксима и цефтриаксона по сравнению с цефтазидимом [10]. Однако в последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что продуценты СТХ-М β-лактамаз могут проявлять высокую устойчивость к цефтазидиму как в результате гиперпродукции или мутаций самих СТХ-М, так и за счет дополнительных факторов резистентности, например, снижения проницаемости наружной мембраны. Более того, для отдельных СТХ-М ферментов была показана преимущественная активность в отношении цефтазидима. Стремительное распространение генов СТХ-М β-лактамаз связывают в основном с активностью ряда мобильных генетических элементов (ISEcp1 и ORF513), которые обеспечивают их перенос на различные плазмиды энтеробактерий. В связи с этим, эпидемиология СТХ-М β-лактамаз является сложной и включает различные этапы — от мобилизации и переноса отдельных генов до клонального распространения штаммов.

БЛРС в настоящее время широко распространены в большинстве стран мира. Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются штаммы *Klebsiella spp.*, в меньшей степени — *E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.* Реже продукция БЛРС отмечается у других представителей семейства Enterobacteriaceae. Причины преобладания БЛРС у клебсиелл по сравнению с другими представителями семейства Enterobacteriaceae, например *E. coli*, остаются невыясненными, поскольку пока не найдено различий в механизмах экспрессии и скорости накопления мутаций в генах TEM и SHV бета-лактамаз у *E. coli* и *K. pneumoniae*. Лечение инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, часто осложняется их множественной антибиотикорезистентностью. Кроме того, достаточно широко распространен феномен одновременной продукции одним штаммом микроорганизма нескольких бета-лактамаз.

Бактерии — продуценты БЛРС обычно колонизируют пациентов, находящихся в стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоговых, урологических и некоторых других.

По результатам многоцентрового исследования SENTRY частота выделения штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС, составляет 45 % в Латинской Америке, 25 % — в Западно-Тихоокеанском регионе, 23 % — в Европе, 8 % — в США, 5 % — в Канаде [19].

По данным исследования Mystic, в Европе частота БЛРС среди *Klebsiella spp.* достигает 32,8 %, а среди *E. coli* — 14,4 %. При этом наиболее высокая частота отмечается в Восточной Европе, в том числе в Российской Федерации [20]. По данным исследования MICROMAX, встречаемость этих ферментов в стационарах Российской Федерации среди *E. coli* достигает 40 %, а среди *K. pneumoniae* — 90 % [24].

Среди большого круга проблем в России наиболее значимой является полирезистентность ряда грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.* и др.) как возбудителей ИМП, обусловленная образованием этими бактериями бета-лактамаз расширенного спектра [25]. Проведенными в НИИ урологии Российской Федерации исследованиями выявлена большая распространенность ферментов β-лактамаз среди микроорганизмов, выделенных от больных в урологическом стационаре: процент микроорганизмов, обладающих бета-лактамазной активностью, варьировал от 36 до 75 в зависимости от видовой принадлежности возбудителя.

По результатам исследования ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis — международное многоцентровое проспективное исследование распространен-

ности и антибиотикорезистентности возбудителей цистита), проведенного в 2003–2006 гг. в 74 медицинских центрах 10 стран (Германия, Италия, Франция, Испания, Россия, Бразилия, Польша, Венгрия, Австралия, Голландия), наиболее частым возбудителем неосложнённых ИМП была *E. coli* (76,7 % от всех выделенных микроорганизмов). Среди штаммов кишечной палочки 10,3 % изолятов были резистентны, по меньшей мере, к трем различным классам антимикробных препаратов. Наиболее распространенной была резистентность к ампициллину (48,3 %), триметоприму/сульфаметоксазолу (29,4 %) и налидиксовой кислоте (18,6 %). Наиболее активными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин, мециллинам и нитрофурантоин (98,1, 95,8 и 95,2 % чувствительных штаммов соответственно), а также ципрофлоксацин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим (91,7, 82,5 и 82,4 % соответственно). В Бразилии, России, Испании и Италии уровень резистентности уропатогенов к ципрофлоксацину превышал 10 %. *Proteus mirabilis* был более чувствителен к β -лактамам и менее чувствителен к не- β -лактамам антибиотикам, чем *E. coli*, в то время как штаммы *Klebsiella pneumoniae*, резистентные к ампициллину, были менее чувствительны к мециллинаму (88,8 %), фосфомицину (87,9 %), цефуроксиму (78,6 %) и нитрофурантоину (17,7 %). У штаммов *Staphylococcus saprophyticus* отмечалась резистентность к ампициллину (36,4 %) и триметоприму/сульфаметоксазолу (10,2 %). В Италии, Испании, Бразилии и России (странах, где антибиотикорезистентность распространена в наибольшей степени) 48 штаммов уропатогенов (39 изолятов *E. coli*, 6 — *K. pneumoniae* и 3 — *P. mirabilis*) продуцировали β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), причем, в основном, типа СТХ-М [26].

В 2007–2008 гг. провели исследование 288 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из мочи пациентов с ИМП из 5 госпиталей трех городов Ирана (Илам, Табриз и Тегеран). Частота БЛРС-положительных штаммов составила 39–50 %. БЛРС-активность штаммов *K. pneumoniae* была обусловлена наличием *bla*_{SHV}, *bla*_{СТХ-М} и *bla*_{ТЕМ}-генов у 104, 22 и 17 штаммов соответственно. У продуцентов БЛРС была выявлена высокая резистентность к цефалоспорином III поколения (цефтазидиму и цефтриаксону). Резистентность штаммов к амикацину составила около 35 %, ко-тримоксазолу — 22–50 %, ципрофлоксацину — 9–27,8 %. Все штаммы *K. pneumoniae* обладали чувствительностью к имипенему [24].

В Турции 39,4 % изолятов энтеробактерий от пациентов с ИМП являлись продуцентами БЛРС, среди которых доминировали штаммы *K. pneumoniae*. БЛРС-активность штаммов *K. pneumoniae* была

обусловлена наличием *bla*_{ТЕМ}-генов (52,7 % изолятов) и *bla*_{SHV}-генов (74,3 %) [25].

В Саудовской Аравии в 2007 г. из 400 исследуемых клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из мочи, 55 % штаммов обладали БЛРС-активностью, у которых в 97,3 % случаев детектировались *bla*_{SHV}-гены и 84,1 % — *bla*_{ТЕМ}-гены. Имипенем обладал наибольшей активностью в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов. На севере Индии продукция БЛРС была выявлена у 56 % из 100 исследуемых штаммов клебсиелл. Из них около 85 % изолятов были резистентны к цефалоспорином. Все штаммы обладали чувствительностью к имипенему [26].

По результатам многоцентрового исследования SMART (the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), проведенного в 2009–2010 гг. с клиническими изолятами грамотрицательных бактерий, выделенных из мочи госпитализированных пациентов с ИМП, среди 3079 штаммов частота выделения *E. coli* составила 53,4 %. Продуцентами БЛРС оказались 17,9 % штаммов *E. coli*. БЛРС-активность изолятов *E. coli* варьировала в зависимости от географического региона: Азиатско-Тихоокеанский регион — 27,7 %, Латинская Америка — 23,3 %, Европа — 18,8 %, Африка — 16,2 %, Северная Америка — 7,4 %. Среди БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* резистентных к цефотаксиму выявлено 99,3 % штаммов, цефтриаксону — 99,0 %, цефепиму — 82,4 %, цефтазидиму — 66,8 %, ципрофлоксацину — 84,7 %, ампициллину/сульбактаму — 66,8 %. К амикацину чувствительны были 87,1 % штаммов *E. coli*, пиперациллину/тазобактаму — 84,4 %, имипенему — 99,7 % [27].

По результатам микробиологического исследования мочи больных с позвоночно-спинномозговой травмой при инфекциях мочевыводительной системы в микробном спектре преобладали бактерии группы кишечной палочки, энтерококки и стафилококк, известные своей способностью к формированию биопленок. Их высокая вирулентность подтверждалась устойчивостью к антибактериальным препаратам и появлением полирезистентных штаммов. Так, из 29 штаммов энтеробактерий у 6 выявлены β -лактамазы расширенного спектра. Максимальную активность в отношении выделенных микроорганизмов проявили имипенем (100 % чувствительных штаммов) и амоксициллин/клавуланат (75 % чувствительных штаммов). При воспалительных процессах мочевыводящих путей, вызываемых представителями рода *Enterococcus*, наиболее эффективны хлорамфеникол (100 % чувствительных штаммов), стрептомицин (78 % штаммов) и гентамицин (70 % штаммов). [28].

Продукция БЛРС приводит к формированию устойчивости ко всем пенициллинам, це-

фалоспоринам и часто является причиной их клинической неэффективности. Вместе с тем стандартные методы определения чувствительности [29–32] не всегда позволяют выявить истинную резистентность БЛРС-продуцирующих штаммов, поскольку такие штаммы могут проявлять *in vitro* уровень устойчивости к современным цефалоспоринам ниже установленных пограничных значений (чувствительность — умеренная резистентность). Своевременная и регулярная диагностика БЛРС способствует, таким образом, проведению рациональной и эффективной антибактериальной терапии. Поэтому подтверждена необходимость использования дополнительных фенотипических методов для выявления устойчивости к антибиотикам, опосредованной продукцией БЛРС. Различные фенотипические методы, применяемые в настоящее время для обнаружения продукции БЛРС, основаны на эффекте подавления их активности в отношении оксимино-β-лактамов в присутствии клавулановой кислоты [14, 31, 33].

Наиболее доступен для лабораторий является метод «двойных дисков». Он представляет собой вариант классического диско-диффузионного метода определения чувствительности, который позволяет обнаружить продукцию БЛРС по наличию расширенной зоны подавления роста микроорганизмов вокруг диска с цефалоспорином III поколения (цефтазидим, цефотаксим), расположенного на расстоянии 20–30 мм от диска, содержащего клавулановую кислоту, обычно в виде комбинации амоксициллин/клавуланат.

Модификацией данного метода является метод комбинированных дисков, в котором сравниваются зоны задержки роста вокруг дисков с ингибиторозащищенными цефалоспоринами (цефотаксим/клавуланат и цефтазидим/клавуланат) с зонами задержки роста вокруг дисков с соответствующими незащищенными цефалоспоринами.

К сожалению, ни один из традиционных микробиологических методов, основанных на оценке микроорганизма, не обеспечивают детекции БЛРС у 100 % штаммов. Ситуация существенно затрудняется в достаточно часто встречающихся случаях наличия у микроорганизмов нескольких детерминант устойчивости одновременно. Успех в решении этой задачи в значительной степени определяется использованием молекулярно-генетических методов исследования, например, полимеразной цепной реакции. Молекулярно-генетические методы позволяют не только выявить наличие генов β-лактамаз, но и определить классы БЛРС, выявить мутации в различных генах, связанных с формированием антибиотикорезистентности [14, 34, 35]. В настоящее время являются чрезвычайно популярными методы ПЦР в реаль-

ном времени (real-time ПЦР), которые широко используются в различных лабораториях как для выявления определенных генов, так и анализа мутаций. Такие преимущества, как высокая скорость и производительность, отсутствие риска контаминации ПЦР-продуктами позволяют чрезвычайно успешно использовать методы ПЦР в реальном времени при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований.

Несмотря на то, что молекулярные методы позволяют детально охарактеризовать механизм устойчивости, они в настоящее время не могут полностью заменить фенотипические подходы в определении чувствительности/резистентности клинически значимых микроорганизмов к β-лактамам, поскольку:

- в отличие от традиционных методов определения чувствительности не позволяют комплексно оценить вклад различных факторов в формирование устойчивости;
- могут быть использованы только для выявления известных детерминант резистентности;
- не позволяют различить неэкспрессируемые (молчащие) и активные гены устойчивости;
- как правило, являются более трудоемкими и дорогостоящими.

Таким образом, молекулярные методы, несмотря на высокую информативность, в большинстве случаев являются дополнительными (вторичными) по отношению к классическим тестам определения чувствительности и выявления β-лактамаз. Особенно велика роль молекулярно-генетических методов в исследовании эпидемиологии β-лактамаз.

Заключение

β-лактамазы расширенного спектра относятся к детерминантам резистентности, распространение которых представляет наибольшую угрозу целой группе антибактериальных препаратов — цефалоспоринам различных поколений. Таким образом, оптимальная стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью достигается с помощью отслеживания фенотипов антибиотикорезистентности клинических изолятов, перекрестной проверки с целью скрининга качества тестирования, сбора сведений о генах, приводящих к определенному фенотипу, оценки значимости этих фенотипов, определения тактики рациональной и эффективной антибиотикотерапии различных инфекций, в том числе и инфекций мочевыводящих путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лоран, А. Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. В кн.: матер. Междунар. симпозиум «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных» / А. Б. Лоран. — М., 1999. — С. 5–8.
2. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic cost / B. Foxman // American Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 113. — P. 5–13.
3. Аляев, Ю. Острый пиелонефрит / Ю. Аляев, А. Винаров, В. Воскобойников // Врач. — 2001. — № 6. — С. 17–20.
4. Тиктинский, О. Л. Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина. — СПб.: Медиа Пресс, 1996. — 238 с.

5. Чиж, А. С. Практическое руководство по нефрологии / А. С. Чиж. — Минск: Выш. шк., 2001. — 639 с.
6. A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection / D. J. Farrell [et al.] // *Journal of Infection*. — 2003. — Vol. 46. — P. 94–100.
7. Gastmeir, P. Nosocomial urinary tract infections: many unresolved questions / P. Gastmeir // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2001. — № 7. — P. 521–522.
8. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Пособие для врачей / Н. А. Лопаткин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 69–76.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2002. — 381 с.
10. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update / D. L. Paterson, R. A. Bonomo // *Clin Microbiol Rev*. — 2005. — Vol. 18 (4). — P. 657–686.
11. Сидоренко, С. В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности / С. В. Сидоренко // *Антибиотики и химиотерапия*. — 1999. — № 12. — С. 19–22.
12. Страчунский, Л. С. β-Лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л. С. Страчунский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 92–96.
13. Сидоренко, С. В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции / С. В. Сидоренко // *Инфекции и антимикробная терапия*. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 1–12.
14. Эйдельштейн, М. В. β-Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 223–242.
15. Bush, K. Functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G. Jacoby, A. Medeiros // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 39. — P. 1211–1233.
16. Paterson, D. L. Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience / D. L. Paterson // *Current Opinion in Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 14. — P. 697–701.
17. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России / Л. С. Страчунский [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 259–254.
18. Сидоренко, С. В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспориновым антибиотикам / С. В. Сидоренко, А. Г. Березин, Д. В. Иванов // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 6–16.
19. Variations in prevalence of strains expressing an extended-spectrum β-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region / P. L. Winocur [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 32. — P. 94–104.
20. Jones, R. N. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum β-lactamase in Europe / R. N. Jones, M.A. Pfatler // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2003. — № 9. — P. 708–712.
21. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») / С. В. Сидоренко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2005. — Т. 44, № 2. — С. 7–16.
22. Микробиологический пейзаж и продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия при инфекции мочевыводящих путей / И. М. Устьянцева [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 3. — С. 56–59.
23. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. — 2009. — № 6. — P. 87–96.
24. Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection / S. Ghafourian [et al.] // *Sao Paulo Med J*. — 2012. — Vol. 130 (1). — P. 37–43.
25. Tasli, H. Molecular characterization of TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey / H. Tasli, I. Bahar // *Jpn J Infect Dis*. — 2005. — Vol. 58 (3). — P. 162–167.
26. Al-Agamy, M.H. Prevalence and molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia / M. H. Al-Agamy, A. M. Shibl, A. F. Tawfic // *Ann Saudi Med*. — 2009. — Vol. 29 (4). — P. 253–257.
27. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009–2010 / D. J. Hoban [et al.] // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. — 2011. — Vol. 70 (4). — P. 507–511.
28. Характеристика микрофлоры мочевыводительной системы у больных с позвоночно-спинномозговой травмой / З. С. Науменко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 3. — С. 37–45.
29. Ермакова, Т. С. Методы и системы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / Т. С. Ермакова, Л. П. Титов // *НИИ ЭМ — практическому здравоохранению: Информационно-аналитический ежеквартальный бюллетень*. — Минск, 2000. — Вып. 4 (5). — С. 70–78.
30. Поляк, М. С. Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом (лекция) / М. С. Поляк // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2003. — № 1. — С. 25–32.
31. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 – 2004 г.) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359.
32. Andrews, J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations / J. M. Andrews // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 48. — P. 5–16.
33. Эйдельштейн, М. В. Выявление β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Методические рекомендации / М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 183–189.
34. Лопухов, Л. В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике / Л. В. Лопухов, М. В. Эйдельштейн // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 96–106.
35. Шагинян, И. А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций / И. А. Шагинян // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 82–95.

Поступила 27.06.2012

УДК 618.2:615.2/3

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ю. А. Лызикова, Е. А. Эйныш

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлена информация об особенностях фармакокинетики лекарственных средств у беременных, категориях риска лекарственных препаратов при беременности, причинах неэффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, антибактериальная терапия.

APPLICATION OF MEDICATIONS DURING PREGNANCY

Yu. A. Lyzikova, E. A. Einysh

Gomel State Medical University

The article presents information on the features of pharmacokinetics of medications in pregnant women, risk categories of drugs in pregnancy, causes of inefficiency of antibacterial therapy.

Key words: pregnancy, medicines, antibacterial therapy.

Во время беременности лекарственные средства применяют около 80 % женщин, при этом их влияние на течение и исходы беременности остается одной из наименее изученных областей медицины [1]. Определение безопасности лекарственных средств для матери и плода относится в настоящее время к приоритетным направлениям деятельности Европейского медицинского агентства в области изучения безопасности лекарственных средств в странах Евросоюза и США. В публикациях белорусских ученых отсутствуют данные об участии врачей в лечении беременных пациенток, в мониторинге безопасности лекарственных средств. В то же время врожденные пороки развития плода продолжают оставаться одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности в РБ. По данным О. Н. Ткачевой, 1,6 % российских врачей наблюдают в своей практической работе проявления тератогенного эффекта лекарственных препаратов [2]. Они считают, что лекарственные средства обуславливают до 4 % «больших» врожденных аномалий, к которым относят структурные дефекты, формирующиеся во время органогенеза и приводящие к серьезным нарушениям функции органов или смерти. Помимо «больших» врожденных аномалий лекарственные средства могут способствовать и развитию так называемых «малых» аномалий, то есть структурных отклонений от нормы, не приводящих к серьезным медицинским или косметическим последствиям, например, нарушений морфологии лица или гипоплазии дистальных фаланг и ногтей. Следует отметить, что у 20 % детей с врожденными аномалиями они носят множественный характер. Оценить точный вклад лекарственных средств в развитие врожденной патологии сложно в силу недостаточной изученности их эффектов на плод. Причина примерно 60 % случаев врожденных аномалий остается неизвестной, и не исключено, что часть из них может быть связана с применением лекарственных средств во время беременности. Кроме того, врожденные аномалии учитываются преимущественно у родившихся детей, в то время как серьезная патология развития, в том числе и не совместимая с жизнью является причиной спонтанных и медицинских аборт, что не учитывается в статистике.

Наиболее частыми медицинскими показаниями для назначения лекарственных препаратов беременным являются акушерские осложнения беременности — угроза ее прерывания, плацентарная недостаточность, гестоз [3]. В РБ продолжает оставаться высокой частота экстрагенитальной патологии у беременных, что также приводит к повышению потребления ими лекарственных средств [4]. Кроме того, в

Беларуси большинство лекарственных средств доступно пациентам без рецепта, что способствует распространению самолечения.

Применение лекарственных средств у беременных предполагает оценку врачом соотношения польза/риск в отношении матери и плода, что является сложной задачей. Прогнозировать результат воздействия лекарственного препарата на плод трудно, поскольку он зависит от многих факторов — генетических особенностей плода (восприимчивость к влиянию), патологии матери (особенности метаболизма, проницаемость плаценты), дозы медикамента, влияния других экзогенных факторов. Важно учитывать физиологические изменения, происходящие в организме беременных, которые могут приводить к существенным изменениям фармакокинетических параметров лекарственных средств [5]: увеличение внутрисосудистого объема; увеличение скорости клубочковой фильтрации; снижение уровня белков плазмы крови, что приводит к снижению связи препарата с белками крови и увеличению клиренса препарата; наличие плацентарного барьера; физиологическое «старение» плаценты, что приводит к увеличению трансплацентарной диффузионной способности, в результате которого повышается способность проникновения лекарств через плаценту; снижение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, что сопровождается задержкой всасывания лекарств при приеме их внутрь; ускорение разрушения препаратов в печени. В литературных источниках имеются сообщения об усилении метаболизма антидепрессантов у беременных и необходимости повышения их дозы для поддержания терапевтического уровня концентрации в крови. Значительные изменения фармакокинетики у беременных также описаны для некоторых групп антибиотиков, в том числе для пенициллинов. Более того, метаболизм лекарственных средств может меняться в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени, что также следует учитывать при дозировании лекарственных средств во время беременности [6].

Лекарственные препараты переносятся от матери к плоду трансплацентарно: диаплацентарно (с кровью по сосудам пуповины) и параплацентарно (путем заглатывания плодом околоплодных вод, в которые лекарственные вещества попали при мочеиспускании плода). По отношению к плацентарному барьеру лекарственные вещества могут быть разделены на 3 группы:

1) лекарственные средства, не проникающие через плаценту и поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;

2) лекарственные средства, проникающие через плаценту, но не оказывающие вредного воздействия на плод;

3) лекарственные средства, проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода; при этом существует опасность повреждения плода.

Подавляющее большинство лекарственных препаратов проникает через плаценту за счет диффузии и (или) активного транспорта. Эффективность проникновения зависит от размера лекарственных частиц (вещества с низким молекулярным весом проникают быстрее), растворимости в липидах, степени ионизации и связывания с белком, от толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. В целом при увеличении срока беременности прохождение лекарств через плаценту в кровоток плода и амниотическую жидкость увеличивается. При длительном приеме происходит выравнивание их концентраций в организме матери и ребенка. В отличие от взрослого организма, у которого токсичность лекарственного средства лимитирована пороговой дозой, некоторые препараты для плода являются беспороговыми, то есть их повреждающее действие проявляется даже при минимальных дозах. Кроме того, возможно опосредованное влияние лекарственного препарата на плод, которое определяется функциональными сдвигами в организме беременной. Так, при лечении ганглиоблокаторами может развиваться гипоксия плода, что обусловлено возникающим под влиянием ганглиоблокаторов резким падением уровня артериального давления в организме беременной и снижением маточно-плацентарного кровотока [7]. Таким образом, назначение беременным стандартных доз ряда лекарственных средств может повлечь за собой как недостаточную эффективность, так и развитие токсических эффектов для матери и плода.

Повреждающее действие медикаментозных препаратов на плод вызывает несколько эффектов:

- эмбриолетальный (гибель эмбриона);
- тератогенный (врожденные пороки развития);
- эмбрио- и фетотоксический (морфофункциональные нарушения).

Срок беременности, в котором назначался лекарственный препарат, имеет решающее значение в характере повреждений эмбриона и плода. Существуют критические периоды эмбриогенеза, которые характеризуются наибо-

лее высокой чувствительностью клеток зародыша к воздействию внешней среды, в том числе и лекарственных средств.

• 1-й критический период (от 0 до 15 дней — зачатие, оплодотворение, предимплантационный период) — принцип «все или ничего»: лекарственные вещества, обладающие повреждающими свойствами, действуют на все клетки зародыша, что вызывает эмбриолетальный эффект (самопроизвольный аборт), или высокие регенераторные способности бластомеров эмбриона предохраняют его от воздействия повреждающих факторов.

• 2-й критический период (от 15 до 70 дней) — период «большого органогенеза», эмбрион особенно чувствителен к повреждающему действию лекарственных веществ, их прием вызывает тератогенный эффект, выраженность которого зависит от длительности действия повреждающего фактора: с 15-го по 36-й день — развиваются тяжелые инвалидизирующие врожденные пороки развития («большие аномалии»), с 36-го по 56-й день — относительно легкие пороки развития плода («малые аномалии»), с 56-го по 70-й день происходит развитие фетопатий.

• 3-й критический период (3–4 недели гестации) — плацентация, нарушение которой ведет к развитию плацентарной недостаточности (хроническая внутриматочная гипоксия плода, синдром задержки роста плода, антенатальная гибель плода).

• 4-й критический период (12–16 недель) — формирование наружных половых органов.

• 5-й критический период (18–22 недели) — формирование нервной системы, в том числе половая дифференцировка мозга.

В перинатальном периоде и в периоде грудного вскармливания лекарственные вещества также могут неблагоприятно влиять на плод и новорожденного. Таким образом, неблагоприятное воздействие лекарственных средств на плод может осуществляться в любом сроке беременности [8].

Для определения степени риска неблагоприятного воздействия лекарственных средств на плод широко применяется классификация категорий риска при беременности, разработанная в США Агентством по контролю безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA), в которой лекарственные средства распределены на 5 категорий от А (безопасные) до Х (противопоказанные).

Таблица 1 — Определение категорий риска классификации FDA

Категория риска	Определение
А	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод остается маловероятной.
В	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились или нежелательные эффекты наблюдались в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах).

Окончание таблицы 1

Категория риска	Определение
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза лекарственных средств для беременной может оправдать его использование. Или исследование животных и контролируемые исследования у беременных не проводились.
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если лекарственное средство необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны).
X	Исследования на животных или клинические наблюдения выявили нарушения развития плода и (или) имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения лекарственных средств у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

По данным многоцентрового анкетирования врачей России и Беларуси, 70 % терапевтов и 76,6 % акушеров-гинекологов используют эту классификацию в своей практической деятельности. Однако 28,4 % врачей не знакомятся с инструкциями по медицинскому применению и не применяют классификацию FDA в практике. Это приводит к назначению врачами широкого спектра лекарственных средств, не являющихся безопасными и эффективными. Ситуацию с потенциальными последствиями фармакотерапии усугубляют и сами пациентки. Это обусловлено их низкой приверженностью назначениям врача и высоким уровнем самолечения. Согласно результатам исследования, 28,7 % пациенток применяют растительные и синтетические лекарственные препараты без назначения врача, а 18 % беременных не придерживаются назначенной врачом терапии [2]. Опрос беременных показал, что среднее количество одновременно назначенных препаратов составляет 3,8 и колеблется от 0 до 16. При анализе анкет отмечено, что беременные, которым было назначено 5 препаратов, не применяли хотя бы один из них в 15 % случаях, при назначении 8 препаратов и более эта цифра возрастает до 50 %. По данным другого многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного российскими учеными, лекарственную терапию получали 100 % беременных [3]. Только 1,5 % пациенток принимали во время беременности исключительно витамины, минералы и препараты железа. Большинству беременных (62 %) назначалось от 6 до 15 лекарственных средств, причем 15 % женщин получали 16–20, а 5 % — 21–26 препаратов. Среднее количество назначенных препаратов составило 11 — от 1 до 26. Только треть (30,9 %) среди всех 5971 случаев проанализированных назначений лекарственных средств были безопасными для беременных (категория A), 11,1 % — относительно безо-

пасны (категория B), 13,5 % представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X), а 44,6 % всех назначавшихся средств не включены в классификацию FDA, их риск при беременности неизвестен. Таким образом, при проведении терапии лекарственными препаратами у беременных широко используются препараты с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью при беременности, назначаются нерациональные комбинации лекарственных средств, допускается полипрагмазия, не соблюдаются режим дозирования и длительность терапии, отмечается низкая приверженность пациенток назначениям врача, самолечение.

Большое значение в лечении инфекционных заболеваний у беременных имеет химиотерапия, эффективность которой во многом зависит от чувствительности микроорганизмов к antimicrobial препаратам. Антибиотики подавляют процессы метаболизма бактерий путем связывания с мишенью, в качестве которой выступают либо ферменты, либо структурные молекулы бактериальной клетки [6]. Известно, что антибиотики действуют на микроорганизмы избирательно, не поражая клеток человека, поскольку мишень-рецептор находится в бактериальной клетке. При этом антибиотик должен быстро проникать в ткани организма, оказывая быстрый бактерицидный эффект при минимальном количестве побочных реакций. С этой целью в акушерстве и гинекологии наиболее часто используются бета-лактамы антибиотиков, такие как пенициллины и цефалоспорины. Бета-лактамы антибиотиков являются полярными гидрофильными соединениями, проникающие в клетки бактерий через каналы внешней мембраны. Молекулы бета-лактамов структурно аналогичны ацил-D-аланил-D-аланину, участвующим в синтезе основного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана, поэтому его инактивация антибиотиком приводит к гибели бактерий, то есть, осуществля-

ется бактерицидный эффект. Основным фактором, ограничивающим клиническую эффективность бета-лактамовых антибиотиков, является возникновение устойчивости микроорганизмов. Антибиотикорезистентность — неизбежное клиническое явление, избежать которого практически невозможно. Резистентность микроорганизмов бывает природной и приобретенной. Природная устойчивость является постоянным видовым признаком бактерий и характеризуется либо отсутствием у них мишени для антибиотика, либо его недоступностью вследствие низкой проницаемости препарата внутрь клетки или ферментной инактивации. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях препарата, которые подавляют рост и размножение основной части микробной популяции. Формирование резистентности обусловлено либо приобретением новой генетической информации, либо изменением уровня экспрессии собственных генов [6].

С увеличением продолжительности применения того или иного антибиотика при эмпирическом подходе к лечению растет частота возникновения устойчивых форм. Формирование резистентности к антибиотикам у микроорганизмов происходит за счет генетических рекомбинаций, реже — мутаций и контролируется хромосомными и нехромосомными факторами [9]. Приобретенная резистентность к антибиотикам у бактерий проявляется чаще продукцией ферментов, инактивирующих или модифицирующих антимикробные препараты — пенициллиназы, цефалоспорины и карбапенемы (β -лактамазы), аминогликозиды (ацетилтрансферазы, фосфорилазы), цефалоспорины (цефалоспориназы), хлорамфеникол (ацетилтрансферазы). Среди других биохимических механизмов устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов установлено снижение проникновения или ускорение удаления препарата из клетки, изменение связывающей способности антибиотиков молекулами мишеней бактерий [10]. Высокая частота устойчивости возбудителей к антибиотикам и изменение спектра и уровня устойчивости микробных популяций в течение болезни обуславливают необходимость определения их чувствительности перед началом лечения [11]. При использовании классических методов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам — метода серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде — ответ может быть получен не ранее чем через 72 часа. Ускоренные методы определения чувствительности микроорганизмов к химиопрепаратам дают возможность получить ответ спустя 2 часа от

начала исследования. По принципу и механизму реакций, возникающих в результате действия антибиотиков, можно выделить пять групп ускоренных методов, которые основаны на:

1. Выявлении изменений ферментативной активности бактерий.

2. Выявлении изменений окислительно-восстановительного потенциала среды развивающимися микроорганизмами.

3. Цитоморфологической оценке изменений бактериальных клеток и формирования микроколоний.

4. Определении изменений оптической плотности среды растущей популяции или включения радиоизотопов в микробные клетки.

5. Использовании специальных питательных сред с ростовыми стимуляторами.

Сущность методов первой группы заключается в добавлении в мясопептонный бульон с глюкозой антибиотика, с последующим посевом. Устойчивые к данному антибиотику микроорганизмы усваивают глюкозу, что проявляется изменением кислотно-щелочного потенциала среды [12].

Методы второй группы, получившие наибольшее распространение, основаны на выявлении изменений окислительно-восстановительного потенциала среды развивающимися микроорганизмами в присутствии антибиотиков с помощью биологических и химических индикаторов.

Цитоморфологические ускоренные методы основаны на том принципе, что микроорганизмы, чувствительные к антибиотикам, не увеличивают размеров микробной колонии. Необходимость использования в методах этой группы специального технического оснащения делает их трудоемкими [13].

Ускоренные методы, основанные на выявлении динамики оптической плотности культур в присутствии антибиотика, обеспечивают стандартность исследования и ускоренное получение антибиотикограмм.

Методы пятой группы основаны на использовании специальных питательных сред с ростовыми стимуляторами для достижения быстро регистрируемых изменений в питательной среде.

Для лечебной практики большой интерес представляют экспресс-методы определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам, которые позволяют устанавливать антибиотикограмму возбудителя непосредственно в нативном материале, то есть без выделения чистой культуры, что сокращает время анализа до нескольких часов [14]. При использовании иммунофлюоресцентной методики для экспресс-определения антибиотикочувствительности необходимым условием является содержание в 1 мл материала не менее 10 микробных клеток, использование специ-

альных сред, минимальное количество сопутствующей микрофлоры. Более удачным приемом оказалась реакция непрямой гемагглюцинации. При использовании данной методики минимальное содержание возбудителя должно быть не менее 2×10^6 микробных клеток в 1 мл, время инкубации составляет 10–22 часа. О чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам свидетельствует не менее чем четырехкратное снижение титра соответствующего антигена в опытных посевах по сравнению с контрольными. Близкие условия и сроки проведения анализа получаются при использовании иммуноферментного твердофазного метода. Леви М. И. предложил экспресс-метод определения чувствительности к антибиотикам, при которой используется метод серийного разведения антибиотиков в цветной питательной среде, содержащей индикатор. При росте устойчивых к антибиотикам микроорганизмов снижается pH питательной среды и индикатор меняет свой цвет. Принципиально новый метод экспрессного определения лекарственной устойчивости разработан на основе использования реакции ДНК-гибридизации. Принцип метода заключается в применении ДНК-зондов, выявляющих у микробов генетические детерминанты, которые кодируют плазмидную или хромосомную резистентность микробной популяции к определенным типам антибиотиков. Благодаря высокой специфичности и чувствительности совместного применения полимеразной цепной реакции и метода молекулярной гибридизации обеспечивается возможность получения результатов в течение 6–8 часов от начала исследования нативного материала. Однако необходимость наличия сложного и дорогостоящего оборудования и реактивов ограничивает использование методов молекулярной диагностики на практике.

Полученные данные О. В. Бухарина и соавт., свидетельствуют о наличии хронобиологических колебаний чувствительности к антибиотикам различных видов микроорганизмов в течение суток. Подавляющее большинство исследуемых штаммов имеют сходное время максимальной антибиотикочувствительности — 11, 14, 17 часов. Выявленные общие интервалы антибиотикочувствительности можно рассматривать как время наиболее оптимального введения антибиотиков для проведения антибактериальной терапии. С другой стороны, хронобиологический подход является новой стратегией в борьбе с антибиотикорезистентностью, так как в течение суток резистентные культуры оказывались чувствительными к антибиотикам [15].

Эффективность антибиотикотерапии зависит от нескольких факторов. Она определяется правильным этиологическим диагнозом забо-

левания. Этиологическая диагностика без бактериологического подтверждения применима только в том случае, когда инфекция проявляется только симптомами, характерными для конкретного возбудителя, и не может быть вызвана другими патогенами. Эффект антибактериальной терапии будет наиболее полным при правильном выборе наиболее активного препарата и в то же время наименее токсичного для конкретной пациентки [16].

Развитие современных микробиологических технологий существенно расширяет возможности практических врачей в совершенствовании применения антибиотиков, но по-прежнему существует проблема неэффективности антибактериальной терапии [17]. Она может быть связана с:

1. Ошибками, возникающими на этапе клинической диагностики.
2. Техникой забора материала на микробиологическое исследование.
3. Транспортировкой материала на исследование.
4. Ошибками при проведении микробиологического исследования.
5. Клинической интерпретацией полученных результатов.
6. Методикой применения антибиотиков в клинике.

Ошибки, возникающие на этапе клинической диагностики

В зависимости от предполагаемого очага инфекции материалом могут быть различный биологический материал, но на проведение микробиологического исследования требуется время. В реальной клинической практике у врача нет времени для ожидания результатов. Поэтому при подозрении на инфекционное заболевание в зависимости от тяжести инфекции, спектра вероятных возбудителей назначают эмпирическую антибактериальную терапию, основанную на клиническом опыте лечения подобных пациентов. Только при выделении возбудителя и определении его чувствительности к антибиотикам становится реальным проведение целенаправленной терапии.

Ошибки, обусловленные техникой забора материала на микробиологическое исследование

При посеве материала из стерильных локусов основным условием получения достоверного результата является принятие мер профилактики контаминации. При посеве материала из нестерильных участков рост микрофлоры должен быть получен обязательно. Поэтому в данной ситуации возникают большие сложности с интерпретацией результатов, так как часто трудно сделать однозначный вывод: выявлен патоген или контаминат. В дан-

ных случаях желательно коллегиально обсуждать с микробиологами вопрос о необходимости антибактериальной терапии.

Таким образом, наиболее эффективным микробиологическое исследование будет в случае получения образца при целенаправленном поиске и с соблюдением мер по его контаминации.

Ошибки при проведении микробиологического исследования

В случае посева материала на фоне антибактериальной терапии интерпретация данных может быть неоднозначной. Если при посеве микрофлоры не выявлено, приходится решать дилемму: является ли образец стерильным или флора подавляется антибиотиком, который попадает в питательную среду. При росте микрофлоры на фоне антибактериальной терапии необходимо дифференцировать резистентность микроорганизмов от нарушения режима введения антибиотиков, использования неправильного пути введения препарата.

Ошибки, обусловленные клинической интерпретацией полученных результатов

В клинической практике концентрация микроорганизмов в области очага инфекции может существенно отличаться от количества микроорганизмов в стандартном образце, что может оказывать влияние на клиническую эффективность от лечения конкретным антибиотиком. Кроме этого, в клинической практике очень важно различать метициллин-резистентные штаммы стафилококков, прежде всего, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [18]. У этих микроорганизмов нет места для связывания с бета-лактамами антибиотиками, поэтому данные препараты категорически противопоказаны для данных пациентов. Клиническая неэффективность этих антибиотиков будет наблюдаться даже в тех случаях, если какие-то из них окажутся эффективными *in vitro*. На сегодняшний день убедительно доказано, что цефалоспорины не приемлемы для санации инфекций, вызванных патогенами, продуцентами бета-лактамаз [19].

Методика применения антибиотиков в клинике

Антибактериальная терапия может быть эмпирической или целенаправленной. При эмпирическом назначении препаратов основными факторами выбора являются область инфекции, тяжесть состояния больного, вероятные механизмы резистентности флоры. При целенаправленной терапии выбор антибиотика осуществляется на основании данных микробиологического исследования [20]. В клинической практике могут быть использованы среднетерапевтические и максимальнодопустимые дозы. Как правило, при выборе дозы препарата руководствуются данными, полученными в результате клинических испытаний [21]. Для не-

которых антибиотиков (бета-лактамов) предпочтителен метод постоянной инфузии. С учетом этого положения медленная внутривенная инфузия предпочтительнее болюсного введения. При выборе дозы антибиотиков для беременных следует помнить, что за счет амниотических вод и плаценты происходит увеличение распределения препаратов примерно вдвое [22, 23]. Однако сразу после родов объем распределения становится таким же, как у здоровых людей, что требует снижения дозы препаратов.

Заключение

Применение лекарственных средств у беременных предполагает оценку врачом соотношения «польза/риск» для матери и плода, что является сложной задачей. Учитывая, что при проведении медикаментозной терапии у беременных часто используются препараты с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью, допускается полипрагмазия, не всегда соблюдаются рекомендуемые режим дозирования и длительность лечения, отмечается низкая приверженность пациенток к назначениям врача, распространено самолечение лекарственными препаратами. Таким образом, фармакотерапия у беременных требует оптимизации. Рациональное и эффективное применение лекарственных препаратов во время беременности требует обновления отраслевых стандартов и внедрения протоколов ведения беременных в соответствии с данными доказательной медицины. Перспективным направлением является разработка образовательных программ для врачей различных специальностей в сотрудничестве с компаниями-производителями лекарственных препаратов, создание национального регистра использования лекарственных препаратов во время беременности. Для обеспечения адекватной антибактериальной терапии у беременных врачи должны использовать в своей работе только результаты клинических исследований высокого уровня доказательности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Ушкалова, Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
2. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4–7.
3. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. — М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. — 688 с.
4. Здоровье населения Республики Беларусь // Статистический сборник под редакцией Е. И. Кухаревич [Электронный ресурс]. — 2011. Режим доступа: <http://belstat.gov.by/homep/ru/publications/zdor/2011/main.php>. — Минск, 2011. — 256 с. Дата доступа: 19.06.2012.
5. Гудкова, Е. И. Ускоренные и экспресс-методы определения чувствительности и устойчивости микроорганизмов к антибиотикам / Е. И. Гудкова, А. А. Адарченко, Т. М. Ласточкина // Здоровоохранение. — 2006. — № 5. — С. 22–24.
6. Римжа, М. И. Механизмы формирования и преодоления резистентности бактерий к бета-лактамам антибиотикам / М. И. Римжа // Медицина. — 2003. — № 4. — С. 18–20.

7. Шехтман, М. М. Лекарственная терапия соматических заболеваний у беременных и родильниц / М. М. Шехтман, О. В. Козина // Гинекология [Электронный ресурс]. — 2008–2009. — Т. 10, № 6. Режим доступа: <http://www.consiliummedicum.com/magazines/special/gynaecology/article/17533>. — Дата доступа: 19.06.2012
8. Черный, В. И. Антибиотикотерапия в акушерстве: безопасность применения при беременности и лактации / А. Н. Колесников, И. В. Кузнецова, Т. П. Кабанько // Новости медицины и фармации [Электронный ресурс]. — 2009. — № 271. Режим доступа: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-7839/article-7850/>. — Дата доступа: 19.06.2012.
9. Сазыкин, Ю. О. Антибиотикотолерантность. Ранние наблюдения и современные концепции / Ю. О. Сазыкин, А. М. Егоров // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 48(3). — С. 3–6.
10. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks / G. G. Nahum [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. — 2006. — Vol. 107. — P. 1120–1137.
11. Самсон, А. А. Анализ клинической неэффективности антибактериальной терапии / А. А. Самсон, В. Б. Белобородов // Медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 138–142.
12. Белобородов, В. Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия — концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций / В. Б. Белобородов // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 5. — С. 10–12.
13. Черкасов, С. В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта у женщин / С. В. Черкасов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — № 4. — С. 100–105.
14. Koch, A.L. Control hypothesis for tolerance to wall antibiotics / A. L. Koch // *Antimicrob. Agents chemotherapy*. — 2006. — № 45(10). — P. 2671–2675.
15. Биоритмы антибиотикорезистентности микроорганизмов / О. В. Бухарин [и др.] // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. — 2008. — № 5. — С. 35–38.
16. Brown, A. G. Naturally — occurring lactamase inhibitors with antibacterial activity / A. G. Brown, D. Rutterworth // *Journal Antibiot.* — 2007. — Vol. 29. — P. 668–669.
17. Lewis, K. Programmed death in bacteria / K. Lewis // *Microbiol. Mol. Biol. Resistance*. — 2012. — Vol. 182. — P. 503–514.
18. Silva, J. Mechanisms of antibiotic resistance / J. Silva // *Curr. Ther. Res.* — 2006. — № 57. — P. 30–35.
19. Белобородов, В. Б. Почему клиническая эффективность целенаправленной антимикробной терапии может быть ниже предполагаемой / В. Б. Белобородов // Клиническая антибиотикотерапия. — 2002. — № 6 (20). — С. 3–8.
20. Семенов, В. М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, И. В. Жильцов // Медицинские новости. — 2004. — № 2. — С. 10.
21. Шостак, В. А. Некоторые аспекты антибиотикотерапии в акушерстве и гинекологии / В. А. Шостак, Т. Н. Колгушкина, Е. Н. Корсак // Рецепт. — 2005. — № 3(41). — С. 52–61.
22. Кулаков, В. И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 2–6.
23. Фисенко, В. П. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых в перинатологии / В. П. Фисенко, О. Г. Аксенова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 6–9.

Поступила 22.06.2012

УДК 617-089.166:616.831-073.96

КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК КОМПОНЕНТ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

А. В. Марочков

Могилевская областная больница

Проведено изучение изменений показателей гемодинамики, электроэнцефалографической энтропии, уровней глюкозы, лактата и кортизола у 85 пациентов, оперированных на органах брюшной полости, в условиях эффективной анестезиологической защиты на основе многокомпонентной эндотрахеальной анестезии с применением ингаляционных анестетиков и тотальной внутривенной анестезии.

Установлено, что контроль уровня глюкозы, кортизола и лактата в сыворотке крови во время абдоминальных операций является информативным биохимическим показателем адекватности анестезии и может с успехом применяться на практике, как соответствующая часть интраоперационного мониторинга.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, анестезия, кортизол.

CONTROL OF LABORATORY PARAMETERS LEVEL AS A COMPONENT OF ANESTHESIA MONITORING IN PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL SURGERY

A. V. Marochkov

Mogilev Regional Hospital

The changes in the parameters of hemodynamic, electroencephalographic entropy, levels of glucose, lactate and cortisol were studied in 85 patients, operated on organs of abdominal cavity in the conditions of effective anesthesiological protection on the basis of multicomponent endotracheal anesthesia with application of inhalation anesthetics and total intravenous anesthesia.

It was determined that the control level of glucose, cortisol and lactate in blood serum was an informative biochemical indicator of anesthesia adequacy during abdominal operations and can be successfully employed as a corresponding part of the intraoperational monitoring.

Key words: abdominal surgery, anesthesia, laboratory control.

Введение

Изучение динамики уровня глюкозы, кортизола и лактата у пациентов во время производства самых различных хирургических вмешательств представлено в ряде публикаций [1,

2]. В проводимых исследованиях, в частности, показано, что эффективное обезболивание не ведет к избыточному росту концентрации кортизола [3, 4], однако до настоящего времени не определено, какой уровень кортизола является

приемлемым для констатации факта эффективного и надежного обезболивания при абдоминальных операциях.

Цель исследования

Определение концентрации глюкозы, кортизола и лактата у пациентов, оперированных на органах брюшной полости, в условиях эффективной анестезиологической защиты на основе многокомпонентной эндотрахеальной анестезии.

Материалы и методы.

Нами проведено проспективное слепое рандомизированное исследование. На проведение его было получено одобрение Комитета по этике УЗ «Могилевская областная больница», а также письменное информированное согласие от каждого из пациентов. В исследование включены 85 пациентов в возрасте от 26 до 84 лет (ASA II–III кл), которым в 2010 г. выполнялись оперативные вмешательства на органах брюшной полости, и контрольная группа, которую составили 30 практически здоровых лиц, не страдающих эндокринной патологией.

Критерии включения в исследование: проведение анестезии при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, лица обоего пола, возраст от 18 до 85 лет, оценка физического статуса пациентов по ASA

I–IV кл, длительность оперативного вмешательства от 20 до 160 мин.

Критерии исключения из исследования: наличие у пациентов экстренной хирургической патологии, декомпенсация деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выраженные нарушения функции печени и почек, эндокринные заболевания, прием гормональных препаратов, выраженные изменения параметров водно-электролитного и кислотно-основного состояния до операции.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от используемого гипнотика в ходе многокомпонентной эндотрахеальной анестезии: в 1-й группе объединены 28 пациентов, для поддержания анестезии которым применялся изофлуран; во 2-й — 28 пациентов, которым на этапе поддержания анестезии применялся севофлуран; в 3-й группе — 29 пациентов, у которых применялся пропофол. Оперативные вмешательства относились к малой (лапароскопическая холецистэктомия) или средней (лапаротомная холецистэктомия, реконструктивные операции на желчевыводящих путях, грыжесечение при вентральных грыжах) степени травматичности по классификации Овечкина А. М. [5]. Основные характеристики пациентов в сформированных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов по группам

Данные	Группы больных в зависимости от применяемого анестетика			
	все пациенты, n = 85	группа 1, n = 28	группа 2, n = 28	группа 3, n = 29
Возраст, лет	52,4 ± 13,3	51,1 ± 15,8	54,8 ± 10,6	51,2 ± 13,0
Пол, муж/жен	9/76	3/25	3/25	3/26
Масса тела, кг	84,4 ± 14,4	82,1 ± 16,5	87,9 ± 13,6	83,2 ± 12,8
ASA, II/III	65/20	19/9	23/5	23/6
Длительность операции, мин	46,9 ± 31,7	45,9 ± 30,9	50,0 ± 40,1	44,8 ± 22,9
Лапароскопия/ лапаротомия	71/14	24/4	22/6	25/4

В качестве контрольной группы для определения нормального уровня кортизола были обследованы практически здоровые люди, не страдающие эндокринной патологией, количество пациентов — 30 (5 мужчин и 25 женщин), средний возраст — 50,6 ± 6,4 года. Им производили забор венозной крови в период времени с 8.00 до 10.00.

Методика анестезии: премедикацию и вводный наркоз у пациентов всех групп проводили по одинаковой схеме. Пациенты получали внутрь, накануне операции — вечером (22.00) и утром в день операции (7.00), по 7,5 мг зопиклона или 50 мг грандаксина. На операционном столе за 10–20 мин до операции внутримышечно вводили 0,5–0,7 мг атропина и 10 мг димедрола. Индукция в наркоз состояла из последовательного введения 0,06±0,01 мг/кг дроперидола; 1,23 ± 0,23 мкг/кг фентанила;

1,86 ± 0,24 мг/кг пропофола и 1,85 ± 0,21 мг/кг дитилина для интубации трахеи.

В 1-й группе поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией изофлурана в дозе 0,86 ± 0,2 об. % (1,04 ± 0,17 МАК) в закисно-кислородной смеси (FiO₂ = 35 %) и болюсным введением фентанила в общей дозе 4,55 ± 1,32 мкг/кг/час. Во 2-й группе поддержание анестезии производилось ингаляцией севофлурана в дозе 1,05 ± 0,21 об. % (1,01 ± 0,1 МАК) в закисно-кислородной смеси (FiO₂ = 35 %) и болюсным введением фентанила 4,4 ± 2,35 мкг/кг/час. В 3-й группе осуществлялась ингаляция кислородо-воздушной смеси (FiO₂ = 35 %), внутривенное титрование пропофола 6,88 ± 2,85 мкг/кг/час и болюсное введение фентанила 5,0 ± 1,69 мкг/кг/час. Мышечная релаксация во время анестезии во всех 3-х группах поддерживалась введением

тракриума в общей дозе: в 1-й группе — $0,55 \pm 0,17$ мг/кг/час, во 2-й — $0,55 \pm 0,19$ мг/кг/час, в 3-й — $0,63 \pm 0,18$ мг/кг/час. ИВЛ во время наркоза проводили с использованием наркозно-дыхательных аппаратов ADU-5 (Datex-Ohmeda, Финляндия) в режиме VCV с потоками свежего газа 2 л/мин; циркулирующей по полузакрытому контуру. В периоперационном периоде с помощью встроенного монитора наркозного аппарата ADU-5 проводился мониторинг параметров гемодинамики (ЭКГ во II отведении, ЧСС, неинвазивное АД), оксигенации (пульсоксиметрия), вентиляции (дыхательный объем, минутный объем дыхания, пиковое давление на вдохе, давление плато, сопротивление дыхательных путей, комплайнс), контроль газового состава (концентрации кислорода, углекислого газа, закиси азота, ингаляционного анестетика) вдыхаемой и выдыхаемой смеси, термометрия, контроль нейромышечной проводимости (TOF-режим) и электроэнцефалографической энтропии (показатели RE и SE). Регистрация этих параметров производилась в «Протоколе проведения анестезии и мониторинга» с интервалом в 5 мин.

В рамках исследования нами анализировались мониторируемые параметры на следующих этапах: 1-й — до начала анестезии (больной на операционном столе, при пункции вены); 2-й — через 5 мин после начала операции; 3-й — через 10 мин после начала операции; 4-й — через 20–30 мин после начала операции (основной этап операции); 5-й — окончание операции (швы на кожу); 6-й — через 5 мин после экстубации пациента. Кроме того, на всех шести этапах производилось взятие венозной крови в гепаринизированный шприц для определения уровня глюкозы и лактата. Содержание глюкозы и лактата измеряли с помощью ионоселективного электрода на газовом анализаторе ABL 800 (Radiometer Medical, Дания).

Забор венозной крови для исследования уровня кортизола выполнялся на 3-х этапах: 1-й этап — до начала анестезии (на операционном столе при пункции вены), 4-й этап — 20–30 мин. после начала операции (основной этап операции), 6-й этап — через 5 мин. после экстубации пациента. Количественное определение кортизола производили в сыворотке крови методом твердофазового иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере TECAN (Австрия) с использованием тест-систем фирмы DRG (Германия). Всего выполнено 285 исследований по определению кортизола.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica», 7.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения

(нормальное распределение) или медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального). Статистическую значимость различий средних оценивали с использованием непараметрического дисперсионного анализа (Kruskal-Wallis ANOVA, Friedman ANOVA). Для определения значимости различий между средними конкретных групп применялись критерии Манна-Уитни (для независимых выборок) или Вилкоксона (для зависимых выборок) с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

При сравнении 3-х групп пациентов можно отметить, что они не отличались по полу, возрасту, массе тела, оценке физического статуса по ASA, длительности и характеру оперативного вмешательства ($p > 0,05$). Контрольная группа лиц с определением уровня кортизола статистически значимо не отличалась от 3-х групп пациентов по полу и возрасту ($p > 0,05$). Дозы препаратов на индукцию в трех группах статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Также не получено статистически значимых отличий между тремя группами при сравнении доз фентанила и тракриума на этапе поддержания анестезии ($p > 0,05$).

Оценка адекватности анестезии по отношению к степени травматичности хирургического вмешательства производилась комплексно с обобщением данных гемодинамики, электроэнцефалографической энтропии, содержания глюкозы и лактата крови, уровня кортизола в сыворотке крови. Кроме того, интраоперационно анестезиологом оценивалось общее состояние больного (цвет кожных покровов, величина зрачков, динамика величин АД и ЧСС, термометрия).

При оценке показателей гемодинамики, уровня глюкозы, лактата и кортизола в большинстве случаев распределение признаков приближалось к нормальному (по критерию Шапиро-Уилка). Однако на некоторых этапах распределение отличалось от нормального. Распределение показателей энтропии также отличалось от нормального. Учитывая этот факт, для сравнения этих показателей в группах нами применялись непараметрические критерии.

Изменения гемодинамики оценивались по величине артериального систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего давления (СрАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, в качестве дополнительных критериев адекватности анестезии применялись разработанные нами интегративные показатели гемодинамики [6]: отношение систолического артериального давления к диастолическому артериальному давлению — коэффициент 1 (К-1); отношение диастолического артериального давления к пульсовому артериальному давлению — коэффициент 2 (К-2). Полученные нами данные об изменениях гемодинамики при проведении анестезии у пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Изменение показателей гемодинамики на этапах анестезиологического пособия

Показатели	Группа	Этап проведения анестезии					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
САД (мм рт. ст)	1-я	155,7±19,6*	116,4±16,9	127,8±24,6	134,0±15,7	136,4±16,1	155,9±19,5*
	2-я	156,0±22,8*	122,9±25,8	129,4±27,5	131,4±22,6	135,7±23,5	155,1±21,7*
	3-я	154,2±18,9*	124,0±20,9	132,9±33,4	136,1±34,0	141,5±31,9	157,7±26,3*
ДАД (мм рт. ст)	1-я	86,5±8,9	71,3±14,4	82,5±16,5	83,4±12,2	85,6±12,2	95,9±11,0*
	2-я	84,0±11,9	72,4±18,2	77,8±17,4	82,9±12,9	81,6±12,4	92,4±11,7*
	3-я	83,8±11,6	73,3±12,7	85,9±19,7	82,8±18,0	84,3±22,7	90,3±14,1*
СрАД (мм рт. ст)	1-я	112,4±12,5*	89,2±14,6	100,7±18,3	103,0±13,3	104,5±12,3	118,0±13,3*
	2-я	109,9±15,3*	91,1±17,9	98,2±19,8	100,1±15,5	102,0±15,1	114,1±16,0*
	3-я	109,4±13,4*	91,1±13,9	103,4±21,9	106,4±18,2	105,6±22,6	113,2±21,6*
ЧСС (уд./мин)	1-я	84,6±17,2	77,4±17,7**	77,4±17,8**	84,8±15,4	84,8±13,5	98,0±15,7
	2-я	81,3±14,3	76,7±15,8**	75,8±15,1**	78,5±15,3	81,4±18,2	90,3±16,5
	3-я	84,0±18,5	81,4±15,8**	82,2±13,8**	87,4±15,9	86,6±21,8	95,7±20,7
К-1 (отн. ед.)	1-я	1,81±0,25	1,66±0,22	1,57±0,24***	1,62±0,16***	1,61±0,17***	1,64±0,20
	2-я	1,87±0,26	1,73±0,24	1,69±0,24***	1,59±0,16***	1,67±0,20***	1,68±0,18
	3-я	1,85±0,21	1,70±0,18	1,62±0,18***	1,67±0,24***	1,69±0,21***	1,77±0,16
К-2 (отн. ед.)	1-я	1,36±0,46	1,66±0,48	2,01±0,78***	1,70±0,39***	1,77±0,53***	1,74±0,60
	2-я	1,24±0,35	1,52±0,51	1,62±0,51***	1,81±0,43***	1,64±0,53***	1,56±0,40
	3-я	1,24±0,31	1,52±0,42	1,71±0,41***	1,68±0,76***	1,59±0,54***	1,35±0,29

* Статистически значимые отличия при сравнении этапов 1, 6 vs. 2 ($p < 0,001$); ** статистически значимые отличия при сравнении этапов 2, 3 vs. 6 ($p < 0,001$); *** статистически значимые отличия при сравнении этапов 1 vs. 3, 4, 5 ($p < 0,001$).

Анализ показателей гемодинамики между группами на этапах 1–6 с использованием дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса не выявил значимых различий ($p > 0,05$). Проведена оценка изменений гемодинамических показателей (сравнение этапов 1–6 между собой) в каждой из 3-х групп с использованием дисперсионного анализа Фридмана. Значимость различий между средними конкретными величинами в группе устанавливали по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Были получены следующие общие закономерности:

САД и СрАД было повышено на этапах 1 и 6, которые статистически значимо во всех группах отличались от 2 этапа. Этапы 3, 4, 5 между собой не отличались, значимые отличия от этапов 1 и 6 получены не во всех случаях. ДАД на этапах 3–5 значимо не менялось. Отличия этапов 2 vs. 6 статистически значимы во всех группах. ЧСС на этапах 1–5 значимо не менялась. Статистически значимые отличия по-

лучены между этапами 2, 3 vs. 6 в группах 1 и 3. Коэффициенты К-1 и К-2 на 1 этапе значимо отличались от этапов 3, 4, 5 во всех группах.

Таким образом, до начала операции отмечалось состояние гемодинамики со склонностью к артериальной гипертензии. Период поддержания анестезии характеризовался нормотензией и нормальной ЧСС. После экстубации в ближайшем послеоперационном периоде наблюдалась гипертензия и тахикардия. На этапах 2, 3, 4, 5 поддержания анестезии коэффициенты К-1 и К-2 стремились к значению 1,62 — это является одним из косвенных критериев адекватности обезболивания.

Глубина наркозного сна во время анестезии оценивалась по показателям электроэнцефалографической энтропии — энтропия ответа (RE), энтропия покоя (SE). Полученные нами данные об изменениях энтропии при проведении анестезии у пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Изменение показателей энтропии на этапах анестезиологического пособия

Группа	Этап проведения анестезии					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Энтропия ответа (RE), %.						
1-я	98,0*	45,5	46,0	44,0	58,5	94,0*
	(96,0; 98)	(43,3; 48,8)	(41,3; 47,0)	(37,0; 48,0)	(45,0; 66,5)	(85,5; 96,5)
2-я	98,0*	45,5	47,5	45,5	69,0	96,0*
	(97,0; 98,0)	(37,0; 54,3)	(35,0; 53,3)	(35,8; 48,3)	(53,0; 85,0)	(95,0; 97,0)
3-я	98,0*	47,0	47,0	47,0	64,0	97,0*
	(98,0; 99,0)	(45,0; 52,0)	(41,5; 48,5)	(40,5; 51,0)	(54,0; 80,0)	(87,8; 97,0)

Окончание таблицы 3

Группа	Этап проведения анестезии					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Энтропия покоя (SE), %						
1-я	90,0* (87,8; 90,3)	42,0 (38,5; 44,8)	43,0 (38,5; 44,8)	42,0 (35,0; 46,0)	53,0 (43,5; 63,5)	85,0* (79,5; 88,0)
2-я	89,0* (86,8; 89,3)	40,5 (35,0; 50,3)	41,5 (35,0; 49,3)	42,0 (33,8; 46,0)	66,0 (48,0; 80,0)	89,0* (85,0; 90,0)
3-я	89,0* (88,0; 90,0)	45,0 (41,0; 49,0)	44,0 (38,5; 48,5)	44,0 (39,0; 47,0)	62,0 (51,0; 78,0)	87,0* (84,3; 87,0)

* Статистически значимые отличия при сравнении этапов 1, 6 vs. 2, 3, 4 ($p < 0,001$).

Анализ показателей электроэнцефалографической энтропии между группами на этапах 1–6 по критерию Краскела-Уоллиса не выявил значимых различий. Проведена оценка изменений показателей энтропии (сравнение этапов 1–6 между собой) в каждой из трех групп с использованием дисперсионного анализа Фридмана. Значимость различий между средними конкретными групп устанавливали по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

На этапах 1 и 6 показатели энтропии RE и SE были высокими, что характерно для состояния бодрствования пациентов, и между собой не отличались. На 2, 3, 4 этапах отмечено снижение RE до 44–47 %, SE до 40–44 %. Эти значения энтропии отражают глубокую степень наркозного

сна. Этапы 2, 3, 4 статистически значимо отличались от 1 и 6 этапов. На 5 этапе (швы на кожу) осуществлялось прекращение подачи ингаляционного или внутривенного гипнотика. При этом отмечается быстрое повышение RE до 58–69 %, SE до 55–62 %.

Таким образом, во время поддержания анестезии (этапы 2–4) отмечалось значительное снижение ЭЭГ-активности головного мозга, что соответствует хирургической стадии наркоза, адекватной анестезиологической защите пациента.

В качестве биохимических маркеров эффективности анестезиологической защиты нами контролировался уровень глюкозы и лактата в образцах смешанной венозной крови, полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика уровней глюкозы и лактата на этапах анестезиологического пособия

Показатели	Группа	Этап проведения анестезии					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Глюкоза (ммоль/л)	1-я	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,7	5,5 ± 1,0	6,2 ± 1,1*	6,7 ± 1,2*	6,7 ± 1,3*
	2-я	5,4 ± 0,9	5,6 ± 2,2	5,9 ± 1,8	6,1 ± 1,2*	6,4 ± 1,3*	6,6 ± 1,3*
	3-я	5,1 ± 0,7	5,4 ± 1,3	5,4 ± 1,6	5,8 ± 1,1*	6,5 ± 2,0*	6,9 ± 1,7*
Лактат (ммоль/л)	1-я	2,7 ± 0,8**	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,5
	2-я	2,9 ± 0,9**	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 1,3	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,5
	3-я	2,7 ± 0,9**	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,5

* Статистически значимые отличия при сравнении этапов 1, 2, 3 vs. 4, 5, 6 ($p < 0,001$); ** статистически значимые отличия при сравнении этапа 1 vs. 2–6 ($p < 0,001$).

Этапы 1–6 между группами по критерию Краскела-Уоллиса значимо не отличались. Проведена оценка изменений показателей глюкозы и лактата (сравнение этапов 1–6 между собой) в каждой из трех групп с использованием дисперсионного анализа Фридмана. Уровень глюкозы в смешанной венозной крови постепенно повышался, достигая статистически значимых отличий к 4 этапу. При сравнении по критерию Вилкоксона этапы 1, 2, 3 значимо отличаются от этапов 4, 5, 6 ($p < 0,001$). Степень зависимости между уровнями глюкозы и кортизола оценена с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена R. Выявлена корреляция средней силы на 4-м этапе ($R = 0,41$) и 6-м этапе ($R = 0,47$), на 1-м этапе

такой зависимости не выявлено. Несмотря на повышение количества глюкозы крови до 6,4–6,7 ммоль/л, этот уровень гликемии не требовал дополнительной коррекции инсулином.

Уровень лактата был повышен на 1-м этапе и статистически значимо отличался от этапов 2–6 ($p < 0,001$). На этапах 2–6 концентрация лактата снизилась, и его количество было в пределах нормальных значений.

Таким образом, повышение глюкозы во время и после анестезии в определенной степени связано с повышением уровня кортизола. Снижение лактата, мы связываем с хорошей интраоперационной гемодинамикой, оксигенацией и адекватным обезболиванием пациентов.

В качестве одного из возможных критериев адекватности анестезии нами производилось определение уровня кортизола в сыворотке крови.

Уровень кортизола у лиц контрольной группы составил $139,8 \pm 49,9$ нг/мл. Рассчитаны средние значения кортизола по группам на этапах 1, 4, 6. Для всех оперированных пациентов уровни кортизола составили: 1-й этап — $156,4 \pm 73,2$ нг/мл, 4-й этап — $234,1 \pm 90,8$ нг/мл, 6-й этап — $282,5 \pm 100,7$ нг/мл. Для группы 1 уровни кортизола составили: 1-й этап — $141,0 \pm 53,6$ нг/мл, 4-й этап — $240,3 \pm 83,4$ нг/мл, 6-й этап — $278,7 \pm 68,7$ нг/мл. Для пациентов группы 2 уровни кортизола составили: 1-й этап — $146,9 \pm 65,1$ нг/мл, 4-й этап — $242,7 \pm 95,9$ нг/мл, 6-й этап — $289,6 \pm 135,6$ нг/мл. Для группы 3 уровни кортизола составили: 1-й этап — $180,4 \pm 91,1$ нг/мл, 4-й этап — $219,9 \pm 93,9$ нг/мл, 6-й этап — $279,6 \pm 90,5$ нг/мл. У всех пациентов во время операции отмечено двукратное повышение концентрации кортизола в плазме крови.

Сравнение уровня кортизола между группами на трех этапах с использованием дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса не выявило значимых различий. Уровень кортизола на 1-м этапе статистически значимо не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$). Проведена оценка изменений уровня кортизола (сравнение этапов 1, 4, 6 между собой) с использованием дисперсионного анализа Фридмана. Получены статистически значимые отличия в каждой из трех групп, а также по всей выборке между этапами 1 vs. 4, между этапами 4 vs. 6 по критерию Вилкоксона.

Динамика уровня кортизола по всей выборке на трех этапах анестезиологического пособия представлена на рисунке 1.

Изменение уровня кортизола в группах с применением различных анестетиков на трех этапах исследования представлено на рисунке 2.

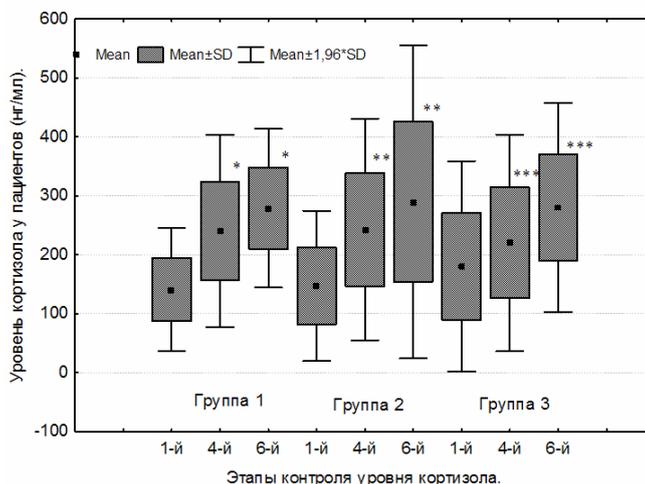


Рисунок 1 — Динамика уровня кортизола по этапам анестезии

* Статистически значимые отличия при сравнении этапов 1 vs. 4 ($p < 0,001$) и этапов 4 vs. 6 ($p < 0,001$)

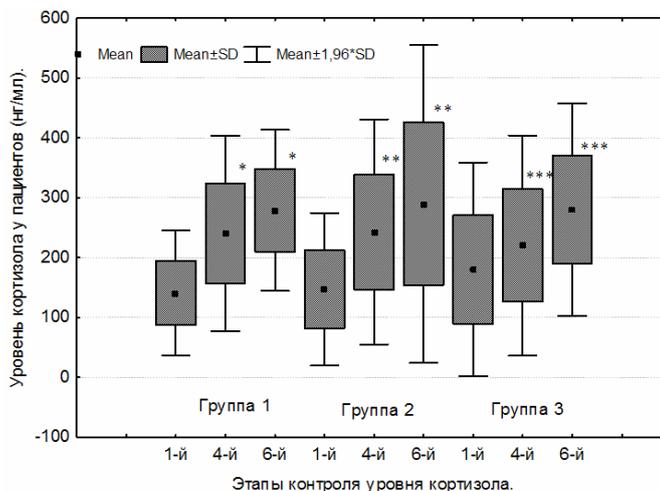


Рисунок 2 — Динамика уровня кортизола по этапам анестезии при применении различных анестетиков

* Значимые отличия в группе 1 при сравнении 1 vs. 4 ($p < 0,001$) и 4 vs. 6 ($p = 0,008$); ** значимые отличия в группе 2 при сравнении 1 vs. 4 ($p < 0,001$) и 4 vs. 6 ($p = 0,014$); *** значимые отличия в группе 3 при сравнении 1 vs. 4 ($p = 0,006$) и 4 vs. 6 ($p = 0,001$).

Нами также было проанализировано влияние на уровень кортизола таких факторов, как пол, возраст, масса тела пациентов, длительность и травматичность оперативного вмешательства внутри всей выборки с применением многофакторного дисперсионного анализа. Статистически значимых отличий по влиянию указанных признаков на уровень кортизола получено не было ($p > 0,05$). Пол, возраст, масса тела пациентов, длительность и характер операций не влияли в изученных анестезиях на уровень кортизола. При этом необходимо заметить, что средний уровень кортизола у мужчин был выше, чем у женщин на этапах А и Б, однако значимых отличий получено не было, возможно, по причине небольшого количества лиц мужского пола ($n = 9$).

Кроме того, для определения влияния исходного состояния пациентов на динамику кортизола нами были выделены две подгруппы. В I подгруппе ($n = 68$) на этапе I уровень кортизола находился в пределах нормы и составил $126 \pm 44,8$ нг/мл. Во II подгруппе ($n=17$) на этапе I содержание кортизола было выше и составило $271 \pm 47,4$ нг/мл. При анализе динамики кортизола во время анестезии, приведенной выше, нами отмечено, что увеличение кортизола среди пациентов всех трех групп происходит на одинаковую величину. Что касается разделения всех пациентов на подгруппы в зависимости от уровня кортизола, то в I подгруппе уровень кортизола был статистически значимо ниже, чем в подгруппе II на всех этапах. Величина кортизола в подгруппе I и II составила на 4-м этапе $218,1 \pm 84,2$ нг/мл и $298,2 \pm 90,0$ нг/мл соответственно ($p = 0,001$), а на 6-м этапе — $268,4 \pm 100,4$ нг/мл и $337,3 \pm 82,3$ нг/мл ($p = 0,011$). Таким образом, исходное повышение уровня кортизола в дооперационном периоде, отражающее состояние гипофизарно-надпочечниковой системы, существенно влияет на его интра- и послеоперационный уровень.

Изучение литературных источников показало, что периоперационный контроль уровня кортизола в сыворотке крови осуществлялся еще в 1970 г [1]. По данным Clarke et al., содержание кортизола при интраабдоминальных операциях повысилось от среднего значения 140 нг/мл до 300 нг/мл через 30 мин от начала операции и до 390 нг/мл — через 60 мин от начала операции. Столь существенное повышение связано, видимо, с недостаточно эффективной анестезиологической защитой, которая осуществлялась тогда с применением закиси азота, тио-

пентала и тубокурарина. В нашей республике масштабные работы об изменении содержания кортизола в предоперационном периоде в зависимости от состояния вегетативной нервной системы были проведены Е. В. Никитиной [7, 8].

Полученные нами данные повышения уровня кортизола с $156,4 \pm 73,2$ до $234,1 \pm 90,8$ нг/мл в процессе операции и до $282,5 \pm 100,7$ нг/мл после операции соответствуют, по нашему мнению, эффективному обезболиванию и являются совместно с уровнем глюкозы и лактата лабораторными критериями адекватности анестезии. Такой уровень кортизола можно считать стресс-нормой у больных при хирургических вмешательствах на брюшной полости малой и средней степени травматичности.

Выводы

1. Показатели уровня глюкозы, кортизола и лактата в сыворотке крови пациентов во время абдоминальных операций являются информативными лабораторными критериями адекватности анестезии, они могут с успехом применяться на практике как важнейшая часть интраоперационного анестезиологического мониторинга.

Повышение уровня кортизола до $234,1 \pm 90,8$ нг/мл в процессе операции отражает адекватную анестезию, такой уровень кортизола является стресс-нормой для хирургических вмешательств малой и средней степени травматичности в абдоминальной хирургии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Clarke, R. The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids / R. Clarke, H. Johnston, B. Sheridan // Br. J. Anaesth. — 1970. — Vol. 42. — P. 295–299.
2. Hong, J.-Y. A comparison of remifentanyl versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA) for oocyte retrieval / J.-Y. Hong, Y. S. Jee, J. Y. Lee // Korean J. Anesthesiol. — 2007. — Vol. 53. — № 3. — P. 41–46.
3. Mohamed, M. Robotic laparoscopic radical cystectomy inhalational versus total intravenous anesthesia: a pilot study / M. Mohamed, A. M. Othman, M. M. Othman // M. E. J. Anesth. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 257–264.
4. General anesthesia for surgery influences melatonin and cortisol levels / E. Ram [et al.] // World J. Surg. — 2005. — Vol. 29. — P. 826–829.
5. Овечкин, А. М. Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы / А. М. Овечкин, С. В. Свиридов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 61–75.
6. Марочков, А. В. Интегративный показатель состояния артериального давления при многокомпонентной ингаляционной анестезии / А. В. Марочков, С. А. Точило, Д. А. Жилинский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2010. — № 3. — С. 36–38.
7. Никитина, Е. В. Функциональная активность гипофизарно-надпочечниковой системы и содержание ИЛ-1а, ФНО-а у пациентов с исходно высокой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде и их коррекция / Е. В. Никитина // Новости хирургии. — 2010. — Т. 18, № 4. — С. 91–96.
8. Никитина, Е. В. Динамика показателей лейкограммы и иммунного статуса в зависимости от выраженности вегетативной реактивности в предоперационном периоде / Е. В. Никитина // Новости хирургии. — 2009. — Т. 17, № 4. — с. 128 – 137.

Поступила 24.05.2012

УДК 579.841.11:615.015.8

ЛОКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ФЕНОТИПЫ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

В. А. Осипов, Д. В. Тапальский

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить распространенность устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам и выявить продуцентов металло-бета-лактамаз среди карбапенемрезистентных клинических изолятов.

Материалы и методы. Объект исследования — клинические изоляты *P. aeruginosa*, устойчивые к антибактериальным препаратам. Определена устойчивость к противосинегнойным антибактериальным препаратам клинических изолятов *P. aeruginosa*, проанализированы фенотипы антибиотикорезистентности и варианты ассоциированной устойчивости, определена продукция металло-бета-лактамаз фенотипическим скрининговым методом.

Результаты. Выявлены высокие уровни резистентности *P. aeruginosa* к большинству антибактериальных препаратов, за исключением карбапенемов. Определены локальные особенности антибиотикорезистентности различных лечебных учреждениях. Обнаружено 19 МБЛ-продуцирующих изолятов, выделенных в шести лечебных учреждениях трех регионов республики. У всех МБЛ-продуцентов выявлен общий резистентотип, что может являться свидетельством их клонального распространения. Не обнаружено карбапенемрезистентных изолятов, устойчивых к колистину.

Заключение. Для своевременного выявления эпидемически значимых МБЛ-продуцирующих клонов *P. aeruginosa* и разработки мероприятий инфекционного контроля по ограничению их циркуляции необходимо проведение многоцентровых исследований, включающих определение механизмов карбапенемрезистентности и эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, карбапенемы, металло-бета-лактамазы.

LOCAL FEATURES AND PHENOTYPES
OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

V. A. Osipov, D. V. Tapalskiy

Gomel State Medical University

Objective: to estimate the resistance prevalence of *P. aeruginosa* to antipseudomonal antibiotics and reveal metallo-beta-lactamases producers among carbapenem resistant clinical isolates.

Materials and methods. The subject of the study is clinical isolates of *P. aeruginosa* resistant to antibacterial drugs. The resistance of *P. aeruginosa* clinical isolates to antipseudomonal antibiotics was estimated, antimicrobial resistance phenotypes and associated resistance variants were analyzed, and production of metallo-beta-lactamases was detected using phenotypical screening method.

Results. High levels of *P. aeruginosa* resistance to the most of antibacterial drugs, except carbapenems, were revealed. The local features of antimicrobial resistance in different hospitals were established. A total of 19 metallo-beta-lactamase producers were isolated in 6 hospitals of three republican regions. All metallo-beta-lactamase producers have the same phenotype, indicating of clonal prevalence. No carbapenem resistant isolates was resistant to colistin.

Conclusion. It is necessary to carry out multi-facet research aimed at the detection of carbapenem resistance mechanisms and epidemiological marking of resistant isolates in order to reveal epidemically significant *P. aeruginosa* metallo-beta-lactamase producing clones in time and to develop the infection control measures to restrain its circulation.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, carbapenems, metallo-beta-lactamases.

Pseudomonas aeruginosa является важным нозокомиальным патогеном, способным вызывать серьезные инфекции. Этот микроорганизм отличается уникальной способностью быстро приобретать и накапливать устойчивость к антибактериальным препаратам разнообразных групп. Приобретенная устойчивость может быть связана практически со всеми известными механизмами: дерепрессией хромосомных цефалоспориноаз AmpC, продукцией плазмидных или интегрон-опосредованных β-лактамаз различных молекулярных классов, снижением мембранной проницаемости в результате утра-

ты пориновых белков OprD, активацией эффлюксных систем с широким субстратным профилем (MexAB-OprM, MexEF-OprN, MexXY-OprM), синтезом аминокликозид-модифицирующих ферментов, структурными перестройками топоизомераз II и IV [1].

Широкое распространение полиантибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa* представляет собой глобальную проблему. Полиантибиотикорезистентность *P. aeruginosa* определена как устойчивость одновременно к препаратам 4–5 групп: пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам и

фторхинолонам. Множественная устойчивость накапливается в результате многократных генетических событий, таких как мутации и горизонтальный перенос генов резистентности. Постоянное селективное давление антибиотиков в условиях стационара является ведущим фактором риска приобретения и распространения полиантибиотикорезистентности бактериальной популяцией *P. aeruginosa*. Колистин (полимиксин Е) является единственным антибиотиком резерва, эффективным в отношении большинства полирезистентных штаммов синегнойной палочки. Имеется ряд сообщений о колистинрезистентных изолятах *P. aeruginosa*, что можно расценивать как потенциальную угрозу распространения панрезистентных штаммов в ближайшем будущем [2].

Панрезистентные штаммы синегнойной палочки в настоящее время уже не являются экзотическими находками, причем описаны вспышки нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванных такими штаммами [3].

По природной антипсевдомонадной активности карбапенемы являются одними из наиболее эффективных β -лактаменных антибиотиков. Учитывая, что карбапенемы традиционно рассматриваются как самые надежные средства эмпирической стартовой терапии тяжелых нозокомиальных инфекций, особый интерес представляют исследования по изучению глобального распространения устойчивости к ним *P. aeruginosa*. Например, по данным многоцентрового исследования SENTRY в 1997–1999 гг., частота устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к меропенему составила в Канаде 5,1–8,4 %, в странах Европы — 10,2–26,2 %, Латинской Америки — 23,4–26,2 %, в США — 7,6–9,1 % [4]. Результаты другого многоцентрового международного исследования — MYSTIC (The Meropenem Susceptibility Test Information Collection) показали, что в странах Европы резистентность *P. aeruginosa* к меропенему в 1997–2000 гг. составила в среднем 23,9 %, при этом частота резистентности в различных странах значительно варьировала [5]. Однако анализ данных о многолетней динамике резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам дает неутешительные результаты. В большинстве регионов отмечена тенденция к увеличению количества резистентных штаммов. Так, по данным проведенного в Российской Федерации в 2005 г. многоцентрового исследования резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии РЕЗОРТ (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, РФ), нечувствительными к имипенему и меропенему были 39,0 и

41,4 % штаммов *P. aeruginosa*. По данным исследования, выполненного Г.В. Илюкевичем и соавт., из 102 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2002–2004 гг. от больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГК БСМП г. Минска, только 58 % штаммов были чувствительными к меропенему и 68 % — к имипенему.

Формирование резистентности к карбапенемам у *P. aeruginosa* может быть связано с различными механизмами, но наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных металло- β -лактамаз (МБЛ). Металло- β -лактамазы относятся к молекулярному классу В, все они являются металлодержащими гидролазами, в активном центре которых содержатся атомы цинка. В сравнении с сериновыми бета-лактамазами МБЛ обладают более широким спектром гидролитической активности в отношении бета-лактаменных антибиотиков. Они гидролизуют не только карбапенемы, но и большинство других бета-лактаменных антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, однако не активны в отношении монобактамов (азтреонама). Кроме того, МБЛ не чувствительны к ингибиторам сериновых β -лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). Активность МБЛ подавляется этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и другими металлохелаторами, однако использование этих соединений в качестве ингибиторов МБЛ невозможно в антибактериальной терапии вследствие их высокой токсичности для макроорганизма. Хелатирующие агенты (ЭДТА, β -меркаптопропионовая кислота, дипиколиновая кислота) используются в микробиологической диагностике для фенотипического скрининга МБЛ-продуцентов [6].

У некоторых видов бактерий (например, *Bacillus cereus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium meningosepticum*), принадлежащих к различным таксономическим группам, продукция МБЛ является видоспецифическим свойством. Большинство таких бактерий являются сапрофитными и, за исключением *S. maltophilia*, не способны вызывать серьезных внутрибольничных инфекций. Гены МБЛ имеют у них хромосомную локализацию и не способны быстро передаваться микроорганизмам других видов [7, 8].

В отличие от хромосомных МБЛ, присутствие которых является видоспецифичным признаком, продукция приобретенных МБЛ грамотрицательными бактериями имеет огромное медицинское значение. Наиболее часто приобретенные МБЛ выявляются у *P. aeruginosa*, реже — у других грамотрицательных неферментирующих бактерий, например, *Acinetobacter* spp. Отдельные случаи продукции МБЛ у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*,

Morganella morganii, *Shigella flexneri* также описаны в научных публикациях [9].

В настоящее время существует по меньшей мере 9 различных типов приобретенных металло-β-лактамаз: IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, TMB [8, 10]. Важнейшими по распространенности и клинической значимости являются МБЛ типов IMP, VIM, SPM и NDM.

В России, по данным многоцентровых исследований «РЕЗОРТ» и «Металл» в период с 2002 по 2007 гг. МБЛ-продуцирующие штаммы *P. aeruginosa* выявлены в 23 стационарах 9 городов (Воронеж, Краснодар, Липецк, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Смоленск и Тюмень) [6].

Цель исследования

Оценить распространенность устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам и выявить продуцентов металло-β-лактамаз среди карбапенемрезистентных клинических изолятов.

Материалы и методы

В исследование включены 197 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала — мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи. Все пациенты проходили лечение в 9 учреждениях стационарного и одиннадцати учреждениях амбулаторно-поликлинического типа г. Гомеля. Также в исследование включено 107 полиантибиотикорезистентных карбапенемрезистентных клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала госпитализированных больных в 2007–2009 гг. в 16 стационарах 4-х областных центров Беларуси и г. Минске. (17 из них выделены в 4-х стационарах Гомеля, 65 — в 8 стационарах Минска, 14 — в 4-х стационарах Могилева, 8 — в 1 стационаре Витебска, 3 — в 1 стационаре Гродно).

Выполнена реидентификация штаммов и диско-диффузионным методом определена их чувствительность к антибактериальным препаратам (амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму, имипенему) в соответствии со стандартами CLSI [11].

Для штаммов *P. aeruginosa* с выявленной диско-диффузионным методом устойчивостью к имипенему проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам методом пограничных концентраций с использованием автоматического бактериологическо-

го анализатора АТВ Expression (bioMerieux, Франция). Тестирование выполнялось на планшетах АТВ PSE 5, определялась чувствительность к 15 антибактериальным препаратам согласно инструкции производителя.

С целью выявления вариантов ассоциированной устойчивости проанализированы профили (фенотипы) антибиотикорезистентности всех штаммов, включенных в исследование.

Для всех карбапенемрезистентных штаммов выполнен фенотипический скрининг продукции металло-β-лактамаз методом двойных дисков с ЭДТА [6], основанный на способности ЭДТА хелатировать ионы цинка из активного центра МБЛ и подавлять их гидролитическую активность в отношении β-лактамных субстратов. При определении чувствительности МБЛ продуцентов диско-диффузионным методом в присутствии ЭДТА наблюдается расширение зон подавления роста вокруг дисков с β-лактамными антибиотиками, связанное с ингибированием МБЛ и восстановлением активности β-лактамов.

С целью контроля качества параллельно с анализом испытуемых культур проводили исследование контрольных штаммов, полученных в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»: *P. aeruginosa* ATCC 27853 — отрицательный контроль, *P. aeruginosa* 010 и *P. aeruginosa* 101/1477 — положительные контроли.

Образование расширенной зоны подавления роста между диском с ЭДТА и хотя бы одним из дисков, содержащих β-лактамные антибиотики, расценивали как наличие продукции МБЛ у тестируемого микроорганизма. Комбинацию из 3-х дисков (имипенем, меропенем, цефтазидим) использовали для повышения чувствительности метода, поскольку некоторые штаммы могут проявлять синергизм только с каким-либо одним из антибиотиков.

Результаты и обсуждение

Результаты определения антибиотикочувствительности исследованных штаммов *P. aeruginosa* представлены в таблице 1. Наибольшей активностью обладал имипенем (91,4 % чувствительных штаммов). Чувствительность к цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму была существенно ниже (не более 25 % чувствительных штаммов). Несколько большей активностью обладали аминогликозидные антибиотики (амикацин — 41,6 % чувствительных штаммов, гентамицин и тобрамицин — соответственно, 30,5 и 33,0 %).

Таблица 1 — Антибиотикочувствительность штаммов *P. aeruginosa*

Показатели	Амикацин	Гентамицин	Тобрамицин	Ципрофлоксацин	Цефоперазон	Цефтазидим	Цефепим	Имипенем
Устойчивые (R)	58,4	68,0	67,0	55,3	84,3	74,1	82,7	5,1
Умеренноустойчивые (I)	0,0	1,5	0,0	1,0	0,0	2,0	1,5	3,6
Чувствительные (S)	41,6	30,5	33,0	43,7	15,7	23,9	15,7	91,4

Для уточнения локальных особенностей антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в учреждениях здравоохранения г. Гомеля проведен отдельный анализ для штаммов, выделенных в 4-х стационарах города (Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (ГГКБСМП) — 43 штамма; Гомельский областной клинический онкологический диспансер (ГОКОД) — 92 штамма; Гомельская областная специализированная клиническая больница (ГОСКБ) — 9 штаммов; Гомельская центральная городская клиническая больница (ГЦГКБ) — 7 штаммов) и 11 амбулаторно-поликлинических учреждениях (41 штамм). Выявлены значительные отличия уровней антибиотикорезистентности. Так, 95–100 % штаммов, выделенных в ГГКБСМП и ГОКОД, имели устойчивость к цефалоспоридам III–IV поколений, в то время как устойчивость к этим антибиотикам штаммов, выделенных от амбулаторных пациентов, не превышала 10–20 %. Устойчивость к имипенему была различной в различных стационарах: в ГГКБСМП были резистентными 30,2 % клинических изолятов, в ГОКОД — только 3,2 %. Не выявлено устойчивости к имипенему у штаммов, выделенных от амбулаторных больных, а также в ГОСКБ и ГЦГКБ. Подобная тенденция отмечена также для аминогликозидных препаратов и фторхинолонов. Наибольший процент резистентных к амикацину, гентамицину, тобрамицину и ципрофлоксацину штаммов выявлен в ГГКБСМП, наименьший — в амбулаторно-поликлинических учреждениях, наибольший процент резистентных к цефепиму и цефоперазону штаммов — в ГЦГКБ (100 % штаммов).

Выявлены отличия в распространенности отдельных профилей антибиотикорезистентности в 4-х стационарах. Наиболее распространенным про-

филем резистентности был AmGeToCiCpCzCm (устойчивость к амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму). Такой профиль имели 58,1 % штаммов, выделенных в ГГКБСМП, и 44,5 % — в ГОКОД. Вторым по частоте встречаемости профилем резистентности в ГГКБСМП был AmGeToCiCpCzCmIm (устойчивость ко всем тестируемым антибиотикам). Такой профиль имели 13 (27,9 %) изолятов. У штаммов, выделенных в других лечебных учреждениях города, подобный фенотип резистентности не встречался. Только у 8 (4,1 %) штаммов, включенных в исследование, выявлен «нулевой» фенотип резистентности (чувствительность ко всем тестируемым препаратам). Все они выделены от больных, проходивших лечение в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Все штаммы, выделенные в ГЦГКБ, имели профиль CpCm. А 44,4 % штаммов, выделенных в ГОСКБ, имели профиль CpCzCm.

Преобладание в отдельных стационарах штаммов с однотипными профилями резистентности (такими как AmGeToCiCpCzCm — в ГОКОД и БСМП, AmGeToCiCpCzCmIm — в ГОКОД, CpCzCm — в ГОСКБ, CpCm — в ГЦГКБ) свидетельствует о возможном клональном происхождении таких штаммов.

Для 107 карбапенемрезистентных изолятов, выделенных в 18 стационарах Беларуси, с целью подтверждения карбапенемрезистентности и оценки перекрестной резистентности для всех изолятов предварительно проведено определение чувствительности к пятнадцати антибактериальным препаратам методом пограничных концентраций на автоматическом бактериологическом анализаторе АТВ Expression (планшеты АТВ PSE 5). Результаты автоматического определения антибиотикорезистентности представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Антибиотикорезистентность карбапенемрезистентных изолятов *P. aeruginosa* (метод пограничных концентраций, автоматический бактериологический анализатор)

Показатели	Устойчивые		Умеренно устойчивые		Чувствительные	
	n	%	n	%	n	%
Ампициллин/сульбактам	107	100,0	0	0,0	0	0,0
Тикарциллин	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Тикарциллин-клавуланат	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Пиперациллин	104	97,2	2	1,9	1	0,9
Пиперациллин + тазобактам	99	92,5	1	0,9	7	6,5
Цефепим	91	85,0	12	11,2	4	3,7
Имипенем	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Меропенем	107	100,0	0	0,0	0	0,0
Цефтазидим	89	83,2	14	13,1	4	3,7
Амикацин	79	73,8	15	14,0	13	12,1
Гентамицин	96	89,7	5	4,7	6	5,6
Тобрамицин	71	66,4	7	6,5	29	27,1
Ципрофлоксацин	104	97,2	0	0,0	3	2,8
Колистин	0	0,0	0	0,0	107	100,0
Котримоксазол	106	99,1	0	0,0	1	0,9

Для всех штаммов подтверждена устойчивость к карбапенемам и полиантибиотикорезистентность, близкая к панрезистентности. Так, 74 (69,1 %) изолята имели устойчивость ко всем тестируемым препаратам, за исключением колистина, еще 26 (24,3 %) изолятов — устойчивость к 11–13 из 15 протестированных антибактериальных препаратов. Не выявлено штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к колистину. Таким образом, устойчивость к карбапенемам у клинических изолятов синегнойной палочки в большинстве случаев сочеталась с множественной лекарственной устойчивостью.

С помощью метода «двойных дисков с ЭДТА» среди 107 карбапенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* выявлено 19 МБЛ-положительных штаммов (рисунок 1). Они были выделены в 6 лечебных учреждениях: РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель — 1 штамм, Гомельская областная клиническая больница — 1 штамм, 3-я городская клиническая больница, г. Минск — 11 штаммов, 4-я городская клиническая больница, г. Минск — 2 штамма, 10-я городская клиническая больница, г. Минск — 1 штамм, Могилевская городская больница № 1 — 2 штамма Могилевская областная больница — 1 штамм.

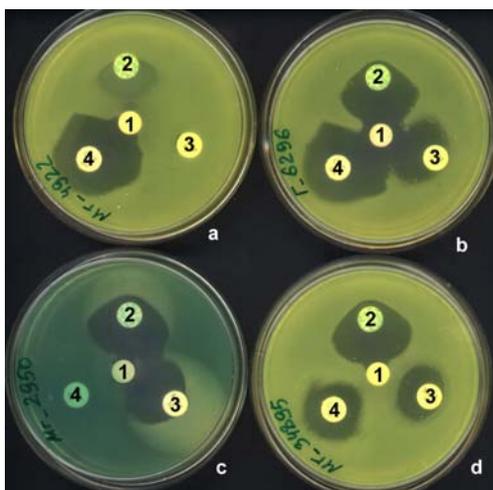


Рисунок 1 — Выявление продукции МБЛ с помощью метода «двойных дисков с ЭДТА».

Положительные результаты (МБЛ+):

а — штамм 4922, Могилевская областная больница; **б** — штамм 6296, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель; **с** — штамм 2950, Могилевская городская больница № 1; **д** — штамм 34895, Могилевская городская больница № 1; **1** — диск с 10 мкл стерильного 0,5 М раствора ЭДТА, **2** — диск с имипенемом (10 мкг), **3** — диск с меропенемом (10 мкг), **4** — диск с цефтазидимом (30 мкг).
Расширение зон подавления роста между диском с ЭДТА и дисками с антибиотиками

Не выявлено МБЛ-продуцирующих штаммов среди изолятов из лечебных учреждений г. Витебска и г. Гродно. Получены адекватные результаты тестирования контрольных МБЛ-положительных и МБЛ-негативных штаммов.

Проанализирована ассоциированная резистентность МБЛ-продуцирующих штаммов. Все они имели общий фенотип резистентности (устойчивы к ампициллин/сульбактаму, тикарциллину, тикарциллин/клавуланату, пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму, цефепиму, имипенему, меропенему, цефтазидиму, амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, котримоксазолу; чувствительны к колистину).

Заключение

В результате проведенного исследования отмечены высокие уровни ассоциированной устойчивости штаммов ко всем бета-лактамам антибиотикам. Выявлено значительное преобладание отдельных фенотипов резистентности (AmGeToCiCpCzCm, AmGeToCiCpCzCmIm)

среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в различных стационарах, что свидетельствует об их клональном происхождении.

С помощью скринингового фенотипического метода обнаружено 19 МБЛ-положительных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в шести стационарах Минска, Могилева и Гомеля. Не обнаружены МБЛ-продуценты среди штаммов из стационаров Витебска и Гродно. Изучена ассоциированная устойчивость карбапенемрезистентных изолятов и показано, что все выявленные МБЛ-продуцирующие штаммы являются полиантибиотикорезистентными, сохраняющими чувствительность только к полимиксинам (полимиксину и колистину). Общий для всех МБЛ-продуцентов резистентотип является одним из подтверждений их возможного единого клонального происхождения.

Не обнаружено карбапенемрезистентных изолятов (в том числе МБЛ-продуцирующих), устойчивых к колистину, что позволяет реко-

мендовать данный препарат для терапии инфекций, вызванных госпитальными панрезистентными штаммами *P. aeruginosa*.

Для ограничения циркуляции МБЛ-продуцирующих изолятов *P. aeruginosa* в лечебных учреждениях республики необходимо создание системы микробиологического мониторинга, направленного на выявление колонизированных пациентов. Для своевременного выявления эпидемически значимых клонов и разработки мероприятий инфекционного контроля по ограничению их циркуляции необходимо проведение многоцентровых исследований, включающих определение механизмов карбапенемрезистентности и эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Strateva, T. *Pseudomonas aeruginosa* — a phenomenon of bacterial resistance / T. Strateva, D. Yordanov // Journal of Medical Microbiology. — 2009. — Vol. 58. — P. 1133–1148.
2. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients / H. K. Johansen [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2008. — Vol. 7. — P. 391–397.
3. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes / C. Y. Wang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2006. — Vol. 12. — P. 63–68.
4. Stephen, J. Assessment of pathogens and resistance (R) patterns among intensive care unit (ICU) patients in North America (NA): initial report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001). Abstract C2–297 / J. Stephen, A. Mutnick, R. N. Jones // Programs and Abstracts of the 42nd Interscience Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, San Diego, CA, 2002.
5. Turner, P. J. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview / P. J. Turner // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2000. — Vol. 46, Suppl 1 2. — P. 9–23.
6. Шевченко, О. В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О. В. Шевченко, М. В. Эйдельштейн, М. Н. Степанова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 211–218.
7. Livermore, D. M. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* / D. M. Livermore, N. Woodford // Trends in Microbiology. — 2006. — Vol. 14. — P. 413–420.
8. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T. R. Walsh [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. — 2005. — Vol. 18. — P. 306–325.
9. Cornaglia, G. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? / G. Cornaglia, H. Giamarellou, G. M. Rossolini // The Lancet Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 11. — P. 381–393.
10. Queenan, A. M. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases / A. M. Queenan, K. Bush // Clinical Microbiology Reviews. — 2007. — Vol. 20. — P. 440–458.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. M7-A7: methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 7th ed. CLSI, Wayne, PA.

Поступила 04.04.2012

УДК:616.34-089.843-035

САЛФЕТКА «ОКСИЦЕЛАНИМ» КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С ЛАТЕКСНЫМ ТКАНЕВЫМ КЛЕЕМ

Р. М. Салмин¹, И. Г. Жук², М. В. Горечкая¹, Н. И. Прокопчик¹,
А. В. Салмина¹, И. М. Салмин³

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненский областной исполнительный комитет

³Новополоцкая центральная городская больница

Цель. Разработать новый способ укрепления однорядного толстокишечного анастомоза салфеткой «оксицеланим», оценить его эффективность в сравнительном аспекте с анастомозом, укрепленным латексным тканевым клеем (ЛТК).

Материал и методы. Исследование выполняли на 48 белых беспородных крысах-самцах. В обеих группах выполнялось пересечение толстой кишки с последующим формированием анастомоза по типу «конец в конец» однорядным швом Пирогова-Матешука, который в контрольной группе укреплялся латексным тканевым клеем, а в опытной — салфеткой «оксицеланим». Выведение из эксперимента осуществлялось на 3, 7, 14, 30 сутки. В крови оценивались: лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность комплемента. Брался смыв с зоны анастомоза для бактериологического исследования. Макроскопически оценивали присутствие выпота, спаек, абсцессов, сужения анастомотического кольца, расширения приводящего отдела. Механическая прочность соустья определялась методом пневмогидропрессии. Зона анастомоза бралась на гистологическое исследование.

Результаты. Сопоставление морфологических картин брюшной полости, результатов микроскопии и бактериологического исследования позволяет говорить о меньшей выраженности локальных воспалительных изменений и бактериальной проницаемости толстокишечных анастомозов, укрепленных салфеткой «оксицеланим». Механическая прочность анастомозов в опытной группе превосходит таковые в контрольной. Сравнительный анализ лейкоцитарных формул, фагоцитоза, уровней циркулирующих иммунных комплексов и активностей комплемента говорит о более быстрой и менее интенсивной ответной не специфической воспалительной реакции в опытной группе.

Заключение. Препарат «Оксицеланим» позволяет быстро предотвратить развитие инфекционных осложнений при минимальной ответной реакции организма и обеспечить лучшие условия для регенерации тканей после формирования межкишечного анастомоза.

Ключевые слова: оксицеланим, латексный тканевый клей, толстокишечный анастомоз, толстокишечный шов, кишечный шов, кишечный анастомоз, несостоятельность кишечного шва.

TISSUE «OKSITSELANIM» AS A PREVENTING MEASURE TO COLONIC ANASTOMOSIS INSOLVENCY IN COMPARISON WITH LATEX TISSUE ADHESIVE

R. M. Salmin¹, I. G. Zhuk², M. V. Goretskaya¹, N. I. Procopchuk¹,
A. V. Salmina¹, I. M. Salmin³

¹Grodno State Medical University

²Grodno Regional Executive Committee

³Novopolotsk Central Municipal Hospital

Objective. To develop a new way to enhance single-layer colonic anastomosis with oksitselanim tissue and to assess its effectiveness in comparison with anastomosis, reinforced by latex tissue adhesive (LTA).

Material and methods. The study was performed on 48 white mongrel male rats. Both the groups underwent intersection of the colon with subsequent formation of anastomosis in an «end-to-end» single-row Pirogov-Mateshuk suture that in the control group was strengthened by latex tissue adhesive, and in the experimental group by oksitselanim tissue. The derivation of the experiment was carried out on 3, 7, 14, 30 days. Such parameters of blood as wbc, phagocytic index, phagocytic number, the level of circulating immune complexes, the activity of complement were studied. The swab was taken from the anastomosis zone for bacteriological examination. The presence of effusion, adhesions, abscess, anastomotic narrowing, expansion of the leading department were macroscopically evaluated. The mechanical strength of the anastomosis was determined by pneumohydropression method. The area of anastomosis was taken for histological examination.

Results. The comparison of the morphological patterns of the abdominal cavity, the results of microscopic and bacteriological study suggests a lower expression of local inflammatory changes and bacterial permeability of colonic anastomoses reinforced with «oksitselanim» tissue. The mechanical strength of anastomoses in the experimental group exceeds those in the control group. The comparative analysis of leukocyte counts, phagocytosis, levels of circulating immune complexes and complement activity suggests a more rapid and less intense non-specific inflammatory response in the experimental group.

Conclusion. The «oksitselanim» preparation makes it possible to prevent quickly the development of infectious complications with minimal response of the body and provide better conditions for the tissue regeneration after the formation of intestinal anastomosis.

Key words: oksitselanim, latex tissue adhesive, colonic anastomosis, colonic suture, gastrointestinal suture, intestinal anastomosis, failure of intestinal suture.

Введение

По данным литературных источников, количество urgentных оперативных вмешательств, выполняемых на толстой кишке, продолжает возрастать. Наиболее частым показанием при этом является колоректальный рак, заболеваемость которым вышла на первое место среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Послеоперационные осложнения при данной патологии развиваются в 38–80 %, из них несостоятельность кишечных швов составляет 69 % [3], а летальность достигает 81 % [2].

С целью снижения частоты несостоятельности кишечного шва хорошо зарекомендовали себя способы его укрепления пластиной «Тахо-Комб», латексным тканевым клеем (ЛТК), фибриновым клеем, хирургическим клеем «Биоклей-Лаб», при этом они легко выполнимы, а используемые для этого препараты имеют сравнительно невысокую стоимость [2, 4]. Поэтому эти методы имеют наибольшую значимость для современной хирургии. Однако данные по применению различных препаратов для защиты линии кишечного шва разрознены, отсутствуют исследования, сравнивающие их между собой по эффективности.

В последнее время появились публикации о внутрибрюшном имплантационном применении дешевого отечественного препарата «Оксицеланим» для профилактики развития послеоперационных инфекционных осложнений [5], который может оказаться хорошим средством профилактики несостоятельности толстокишечного шва. Это позволит снизить частоту инфекционных осложнений и материальные затраты на лечение пациентов после операций на толстой кишке, что очевидно является наиболее актуальным вопросом любой медицинской практики.

Цель исследования

Разработать новый способ укрепления однорядного толстокишечного анастомоза салфеткой «оксицеланим», оценить его эффективность в сравнительном аспекте с анастомозом, укрепленным латексным тканевым клеем (ЛТК).

Материал и методы

Эксперимент выполняли на 48 белых беспородных крысах-самцах, массой 250 ± 50 г. Животные содержались в клетках по 6 штук и имели свободный доступ к пище и воде. Эксперимент прошел предварительное согласование с биоэтической комиссией УО «Гродненский государственный медицинский университет». Все операции и выведение из экспери-

мента выполнялись под кетаминовой анестезией. Животные были разбиты на контрольную и опытные группы по 6 штук в каждой. В контрольной группе выполнялось пересечение толстой кишки дистальнее илеоцекального угла на 2 см, с последующим формированием анастомоза по типу «конец в конец» однорядным серозно-мышечно-подслизистым швом Пирогова-Матешука, который затем покрывали ЛТК согласно инструкции производителя. В опытных группах сформированный толстокишечный анастомоз укреплялся салфеткой «оксицеланим». Она вырезалась в виде прямоугольника $8 \times 25 \text{ мм}^2$, который укладывали поверх линии шва и фиксировали в каждом углу узловым швом к брыжейке кишки. Все кишечные швы накладывали под операционным микроскопом при 10-кратном увеличении, с использованием шовного материала фирмы «Ethicon» (Ethilon black 10/0). Животные в каждой группе выводились из эксперимента на 3, 7, 14, 30 сутки после операции.

Выполнялись общий анализ крови и иммунологические исследования. При этом в крови оценивались: лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность комплемента.

Количество лейкоцитов крови определяли с использованием счетной камеры Горяева по общепринятой методике. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому.

Для оценки функциональной активности нейтрофилов крови крыс воспроизводили модель фагоцитоза. Тест-объектом служил штамм *Staphylococcus aureus* 209P. Определяли: фагоцитарный индекс (ФИ) — процентное количество фагоцитов, поглотивших стафилококки; фагоцитарное число (ФЧ) — средний показатель количества фагоцитированных стафилококков для одного фагоцита. Определяли число стафилококков в данных фагоцитах, которое затем делили на количество фагоцитов.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли с помощью иммуноферментного анализатора Sunrise TECAN (Austria) и выражали в условных единицах (у.е.).

Активность комплемента определяли в реакции гемолиза с использованием гемолитической системы из эритроцитов барана, обработанных гемолитической сывороткой, выражали в единицах СН50.

В стерильных условиях на всех сроках, перед выведением из эксперимента у животных небольшим разрезом вскрывалась передняя брюшная стенка и при помощи одноразового шприца брался смыв с зоны анастомоза 0,9 % раствором натрия хлорида в объеме 5 мл. Да-

лее следовал засев 0,1 мл смыва на мясопептонный агар в 10 разведении. Подсчет колониобразующих единиц (КОЕ) проводился на 2 сутки инкубации.

Для визуальной оценки признаков эффективности толстокишечного анастомоза, после выведения из эксперимента широко вскрывали брюшную полость срединным продольным разрезом. Макроскопически оценивали присутствие выпота, спаек, абсцессов, сужения анастомотического кольца, расширения приводящего отдела кишки.

Механическая прочность соустья определялась методом пневмогидропрессии, путем измерения давления в мм рт. ст., при котором происходил разрыв анастомоза.

Зона соустья бралась на гистологическое исследование с последующей окраской препаратов гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

Для сравнения выборок применялись непараметрические методы статистики. В качестве характеристик рассчитывались медиана и интерквартильный размах, для установления достоверного отличия между группами рассчитывали критерий Мана-Уитни (U). Различия признавались достоверными, если U-критерий соответствовал уровню значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 3 сутки в контрольной группе в брюшной полости выявлялись прозрачный выпот объемом 1–2 мл и рыхлые спайки с сальником в области анастомоза. Абсцессов обнаружено не было. Приводящая петля в зоне соустья была незначительно расширена. Просвет в области анастомоза составлял не менее 0,5 просвета кишки. На 7 сутки эксперимента визуализировались прозрачный выпот объемом до 1 мл и рыхлые спайки сальника с зоной соустья. Абсцессов и расширения приводящей петли выявлено не было. Просвет анастомотического кольца составлял не менее 0,5 просвета кишки. На 14 и 30 сутки выпот, расширение приводящего отдела и сужение просвета анастомоза не определялись. Выявлялись рыхлые спайки сальника в зоне кишечного шва.

В опытной группе на 3 сутки в брюшной полости определялся прозрачный выпот, объемом до 1 мл. В зоне анастомоза выявлялись рыхлые спайки с сальником, легко поддающиеся разделению. Абсцессов обнаружено не было. Визуально расширения приводящей петли не определялось. Просвет в зоне соустья составлял не менее 0,5 просвета кишки. На 7, 14 и 30 сутки выпота, расширения приводящей петли и сужения просвета анастомоза не выявлялось. Отмечались единичные, легко разделяющиеся спайки сальника с областью кишечного шва.

При гистологическом исследовании анастомозов контрольной группы на 3 сутки оп-

ределялись незначительные язвенные дефекты слизистой оболочки. В подслизистом и мышечном слоях стенки кишки отмечались отек и лейкоцитарная инфильтрация, особенно по ходу лигатур. Со стороны серозной оболочки выявлялась полимерная пленка, которая была инкапсулирована на 7, 14 и 30 сутки. На 7 сутки эксперимента дефектов в слизистой оболочке обнаружено не было. В подслизистом и мышечном слоях стенки кишки определялись полиморфноклеточная инфильтрация, отек и разрастание неспецифической грануляционной ткани. По ходу лигатур обнаруживались гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. На 14 сутки слизистая была сохранена на всем протяжении. В подслизистой и мышечной оболочках сохранялась незначительная лейкоцитарная инфильтрация и наблюдалось разрастание неспецифической грануляционной и соединительной ткани. К 30 суткам эксперимента в толще кишечной стенки выявлялись очаги разрастания неспецифической грануляционной и соединительной ткани.

В опытной группе на 3 сутки эксперимента язвенных дефектов слизистой оболочки обнаружено не было. В подслизистом и мышечном сло-

ях отмечались отек и лейкоцитарная инфильтрация, однако выраженные слабее, чем в группе контроля. С серозной оболочкой была интимно связана фибриноподобная пленка. На 7 сутки эксперимента слизистая оболочка не имела дефектов. В подслизистой и мышечной оболочках выявлялись слабо выраженные отек и лейкоцитарная инфильтрация. Определялись очаги разрастания неспецифической грануляционной ткани, особенно вокруг лигатур. На 14 сутки после операции дефектов в слизистой оболочке не обнаруживалось. В подслизистом и мышечном слоях были заметны мелкие очаги разрастания неспецифической грануляционной и соединительной ткани. Со стороны серозной оболочки определялось разрастание фиброзной ткани в виде тонкой полоски. На 30 сутки в стенке кишки определялись мелкие очаги разрастания соединительной ткани.

При подсчете колониеобразующих единиц после посева смывов, взятых на 3 сутки эксперимента, выявились существенные отличия между группами. Содержание бактерий в смывах опытной группы оказалось в 3,4 ($p \leq 0,05$) раза ниже. На 7, 14 и 30 сутки эксперимента существенной разницы в бактериальной обсемененности в группах не оказалось (таблица 1).

Таблица 1 — Количество колониеобразующих единиц в смывах с анастомозов в 10 разведении (М)

Группа	КОЕ, шт.			
	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Контроль	12	2В	0В	0
Опыт	3,5А	2В	0,5В	0

Примечание. А — отличие от контроля, $p \leq 0,05$; В — отличие от такого же показателя за предыдущий срок, $p \leq 0,05$.

При исследовании результатов анализа крови в контрольной группе была выявлена отрицательная динамика общего лейкоцитоза, палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов (таблица 2). Кроме того, было обнаружено постепенное нарастание

уровня ЦИК и активности комплемента к 14 суткам, где они образовывали максимум (таблица 3). Следует отметить, что показатели фагоцитоза при этом снижались к 7 суткам, а затем возрастали к 14, формируя локальный экстремум (таблица 3).

Таблица 2 — Лейкоцитарная формула (М)

Показатель	3 сутки		7 сутки		14 сутки		30 сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
$L \times 10^9$ кл/л	16,1	15,3А	13,1В	11,7АВ	9,7В	9,9В	8,6В	9,2
П, %	3	2А	2В	2	1,5	1,5	1	1,5
С, %	30	31	32	26АВ	29	32В	31	33
Э, %	4	1,5А	3В	2А	2,5	2	2В	1
М, %	2	2	3	3В	1В	2	1	1
Л, %	63	63	61	68АВ	66В	63В	66	64

Примечание. А — отличие от контроля, $p \leq 0,05$; В — динамика показателя, $p \leq 0,05$.

В опытной группе на 3 сутки эксперимента были выявлены на 5 % ($p \leq 0,05$), 33 % ($p \leq 0,05$), 63 % ($p \leq 0,05$), 10 % ($p \leq 0,05$), 16 % ($p \leq 0,05$) более низкие уровни лейкоцитоза, палочкоядерных

нейтрофилов, эозинофилов, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа соответственно (таблицы 2 и 3). При этом уровень циркулирующих иммунных комплексов и активность комплемента оказа-

лись выше на 30 % ($p \leq 0,05$) и 16 % ($p \leq 0,05$) соответственно контрольных величин (таблица 3).

На 7 сутки в опытной группе лейкоцитоз, доли сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов были ниже на 11 % ($p \leq 0,05$), 19 % ($p \leq 0,05$) и 33 % ($p \leq 0,05$) соответственно, чем в контроле (таблица 2). Однако количество лимфоцитов, фагоцитарный индекс и уровень ЦИК оказались выше на 11 % ($p \leq 0,05$), 6 % ($p \leq 0,05$) и 42 % ($p \leq 0,05$) соответственно (таблицы 2 и 3).

На 14 сутки эксперимента в опытной группе фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, уровень ЦИК и активность комплемента были ниже на 19 % ($p \leq 0,05$), 33 % ($p \leq 0,05$), 24 % ($p \leq 0,05$) и 15 % ($p \leq 0,05$) соответственно, чем в контрольной (таблицы 2 и 3). А на 30 сутки уровень ЦИК и активность комплемента оказались ниже контрольных значений на 27 % ($p \leq 0,05$) и 15 % ($p \leq 0,05$) соответственно (таблица 3).

Таблица 3 — Фагоцитарная активность, циркулирующие иммунные комплексы и активность комплемента (М)

Показатель	3 сутки		7 сутки		14 сутки		30 сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
ФИ, %	90	82А	69В	73АВ	77В	62АВ	64В	58
ФЧ	14	12А	6,8В	7,6В	9,9В	6,6АВ	5,3В	5,2В
ЦИК, У.е	54	70А	60	85АВ	95В	72АВ	81В	59АВ
Комплемент, СН50	76,3	88,4А	90,9В	94,0В	102В	86,8АВ	88,2В	74,8АВ

Примечание. А — отличие от контроля, $p \leq 0,05$; В — динамика показателя, $p \leq 0,05$.

В опытной группе в отличие от контрольной показатели фагоцитоза на протяжении эксперимента имели отрицательную динамику без локальных максимумов, а доля лимфоцитов, уровень ЦИК и показатель активности комплемента образовывали максимальные значения к 7 суткам. При этом в опытной группе пиковые значения уровней ЦИК и активности комплемента оказались ниже контрольных на 11 % ($p \leq 0,05$) и 8 % ($p \leq 0,05$), а фагоцитарный индекс и фагоцитарное число — на 5 % ($p \leq 0,05$) и 23 % ($p \leq 0,05$) соответственно (таблица 3).

Снижение ФИ на 7 сутки привело к закономерному увеличению уровня ЦИК. Параллельно повысилась гемолитическая активность комплемента, которая уже к 14 суткам способствовала понижению содержания ЦИК в сыворотке крови (таблица 3).

При исследовании механической прочности на 3, 7 и 14 сутки анастомозы в опытной группе оказались на 16 % ($p \leq 0,05$), 7 % ($p \leq 0,05$) и 5 % ($p \leq 0,05$) соответственно более прочными, чем в контроле. На 30 сутки достоверных отличий обнаружено не было (таблица 4).

Таблица 4 — Механическая прочность анастомозов (М)

Группа	ПГП, мм рт. ст.			
	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки
Контроль	88,5	190В	210В	271В
Опыт	103А	203АВ	221АВ	271В

Примечание. А — отличие от контроля, $p \leq 0,05$; В — отличие от такого же показателя за предыдущий срок, $p \leq 0,05$.

Сопоставление морфологических картин брюшной полости и результатов микроскопии позволяет говорить о меньшей выраженности локальных воспалительных изменений толстокишечных анастомозов, укрепленных салфеткой «оксицеланим». Данный факт является следствием их меньшей бактериальной проницаемости на ранних сроках, что является результатом хорошей адгезии и местной антибактериальной активности данного препарата и подтверждается посевами смывов с анастомозов.

Сравнительный анализ лейкоцитарных формул, фагоцитоза, уровней циркулирующих иммунных комплексов и активностей комплемента на разные сроки, а также сопоставление

динамики этих показателей позволяет говорить о более быстром развитии ответной неспецифической воспалительной реакции в опытной группе. Это подтверждается формированием наибольших значений уровня ЦИК и активности комплемента к 7 суткам в отличие от контроля, где максимумы этих показателей наблюдались только к 14 суткам. Тому причиной могла стать способность препарата «Оксицеланим» оказывать стимулирующее действие на иммунитет, которое обусловлено содержанием в нем тимогена. Данный эффект мог быть дополнительно стимулирован местным действием гентамицина, который, препятствуя размножению бактерий, мог обеспечить более

эффективный фагоцитоз и, таким образом, ускорить процесс обработки антигена. Последние свойства препарата «Оксицеланим» позволяют быстрее предотвратить развитие инфекции при минимальной ответной реакции организма и обеспечить лучшие условия для регенерации тканей. Об этом наряду с гистологическими данными свидетельствуют более низкие лейкоцитоз и показатели фагоцитарной активности на 3 сутки, а также более низкие максимальные значения циркулирующих иммунных комплексов и активности комплемента. В пользу этого также говорят измерения механической прочности анастомозов, по результатам которых в группе с «оксицеланимом» выявились достоверно ($p \leq 0,05$) более прочные анастомозы на 3, 7 и 14 сутки.

Выводы

1. Применение препарата «Оксицеланим» позволяет достичь более существенного снижения уровня локального воспалительного процесса в зоне толстокишечного шва, чем ЛТК.

2. Толстокишечные однорядные анастомозы, укрепленные препаратом «Оксицеланим», обладают большей бактериальной герметичностью на ранних сроках, чем ЛТК.

3. Препарат «Оксицеланим», при использовании его для защиты толстокишечного шва, способствует развитию более быстрой и менее интенсивной системной неспецифической воспалительной реакции, чем ЛТК.

4. Механическая прочность однорядных толстокишечных анастомозов, укрепленных новым способом, превосходит на ранних сроках анастомозы, укрепленные ЛТК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Манихас, Г. М. Современные подходы к лечению рака толстой кишки / Г. М. Манихас, М. Д. Ханевич, М. Х. Фридман // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. — 2008. — № 4 (24). — С. 136.
2. Обоснование применения нового межкишечного компрессионного анастомоза / В. Л. Мартынов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий [Электронный ресурс]. — 2012. — № 1. — Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3570.pdf>. — Дата доступа: 06.06.2012.
3. Тактические принципы хирургии непроходимости толстой кишки / С. С. Маскин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — № 4. — С. 115–116.
4. Попов, В. А. Латексный тканевый клей и его применение в хирургии / В. А. Попов, Н. В. Сиротинкин, В. А. Головаченко // Полимеры и Медицина. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 25–26.
5. Ковальчук, М. В. Применение препарата Оксицеланим для внутрибрюшной имплантации во время гнойных гинекологических операций / М. В. Ковальчук, Г. П. Хатько, В. К. Егорова // Рецепт: научно-практический журнал для фармацевтов и врачей. — 2006. — № 1. — С. 105–110.

Поступила 25.06.2012

УДК 616-008.9-085+577.115

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДОСТАТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В. В. Силуянов^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Филиал № 2 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника»

Представлены результаты лечения медостатином дислипидемии у больных с метаболическим синдромом. Показана гипополипидемическая эффективность и безопасность применения медостатина у данной категории пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, медостатин, дислипидемия, статины.

THE USE OF MEDOSTATIN FOR CORRECTION OF LIPID DISTURBANCES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROM

V. V. Siluyanov¹

¹Gomel State Medical University

The article presents the results of treatment for dislipidemia in patients with metabolic syndrom. Hypolipidemic efficiency and safety of medostatin application were demonstrated in the given group of patients.

Key words: metabolic syndrome, medostatin, dislipidemia, statins.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения (АО), дислипидемии (повышение содержания триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и

снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), нарушение толерантности к углеводам (нарушение гликемии натощак (НГТ), нарушение толерантности к глюкозе (НТКГ) и сахарный диабет 2 типа (СД 2)).

Пусковым моментом в патогенезе МС является инсулинорезистентность (ИР), которая

приводит к ряду метаболических нарушений [1]. Под ИР понимается снижение чувствительности тканей к инсулину за счет уменьшения количества инсулиновых рецепторов. Это приводит к компенсаторному увеличению синтеза инсулина в поджелудочной железе и развитию хронической гиперинсулинемии.

Сочетание ИР и гиперинсулинемии приводит к формированию целого ряда метаболических нарушений, в частности, к дислипидемии. При АО в брыжейке и сальнике продуцируется избыточное количество свободных жирных кислот, которые поступают через воротную вену в печень, где происходит повышенный синтез ТГ, а уровень ЛПВП уменьшается [2].

В дальнейшем в результате воздействия ферментов происходит распад ТГ и образуются высокоатерогенные мелкие плотные частицы (ЛПНП). При МС именно дислипидемия во многом предопределяет атерогенный потенциал ИР и характеризуется своеобразной триадой: повышенный уровень ТГ, ЛПНП и пониженное содержание ЛПВП.

Практически у каждого больного с МС наблюдается нарушение в какой-то степени всех показателей липидного спектра.

Наиболее выраженными в количественном и качественном отношении является гипертриглицеридемия (85 % случаев), повышение ЛПНП (91 % случаев), снижение ЛПВП (63 % случаев), гиперхолестеринемия (76 % случаев) [3].

Лечение дислипидемии при МС является необходимым компонентом в терапии, учитывая важное значение нарушений липидного обмена в развитии риска сердечно-сосудистых заболеваний. Этот стандарт распространяется и на МС, поскольку больше половины таких больных имеют смешанную гиперлипидемию, а пятая часть — изолированную гиперхолестеринемию. Современные статины достоверно снижают уровень ЛПНП на 27–54 %, уровень ТГ на 6–30 % и повышают уровень ЛВП на 5–12 % в зависимости от исходного уровня содержания этих показателей и дозы препарата [4].

При длительном приеме статинов (в течение 5 лет) происходит снижение общей смертности на 22–30 %, сердечно-сосудистой смертности — на 32–42 % и уменьшение количества сердечно-сосудистых событий на 31–33 % [5].

Цель исследования

Изучение гипополипидемической активности, безопасности и переносимости ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы-медостатина, представляющего собой ловастатин (производство компании Медикема, Кипр-Голландия) у больных МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 36 пациентов с МС (мужчин — 16, женщин — 20) в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст $58,4 \pm 6,2$ года).

Критерием диагностики МС являлось наличие следующих трех и более факторов:

- абдоминальное ожирение (АО) — окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см;
- артериальная гипертензия (АГ) — систолическое артериальное давление (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст.;
- содержание ТГ $> 1,69$ ммоль/л;
- содержание ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- содержание глюкозы крови натощак $> 6,1$ ммоль/л.

Данные критерии разработаны экспертами Национального здоровья США. АТР III (the national Cholesterol Educational Program's Adult Treatment Panel III) — это комиссия по лечению атеросклероза у взрослых. действующая в рамках национальной образовательной программы. Критерии, рекомендованные АТР III, являются наиболее адаптированными в клинической практике [3].

Противопоказаниями к участию в исследовании являлось острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, СД в стадии декомпенсации, нарушения функции печени и почек.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных с МС

Показатель	Абсолютное число	Процент
Общее количество пациентов	35	100
— женщин	20	57,2
— мужчин	15	42,8
Возраст, годы	$58,4 \pm 6,4$	
Масса тела, кг	$98,6 \pm 10,8$	
Индекс массы тела $\text{кг}/\text{м}^2$	$36,2 \pm 3,8$	
Окружность талии, см	$107,1 \pm 0,8$	
— женщины	$100,1 \pm 3,8$	
— мужчины	$106,6 \pm 5,5$	
АО	35	100
АГ 2–3 ст.	35	100
СД 2	30	85,7
Гиперхолестеринемия	32	91,4

Окончание таблицы 1

Показатель	Абсолютное число	Процент
Гипертриглицеридемия	30	85,7
Повышенное содержание ЛПНП	30	85,7
Повышенное содержание ЛПОНП	28	80
Пониженное содержание ЛПВП	20	57,1
Гиперурикемия	24	68,5

В течение 3 месяцев больные получали медостатин в суточной дозе 20–40 мг в дополнение к получаемой терапии. Допускался прием антагонистов кальция, ингибиторов АПФ, вазоактивных диуретиков, блокаторов к ангиотензину II. В период исследования (исходное, через 4 и 12 недель от начала лечения медостатином) определялось содержание липидов (ОХ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ) и других биохимических показателей (аспаратаминотрансаминазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), мочевины, креатинина, мочевой кислоты). Рассчитывался коэффициент атерогенности (К/А).

Концентрация ОХ, ЛПВП, ТГ определялась на аппарате SOLAR наборами реактивов отечественного производства.

Содержание ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт. [6], К/А — по формуле А. Н. Климова [7], ЛПОНП — по схеме: ЛПОНП = ТГ/2,2 ммоль/л.

Целевыми уровнями липидов в крови в ммоль/л считались следующие:

ОХ < 4,5; ЛПНП < 2,6; ЛПОНП < 0,65; ТГ, 1,7; ЛПВП у мужчин > 1,04, у женщин > 1,29. Лечение медостатином начиналось с дозы 20 мг в сутки. При недостижении целевых значений показателей липидного спектра через 1 месяц доза медостатина увеличивалась до 40 мг в сутки.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методов статистики. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между группами определяли по критерию t-Стьюдента. Достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средние арифметические значения уровней липидов в сыворотке крови и их изменения в процессе лечения у мужчин с МС представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Изменения липидного спектра крови у мужчин с МС в процессе лечения медостатином (n = 16)

Показатели, моль/л	Исходно	4 недели	12 недель
ОХ	6,6 ± 1,4	5,3 ± 0,2* (-20 %)	4,2 ± 0,8* (-28 %)
ЛПНП	4,4 ± 0,92	3,2 ± 0,1* (-27 %)	2,6 ± 0,67* (-40 %)
ЛПОНП	1,2 ± 0,18	1,0 ± 0,04* (-16 %)	0,9 ± 0,09* (-25 %)
ЛПВП	0,96 ± 0,3	1,1 ± 0,05* (+14 %)	1,2 ± 0,04* (+25 %)
ТГ	2,8 ± 0,4	2,2 ± 0,1* (-12 %)	2,0 ± 2,0* (-28 %)
К/А	5,8 ± 0,4	3,8 ± 0,03* (-34 %)	2,9 ± 0,04* (-50 %)

* $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Как видно из данных таблицы 2, уже через 4 недели приема медостатина в суточной дозе 20 мг у мужчин с МС наблюдается достоверное снижение уровня ОХ на 20 %, ЛПНП — на 27 %, ЛПОНП — на 16 %, ТГ — на 12 %. Содержание ЛПВП увеличилось на 14 %. В течение последующих 8 недель происходило дальнейшее уменьшение содержания атерогенных липидов. К концу 12-недельного курса лечения по сравнению с

исходными показателями уровень ОХ уменьшился на 28 %, ЛПНП — на 40 %, ЛПОНП — на 25%, ТГ на 28%. Содержание ЛПВП увеличилось на 28 %. Увеличение дозы препарата до 40 мг в сутки потребовалось 9 (56,2 %) больным.

Среднее арифметическое значение уровней липидов в сыворотке крови и их изменения в процессе лечения медостатином у женщин с МС представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Изменения липидного спектра крови у женщин с МС в процессе лечения медостатином (n = 20)

Показатели моль/л	Исходно	4 недели	12 недель
ОХ	6,5 ± 1,5	5,2 ± 0,2* (-20 %)	4,8 ± 0,6* (-26 %)
ЛПНП	4,6 ± 0,92	3,1 ± 0,18* (-32 %)	2,6 ± 0,1* (-36 %)
ЛПОНП	1,18 ± 0,14	0,86 ± 0,01* (25 %)	0,77 ± 0,02* (-30 %)
ЛПВП	1,0 ± 0,04	1,2 ± 0,02* (+20 %)	1,25 ± 0,02* (+25 %)
ТГ	2,6 ± 0,8	1,9 ± 0,1* (-26 %)	1,7 ± 0,2* (-34 %)
К/А	5,5 ± 0,4	3,3 ± 0,08* (-40 %)	2,8 ± 0,04* (-49 %)

Примечание. * $P < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

Как видно из данных таблицы 3, через 4 недели после приема медостатина в суточной дозе 20 мг уровень липидов у женщин с МС достоверно снизился: ОХ — на 20 %, ЛПНП — на 32 %, ЛПОНП — на 25 %, ТГ — на 26 %. Содержание ЛПВП достоверно повысилось на 20 %. В дальнейшем происходило дальнейшее снижение атерогенных липидов и повышение ЛПВП. К концу 3 месяца содержание ОХ снизилось на 26 %, ЛПНП — на 36 %, ЛПОНП — на 30 %, ТГ — на 34 %. Уровень ЛПВП повысился на 34 %. Увеличение дозы препарата потребовалось 14 (70 %) пациенткам.

Одним из важных факторов нарушения липидного обмена у лиц с МС является гипертриглицеридемия. При повышенном уровне ТГ возрастает прогностическое значение К/А, который отражает отношение атерогенных и антиатерогенных липопротеидов. Хельсинкское исследование показало, что риск сердечно-

сосудистой летальности был в 3,8 раза выше у больных с содержанием ТГ более 2,3 ммоль/л и при К/А больше 5 (8). Сравнительный анализ полученных данных показал, что прием медостатина в суточной дозе 20–40 мг за 12 недель снизил соотношение ОХ/ЛПВП на 49 % у мужчин и на 50 % у женщин по сравнению с исходными показателями. Такое значительное снижение К/А отчасти объясняется не столь низким содержанием исходного уровня ЛПВП. При лечении липидснижающими препаратами необходимо добиваться целевых уровней липидов, при которых отмечается максимальное снижение риска атеросклеротических сосудистых осложнений. При МС в первую очередь речь идет об уменьшении содержания ЛПНП и ТГ. Количество и процентное отношение больных, достигших целевых уровней липидов в результате трехмесячного лечения медостатином, приведено в таблице 4.

Таблица 4 — Достижение целевых значений липидов у больных с МС при применении медостатина в суточной дозе 20–40 мг

Показатели ммоль/л	Кол-во и процент лиц, достигших целевых значений липидов			
	через 4 недели		через 12 недель	
	число лиц	%	число лиц	%
ОХ	10	28,5	14	40
ЛПНП	12	34,2	13	37
ЛПОНП	12	34,2	14	40
ЛПВП	14	40	15	42
ТГ	10	28,5	12	34

Как видно из данных таблицы 4, через 12 недель применения медостатина по 20–40 мг в сутки у лиц с МС привело к достижению целевого уровня ОХ в 40 %, ЛПНП — в 37 %, ЛПОНП — в 40 %, ЛПВП — в 34 %. Количество больных, у которых были достигнуты целевые уровни всех исследуемых показателей,

через 4 недели составило 14 (40 %) человек, через 12 недель этот показатель увеличился до 15 (42 %) человек.

Динамика некоторых биохимических показателей, позволяющих судить о переносимости и безопасности медостатина у лиц с МС, приведена в таблице 5.

Таблица 5 — Динамика некоторых биохимических показателей у лиц с МС при лечении медостатином суточной дозе 20–40 мг

Показатели	Исходно	4 недели	12 недель
АСТ, мккат/л	0,20 ± 0,04	0,19 ± 0,02	0,22 ± 0,04
АЛТ, мккат/л	0,18 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,19 ± 0,04
КФК, ед/л	70,4 ± 20,8	78,4 ± 22,4	80,0 ± 20,2
Мочевина, ммоль/л	6,2 ± 1,2	6,4 ± 1,4	6,3 ± 2,0
Креатинин, ммоль/л	0,091 ± 0,01	0,093 ± 0,03	0,098 ± 0,03
Мочевая кислота, ммоль/л	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,04	0,26 ± 0,02

Как видно из данных таблицы 5, в процессе лечения медостатином достоверно не выявлено изменений активности ферментов АСТ, АЛТ, КФК и содержания мочевины, креатинина и мочевой кислоты. Однако учитывая небольшое количество наблюдений (n = 36), динамика этих показателей была проанализиро-

вана у каждого больного. Бессимптомное повышение АСТ в 2,5 раза и АЛТ в 2 раза имело место у 2 больных. Повышение уровня КФК на 20 % от верхнего предела нормального значения выявлено у 2 больных. Данные изменения активности ферментов не потребовали отмены препарата.

Переносимость медостатина была хорошей. В течение 3 месяцев лечения наблюдались следующие побочные действия: головная боль (у 1 больного), тошнота (у 2 больных), нарушение сна (у 1 больного), мышечные боли без повышения КФК (у 1 больного), боль в правом подреберье (у 1 больного). Данные побочные явления носили умеренно выраженный характер и не потребовали отмены препарата.

Выводы

1. Медостатин при 12-недельном курсе лечения лиц с МС в дозе 20–40 мг (средняя суточная доза 36 мг у женщин и 35 мг в сутки у мужчин) показал отчетливое гиполипидемическое действие. У данной категории больных препарат оказался эффективным в 88 % случаев.

2. В процессе лечения медостатином у лиц с МС не было отмечено тяжелых побочных эффектов. Отмены препарата в связи с развитием побочных явлений не производилось.

3. В клинической практике медостатин может применяться для коррекции липидных нарушений у лиц с МС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // *Diabetes*. — 1988.
2. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром / М. Н. Мамедов // *Лечащий врач*. — 2000. — № 6. — С. 2–17.
3. Чазова, И. Е., Мычка В. Б. // Метаболический синдром. — 2004. — С. 48–100.
4. Мамедов, М. Н. Алгоритм диагностики и лечения метаболического синдрома в клиничко-амбулаторных условиях / М. Н. Мамедов // *Кардиология*. — 2005. — № 5. — С. 92–100.
5. Кухарчук, В. В. Атеросклероз. Актуальные проблемы профилактики и терапии / В. В. Кухарчук // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2002. — № 2–3. — С. 80–85.
6. Friedwald, W. T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. L. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem*. — 1972. — № 18. — P. 499–502.
7. Климов, А. Н. Оценка липидных показателей и индексов при ишемической болезни сердца / А. Н. Климов, А. Д. Деев, Д. Б. Шестов // *Кардиология*. — 1983. — № 10. — С. 82–86.
8. Ивлева, А. Я. Эффективность липидкорректирующей терапии при использовании розувастатина / А. Я. Ивлева // *Кардиология*. — 2005. — № 6. — С. 71–80.

Поступила 28.05.2012

УДК 616.89-008.441.13-036.66 : 301.185.1

СЕМЕЙНЫЕ РЕЦИДИВООПАСНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ НА ЭТАПЕ СТАНОВЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

Представлены данные о проявлении семейных рецидивоопасных клинических ситуаций у лиц с алкогольной зависимостью в первые 6 месяцев формирования терапевтической ремиссии (шифр по МКБ-10 F10.200). Установлено, что отношение лиц с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя к близким людям является отражением их личностной сущности и характеризует качество ремиссии. На основе полученных данных сформулированы рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, семейные рецидивоопасные клинические ситуации, лечение.

FAMILY RECURRENCE OF DANGEROUS CLINICAL SITUATION IN ALCOHOL DEPENDENCE PATIENTS IN REMISSION

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

The paper presents data on the family of clinical situations in patients with alcohol dependence, the first six months of the formation of remission (F10.200). The ratio of persons with alcohol dependence during abstinence from alcohol to close people is a reflection of their personal nature and characterizes the quality of remission. The recommendations are formulated on early diagnostics and therapy of the patients with alcoholic dependence during treatment and rehabilitation.

Key words: alcohol dependence, remission, relapse-dangerous clinical situations, treatment.

Введение

Лечение алкогольной зависимости представляется одной из важнейших проблем современной медицины. Это определяется высокой распространенностью данной патологии в большинстве стран мира и относительно низкой эффективностью те-

рапии, когда рецидив заболевания у большинства больных наступает в первые три месяца после детоксикации независимо от интенсивности программ противорецидивного лечения [1].

Становление ремиссии при алкогольной зависимости является чрезвычайно сложной

задачей [2], прежде всего из-за того, что переход к трезвому образу жизни требует перестройки ранее сложившихся динамических стереотипов [3]. И это притом, что окружающий пациентов мир не изменился, после лечения они возвращаются в ту же среду [4].

Особенно важной для формирования ремиссии считается внутрисемейная среда. Семья — это наиболее значимая сфера жизни людей, главная система, к которой принадлежит каждый человек. Поскольку все части этой системы находятся в тесном контакте, то и улучшение (ухудшение) состояния одного из членов семьи неизбежно отражается на самочувствии других [4].

Болезненная зависимость одного человека нарушает внутрисемейные отношения, у членов семьи обнаруживаются созависимость — симптом дисфункциональной семьи. Из этого следует, что система наркологической помощи должна предусматривать лечение зависимости от алкоголя у конкретного больного и созависимости — у его ближайшего окружения [5, 6]. Без заключительного реабилитационного этапа с семейной компенсацией любой комплекс самых современных методов интенсивной и плановой терапии будет выглядеть несовершенным, что подтверждают и другие авторы [7].

В то же время, наркологическая практика и данные научных исследований показывают, что социально-поддерживающий процесс у пациентов с алкогольной зависимостью (ПАЗ) характеризуется функционированием дезинтегрированных, распадающихся социальных сетей («семья», «друзья», «значимые другие») [8, 9].

Ранее эти ситуации нами были идентифицированы, рубрифицированы и определены как семейные рецидивоопасные клинические ситуации (РОКС) [10]. Остаются неизученными частота встречаемости, степень выраженности семейных РОКС пациентов с алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии, их взаимосвязь с качеством ремиссии и значение для прогноза и терапии.

Цель работы

На основе изучения семейных рецидивоопасных клинических ситуаций разработать способы стабилизации ремиссии при алкогольной зависимости.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». После 3-х этапов лечения, согласно принятым в наркологии стандартам, на этапе становления ремиссии (1–6 месяцев воздержания от употребления алкоголя), обследовано 235 мужчин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов $39,2 \pm 7,2$) с алкогольной зависимостью (шифр F 10.200-202 согласно критериям МКБ-10 [11]). В исследова-

ние не включались лица, злоупотребляющие алкоголем без синдрома зависимости, больные с другими психическими и поведенческими расстройствами. С учетом принципов клинической типификации ремиссии, принятых в современной наркологии [3], все исследованные пациенты были разделены на три репрезентативные по возрасту, семейному положению и другим социально-демографическим параметрам группы.

Первая группа пациентов с алкогольной зависимостью состояла из 69 человек в состоянии компенсированной ремиссии, без клинически выраженных рецидивоопасных состояний. Вторая группа из 40 пациентов находилась в состоянии субкомпенсированной ремиссии с РОКС (обратившиеся для противорецидивного лечения). Пациенты первых 2-х групп достигли полной ремиссии (более 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя, шифр по МКБ-10 F 10.202) [11]. В третью группу (126 человек) были включены лица с рецидивом алкогольной зависимости на этапе становления ремиссии (декомпенсированная ремиссия).

В ходе выполнения работы применены клинико-психопатологический, клинико-динамический и экспериментально-психологический методы.

С целью объективизации и возможности сравнения клинического состояния пациентов в ремиссии был использован разработанный нами опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций» [10]. Он предназначен для выявления, установления частоты и степени выраженности рецидивоопасных клинических состояний, психологических и социальных ситуаций, повышающих риск срыва и рецидива алкогольной зависимости. Среди многочисленных семейных рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода были выделены шесть наиболее актуальных, частоту встречаемости которых пациенты отмечали («всегда», «часто», «иногда» и «никогда») в специальных графах. Первые 3 ситуации («ссоры, конфликты в семье», «в семье употребляли спиртное» и «вас это возмущало (употребление в семье)») оценивались, соответственно, как 3, 2, 1 и 0 баллов. Остальные три ситуации («вы ощущали поддержку в семье», «была поддержка друзей» и «была поддержка родственников») оценивались в обратном порядке — от 0 до 3 баллов.

Статистическая обработка данных (в частности, дисперсионный анализ, вычисление средних значений M , стандартного отклонения, достоверности отличия по критерию Стьюдента и критерию согласия χ^2) проводилась с помощью компьютерной программы Excel [12]. Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости РОКС в группах сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота семейных рецидивоопасных клинических ситуаций у пациентов 3-х групп на этапе становления терапевтической ремиссии

Семейные рецидивоопасные клинические ситуации	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	n	%	n	%	n	%
Ссоры, конфликты в семье	23	54,8*	30	78,9**	17	45,9
Употребление спиртного в семье	22	52,4*	27	71,1**	15	40,5
Возмущение выпивками в семье	17	40,5	18	47,4**	5	13,5***
Отсутствие поддержки в семье	9	21,4*	14	36,8	13	35,1***
Отсутствие поддержки друзей	42	100*	18	47,4**	10	27,0***
Отсутствие поддержки родственников	7	16,7	5	13,2**	15	40,5***
Всего пациентов	42	100	38	100	37	100

Примечания. *Различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p < 0,05$); **различия между 2-й и 3-й группами достоверны ($p < 0,05$); ***различия между 3-й и 1-й группой достоверны ($p < 0,05$).

В сравнении со 2-й группой пациенты 1-й чаще жаловались на неудовлетворительную поддержку трезвости со стороны друзей ($p < 0,001$), а реже ($p < 0,05$) — на «ссоры, конфликты в семье», «употребление спиртного в семье», «отсутствие поддержки в семье». Негативные эмоции по поводу употребления спиртного в семье и плохой поддержки трезвости со стороны других близких родственников пациенты первых 2-х групп переживали примерно с одинаковой частотой (таблица 1, $p > 0,05$).

В сравнении с 3-й группой во второй чаще ($p < 0,05$) встречались «ссоры, конфликты в семье», «употребление спиртного в семье», «возмущение выпивками в семье», «отсутствие поддержки друзей», а реже ($p < 0,05$) — «отсутствие поддержки родственников». Ситуацию «отсутствие поддержки в семье» испытывали примерно треть пациентов 2-й и 3-й групп (таблица 1, $p > 0,05$).

У пациентов 3-й группы, в сравнении с 1-й группой, чаще наблюдались ситуации с жалобами на плохую поддержку со стороны

семьи и других родственников ($p < 0,05$) и значительно реже — с жалобами на плохую поддержку со стороны друзей ($p < 0,001$). Среди 42 пациентов в компенсированной ремиссии не было ни одного человека, у которого бы на этапе становления ремиссии всегда была поддержка друзей, все они, хотя и в разной степени выраженности, в этот период течения заболевания отмечали недостаточную поддержку со стороны друзей. В отличие от них ($p < 0,001$), большинство (27 (73 %) из 37) пациентов 3-й группы (с рецидивом алкогольной зависимости) в период трезвости на этапе становления ремиссии были полностью удовлетворены поддержкой своих друзей. Также пациенты 3-й группы в сравнении с пациентами 1-й реже ($p < 0,05$) возмущались употреблением спиртного в семье, хотя «ссоры, конфликты в семье» и «употребление спиртного в семье» в 1-й и 3-й группах наблюдались с одинаковой частотой (таблица 1, $p > 0,05$).

Сравнительная характеристика средней выраженности семейных РОКС у пациентов 3-х групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика средней выраженности семейных рецидивоопасных ситуаций на этапе становления ремиссии у пациентов 3-х групп

Жалобы на рецидивоопасные клинические семейные ситуации	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	М ± σ	М ± σ	М ± σ
Ссоры, конфликты в семье	0,70 ± 0,88	1,11 ± 0,94	0,65 ± 0,93
Употребление спиртного в семье	0,52 ± 0,51	0,84 ± 0,76	0,59 ± 0,71
Возмущение выпивками в семье	0,52 ± 0,84	0,47 ± 0,77**	0,18 ± 0,39***
Отсутствие поддержки в семье	0,43 ± 0,73	0,89 ± 1,24	0,71 ± 1,21
Отсутствие поддержки друзей	1,87 ± 0,76*	1,0 ± 1,2	1,12 ± 1,4***
Отсутствие поддержки родственников	0,30 ± 0,63	0,37 ± 0,96**	0,88 ± 1,16***
Сумма семейных РОКС	4,35 ± 2,08	4,74 ± 3,57	4,12 ± 3,35

Примечание. Обозначения см. под таблицей 1.

Как следует из данных таблицы 2, суммарная выраженность семейных РОКС в группах сравнения не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

Из отдельных признаков во 2-й группе в сравнении с пациентами 1-й более выраженной оказалась ситуация «отсутствие поддержки в

семье» (0,89 ± 1,24 балла против 0,43 ± 0,73 балла), а менее выраженной — «отсутствие поддержки друзей» (1,0 ± 1,2 балла против 1,87 ± 0,76 балла) (таблица 2, $p < 0,05$).

В сравнении с 3-й группой во 2-й больше была выражена ситуация «возмущение выпивками в семье» (0,47 ± 0,77 балла против 0,18 ±

0,39 балла), а меньше — «отсутствие поддержки родственников» ($0,37 \pm 0,96$ балла против $0,88 \pm 1,16$ балла) (таблица 2, $p < 0,05$).

В сравнении с первой группой в третьей больше была выражена ситуация «отсутствие поддержки родственников» ($0,88 \pm 1,16$ балла против $0,30 \pm 0,63$ балла), а меньше — «возмущение выпивками в семье» ($0,18 \pm 0,39$ балла против $0,52 \pm 0,84$ балла) и «отсутствие поддержки друзей» ($1,12 \pm 1,4$ балла против $1,87 \pm 0,76$ балла) (таблица 2, $p < 0,05$).

При взгляде на данные таблицы 2 обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й группе пациентов возмущение выпивками в семье адекватно причинному фактору — употреблению спиртного в семье ($0,52 \pm 0,51$ против $0,52 \pm 0,84$ балла, $p = 0,67$). В 3-й группе пациентов РОКС «возмущение выпивками в семье» меньше РОКС «употребление спиртного в семье» ($0,18 \pm 0,39$ против $0,59 \pm 0,71$ балла, $p = 0,017$).

Градуированный анализ показал, что для пациентов 3-й группы была характерна недооценка степени опасности РОКС «употребление спиртного в семье». Так, среди пациентов,

в семьях которых (по их данным) употребляли спиртное, адекватная реакция наблюдалась: у 3 (20 %) из 15 человек 3-й группы, и у 17 (77,3 %) из 22 пациентов 1-й ($p < 0,001$).

Расчет шансов показывает, что для пациентов с алкогольной зависимостью, которые на этапе становления терапевтической ремиссии недооценивают опасность употребления спиртного в семье ($n = 27$), риск рецидива алкогольной зависимости в $8,53$ ($2,09$ – $34,81$) раза выше в сравнении с пациентами ($n=35$), адекватно возмущающимися употреблением спиртного в семье ($p < 0,001$). Для пациентов с алкогольной зависимостью, которые на этапе становления терапевтической ремиссии всегда удовлетворены поддержкой друзей ($n = 46$), риск рецидива алкоголизации в $8,67$ ($3,56$ – $21,10$) раза выше, в сравнении с пациентами ($n = 71$), выказывающими неудовлетворенность поддержкой друзей ($p < 0,001$).

Сравнительная выраженность степени корреляции семейных рецидивоопасных клинических ситуаций с интегральной суммой их выраженности у пациентов 3-х групп приведена в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнительная выраженность степени корреляции семейных рецидивоопасных клинических ситуаций с интегральной их выраженностью в группах сравнения

Показатели*	1	2	3	4	5	6	7
Группа 1	0,34	0,51	0,43	0,74	0,41	0,50	1,00
Группа 2	0,65	0,45	0,77	0,72	0,60	0,45	1,00
Группа 3	0,85	0,74	0,81	0,66	0,44	0,67	1,00
P (1–2)	0,01	> 0,05	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—
P (2–3)	0,04	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—
P (1–3)	< 0,001	0,03	0,003	> 0,05	> 0,05	> 0,05	—

Примечание. *Показатели: 1 — ссоры, конфликты в семье; 2 — употребление спиртного в семье; 3 — возмущение выпивками в семье; 4 — отсутствие поддержки в семье; 5 — отсутствие поддержки друзей; 6 — отсутствие поддержки родственников; 7 — интегральная сумма семейных РОКС.

Как следует из данных таблицы 3, только фактор «ссоры, конфликты в семье» статистически значимо вырос (от $r = 0,34$ в 1-й группе до $r = 0,85$ в 3-й) по линии «компенсированная-субкомпенсированная-декомпенсированная» ремиссия ($p < 0,05$), что означает важнейшее значение этого фактора среди всех семейных РОКС для ухудшения качества ремиссии. Еще два признака («употребление спиртного в семье» и «возмущение выпивками в семье») по корреляции с интегральной выраженностью семейных РОКС имели статистически значимые отличия между пациентами первой и третьей групп ($p < 0,05$). Остальные 3 изучаемых признака не имели статистически значимых межгрупповых отличий по степени их корреляции с интегральной выраженностью семейных РОКС ($p > 0,05$).

Таким образом, для всех пациентов с алкогольной зависимостью в первые 6 месяцев воз-

держания от употребления алкоголя наибольшее рецидивоопасное значение среди неблагоприятных семейных ситуаций, причем со статистически значимым ростом ($p < 0,05$) по линии «компенсированная-декомпенсированная» ремиссия, представляют ссоры, конфликты в семье, употребление спиртного в семье и реакция пациентов на это. Но в то же время жалобы на ссоры в семье, употребление спиртного в семье и нетерпимость к этому значимо больше выказывают пациенты первых 2-х групп (достигшие полной ремиссии), чем пациенты 3-й группы (с рецидивом алкоголизации до 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя) ($p < 0,05$).

Иными словами, в результате исследования установлено, что для лиц с алкогольной зависимостью, успешно преодолевающим трудности первых 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя и достигающих полной ремиссии, характерна адекватная значимости реци-

дивоопасных клинических ситуаций реакция. Мы считаем, что у этих пациентов были реализованы цели первых 3-х этапов противоалкогольной терапии (детоксикация, купирование соматических, неврологических и психических последствий хронической алкогольной интоксикации) и начато формирование качественной ремиссии.

Для пациентов с рецидивом алкогольной зависимости до 6 месяцев воздержания от употребления алкоголя была характерна парадоксальная реакция на рецидивоопасные клинические семейные ситуации, когда значимые (в плане сохранения ремиссии) факторы (употребление спиртного в семье) недооценивались, а менее значимые (поддержка друзей и родственников) — переоценивались. Эти пациенты в период трезвости на этапе становления ремиссии вполне были удовлетворены своими друзьями, а пациенты в компенсированной ремиссии — нет. Мы находим этому явлению следующее объяснение. За такой короткий промежуток времени (менее шести месяцев) у всех пациентов не могли появиться новые друзья — «друзья» оставались те же, что и в период активной алкогольной зависимости, когда общим интересом всех пациентов был алкоголь. Отношение к прежним «друзьям» (продолжающим употреблять это вещество) после лечения — это фактически отношение к алкоголю («скажи мне кто твой друг, и я скажу, кто ты» [13]). Следовательно, полная удовлетворенность поддержкой друзей на этапе становления ремиссии свидетельствует о сохранности в ядре личности воздерживающихся от употребления алкоголя пациентов скрытых признаков алкогольной зависимости, прежде всего таких как «синдром патологического влечение к алкоголю» и «синдром пренебрежения альтернативными удовольствиями» [11]. Иными словами, у этих пациентов формирование ремиссии, несмотря на их воздержание от употребления алкоголя, не происходило, болезнь «алкогольная зависимость» у них сохранялась, что и подтверждалось последующим вскоре возобновлением алкоголизации.

Мы считаем, что выявление хотя бы одной формы неадекватного реагирования из трех (недооценка факта употребления спиртного в семье, полная удовлетворенность поддержкой друзей и неудовлетворенность поддержкой родственников) с высокой степенью вероятности (чувствительность 79,1 %, специфичность 92,2 %) свидетельствует об угрозе рецидива алкогольной зависимости.

Выводы

1. Подтверждены данные исследований [3–9] о том, что семейная обстановка у лиц с алкогольной зависимостью играет чрезвычайно важную роль для становления ремиссии,

причем, ее ухудшение (ссоры, конфликты в семье, употребление спиртного в семье) значительно ($p < 0,001$) ухудшают качество ремиссии.

2. Впервые установлено, что отношение пациентов с алкогольной зависимостью к близким людям, к семейным рецидивоопасным ситуациям является статистически значимым ($p < 0,05$) индикатором внутреннего клинического состояния самих пациентов в период воздержания от употребления алкоголя. Адекватное рецидивоопасным ситуациям реагирование свидетельствует о реализации целей терапевтических программ (преодоление анозогнозии, формирование внутренних терапевтических установок на лечение и трезвость) и готовности этих пациентов к абсолютно трезвому образу жизни, медицинской и социальной реабилитации. Парадоксальное реагирование (слабая реакция на значимые и сильная реакция на менее значимые рецидивоопасные ситуации) лиц с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя является доказательством активности синдрома алкогольной зависимости.

3. Семейные рецидивоопасные клинические ситуации у лиц с алкогольной зависимостью могут быть мишенями семейной психотерапии, а на этапе становления терапевтической ремиссии — критериями ее качества и прогноза (причем, количественными) ее стабильности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Niederhofer, H. Acamprosate and efficacy in treating alcohol dependent adolescents / H. Niederhofer, W. Staffen // *European Child Adolescent Psychiatry*. — 2003. — Vol. 12, 3. — P. 144–148.
2. Neuroimaging of toxic and metabolic disorders / A. Arona [et al.] // *Semin Neurol*. — 2008. — Vol. 28 (4). — P. 495–510.
3. Ерышев, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышев, Т. Г. Рыбакова, П. Д. Шабанов — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 192 с.
4. Москаленко, В. Д. Созависимость в семьях наркологических больных: рук.-во по наркологии / В. Д. Москаленко; под ред. Н. Н. Иванца. — М.: ИД Медпрактика-М, 2002. — Т. 2. — С. 187–221.
5. Мысько, Г. Н. Наркологические проблемы в семье: рекомендации по преодолению / Г. Н. Мысько, В. В. Долгий; под ред. И. К. Сосина. — Харьков: Коллегиум, 2006. — 140 с.
6. Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 780 с.
7. Алкогольная и наркотическая зависимость у подростков / И. А. Бабюк [и др.]; под ред. проф. И. К. Сосина, проф. И. А. Бабюка. — Донецк — Харьков: Донеччина, 2004. — 192 с.
8. Руководство по реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ / под ред. Ю. В. Валентика, Н. А. Сироты. — М.: Литера-2000, 2002. — 256 с.
9. Сосин, И. К. Наркология (Монография) / И. К. Сосин, Ю. Ф. Чувев. — Харьков: Кол-ум, 2005. — 800 с.
10. Сквиря, И. М. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме / И. М. Сквиря // *Актуальные проблемы медицины: Сб. науч. статей респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итоговой сессии Гомельского ГМУ: в 4 т. / Ред. колл. А. Н. Лызикив [и др.]. — Гомель: УО «ГомГМУ», 2008. — Т. 3. — С. 190–193.*
11. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) / Сост. Дж. Э. Купер; под ред. Дж. Э. Купера / Пер. с англ. Д. Полтавца — Киев: Сфера, 2000. — 464 с.
12. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2001. — 408 с.
13. Ожегов, С. И. Толковый словарь русского языка: 80000 слов и фразеологических выражений / С. И. Ожегов, Н. Ю. Шведова // Российская академия наук. Институт русского языка им. В. В. Виноградова. — 54-е изд., доп. — М.: Азбуковник, 1999. — 944 с.

УДК 618.19-006-085:[615.28+615.849.19:612.15]
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. О. Хоров, К. Н. Угляница, А. К. Гриб

Гродненский государственный медицинский университет

Цель. Клинико-морфологическая оценка применения неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) при лечении местно-распространенного рака молочной железы (МРМЖ).

Материал и методы. В группе сравнения (52 человека) проводилась только НПХТ, в основной (53 человека) — НПХТ и ВЛОК.

Результаты. Объективный ответ на НПХТ — у 55,8 % пациенток, на НПХТ и ВЛОК — у 75,5 %. В основной группе посттерапевтический индекс III–IV в 65,3 % случаев, сравнения — 39,1 %. В основной группе наблюдалась выраженная лимфоидная инфильтрация и дистрофические изменения ядер клеток опухолей, в группе сравнения — выраженный отек стромы опухоли.

Заключение. метод эффективен для лечения МРМЖ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, внутривенное лазерное облучение крови, неoadьювантная полихимиотерапия.

CLINICAL MORPHOLOGICAL STUDY OF THE APPLICATION OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY AND INTRAVENOUS LASER IRRADIATION OF BLOOD IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A. O. Khorov, K. N. Uglyanitsa, A. K. Grib

Grodno State Medical University

Objective: clinical and morphological evaluation of neoadjuvant polychemotherapy (NPC) and intravenous laser irradiation of blood (ILIB) in the treatment of locally advanced breast cancer (LABC).

Material and methods: NPC was carried out only in the comparison group (52), NC and ILIB only in the study group (53).

Results: 55,8 % and 75,5 % patients revealed objective response to NPC and NPC with ILIB correspondingly. In the study group posttherapeutic index III–IV was 65,3 %, comparison — 39,1 %. В основной группе посттерапевтический индекс III–IV в 65,3 % случаев, сравнения — 39,1 %. In the study group there was marked lymphoid infiltration and degenerative changes in the nuclei of tumor cells in the comparison group edema of the stroma of the tumor. Conclusion: The method is effective for the treatment of LABC.

Key words: locally advanced breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, intravenous laser irradiation of blood.

Введение

Все еще сложной проблемой современной онкологии остается лечение рака молочной железы (РМЖ), который занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в странах Северной Америки, Европы, в том числе и в Республики Беларусь. Одновременно наблюдается стойкая тенденция увеличения числа вновь диагностируемых случаев РМЖ на 3–3,5 % ежегодно [1, 2].

Достижение науки и практики, применение современных методов специального лечения РМЖ не всегда дают возможность достичь конечного удовлетворительного результата (одногодичная летальность в экономически развитых странах достигает 6,8 %) [2, 3]. Особой проблемой является лечение пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (МРМЖ), относящимся к IIB–III (T2–4N0–3M0) стадии заболевания и с изначально сомнительным прогнозом. В силу распространенности

злокачественного процесса лечение данных пациенток в большинстве клинических ситуаций начинают с системного воздействия — неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) [4].

На сегодняшний день для НПХТ наиболее распространенными являются схемы, содержащие антрациклины. При этом их применение сопровождается развитием побочных эффектов и не всегда приводит к удовлетворительному результату. Эффективность предоперационного лекарственного лечения оценивается по динамике уменьшения размеров опухоли [5]. Наиболее точным критерием оценки эффекта является морфологический. В 80-х годах прошлого столетия опубликована серия работ по выявлению показателей эффективности специального лечения, основанных на изучении морфометрических параметров, характеризующих лечебное действие химиопрепаратов [6], что позволяло оценивать эффективность новых методик и подходов к лечению злокачественных опухолей.

Установлено что после лечения в клетках опухоли наблюдаются самые разнообразные деструктивного характера изменения: повреждения паренхимы в виде дистрофии и некроза, уменьшение количества клеток и ядер в единице объема ткани, преобладание клеток с большими по величине ядрами. Результаты многих исследований показали, что образование в строме опухолей лимфоидно-плазмочитарной инфильтрации представляют собой проявления иммунной реакции и характеризует позитивный эффект противоопухолевого воздействия.

Варианты ответа опухоли на лекарственное лечение изложены в работах Г. А. Лавниковой, Е. Ф. Лушниковой, Н. А. Краевского, I. D. Miller, S. Payne, E. R. Fisher, R. M. Warren, V. Chevallier и др. [7], которые индуцированные изменения в опухоли называют лечебным (лекарственным) патоморфозом или посттерапевтическим индексом (ПТИ). Отечественными исследователями в основном используется термин ПТИ и классификация Г. А. Лавниковой [8] (таблица 1). При этом проводится количественный анализ показателей патоморфоза с определением счетных (количество клеток в состоянии дистрофии или некроза), мерных (размер опухоли до и после лечения), порядковых (степень выраженности патоморфоза) и альтернативных (присутствует или нет патоморфоз) признаков.

Современная онкология располагает широким арсеналом хирургических, лучевых, лекарственных, гормональных и других методов лечения опухолей, используемых независимо друг от друга или в комплексе. Вместе с тем поиск новых подходов к комплексным воздействиям на опухолевый процесс, всех возможных лечебных вариантов продолжается.

В литературных источниках описаны варианты включения различных физических методов и, прежде всего, лазерных технологий в существующие классические схемы специального лечения для улучшения результатов противоопухолевой терапии [9, 10, 11]. В этом плане нами у пациенток с МРМЖ предложено сочетанное использование НПХТ и внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), что, по нашему мнению, вероятно, будет способствовать улучшению результатов лечения.

Цель работы

Клиническая и морфологическая оценка результатов сочетанного применения НПХТ и ВЛОК у пациенток с МРМЖ.

Материалы и методы

В период 2009–2012 гг. проведены проспективные рандомизированные исследования по лечению 105 первичных пациенток с МРМЖ, которым в силу распространенности опухолевого процесса (T2-4N0-3M0) на первом этапе была показана НПХТ.

В зависимости от варианта лечения все пациентки были разделены на две группы. Пациенткам обеих групп проводились курсы однотипной НПХТ с интервалом 3–4 недели. В группе сравнения (52 пациентки) проводилась только НПХТ. В основной группе (53 пациентки) при каждом курсе НПХТ применялось ВЛОК на аппарате для лазеротерапии «Люзар-МП» (красная область спектра, мощность на выходе 2 мВт, длина волны 0,67 мкм) ежедневно одноразовым световодом (экспозиция 30 мин, всего 5 процедур).

В качестве базовой НПХТ использовалась схема САФ: циклофосфамид 500 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день; доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день; фторурацил 500 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день.

Обследование проводилось согласно протоколам обследования и лечения онкобольных. У всех пациенток диагноз МРМЖ был подтвержден до начала лечения цитологически и гистологически. В трепанобиоптатах также определяли уровень рецепторов эстрогена, прогестерона и Her-2/neu.

Клинические результаты лечения оценивали после двух курсов НПХТ по объективному эффекту, который определяли по динамике линейных размеров опухоли и метастатических лимфоузлов, полученных при пальпации, УЗИ и (или) маммографии. При отсутствии эффекта дальнейшее проведение НПХТ в данном режиме считали нецелесообразным и пациентки переводились на другие, индивидуальные схемы лечения. При положительном лечебном эффекте (уменьшение размеров опухоли на 50 % и более) проводили еще 1–2 курса НПХТ. После окончания курсов пациенткам выполняли радикальную операцию на молочной железе. Конечные результаты неoadьювантного лечения оценивали суммарно по объективному эффекту по критериям ВОЗ.

Морфологические исследования удаленной опухоли выполнены в 49 случаях в основной группе и в 46 — в группе сравнения. Прежде всего, проводилось определение степени посттерапевтических изменений (ПТИ) в опухолевой ткани согласно методике Г. А. Лавниковой [12]. Для этого проводился сравнительный анализ гистологических препаратов опухоли из трепанобиоптатов и непосредственно из опухоли после операции. Также регистрировалась степень выраженности лимфоидной инфильтрации и наличие отека стромы опухоли, что является объективным показателем эффективности противоопухолевого лечения [13].

Для морфологических исследований из парафиновых блоков опухоли получали срезы толщиной 5 мкм, которые после депарафини-

зации в ксилоле и спиртах окрашивались гематоксилином и эозином. Оценка морфологических параметров проводилась световым оптическим микроскопом «Carl Zeiss» Axiostar Plus при увеличении 100, 200 и 400.

Для морфометрического анализа использовалась программа «ImageJ». Для изучения микропрепараты фотографировались на увеличении 400. Программа калибровалась при помощи микрометрической шкалы с ценой деления 10 микрон. Поля зрения выбирались случайным образом, их количество варьировало от 2 до 6. Для измерений выбирались клетки, в которых четко визуализируется ядро. Оценивались морфометрические параметры клеток опухоли с явными визуальными признаками дистрофических и некротических изменений после проведенного лечения, наличие лимфоидной инфильтрации, площадь ядра и фактор формы (S-factor). Фактор формы отражал, насколько форма ядра отличается от идеальной окружности, и варьирует от 0 до 1, чем ближе к 1, тем более правильная форма ядра, а чем меньше значение, тем, соответственно, более выражены дистрофические изменения [14].

Степень выраженности лимфоидной инфильтрации оценивалась полуколичественно (в баллах): 0 — отсутствие инфильтрации, 1 балл — слабо выраженная, 2 балла — умеренно и 3 балла — сильно выраженная. Известно, что выраженный отек стромы опухоли косвенно свидетельствует об экспрессии ангиогенеза и высоком метастатическом потенциале в ней. Нами оценивалось наличие отека стромы опухоли в баллах (от 1 до 3) [15].

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения «Statistica» for Windows, версия 7,0 (StatSoft, Inc.), достоверность показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении исследуемых групп по возрасту пациенток (основная группа — $53,9 \pm 9,9$ года, группа сравнения — $53,2 \pm 8,9$ года), степени дифференцировки опухолей, гистологической структуре, стадии заболевания пациентки обеих групп были вполне сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика групп пациенток по основным параметрам

Показатель		НПХТ		НПХТ + ВЛОК	
		абс.	%	абс.	%
Клиническая стадия до начала лечения	IIb	20	38,5	16	30,2
	IIIa	18	34,6	19	35,8
	IIIb	13	25,0	17	32,1
	IIIc	1	1,9	1	1,9
Степень дифференцировки опухоли	G2	30	57,7	27	50,9
	G3	19	36,5	24	45,3
	G4	3	5,8	2	3,8
Гистологический тип	Протоковый	29	55,8	33	62,3
	Дольковый	18	34,6	14	26,4
	Редкие формы	5	9,6	6	11,3

После НПХТ клиническая оценка результатов лечения показала, что полный регресс опухоли в группе сравнения выявлен у 7 пациенток (13,5 %), а в основной — у 13 (24,5 %) (таблица 2). Частичная регрессия опухоли в группе сравнения зарегистрирована у 22 пациенток (42,3 %) и в основной — у 27 (50,9 %), стабилизация процесса у 17 (32,7 %) и 9 пациенток (17 %) соответственно. Прогрессирование опухолевого роста во время лечения наблюдалось у 6 (11,5 %) пациенток группы сравнения и у 4 (7,5 %) — в основной. В целом

объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии) только на НПХТ составил 55,8 %, а на НПХТ совместно с ВЛОК — 75,5 %. Проведено также определение вероятности наступления объективного эффекта в группах с использованием коэффициента согласия — отношения шансов (odds Ratio) и 95 % доверительный интервал для его оценки: ОШ = 2,4, 95 % ДИ (1,06; 5,6). Таким образом, частичная и полная регрессия опухоли в группе НПХТ совместно с ВЛОК достигается в 2,4 раза чаще, чем в группе с применением только НПХТ.

Таблица 2 — Эффективность применения схем предоперационного лечения пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, абсолютное число/процент

Критерии эффективности	Группа сравнения: НПХТ САФ (n=52)	Основная группа: НПХТ САФ + ВЛОК (n = 53)	P уровень
Полная регрессия	7/13,5	13/24,5	0,15
Частичная регрессия	22/42,3	27/50,9	0,43

Окончание таблицы 2

Критерии эффективности	Группа сравнения: НПХТ САФ (n=52)	Основная группа: НПХТ САФ + ВЛОК (n = 53)	P уровень
Объективный эффект (полная регрессия + частичная регрессия)	29/55,8	40/75,5	0,03
Стабилизация	17/32,7	9/17	0,06
Прогрессирование	6/11,5	4/7,5	0,48
Отношение шансов	2,4 (2,4, 95% ДИ (1,06; 5,6))		

Степень выраженности ПТИ изучена в 46 послеоперационных препаратах группы сравнения и в 49 — основной группы. В группе сравнения у 2 (4,3 %) пациенток морфологических проявлений ПТИ не отмечено (0 степень), изменения I степени наблюдались у 10 (21,8 %), II степени —

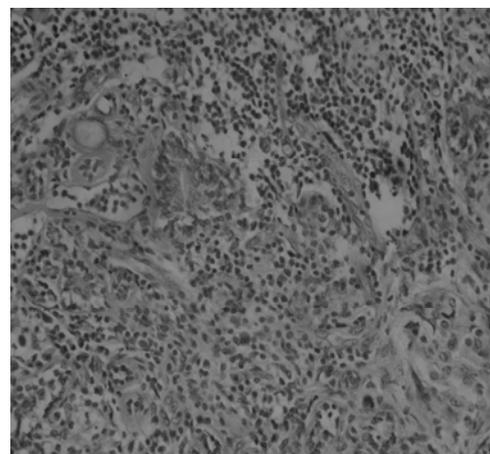
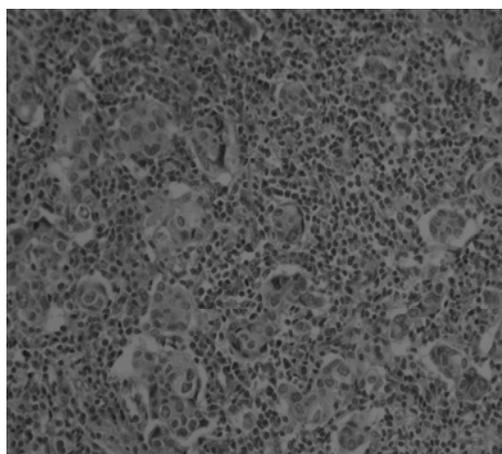
у 16 (34,8 %), III — у 16 (34,8 %) и IV — у 2 (4,3 %) пациенток. В основной группе установлено, что у 1 пациентки (2 %) проявлений ПТИ не было (0 степень), ПТИ I степени наблюдался у 7 (14,3 %), II — у 9 (18,4 %), III — у 22 (44,9 %) и IV — у 10 (20,4 %) пациенток (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели ПТИ в исследуемых группах пациенток

Группа пациенток	ПТИ 0 степени	ПТИ I степени	ПТИ II степени	ПТИ III степени	ПТИ IV степени
Сравнения	2 (4,3 %)	10 (21,8 %)	16 (34,8 %)	16 (34,8 %)	2 (4,3 %)
Основная	1 (2%)	7 (14,3 %)	9 (18,4 %)	22 (44,9 %)	10 (20,4 %)
P уровень	0,52	0,34	0,07	0,31	0,018

Таким образом, нами установлено, что у пациенток, получавших полихимиотерапию с гемолазеротерапией ПТИ III–IV степени выявлен у 32 (65,3 %) пациенток, а в группе сравнения только у 18 (39,1 %) ($p < 0,05$).

Надо также отметить, что характерным после воздействия НПХТ совместно с ВЛОК в отличие от группы сравнения было наличие отчетливой лимфоидной инфильтрации в строме опухоли (рисунок 1 и 2).



Рисунки 1 и 2 — Лимфоидная инфильтрация в строме опухоли x200

Так, в основной группе выраженная (3 балла) лимфоидная инфильтрация наблюдалась бо-

лее чем в 2 раза чаще: в 51 % случаев, тогда как в группе сравнения лишь в 21,7 % (таблица 4).

Таблица 4 — Выраженность лимфоидной инфильтрации в группах пациенток

Группа пациенток (кол-во случаев)	Выраженность лимфоидной инфильтрации в баллах, процент случаев (число случаев)			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Основная (49)	4,1 % (2)	14,3 (7)	30,6 % (15)	51 % (25)
Сравнения (46)	6,5 % (3)	41,3 % (19)	30,4 % (14)	21,7 % (10)
P уровень	0,6	0,003	0,983	0,003

Оценено также наличие отека стромы опухоли (таблица 5). Более выраженный отек стромы опухоли наблюдался в группе сравнения. Так случаев отека в 3 балла было у 41,3 % пациенток в группе сравнения, а в основной группе 16,3 %. Снижение более чем 2 раза частоты выраженного отека стромы у пациенток, получавших ВЛОК, свидетельствует, вероятно, о возможно-

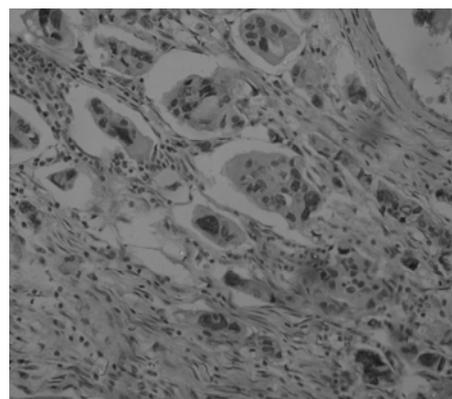
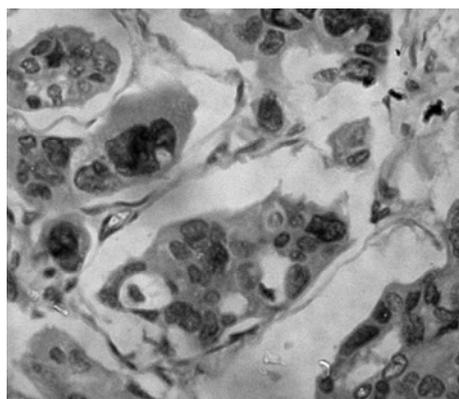
сти последнего оказывать позитивный эффект на уровень метастатического потенциала опухоли, что соответствует данным литературных источников [15]. Однако оценить метастатический потенциал в группах исследуемых пациенток по непосредственным результатам лечения невозможно, так как требуется последующее длительное наблюдение за пациентками.

Таблица 5 — Выраженность отека стромы опухоли в группах пациенток

Группа пациенток (кол-во случаев)	Выраженность отека стромы, процент случаев (число случаев)		
	1 балл	2 балла	3 балла
Основная (49)	59,2 % (29)	24,5 % (12)	16,3 % (8)
Сравнения (46)	32,6 % (15)	26,1 % (12)	41,3 % (19)
P уровень	0,009	0,858	0,007

Нами изучены морфологические параметры площади ядер и фактора формы в сравниваемых группах (таблица 6). Прежде всего, нами выявлены более выраженные дистрофические изменения ядер клеток опухолей в основ-

ной группе. Кроме того, при сравнительном анализе параметров площади и фактора формы согласно критерию Манна-Уитни в группах выявлены статистически значимые различия между ними ($p < 0,001$).



Рисунки 3 и 4 — Выраженный полиморфизм и дистрофические изменения ядер (стрелки) $\times 400$

Таблица 6 — Характеристика площади ядер и фактора формы в группах пациенток

Морфологический критерий		Группа сравнения	Группа основная
Фактор формы	Медиана	0,132	0,085
	Квартили	0,104-0,153	0,077-0,111
Площадь ядра	Медиана	3,868	4,685
	Квартили	3,703-3,913	4,074-5,053

Обсуждение результатов

Нами установлено, что применение НПХТ совместно с ВЛОК по клиническим параметрам является более эффективным, чем одна НПХТ. Более того, это проявлялось большей вероятностью наступления объективного эффекта (ОШ = 2,4) и регистрацией большего количества в основной группе случаев объективного эффекта на 17,8 % ($p < 0,05$).

При сопоставлении с группой сравнения в опытной группе регистрировалось большее чис-

ло полных морфологических регрессий опухолей (в 2 случаях и в 10 соответственно). Это может быть расценено как более эффективное действие на опухоль НПХТ совместно с ВЛОК.

В опытной группе регистрация выраженной лимфоидной инфильтрации (3 балла) происходила значительно чаще (на 29,3 %) ($p < 0,05$), что, вероятно, свидетельствует об индукции ВЛОК цитотоксического эффекта химиопрепаратов. В то же время, выраженный отек стромы опухоли у пациенток опытной

группы наблюдался значительно реже (на 25 %) ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Вследствие этого можно предположить, что лечение по предложенной нами схеме будет способствовать снижению вероятности реализации метастатического потенциала опухоли.

Также на основании исследования площади ядер и фактора формы в группах выявлены более выраженные дистрофические изменения ядер клеток опухолей в основной группе. На основании вышеизложенного можно предположить, что ВЛОК потенцирует цитотоксическое действие химиопрепаратов.

Заключение

Сочетанное использование гемолазеротерапии и НПХТ достоверно увеличивает объективный эффект лечения, ведет к повышению числа полных морфологических регрессий опухоли, проявляется выраженными дистрофическими изменениями ядер клеток опухоли в сравнении с применением только НПХТ. Применение предложенной комбинации неoadьювантного лечения, судя по выраженной лимфоидной инфильтрации и снижению отека стромы, вероятно, может способствовать снижению метастатического и инвазивного потенциала опухоли.

Непосредственные результаты клинического и морфологического исследования лечения пациенток с МРМЖ указывают на преимущества совместного применения НПХТ и ВЛОК и обосновывают применение данной методики в клинической онкологии. Существует необходимость в дальнейшем провести оценку результатов лечения с использованием данной методики в отдаленные сроки согласно

стандартным критериям наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Трапезников, Н. Н. Статистика рака молочной железы / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель; под общ. ред. проф. Н. И. Переводчиковой. — В кн.: Новое в терапии рака молочной железы — М., 1998. — С. 6–10.
2. Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 23, № 7. — P. 74–108.
3. Кушлинский, Н. Е. Рак молочной железы / Н. Е. Кушлинский, С. М. Портной, К. П. Лактионова. — М.: Издательство РАМН, 2005. — 479 с.
4. Современные возможности и проблемы неoadьювантной лекарственной терапии при местно-распространенном раке молочной железы / М. Р. Личиницер [и др.] // *Российский онкологический журнал.* — 2001. — № 5. — С. 31–34.
5. Шаповал, Е. В. Роль химиотерапии в лечении раннего рака молочной железы // *Медицинские новости.* — 2009. — № 9. — С. 3–5.
6. Лекарственный патоморфоз как критерий оценки эффективности лечения и прогноза поверхностного рака мочевого пузыря / Е. А. Усьнин [и др.] // *Сибирский онкол. журн.* — 2002. — № 2. — С. 27–30.
7. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы / Е. М. Рошин [и др.] // *Медицинский альманах.* — 2010. — № 3 (12). — С. 48–53.
8. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли / Г. А. Лавникова [и др.] // *Мед. радиология.* — 1978. — № 3. — С. 6–9.
9. Литвинова, Т. М. Квантовая гемотерапия как компонент лечения рака тела матки / Т. М. Литвинова // *Охрана материнства и детства.* — 2006. — № 1. — С. 10–15.
10. Применение лазерной терапии в предоперационном периоде у больных раком молочной железы / В. И. Тарутинов [и др.] // *Клин. хирургия.* — 1996. — № 1. — С. 31–34.
11. Зырянов, Б. Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии / Б. Н. Зырянов, В. А. Евтушенко, З. Д. Кицманюк; под ред. Б. Н. Зырянова. — Томск: STT, 1998. — 336 с.
12. Лавникова, Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование / Г. А. Лавникова // *Вестн. АМН СССР.* — 1976. — № 6. — С. 13–19.
13. Jass, J. R. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer / J. R. Jass // *J. Clin. Pathol.* — 1986. — Vol. 39. — P. 585–589.
14. Significance of nuclear morphometry in cytological aspirates of breast masses / S. Kalhan [et al.] // *J. Cytol.* — 2010. — Vol. 27 (1). — P. 16–21.
15. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H. F. Dvorak // *J. of Clin. Oncol.* — 2002 — Vol. 20, № 21. — P. 4368–4380.

Поступила 22.06.2012

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 534.23:547.963.4

ПРЕВРАЩЕНИЯ ФЕРРИПРОТОПОРФИРИНА IX ГЕМОГЛОБИНА В УЛЬТРАЗВУКОВОМ ПОЛЕ

В. А. Игнатенко, А. В. Лысенкова

Гомельский государственный медицинский университет

Действие ультразвука на гемоглобин (Hb) приводит к образованию мет-гемоглобина (метHb), который при дальнейшем воздействии доходит до глобина и билирубина. На наличие возможности образования билирубина указывает превращение феррипротопорфина IX с разрывом α -метеновой связи и последующим образованием CO и гидратированного электрона. С гемоглобином CO образует карбоксигемоглобин (карбоксиHb). Одновременно спирты в УЗ-поле способствуют образованию карбоксиHb и восстановлению метHb до дезоксигемоглобина (дезоксигемоглобин), а также при наличии гидратированного электрона — к увеличению концентрации супероксида, что приводит к увеличению количества радикалов кислорода и дальнейшему превращению гемоглобина.

Ключевые слова: феррипротопорфин IX, протопорфин IX, гемм, гемоглобин, Hb, УЗ поле, карбоксигемоглобин, метHb, спирты, радикалы кислорода, билирубин, супероксид, оксид углерода (II), водорода пероксид.

TRANSFORMATION OF IX HEMOGLOBIN FERRIPROTOPORFIRIN
IN AN ULTRASONIC FIELD

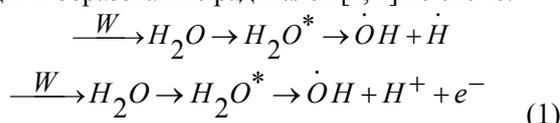
V. A. Ignatenko, A. V Lysenkova

Gomel State Medical University

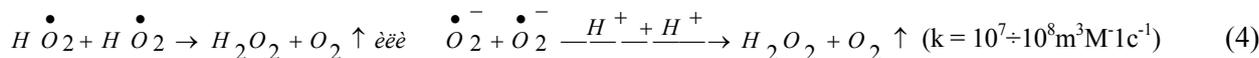
The effect of ultrasound on hemoglobin (Hb) leads to the formation of metHb that within the further exposure comes to globin and bilirubin. The transformation of ferriprotoporfirin IX with α -methene gap of relation and the subsequent formation of CO and hydrated electron points to the possibility of bilirubin formation. Carboxyhemoglobin together with CO forms hemoglobin. At the same time alcohols in the ultrasonic field contribute to the formation of carboxyhemoglobin and restoration of metHb to dezoksiHb, as well as the hydrated electron increases the concentration of superoxide, which leads to an increase in oxygen radicals and further conversion of hemoglobin.

Key words: ferriprotoporfirin IX, protoporphyrin IX, gems, hemoglobin, Hb, ultrasonic field, carboxyhemoglobin, metHb, alcohols, oxygen radicals, bilirubin, superoxide, carbon monoxide (II), hydrogen peroxide.

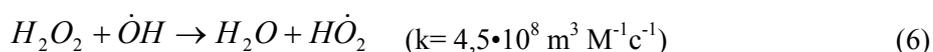
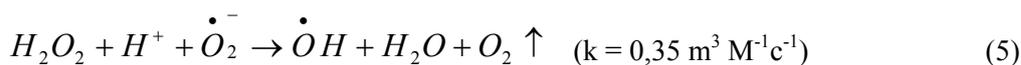
Известно, что распространяясь в среде, ультразвуковые волны оказывают на нее действие как носитель энергии. Поглощенная H_2O энергия приводит к образованию радикалов [1, 2] по схеме:



Образовавшийся электрон может взаимодействовать с водой, и тогда появляется гидратированный электрон, который может существовать в водной среде до 600 мс [3]. В этом случае при наличии в растворе молекул кислорода вероятен процесс образования супероксида по реакции:

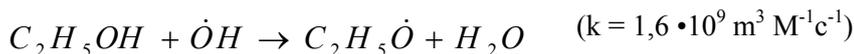


При взаимодействии с \dot{O}_2^- — водород пероксид может инактивироваться по схеме (5)

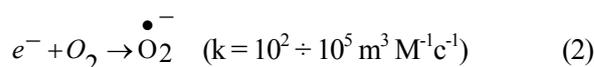


В работе [5] показаны превращения этилового спирта при взаимодействии со свободными радикалами. Известно, что радикалы H и OH взаимодействуют с молекулами этилового спирта с константами скорости $K = 2,8 \cdot 10^7$ и $K = 1,6 \cdot 10^9 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$ соот-

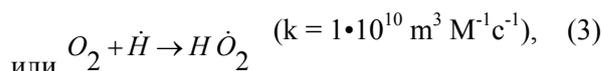
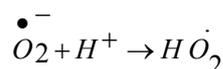
ветственно, а гидратированный электрон — с $K = 1 \cdot 10^5 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$ [6] и с (определенной методом импульсного фотолиза) [7] $K = 4 \cdot 10^2 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$.
Рассмотренные радикалы взаимодействуют со спиртами по схеме (8):



В водном растворе C_2H_5OH под действием УЗ или УФ вследствие высокой упругости паров спирта взаимодействует с радикалами с образованием $C_2H_5\dot{O}$ радикала спирта. При этом в ультразвуковом поле при увеличении концентрации кислорода происходит его взаимодействие с альфа-



В свою очередь, \dot{O}_2^- взаимодействуя с H^+ , образует гидродиоксид:



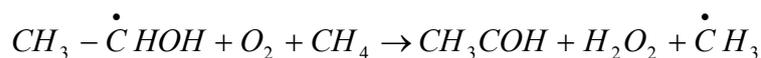
или $O_2 + \dot{H} \rightarrow H\dot{O}_2$ (3) которые взаимодействуя друг с другом, образуют водород пероксид [4].

образуя гидроксильный радикал $\dot{O}H$, или с $\dot{O}H$, образуя супероксид $H\dot{O}_2$ (6)

гидроксиэтильным радикалом спирта с константой $K = 4,3 \times 10^9 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$ [8] с последующим образованием уксусного альдегида, уксусной кислоты и водород пероксида, а также возможно взаимодействие радикалов спиртов с $H\dot{O}_2$ и $H\dot{O}_2$ или O_2 :

гидроксиэтильным радикалом спирта с константой $K = 4,3 \times 10^9 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$ [8] с последующим образованием уксусного альдегида, уксусной кислоты и водород пероксида, а также возможно взаимодействие радикалов спиртов с $H\dot{O}_2$ и $H\dot{O}_2$ или O_2 :

гидроксиэтильным радикалом спирта с константой $K = 4,3 \times 10^9 \text{ м}^3 / (\text{кмоль} \cdot \text{с})$ [8] с последующим образованием уксусного альдегида, уксусной кислоты и водород пероксида, а также возможно взаимодействие радикалов спиртов с $H\dot{O}_2$ и $H\dot{O}_2$ или O_2 :



С увеличением концентрации кислорода выход уксусного альдегида возрастает.

В этом случае этанол выполняет роль «перехватчика» гидроксильных радикалов, и только через определенное время в системе образуется водород пероксид.

Рассмотрев кинетику образования радикалов и их взаимодействие со спиртами, можно предположить, что спирты являются хорошими «защитниками» сред от радикалов. Учитывая это, мы изучали превращения Нв гемоглобина при действии УЗ 880 кГц и интенсивностью 0,2–2,0 Вт/см².

Материалы и методы

В работе использованы: билирубин и сывороточный альбумин человека (САЧ) производства Reanal (ВНР); отечественные препараты 1,10-фенантролин, «ч.д.а»; сульфат железа (II), «ч.д.а»; феррицианид калия, «ч.д.а»; серная кислота, «х.ч»; щавелевая кислота, «х.ч.»; гидросульфит натрия, «ч»; этанол, «ос.ч.»; метанол, «х.ч.»; ацетальдид, «ч»; свежеперегнанный 2,4-динитрофенилгидразин, «ч.д.а.»; радиоактивные соединения 1-(¹⁴C)-ацетальдегид с удельной радиоактивностью 1 мКи/мл, 1-(¹⁴C)-этанол и 2-(¹⁴C)-этанол с удельной радиоактивностью 104 мКи/мл.

ОксиНв получали из свежей донорской крови по описанному ранее методу [9]. Отмытые трижды 0,15 М раствором NaCl эритроциты подвергали осмотическому шоку в 0,01 М Na фосфатном буфере pH 7,2 с последующим центрифугированием при 16000 об/мин, для опытов брали супернатант, концентрация белка изменялась в пределах 10⁻⁴–10⁻⁵ М и определялась спектрофотометрически по экстинкции для λ = 415 нм. ε₄₁₅ = 125000 М⁻¹ см⁻¹.

МетНв получали добавлением к раствору оксиНв в воде или фосфатном буфере (0,015 М, pH 7,0) избытка феррицианида с последующим отделением низкомолекулярных соединений гель-фильтрацией на сефадексе G - 25. Пероксидную форму Нв получали добавлением избытка перекиси водорода к водному раствору метНв [10].

КарбоксиНв получали пропусканием через водный раствор оксиНв оксид углерода (II), который образовывался при добавлении серной кислоты к водному раствору муравьиной кислоты; дезоксиНв — добавлением к оксиНв гидросульфита натрия [11] или барботированием раствора оксиНв молекулярным азотом в течение 20 минут, а также понижением атмосферного давления [12]. АпоНв получали по методу Росси-Фанелли, обрабатывая Нв под-

кисленным ацетоном на холоде. Для защиты оксиНв от окисления кислородными свободными радикалами использовали цистеин, цистин, глутатион окисленный, глутатион восстановленный, сывороточный альбумин. Окисление серосодержащих соединений, содержащих S-S и -SH группы, до остатков цистеиновой кислоты контролировали на аминокислотном анализаторе.

В качестве ловушек радикалов OH и H использовали растворы спиртов, концентрация которых изменялась от 0,01 до 1 М.

В работе использовали ультразвуковые колебания частоты 880 кГц от ультразвукового терапевтического аппарата УТП-1 с изменяемой интенсивностью 0,2–2 Вт/см², получаемые с кварцевого излучателя диаметром 4 см. Растворы исследуемых веществ, подвергаемые действию ультразвуковых колебаний, помещали в стеклянный сосуд, закрывали и ставили на кварцевый излучатель ультразвуковой головки. Ультразвуковая головка помещалась в сосуд, через который циркулирует охлажденная вода, подаваемая насосом термостата U-10 для охлаждения излучателя и облучаемой пробы.

Концентрацию гема в растворе после воздействия УЗ на Нв определяли флуориметрическим методом. В 2 М растворе щавелевой кислоты инкубировали 4–10 мкг Нв (1 мл при 98–100 °С в течение 30 мин). Затем раствор охлаждали и измеряли интенсивность флуоресценции протопорфирина IX. Длина волны возбуждающего света λ = 406 нм. Максимум флуоресценции — при 613 нм. Концентрацию ионов двухвалентного железа — Fe (II), определяли спектрофотометрическим методом с использованием 1,10-фенантролина. Концентрацию комплекса катиона железа с фенантролином рассчитывали по значению коэффициента молярной экстинкции, равного 1,1·10⁴ М⁻¹·см⁻¹ для длины волны λ = 510 нм. Альдегиды, образовавшиеся при озвучивании водных растворов алифатических спиртов, определяли с помощью 2,4-динитрофинилгидразина [13]. К меченым 1-(¹⁴C) ацетальдегиду и 2-(¹⁴C) этанолу или 1-(¹⁴C)-этанолу добавляли не меченый ацетальдегид или этанол для создания соответствующих молярных избытков по отношению к белку. Количество включенного в состав макромолекулы меченого спирта или продуктов его сонолиза определяли после отделения белковых фракций методом гель-фильтрации на сефадексе G - 25.

Альдегиды, обратимо связанные с первичными аминогруппами белка с образованием основания Шиффа, определяли восстановитель-

ным алкилированием NaBH_4 . Для этого озвученный водно-спиртовой раствор оксиHв или метHв обрабатывали NaBH_4 , затем проводили гельфильтрацию на сефадексе G – 25. Определяли радиоактивный счет в белковых фракциях, используя диоксанный сцинтиллятор [14] на радиоактивном счетчике «Magk – 2» (США).

Равновесные константы ассоциации алифатических спиртов определяли спектрофотометрически по уменьшению оптической плотности полосы поглощения метгемоглобина на 630 нм в зависимости от концентрации спиртов. Кислотный гидролиз проводили в течение 24 часов при 105 °С в 6 н. HCl. УФ-спектры поглощения записывали на регистрирующем спектрофотометре «Spesord M-40» (ГДР). Регистрацию флуоресценции осуществляли на спектрофлуориметре «Aminco Bowman» (США). Действие ультразвука на растворы ферро- и ферриформ Hв проводили в атмосфере воздуха N_2 , N_2O .

Результаты и их обсуждение

Воздействие УЗ на водный раствор оксиHв в атмосфере воздуха приводит к его окислению до метHв [15], что проявляется в УФ- и

видимой области спектра поглощения, кроме коротковолнового сдвига полосы Sore возникновением полосы с максимумом на 630 нм. Превращение оксиHв происходит количественно. Это подтверждается окислением оксиHв той же концентрации $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. Обработка раствора метHв, полученного окислением $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ или в УЗ поле, NaBH_4 приводит к образованию дезоксиHв, который после пропускания через раствор атмосферного воздуха превращается в оксиHв.

Кривые, характеризующие связывание кислорода с исходным Hв и гемоглобином, полученным после восстановления метHв NaBH_4 , образованного в ультразвуковом поле, практически совпадают (рисунок 1). Удовлетворительно совпадают и P_{50}O_2 исходного Hв и гемоглобина, полученного из метHв NaBH_4 . Как видно из рисунка 1, в начальный период озвучивания (3 мин) структура молекулы Hв по связыванию кислорода не нарушена и оксигенация протекает полностью. ДезоксиHв, а также карбоксиHв, полученный из оксиHв продуванием через водный раствор оксида углерода (II), под действием ультразвуковых колебаний быстро окисляются до метHв.

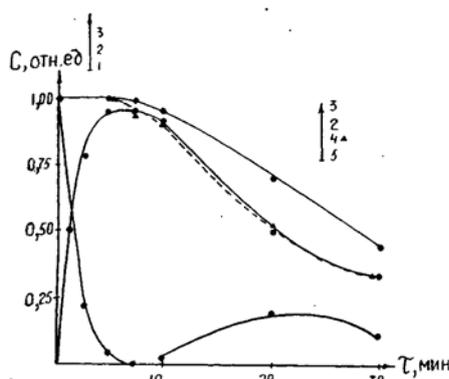


Рисунок 1 — Кинетика убыли оксиHв в УЗ-поле в атмосфере воздуха (1), образования метHв (2), деструкции гемина (3), образования оксиHв из метHв после восстановления NaBH_4 (4), дальнейшего превращения метHв (5) (разность между 3 и 4). Концентрация исходного оксиHв $1 \cdot 10^{-5}\text{M}$, водный раствор, рН 7,0, C —измеряемая концентрация Hв и гемина, за единицу принята первоначальная концентрация оксиHв. Интенсивность УЗ - 2 Вт/см²

Дальнейшее воздействие УЗ на метHв приводит к образованию новой неустойчивой формы Hв, максимум поглощения полосы Sore которой сдвинут в длинноволновую область и отличается по положению максимумов от спектров поглощения оксиHв или карбоксиHв. Полученный спектр более похож на спектр поглощения метHв сразу после добавления водорода пероксида, когда образуется феррильная форма Hв (рисунок 2, кривые 2 и 3). Параллельно с более глубоким окислением феррионов наблюдается деструкция протопорфирина IX, освобождение ионов $\text{Fe}(\text{III})$, окисление сульфгидрильных групп остатков цистеина

до цистеиновой кислоты, а также окисление боковых остатков ароматических аминокислот.

Добавление в водный раствор спиртов приводит к защитному эффекту, усиливающемуся с увеличением концентрации спиртов, серосодержащих соединений, а также белков, например, сывороточного альбумина, причем в последнем деструкции в основном подвергаются S-S связи. При достаточно высоких концентрациях спиртов оксиHв не окисляется в ультразвуковом поле за промежутки времени, в течение которых в отсутствие спиртов наблюдали полное превращение ферроHв в ферриHв. Причем добавление одинаковых моляр-

ных концентраций соединений ловушек вызывало повышение стабильности HbO_2 к окислению в УЗ-поле, которое хорошо коррелировало с константой скоростей взаимодействия OH радикалов с указанными спиртами [16].

Однако вследствие образования из спиртов оксида углерода (II) происходит быстрое превращение оксиHв в карбоксиHв. Количество образовавшейся окиси углерода мало, но, как известно, гемоглобин обладает в 200 раз более высоким сродством к CO , чем к O_2 [17].

При действии УЗ на белки в присутствии спиртов наблюдается включение спиртов или продуктов их сонолиза в состав макромолекулы.

Следует отметить, что количество альдегидов, образовавшихся в ультразвуковом поле в водно-спиртовых растворах оксиHв, достаточно высоко, но с аминок группами белка основания Шиффа образуют в равновесных условиях лишь небольшую часть альдегидов. В то же время такое же по длительности действие УЗ на водно-спиртовые растворы в отсутствие Hв сопровождается образованием следовых количеств альдегида. Поэтому можно предположить, что метHв, образовавшийся в ультразвуковом поле вследствие окисления ферроформ Hв, восстанавливается обратно в дезоксиHв радикалами спиртов в следующей реакции:



аналогичной реакции ионов Fe (III) в водно-спиртовых средах (рисунок 3, кривая 3).

Кинетическая кривая образования ионов Fe (III) при облучении ультразвуком водного раствора FeSO_4 в зависимости от мощности излучения близка по форме кинетической кривой окисления ферроHв в ферриHв. Симбатность хода кривых 1 и 2 на рисунке 3 свидетельствует, что окисление оксиHв в метHв протекает под действием свободных радикалов, образовавшихся вследствие расщепления молекул воды в присутствии атмосферного воздуха, а эффективность захвата радикалов OH свободными ионами железа и в комплексе с протопорфирином IX сравнимы между собой по порядку величин. Еще одним доказательством того, что оксиHв и карбоксиHв окисляются в метHв под действием свободных радикалов, служит защитный эффект спиртов, являющихся «перехватчиками» свободных радикалов.

При озвучивании метHв в смеси со спиртами как в атмосфере азота, так и воздуха наблюдается включение спиртов или их продуктов сонолиза в состав макромолекулы (рисунок 4).

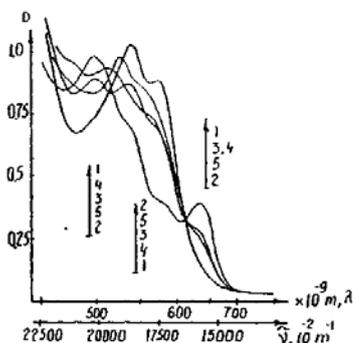


Рисунок 2 — Спектры поглощения растворов метгемоглобина: 1 — исходный метHв; 2 — метHв в присутствии H_2O_2 в начальный момент времени; 3 — то же после 3 часов инкубации; 4,5 — метHв после воздействия ультразвука в воде (4) и в присутствии десятипроцентного спирта (5). Концентрация белка $2 \cdot 10^{-5}$ м, интенсивность ультразвука 2 Вт/см^2 , время звучивания 40 мин, концентрация H_2O_2 — $0,3 \text{ М}$

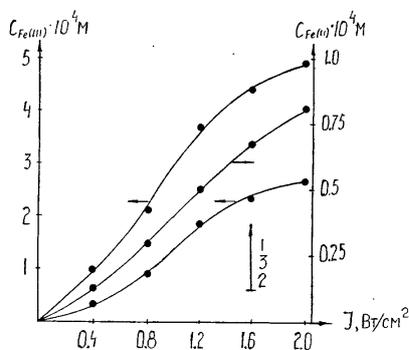


Рисунок 3 — Зависимости окисления ферроформ водного раствора закиси железа (1) и оксиHв (2) в ферриформы и восстановления ферри-ионов в ферроформу (3) радикалами этанола от интенсивности УЗ-поля. Кривая, характеризующая образование ацетальдегида, с точностью до 10 % совпадает с кривой 3. Кривые 1 и 2 получены в атмосфере воздуха, 3 — в атмосфере азота, в десятипроцентном водно-этанольном растворе. Время озвучивания растворов 5 мин. Концентрация ионов Fe (II) в составе оксиHв $5 \cdot 10^{-4}$ м, FeSO_4 $1 \cdot 10^{-3}$ м, этанола 2М, Na — фосфатный буфер, pH 6,8 (0,01 М)

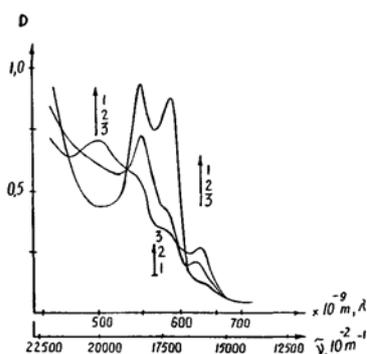


Рисунок 4 — Изменение спектров поглощения метНв при восстановлении ферриформы в ферроформу в атмосфере азота в ультразвуковом поле: 1 — исходный метНв; 2 — после воздействия УЗ; смесь ферро- и ферриформ; 3 — метНв в присутствии спиртов после воздействия УЗ, форма спектра соответствует карбоксиНв. Концентрация белка $2 \cdot 10^{-5}$ М, интенсивность ультразвука 2 Вт/см^2

Согласно [18], при радиоллизе и сонолизе спиртов наряду с другими продуктами деструкции образуются альдегиды, количество которых, измеряемое с помощью фенилгидразина, пропорционально времени озвучивания. Образовавшиеся альдегиды могут взаимодействовать с первичными амино- и SH-группами

остатков цистеина, формируя основания Шиффа и полумеркапталы. Количество включенных в состав гемоглобина продуктов сонолиза зависит от времени; инкубации озвученной смеси спирт-белок. Добавление в эту озвученную смесь NaBH_4 приводит к ковалентному связыванию альдегида с белком (рисунок 5).

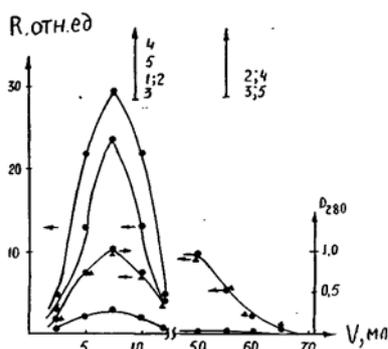
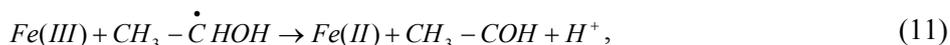


Рисунок 5 — Хроматографическое разделение на колонке с сефадексом G-50 раствора, содержащего гемоглобин и 2-(^{14}C)-этанол; 1 — поглощение на 280 нм белковой фракции исходного неозвученного гемоглобина; 2 — радиоактивность в белковых фракциях озвученного гемоглобина в смеси со спиртом; 3 — радиоактивность в гемоглобине, полученном из озвученного гемоглобина в смеси со спиртом; 4 — радиоактивность в белковых фракциях гемоглобина водно-спиртовых растворов после озвучивания и последующей обработки NaBH_4 ; 5 — радиоактивность в белковых фракциях глобина, полученного из гемоглобина с последующей обработкой NaBH_4

Продукты алкилирования первичных аминогрупп белка устойчивы к кислотному гидролизу и выходят в виде отдельного пика между пиками выхода гистидина и аргинина в спектре аминокислотного анализа. Добавление 1-(^{14}C)-ацетальдегида к гемоглобину с последующим восстановительным алкилированием NaBH_4 и кислотным гид-

ролизом дает такой же пик во времени удерживания в спектре аминокислотного анализа. Отделение гемина от белковой глобулы в кислой среде позволяет исключить вклад радиоактивности, связанной с включением в состав гемина меченой окиси углерода. Образовавшиеся радикалы спиртов восстанавливают метНв по следующему механизму:



причем эффективность восстановления метНв алифатическими спиртами возрастает с увеличением длины углеводородной цепочки (таблица 1). Алифатические спирты связываются с метНв в гидрофобном кармане со стороны шестого координационного положения железа

[19]. Это приводит к возрастанию эффективности восстановления метНв в ферроформу радикалами спиртов симбатно с увеличением сродства спиртов к метНв.

Под действием ультразвука из спиртов образуется оксид углерод (II), весьма эффективно

связывающийся с гемом ферроНв с образованием карбоксиНв (рисунок 2, кривая 5). Озвучивание 1-(¹⁴C)-этанола и 2-(¹⁴C)-этанола в смеси с метНв в атмосфере азота позволило установить, что меченая окись углерода обра-

зуется при деструкции обоих спиртов. Действительно, радиоактивность карбоксиНв, полученного при сонолизе метНв, в присутствии обоих спиртов, уменьшается после отделения гемина.

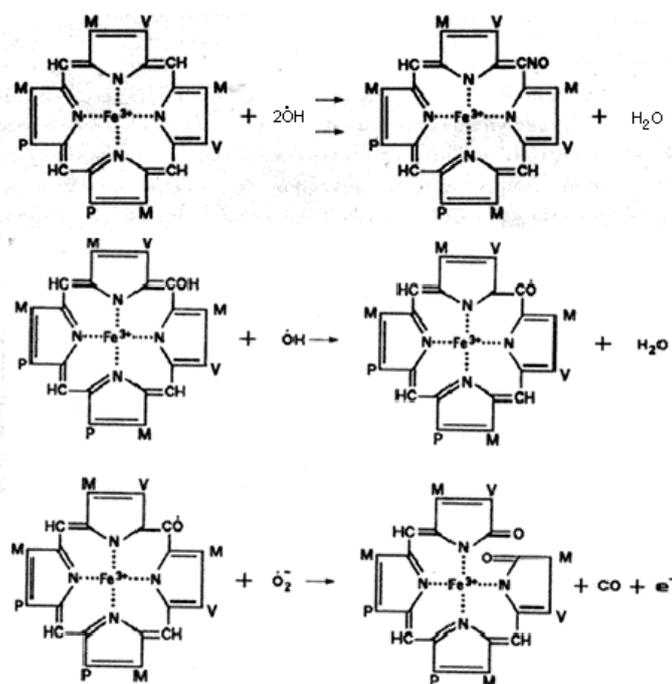
Таблица 1 — Образование карбоксиНв, содержащего Fe(II), в водно-спиртовых растворах метНв, содержащего Fe(III), под действием ультразвука в атмосфере азота.

Метанол CH ₃ OH		Этанол C ₂ H ₅ OH	
C ₁ -концентрация спирта (М)	C ₂ - % образования карбоксигемоглобина	C ₁ - концентрация спирта (М)	C ₂ - % образования карбоксигемоглобина
0,024	12,5	0,017	32
0,122	19,5	0,086	70
0,244	24,0	0,172	72
—	—	1,700	100

Примечание. В последнем опыте время действия ультразвука интенсивностью 1,6 Вт/см² на раствор метНв со спиртом 30 мин, в предыдущих — 10 мин. Концентрация исходного метНв принята за 100 %; C₁ — концентрация спирта в растворе метНв, C₂ — количество карбоксиНв, образовавшегося из метНв.

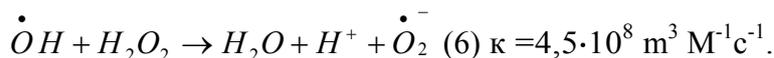
Наряду с образованием СО при облучении спиртов возможно образование СО при взаи-

модействии радикалов с α-метеновым мостиком феррипротопорфирина IX по схеме



Вышеприведенная схема возможна при наличии в реакционной смеси супероксид ра-

дикала, который образуется при взаимодействии с гидроксильным радикалом



Образовавшийся СО переводит Нв в карбоксигемоглобин, а дальнейшее превращение гемма приводит к образованию билирубина, что наблюдалось в эксперименте.

Заключение

Действие ультразвука на Нв приводит к образованию метНв, который при дальнейшем воздействии доходит до глобина и билирубина.

На наличие возможности образования билирубина указывает превращение феррипротопорфирина IX с разрывом α-метеновой связи и последующим образованием СО и гидратированного электрона. С гемоглобином СО образует карбоксигемоглобин. Одновременно спирты в УЗ-поле способствуют образованию карбоксиНв и восстановлению метНв до дезоксиНв, а также

при наличии гидратированного электрона увеличению концентрации супероксида, что приводит к увеличению количества радикалов кислорода и дальнейшему превращению гемоглобина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маргулис, М. А. Звукохимические реакции и сонолюминесценция / М. А. Маргулис. — М., 1986. — С. 260.
2. Маргулис, М. А. Основы звукохимии / М. А. Маргулис. — М.: Химия, 1984. 260 с.
3. Маргулис, М. А. О механизме многопузырьковой сонолюминесценции / М. А. Маргулис // Журнал физической химии. — 2006. — Т. 80, № 10. — С. 1908–1913.
4. Химия и ультразвук / Под ред. А. С. Козьмина. — М.: Мир, 1993. — С. 560.
5. Freeman, G. R. Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reactions rates parameters and spectral properties of transients / G. R. Freeman // NSRDS-NBS. — 1974. — № 48. — P. 56.
6. Hart, E. T. A review of the radiation chemistry of the hydrated electron in aqueous solution / E. T. Hart, J. K. Thomas, S. A. Gordon. — Radiat. Res. — 1964. — Vol. 21, № 4. — P. 74–87.
7. Anbar, M. Selected specific rates of transients from water in aqueous solution / M. Anbar, M. B. A. Ross // Hydrated electron. — NSRDS-NBS. — 1973. — № 43. — P. 1–59.
8. Adams, G. E. Pulse radiolysis studies on the oxidation of organic radicals in aqueous solution / G. E. Adams, R. L. Willson // Trans. Faraday Soc. — 1969. — Vol. 65, № 9. — P. 2981–2987.
9. Affinity labeling of the polyphosphate binding site of hemoglobin / R. E. Benesch [et al.] // Biochemistry. — 1972. — Vol. 11, № 19. — P. 3576–3582.
10. Kawanishi, S. Mehariism to electron transfer to coordinated. Dioxygen of oxyhemoglobins to yield peroxide and methemoglobin / S. Kawanishi, W. S. Caughey // Biol. Chem. — 1985. — Vol. 260, № 8. — P. 4622–4631.
11. Van Kampen, E. J. Spectrophotometry of hemoglobin and hemoglobin derivatives / E. J. Van Kampen, W. G. Zijlstra // Adv. Cl in. Chem. — 1983. — Vol. 23. — P. 199–257.
12. Изучение ультразвукового гемолиза эритроцитов в норме и при патологии / Ф. И. Брагинская // Биофизика. — 1982. — Т. 27, № 4. — С. 679–683.
13. Коренман, И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. — М.: Химия, 1975.
14. Степура, И. И. Взаимодействие ацетальдегида с сывороточным альбумином / И. И. Степура, И. Б. Заводник, Ю. М. Островский // Укр. биохим. журн. — 1982. — Т. 54, № 2. — С. 123–128.
15. Действие ультразвука на ферро-формы гемоглобина человека / В. А. Игнатенко [и др.] // Журнал физической химии. — 1988. — Т. LXII, № 9. — С. 2468–2476.
16. Шарпатый, В. А. Радиационная химия биополимеров / В. А. Шарпатый. — М.: Энерго-мздат, 1981. — С. 167.
17. Основы биохимии / А. Уайт [и др.]. — М.: Мир, 1981. — Т. 3. — С. 1878.
18. Фридович, И. Радикалы кислорода, пероксид водорода и токсичность кислорода. В кн.: Свободные радикалы в биологии / И. Фридович. — М.: Мир, 1979. — Т. 1. — С. 272–300.
19. Плюгачева, Е. И. Окисление алифатических спиртов гидроперекисями при участии гемопротеидов: дис. ... к.х.н. / Е. И. Плюгачева. — Минск, 1988. — С. 218.

Поступила 08.06.2012

УДК 616.37-002.191:611.013.395:612.434*73

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА РЕОРГАНИЗАЦИЮ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СТЕНКИ ПСЕВДОКИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С. В. Дорошкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Цель. Оценить воздействие окситоцина на реорганизацию соединительной ткани стенки псевдокисты поджелудочной железы после ее опорожнения путем пункционной аспирации.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 62 белых крысах. Моделирование псевдокисты поджелудочной железы производили с помощью криохирургического комплекса КСН 3А/В. Пункционное аспирирование содержимого псевдокисты выполняли на 14 сутки после криовоздействия с введением в ее полость 1 МЕ окситоцина. Производилось гистологическое исследование с использованием морфометрии. Оценивались изменения морфометрических параметров псевдокисты поджелудочной железы и количественное содержание нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов и фибробластов.

Результаты. Применение окситоцина привело к увеличению численности макрофагов и фибробластов и к уменьшению нейтрофильных лейкоцитов с третьих суток, а лимфоцитов — с 7 суток эксперимента. Отмечалось прогрессивное уменьшение размеров псевдокисты, которое завершилось ее инволюцией.

Заключение. Местное использование окситоцина при пункционной аспирации содержимого псевдокисты заметно стимулирует пролиферацию макрофагов с фибробластами и вызывает полную инволюцию псевдокисты поджелудочной железы.

Ключевые слова: соединительная ткань, окситоцин, псевдокиста поджелудочной железы, эксперимент.

INFLUENCE OF OXYTOCIN ON THE REORGANIZATION OF THE CONNECTIVE TISSUE OF THE PANCREATIC PSEUDOCYST WALL

S. V. Doroshkevich

Gomel State Medical University

Objective. To estimate the influence of oxytocin on the reorganization of the connective tissue of the pancreatic pseudocyst wall after its emptying by punctural aspiration.

Materials and methods. The experimental research was performed on 62 white rats. The pseudocyst of the pancreas was modeled with help of cryosurgical complex KCH 3A/B. The punctural aspiration of the contents of the pseudocyst was carried out on the fourteenth day after the cryoexposure with introduction 1 I.U. of oxytocin in its cavity.

Histological research was performed with use of morphometry. The changes in the morphometric parameters of the pancreatic pseudocyst and quantitative contents of neutrophils, lymphocytes, macrophages and fibroblasts were estimated.

Results. The application of oxytocin led to increased numbers of macrophages and fibroblasts and reduction of neutrophiled leucocytes starting from the third day and lymphocytes from the seventh day of the experiment. The study revealed the progressive reduction the sizes of the pseudocyst which ended in its involution.

Conclusion. The local use of oxytocin in the punctural aspiration of the pseudocyst contents significantly stimulates proliferation of fibroblasts and macrophages and causes complete involution of the pseudocyst of the pancreas.

Key words: connective tissue, oxytocin, pseudocyst of pancreas, experiment.

Введение

Соединительная ткань, образуя опорный каркас и являясь составной частью всех органов и тканей, выполняет многообразные и сложные функции в организме, сводящиеся, в конечном счете, к поддержанию гомеостаза. В основе развития многих патологических процессов лежат нарушения структуры и функции клеток и межклеточного вещества соединительной ткани.

В изучении соединительной ткани в норме и патологии в настоящее время достигнуты значительные успехи [1, 2]. Исследованы механизмы центральной и местной регуляции жизнедеятельности клеток соединительной ткани. Представлены данные о морфофункциональных изменениях фибробластов и макрофагов под действием гормонов и гормональных препаратов, однако исследований по воздействию окситоцина на соединительную ткань псевдокисты поджелудочной железы не производилось. В то же время имеются данные, свидетельствующие, что окситоцин обладает значительным разнообразием эффектов, а не только хорошо известным классическим влиянием на мускулатуру матки и процессы лактации. Установлено, что в стрессорных ситуациях депонируемый в нейрогипофизе окситоцин усиленно высвобождается в общий кровоток для обеспечения компенсаторных и приспособительных реакций организма, позитивно влияя на различные стороны метаболизма клеток и тканей [3, 4].

Цель исследования

Изучение местного влияния окситоцина на реорганизацию соединительной ткани стенки псевдокисты поджелудочной железы после ее опорожнения путем пункционной аспирации.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 62 нелинейных белых крысах весом 160–180 г с соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Моделирование псевдокисты поджелудочной железы производили по оригинальной методике [5] с использованием криохирургического комплекса КСН 3А/В (фирма Хирана, г. Брно, Чехия), применяемого для местного замораживания тканей. Пункционное аспирирование содержимого псевдокисты выполняли на 14 сутки после криовоздействия с введением в ее полость 1 МЕ окситоцина [6]. Забой животных производили на 1, 3, 7, 16 и 31 сутки после выполнения пункционного аспирирования.

Для гистологического исследования брали, опорожненную путем пункционной аспирации

псевдокисту поджелудочной железы. Фиксацию проводили в 10 % нейтральном формалине. После промывки в проточной воде проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в парафин с воском. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые были окрашены гематоксилин-эозином.

Для количественной оценки и получения достоверных данных использовалась морфометрия. Проводилось измерение наружного диаметра псевдокисты поджелудочной железы. Определялись размеры ее внутренней полости. Измерялась ширина наружного и внутреннего слоев, а также толщина стенки псевдокисты в целом. После идентификации клеточных элементов (нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги и фибробласты) в стенке псевдокисты проводили их подсчет в окулярной рамке на площади 1000 мкм² при объективе 90, окуляре 10 в 100 случайно просмотренных полях зрения на 5 срезах и пересчитывали на 1 мм² поверхности среза стенки псевдокисты поджелудочной железы. Определяли общее количество клеток, а также выводили процентное содержание каждой исследуемой популяции.

Полученные результаты обработали с помощью пакета компьютерных программ статистического анализа «Microsoft Excel», 2003 и «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных позволяет установить различия морфометрических параметров псевдокисты, подвергшейся однократной пункционной аспирации с применением и без применения окситоцина.

У псевдокисты через одни сутки после пункционной аспирации с применением окситоцина в сравнении с псевдокистой, у которой окситоцин не использовался, диаметр меньше на 4,4 % ($p < 0,001$). На 9,1 % сократилась внутренняя полость ($p < 0,001$). Толщина стенки шире на 5,9 %. Ширина наружного слоя больше на 19,5 %, а внутреннего — меньше на 4,7 % (рисунок 1).

Содержание клеток в 1 мм² стенки псевдокисты увеличено на 4,7 %. Отличалось количество клеток в каждой из исследуемых популяций. Содержание нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, фибробластов и лимфоцитов больше, соответственно, на 6,3, 2,1, 3,4 и 7,5 %. Определяется относительное увеличение нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, соответственно, на 0,7 и 0,2 %, снижение макрофагов и фибробластов — на 0,7 и 0,2 % (рисунок 2).

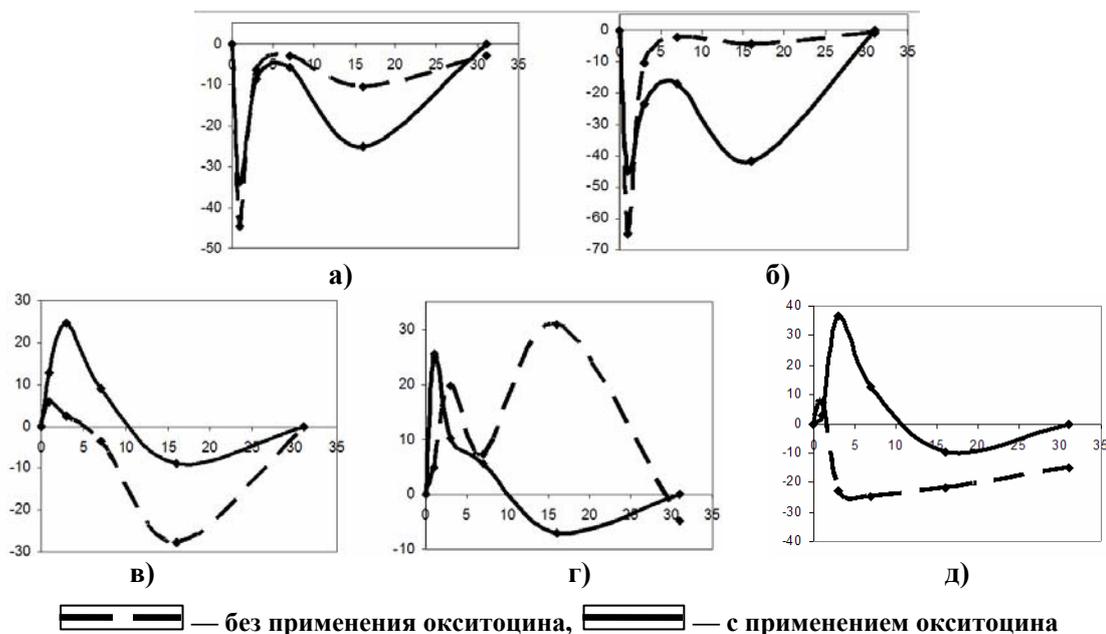


Рисунок 1 — Прирост морфометрических параметров псевдокисты поджелудочной железы
 а) диаметр псевдокисты; б) диаметр внутренней полости; в) толщина стенки;
 г) ширина наружного слоя стенки; д) ширина внутреннего слоя стенки.
 По оси абсцисс — сроки после однократной пункционной аспирации содержимого псевдокисты (сутки).
 По оси ординат — коэффициент прироста (%).

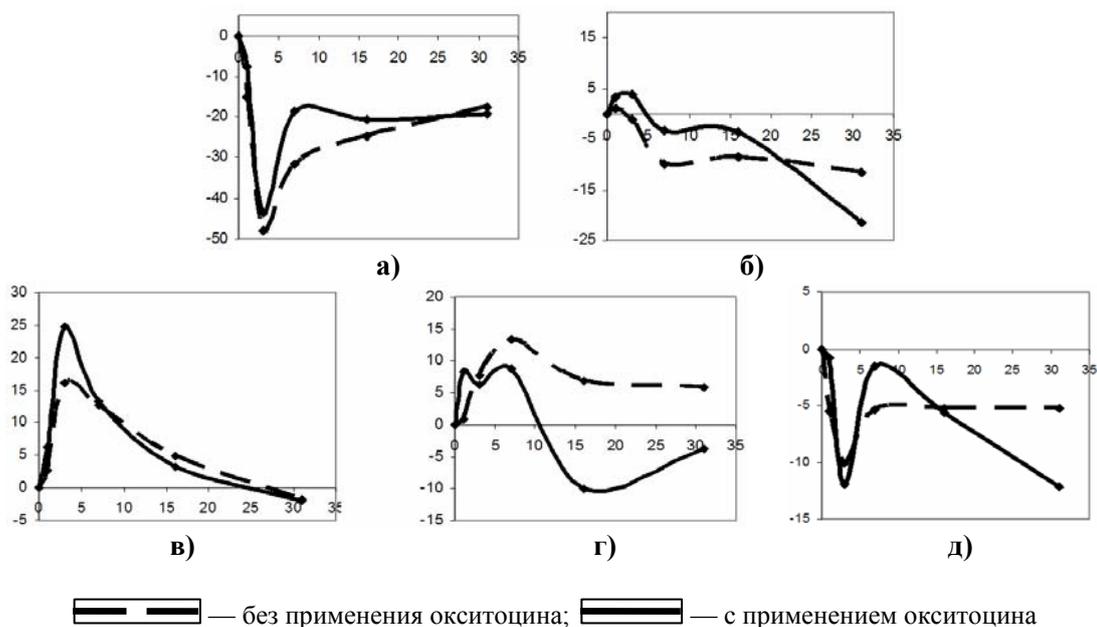


Рисунок 2 — Прирост количества клеток в 1 мм² стенки псевдокисты поджелудочной железы.
 а) нейтрофильные лейкоциты; б) макрофаги; в) фибробласты; г) лимфоциты;
 д) общее количество клеток исследуемых популяций.
 По оси абсцисс — сроки после однократной пункционной аспирации содержимого псевдокисты (сутки).
 По оси ординат — коэффициент прироста (%).

Спустя 3 суток после пункционной аспирации псевдокисты с применением окситоцина в сравнении с псевдокистой, у которой производилась аспирация без использования окситоцина, диаметр снижается на 7,1 % ($p < 0,001$). Диаметр внутренней полости сократился на 23,4 % ($p < 0,001$). Толщина стенки увеличивается на 29,1 % ($p < 0,001$). Ширина наружного и внутреннего

слоев, соответственно, больше на 5,9 и 60,0 %. Содержание клеток в 1 мм² стенки псевдокисты возросло на 1,6 %. Установлено различие в количестве клеток изучаемых популяций: число нейтрофильных лейкоцитов уменьшилось на 10,9 %, а макрофагов, фибробластов и лимфоцитов увеличилось, соответственно, на 7,1, 8,2 и 5,4 %. Сократилось относительное содер-

жание нейтрофильных лейкоцитов на 3,9 %, а макрофагов, фибробластов и лимфоцитов, соответственно, возросло на 1,7, 1,8 и 0,4 %.

Псевдокиста, подвергшаяся пункционному аспирированию с применением окситоцина спустя 7 суток имела меньшие на 9,9 % диаметр и 35,0 % внутреннюю полость ($p < 0,001$). Толщина стенки шире на 31,4 % ($p < 0,001$). Больше ширина наружного и внутреннего слоев, соответственно, на 3,6 и 125 % (2,25 раза). Установлено, что содержание клеток в 1 мм^2 стенки псевдокисты на 5,6 % больше. Число макрофагов и фибробластов возросло на 4,6 и 0,7 %. Однако количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов сократилось, соответственно, на 4,6 и 0,7 %. Различия в относительном соотношении заключаются в том, что уменьшилось количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, соответственно, на 2,4 и 0,5 %, но увеличилось число макрофагов и фибробластов — на 2,4 и 0,5 %.

Через 16 суток после пункционной аспирации псевдокисты с применением окситоцина в сравнении с псевдокистой, у которой проводилось аспирирование содержимого без использования окситоцина, диаметр псевдокисты стал меньше на 25,4 %, а внутренняя полость — на 60,6 % ($p < 0,001$), толщина стенки увеличилась на 69,2 % за счет ширины наружного и внутреннего слоев, соответственно, на 26,2 и 147,8 % (2,48 раза) ($p < 0,001$). Содержание клеток в 1 мм^2 стенки псевдокисты в целом увеличилось на 5,0 %. Но количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов уменьшилось, соответственно, на 5,5 и 16,8 %, однако увеличилось число макрофагов и фибробластов — на 19,1 и 5,3 %. Снизилось относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов на 2,1 %, возросло макрофагов и фибробластов, соответственно, на 4,1 и 0,1 %.

На 31 сутки после однократной аспирации содержимого псевдокисты с применением окситоцина, в отличие от пункционной аспирации без использования окситоцина, в месте локализации псевдокисты определяется скопление соединительной ткани. При сравнении установлено, что общее содержание клеток на 1 мм^2 меньше на 2,9 %, снижено на 10,7 % количество нейтрофильных лейкоцитов и 24,6 % лимфоцитов. Возросло на 4,8 % число макрофагов и на 1,3 % фибробластов. Установлены различия в относительном соотношении изучаемых клеточных популяций. Меньше нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, соответственно, на 1,4 и 2,6 %, больше макрофагов и фибробластов — на 2,2 и 1,8 %.

Применение окситоцина привело к увеличению численности макрофагов и фибробластов и к уменьшению нейтрофильных лейко-

цитов с 3 суток, а лимфоцитов — с 7 суток эксперимента. Увеличение количества фибробластов свидетельствует об интенсивном процессе реорганизации соединительной ткани.

В последние годы появились данные, значительно расширяющие представления о свойствах окситоцина. Он обладает инсулиноподобным эффектом, способствуя усилению поступления глюкозы в адипозиты [7]. Установлено его прямое стимулирующее влияние на функцию β -клеток островков Лангерганса.

В условиях инкубации различных микроорганизмов: стафилококков, различных штаммов стрептококков, пневмококков, сенной и кишечной палочек, сальмонелл — обнаружено антимикробное действие окситоцина [8]. В данных опытах определено, что при взаимодействии микроорганизма с клетками хозяина окситоцин усиливает пролиферативную активность малодифференцированных клеток тканей и внутриклеточную регенерацию.

Выявлено позитивное воздействие окситоцина при внутриартериальном или местном применении на репаративную регенерацию ран стопы у больных диабетом, осложненным синдромом «стопа диабетика» [9]. Установлены существенные отличия в характере раневого процесса. Под воздействием окситоцина уменьшилась выраженность некробиотических и некротических изменений кожи, подкожной жировой клетчатки и скелетных мышц, локализованных в гнойно-некротическом очаге. При этом значительно уменьшилось количество капилляров со сладжированными эритроцитами, а также артериол и венул с признаками микротромбозов. Одновременно повысились регенераторные возможности эндотелиоцитов, которые значительно усилили свою способность к синтезу нуклеиновых кислот.

Обнаружено, что пропитка окситоцином деминерализованной костной губки, применяемой для пломбировки остаточной полости печени, создает условие для более активной пролиферации соединительнотканых элементов [10].

Воздействие окситоцина на слизистую оболочку верхнечелюстной пазухи при экспериментальном синусите также стимулирует репаративные процессы в месте его приложения, что позитивно сказывается на развитии экссудативной и пролиферативной фаз гнойно-некротического процесса [11].

Заключение

Местное использование окситоцина при пункционной аспирации содержимого псевдокисты заметно стимулирует пролиферацию макрофагов с фибробластами и вызывает полную инволюцию псевдокисты поджелудочной железы. Проведенное исследование открывает новые перспективы в изучении и разработки способов лечения данной патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Серов, В. В. Соединительная ткань / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — С. 5–294.
2. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. — М.: Изд-во университета дружбы народов, 1990. — С. 322 с.
3. Стадников, А. А. Гипоталамическая нонапептидергическая регуляция клеточного и тканевого гомеостаза, взаимодействия про- и эукариот / А. А. Стадников // Морфология. — 2008. — № 5. — С. 14–19.
4. Polenov, A. L. Hypothalamic neurohormonal mechanism of adaptation / A. L. Polenov // Adv. Physiol. Sci. — 1981. — Vol. 14, № 27. — P. 1–22.
5. Способ моделирования псевдокисты поджелудочной железы: пат. 12268 Респ. Беларусь, МПК (2006) G 09B 23/00, А 61 В 18/00 С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявл. Гомельский гос. мед. ун-т. — № а 20070428; заявл. 30.12.2008; опубл. 01.09.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2009. — № 4. — С. 160.
6. Способ лечения псевдокисты поджелудочной железы у млекопитающего в эксперименте: пат. 14735 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61В 17/34, А 61К 38/11 С. В. Дорошкевич, Е. Ю. Дорошкевич; заявл. 10.04.2009; опубл. 10.05.2011 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2011. — № 4. — С. 66.
7. Абрамов, А. В. Роль окситоцина в регуляции функции поджелудочной железы у животных с сахарным диабетом, корригируемым интервальными гипоксическими тренировками / А. В. Абрамов // Проблемы эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 35–38.
8. Синельщиков, Е. А. Гистологическое обоснование применения препарата окситоцина в лечебной коррекции гнойных ран при сахарном диабете в эксперименте / Е. А. Синельщиков // Морфология. — 2011. — Т. 140, № 5. — С. 114–115.
9. Гавриленко, В. Г. Морфологическая характеристика раневого процесса у больных с диабетическими гнойно-некротическими поражениями стоп при воздействии окситоцином / В. Г. Гавриленко, В. К. Есипов, К. Г. Сивожелезов // Морфология. — 2003. — Т. 125, № 5. — С. 24–28.
10. Климушкин, А. В. Пломбировка остаточной полости печени деминерализированной костной губкой, пропитанной окситоцином / А. В. Климушкин // Морфология. — 2003. — Т. 124, № 5. — С. 55.
11. Гипоталамические нейропептиды и посттравматический репаративный гистогенез в челюстно-лицевой области в эксперименте / В. Н. Барков [и др.] // Морфология. — 2006. — № 4. — С. 18.

Поступила 08.06.2012

УДК 577.118:577.164.2:615.322

НАКОПЛЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

В. Г. Свириденко¹, А. В. Хаданович¹, А. В. Лысенкова², В. А. Филиппова²¹Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины²Гомельский государственный медицинский университет

Уникальной особенностью лекарственных растений является присутствие в них одновременно целого комплекса биологически активных веществ, в том числе обладающих антиоксидантной активностью. Кроме того, они содержат микроэлементы, выполняющие важную биологическую роль. Исследовано содержание природного антиоксиданта — аскорбиновой кислоты в сырой массе и в листьях травянистых лекарственных растений. В исследуемых образцах также определено содержание микроэлементов железа и меди. Наличие перечисленных компонентов обуславливает исключительную многоплановость и эффективность воздействия лекарственных растений и различных экстрактов из них на организм человека.

Ключевые слова: лекарственные растения, аскорбиновая кислота, витамин С, антиоксидантная активность, микроэлементы.

ACCUMULATION OF MICRO ELEMENTS AND ASCORBIC ACID IN HERBACEOUS MEDICINAL PLANTS

V. G. Sviridenko¹, A. V. Khadanovich¹, A. V. Lysenkova², V. A. Filippova²¹Gomel State University named after F. Skorina²Gomel Sate Medical University

A unique feature of medicinal plants is that they contain a wide range of biologically active substances, including those having antioxidant activity. In addition, they contain micro elements that play an essential role in living systems. The content of ascorbic acid in the wet mass and leaves of herbaceous medicinal plants, as well as content of micro elements iron and copper were studied. The species of cranberries, lingo berries, plantain, strawberry timber, St. John's wort and cinquefoil erect revealed the highest content of ascorbic acid. The content of these components causes the exceptional diversity of the impact and effectiveness of various medicinal plants and their extracts on human body.

Key words: herbaceous medicinal plants, ascorbic acid, vitamin C, antioxidant activity, microelements.

Введение

Антиоксиданты — это вещества, замедляющие или предотвращающие свободнорадикальные окислительные процессы. К природным антиоксидантам относятся витамин С, мочевая кислота и ее соли ураты, витамин Е и β-каротин. По механизму действия различают

превентивные антиоксиданты, снижающие скорость инициации цепной реакции и гасящие (прерывающие цепь) антиоксиданты.

Основную массу антиоксидантов составляют вещества, содержащие подвижный атом водорода с ослабленной связью с атомом углерода, которые вступают в реакции со свобод-

ными радикалами и тем самым уменьшают их концентрацию в реакционной среде.

Экспериментально доказано, что снижение антиоксидатного статуса человека (снижение уровня антиоксидантов в организме) и развитие свободно-радикальных процессов способствует возникновению таких серьезных заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, астма, злокачественные новообразования (всего более 50 заболеваний). Антиоксиданты оказывают защитное действие при воздействии ионизирующих излучений, канцерогенов, а также в стрессовых ситуациях и при утомлении [1].

Аскорбиновая кислота (витамин С) — главный водорастворимый антиоксидант, защищающий мышечную ткань, мозг и нервную систему от свободных радикалов и восстанавливающий окисленный витамин Е в его антиоксидантную форму. Витамин С участвует в транспорте электронов в окислительно-восстановительных процессах, является восстановителем и легко переходит в дегидроаскорбиновую кислоту.

Известно, что все хлорофиллсодержащие растения и прорастающие семена могут синтезировать аскорбиновую кислоту. В растениях основное количество (до 7 %) аскорбиновой кислоты представлено в виде аскорбигена (соединения аскорбиновой кислоты как с белками и нуклеиновыми кислотами, так и с низкомолекулярными соединениями индолем, полифе-

нолами), который является связанной формой аскорбиновой кислоты и наиболее устойчив к окислению. В отдельных случаях в состав аскорбигена входят ионы d-элементов (микроэлементы). В растениях аскорбиновая кислота причастна к возникновению протонного градиента, используемого для транспорта через клеточную мембрану и, таким образом, участвует в регуляции роста, в синтезе ксанфилла и некоторых ненасыщенных кислот. Большинство представителей земной фауны способны синтезировать L-аскорбиновую кислоту из D-глюкозы через промежуточные соединения: D-глюкуроновую кислоту, L-гулоновую кислоту, L-гулонолактон и 2-кето-L-гулолактон. Исключения составляют те представители животного мира (некоторые млекопитающие, а также рыбы, насекомые и некоторые виды птиц), которые утратили способность к биосинтезу аскорбиновой кислоты из-за отсутствия фермента L-гулонолактонооксидазы [2].

Цель исследования

Изучение содержания аскорбиновой кислоты и микроэлементов (железа и меди) в лекарственных растениях естественной флоры и установление корреляционных зависимостей определяемых компонентов.

Материалы и методы исследования

Исследовано 30 видов лекарственных растений, принадлежащих к 13 семействам естественной флоры. Виды анализируемых растений представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Перечень видов растений

Семейство	Вид
Сем. Розоцветные — Rosaceae	Лапчатка серебристая — <i>Potentilla argentea</i> L.
	Таволга обыкновенная — <i>Filipendula vulgaris</i> L.
	Рябина обыкновенная — <i>Sorbum aucuparia</i> L.
	Малина обыкновенная — <i>Rubus idaeus</i>
Сем. Мятликовые — Poaceae	Кострец безостый — <i>Bromopsis inermis</i> L.
	Ежа сборная — <i>Dactylis glomerata</i> L.
	Пырей ползучий — <i>Elytrigia repens</i> L.
	Мятлик луговой — <i>Poa pratensis</i> L.
	Овсяница луговая — <i>Festuca pratensis</i> L.
Сем. Бобовые — Fabaceae	Клевер ползучий — <i>Trifolium repens</i> L.
	Горошек мышиный — <i>Vicia cracca</i> L.
	Чина луговая — <i>Lathyrus pratensis</i> L.
Сем. Подорожниковые — Plantaginaceae	Подорожник большой — <i>Plantago major</i> L.
	Подорожник ланцетолистный — <i>Plantago lanceolata</i> L.
Сем. Сложноцветные (астровые) — Compositae (Asteraceae)	Тысячелистник обыкновенный — <i>Achillea millefolium</i> L.
	Ромашка непахучая — <i>Matricaria inodora</i> L.
	Пижма обыкновенная — <i>Tanacetum vulgare</i> L.
	Одуванчик лекарственный — <i>Taraxacum officinale</i> L.
Сем. Брусничные Vacciniaceae	Брусника — <i>Vaccinium vitisidaea</i> L.
	Клюква болотная — <i>Oxycoccus palustris</i> Pers.
Сем. Норичниковые Scrophulariaceae	Вероника лекарственная — <i>Veronica officinalis</i> L.
	Марьянник дубравный (Иван-да-марья) — <i>Melampyrum nemorosum</i> L.
Сем. Березовые (Betulaceae)	Береза повислая (<i>Betula pendula</i>);
Сем. Крапивные (Urticaceae)	Крапива двудомная (<i>Urtica dioica</i> L.)

Окончание таблицы 1

Семейство	Вид
Сем. Зверобойные (Hypericaceae)	Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum L.)
Сем. Яснотковые (Lamiaceae)	Мята перечная (Mentha piperita L.)
	Черноголовка обыкновенная — Prunella vulgaris L.
	Тимьян обыкновенный
Сем. Вересковые (Ericaceae)	Черника обыкновенная (Vaccinium myrtillus)
Сем. Лилейные (Liliaceae)	Ландыш майский (Convallaria majalis)
	Майник двулистный — Majanthemum bifolium L.

Травянистые растения срезались на уровне почвы в разных достаточно удаленных друг от друга точках пробной площади. С каждой пробной площади отбиралось 10–15 растений. Лекарственные травы собраны в фазу цветения. У травянистых растений исследовалась наземная часть [3].

Наиболее многочисленными оказались виды, относящиеся к семействам розоцветных, брусничных и астровых. Изученные лекарственные растения обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным, сердечно-сосудистым, антисептическим, мочегонным, желчегонным, успокоительным, противоаллергическим [4].

Количественное определение аскорбиновой кислоты проводили фотометрическим методом [5]. В качестве органической фазы использовалось авиационное топливо (ГОСТ 10227-86). Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре рVC фирмы SOLAR при длине волны равной 480 нм. Определение микроэлементов железа и меди проводили на спектрометре атомно-адсорбционном spektv250.

Статистический анализ проводили в табличном редакторе Excel.

Результаты и обсуждение

Определено содержание аскорбиновой кислоты в сырой массе и в листьях травянистых лекарственных растений (таблица 2).

Таблица 2 — Содержание аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях естественной флоры мг/% (на сырой вес), n = 4, p = 0,95

Наименование растений	Содержание аскорбиновой кислоты, мг/%	Среднее значение
Семейство Розоцветные		
Малина обыкновенная	136 ± 10	140 ± 10
Земляника лесная	180 ± 10	
Лапчатка прямостоячая	126 ± 10	
Рябина обыкновенная	118 ± 10	
Сем. Норичниковые		
Вероника лекарственная	94 ± 5	115 ± 7
Марьянник дубравный	136 ± 10	
Сем. Сложноцветные		
Пижма обыкновенная	52 ± 5	52 ± 5
Тысячелистник обыкновенный	45 ± 5	
Бессмертник песчаный	38 ± 5	
Мать-и-мачеха	72 ± 5	
Сем. Березовые		
Береза повислая (листья)	42 ± 5	42 ± 5
Сем. Крапивные		
Крапива двудомная	98 ± 5	98 ± 5
Сем. Зверобойные		
Зверобой продырявленный	120 ± 5	120 ± 5
Сем. Подорожниковые		
Подорожник большой	170 ± 5	170 ± 5
Сем. Яснотковые		
Черноголовка обыкновенная	96 ± 5	82 ± 5
Тимьян обыкновенный	68 ± 5	
Сем. Брусничные		
Брусника	225 ± 10	230 ± 10
Клюква болотная	235 ± 10	
Сем. Вересковые		
Черника	82 ± 10	82 ± 10
Сем. Лилейные		
Ландыш майский	56 ± 10	54 ± 10
Майник двулистный	53 ± 10	

Из исследованных видов лекарственных растений наибольшим содержанием аскорбиновой кислоты отличаются клюква, брусника, подорожник, земляника лесная, зверобой и лапчатка прямостоячая.

Практически все изученные растения имеют способность накапливать железо. Роль железа в обмене растительной клетки в первую очередь определяется каталитическими свойствами этого элемента. Железо является кон-

ституционной и функциональной составляющей многих хорошо известных и широко представленных в тканях растения ферментных систем. Оно входит в состав активного центра цитохромоксидазы, НАД-Н-цитохром-С-редуктазы, пероксидазы, каталазы, участвует в построении молекул цитохромов, а также служит металлоактиватором неспецифических к металлу энзиматических систем. Содержание железа в некоторых растениях представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Содержание железа в лекарственных растениях (n = 4, p = 0,95)

Семейство	Вид	Содержание железа, мг/кг сухого вещества
Брусничные	Брусника	440 ± 10
	Черника	270 ± 10
	Клюква болотная	180 ± 10
Лилейные	Ландыш майский	170 ± 10
	Майник двулистный	610 ± 20
Розоцветные	Земляника лесная	125 ± 10
	Лапчатка прямостоячая	450 ± 10
	Рябина обыкновенная	177 ± 10
	Малина обыкновенная	440 ± 10
Норичниковые	Вероника лекарственная	180 ± 10
	Марьянник дубравный	177 ± 10
Астровые	Пижма обыкновенная	281,3 ± 10,0
	Тысячелистник обыкновенный	312,5 ± 10,0
	Бессмертник песчаный	670 ± 20
	Мать-и-мачеха	270 ± 10
	Одуванчик лекарственный	725 ± 15
Березовые	Береза повислая	530 ± 10
Крапивные	Крапива двудомная	600 ± 20
Зверобойные	Зверобой продырявленный	585 ± 10
Подорожниковые	Подорожник большой	1120,4 ± 50,0
Яснотковые (Губоцветные)	Черноголовка обыкновенная	858 ± 20
	Тимьян обыкновенный	140 ± 10

Среднее содержание железа по всем видам составило в среднем $423,2 \pm 10,0$ мг/кг сухого вещества. Минимальное содержание железа наблюдается у земляники лесной — 125 ± 10 ; максимальное — у подорожника большого — $1120,4 \pm 50,0$.

Наряду с железом большое значение в обеспечении жизнедеятельности растений играет микроэлемент медь. Участие меди в об-

щем обмене и ее влияние на многие процессы и функции растений в значительной степени определяется нахождением металла в составе дыхательного фермента цитохромоксидазы и медьсодержащего белка пластоцианина. Пластоцианин функционирует как переносчик электронов при фотосинтезе. Содержание меди в лекарственных растениях представлено в таблице 4.

Таблица 4 — Содержание меди в лекарственных растениях (n = 4, p = 0,95)

Семейство	Вид	Содержание меди, мг/кг сухого вещества
Брусничные	Брусника	14,00 ± 1,30
	Черника	0,90 ± 0,05
	Клюква болотная	18,00 ± 1,50
Лилейные	Ландыш майский	6,60 ± 0,25
	Майник двулистный	7,00 ± 0,25
Розоцветные	Земляника лесная	2,00 ± 0,20
	Лапчатка прямостоячая	8,66 ± 0,25
	Рябина обыкновенная	15,30 ± 1,30
	Малина обыкновенная	0,90 ± 0,02
Норичниковые	Вероника лекарственная	9,00 ± 0,25
	Марьянник дубравный	4,30 ± 0,29

Окончание таблицы 4

Семейство	Вид	Содержание меди, мг/кг сухого вещества
Астровые	Пижма обыкновенная	1,10 ± 0,06
	Тысячелистник обыкновенный	3,60 ± 0,25
	Бессмертник песчаный	8,50 ± 0,25
	Мать-и-мачеха	6,33 ± 0,25
	Одуванчик лекарственный	2,70 ± 0,15
Березовые	Береза повислая	8,30 ± 0,25
Крапивные	Крапива двудомная	4,30 ± 0,10
Зверобойные	Зверобой продырявленный	4,60 ± 0,15
Подорожниковые	Подорожник большой	1,50 ± 0,10
Яснотковые (Губоцветные)	Черноголовка обыкновенная	5,60 ± 0,90
	Тимьян обыкновенный	5,20 ± 0,20

Среднее содержание меди по всем видам составило $6,30 \pm 0,25$ мг/кг сухого вещества. Максимальное содержание меди зафиксировано у клюквы болотной — $18,00 \pm 0,50$, минимальное — у черники — $0,90 \pm 0,05$ мг/кг. Содержание микроэлементов железа и меди согласуется с литературными данными [6].

Антиоксидантная защита осуществляется не только с помощью неферментативных механизмов с использованием аскорбиновой кислоты, но и ферментативной защиты, включающая ферменты, содержащие железо и медь [7, 8].

В таблице 5 представлена корреляционная зависимость между накоплением микроэлементов и содержанием аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях. Корреляционная связь — это согласованное изменение 2-х признаков, отражающее тот факт, что изменчивость одного признака находится в соответствии с изменчивостью другого, Коэффициент корреляции измеряется от -1 до $+1$. Установлено, что корреляционная связь от $0,70$ до $1,00$ — сильная, от $0,30$ до $0,69$ — средняя, от 0 до $0,29$ — слабая.

Таблица 5 — Коэффициенты корреляции между накоплением аскорбиновой кислоты и содержанием микроэлементов железа и меди в исследуемых лекарственных растениях

Наименование растений	Коэффициенты корреляции		
	Аск. к-та → Fe	Аск. к-та → Cu	Cu → Fe
Сем. Розоцветные			
Малина обыкновенная	0,97	0,99	0,99
Земляника лесная	0,89	0,96	0,72
Лапчатка прямостоячая	0,93	0,99	0,91
Рябина обыкновенная	0,97	0,98	0,99
Сем. Норичниковые			
Вероника лекарственная	0,79	0,75	0,89
Марьянник дубравный	0,69	0,47	0,96
Сем. Сложноцветные			
Пижма обыкновенная	0,79	0,99	0,88
Тысячелистник обыкновенный	0,99	0,96	0,99
Бессмертник песчаный	0,95	0,99	0,96
Мать-и-мачеха	0,99	0,92	0,96
Сем. Березовые			
Береза повислая (листья)	0,99	0,97	0,97
Сем. Крапивные			
Крапива двудомная	0,89	0,88	0,99
Сем. Зверобойные			
Зверобой продырявленный	0,93	0,99	0,96
Сем. Подорожниковые			
Подорожник большой	0,92	0,99	0,92
Сем. Яснотковые			
Черноголовка обыкновенная	0,99	0,96	0,99
Тимьян обыкновенный	0,98	0,89	0,95
Сем. Брусничные			
Брусника	0,70	0,97	0,87
Клюква болотная	0,75	0,78	0,89
Сем. Вересковые			
Черника	0,97	0,98	0,99
Сем. Лилейные			
Ландыш майский	0,97	0,97	0,99
Майник двулистный	0,88	0,89	0,78

Между накоплением аскорбиновой кислоты и содержанием железа и меди наблюдается прямая корреляционная связь в растениях: малина обыкновенная, рябина обыкновенная, мать-и-мачеха, зверобой продырявленный, черноголовка обыкновенная, ландыш майский (коэффициент корреляции 0,99). Найденные значения коэффициентов корреляции больше критического значения, следовательно, достоверные отличия значимы.

Заключение

По содержанию аскорбиновой кислоты, железа и меди исследуемые лекарственные растения можно расположить в следующие ряды:

— по содержанию аскорбиновой кислоты: сем. Брусничные > сем. Подорожниковые > сем. Розоцветные > сем. Зверобойные > сем. Норичниковые > сем. Крапивные > сем. Вересковые > сем. Яснотковые > сем. Лилейные > сем. Сложноцветные > сем. Березовые;

— по содержанию железа: сем. Подорожниковые > сем. Крапивные > сем. Зверобойные > сем. Березовые > сем. Яснотковые > сем. Лилейные > сем. Розоцветные > сем. Брусничные;

— по содержанию меди: сем. Брусничные > сем. Березовые > сем. Лилейные > сем. Но-

ричниковые > сем. Яснотковые > сем. Крапивные > сем. Зверобойные > сем. Подорожниковые.

В работе показано, что такие растения, как брусника, подорожник большой, зверобой продырявленный и лапчатка прямостоячая отличаются высоким содержанием аскорбиновой кислоты и одновременно значительным количеством железа, а клюква болотная, брусника и лапчатка прямостоячая — высоким содержанием аскорбиновой кислоты и меди.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамова, Ж. И. Человек и противокислительные вещества / Ж. И. Абрамова, Г. И. Оксенгендлер. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
2. Larson, R. A. The antioxidants of higherplants / R. A. Larson // *Phytochemistry*. — 1988. — Vol. 27, № 4. — P. 969–978.
3. Практикум по агрохимии / В. Г. Минеев [и др.]; под ред. В. Г. Мингеева. — М.: МГУ, 1989. — С. 56–66.
4. Шухрай, С. Ф. Актыунасць і уласцівасці водарастваральных антыаксідантаў лекавых раслін, якія растуць у Беларускім Палессі / С. Ф. Шухрай // Польшка-украінска-беларуская міжнародная канферэнцыя / Прыроднае асяроддзе Палесся: сучасны стан і яго змены. — Брэст, 2002. — Ч. 1. — С. 77–83.
5. Бобрик, Т. В. Использование смеси щавелевой и хлороводородной кислот при определении (аскорбиновой кислоты) витамина С фотометрическим методом / Т. В. Бобрик // *Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины*, 2010. — № 3 (24). — С. 140–143.
6. Особенности химизма лекарственных растений (обзор) / М. Я. Ловкова [и др.] // *Прикл. биох. и микробиол.* — 2001. — Т. 37, № 3. — С. 261–273.
7. Северин, Е. С. Биохимия / Е. С. Северин, Т. Л. Алейникова, Е. В. Осипов. — М.: Медицина, 2000. — 168 с.
8. Nelson, D. L. Principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox, A. Lehninger. — New York: Worth Publishers Inc., 2000. — 1152p.

Поступила 18.05.2012

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 612.66-053.5(476.2):519.22/25

ЦЕНТИЛЬНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ГАРМОНИЧНОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ г. ГОМЕЛЯ

В. А. Мельник, Н. В. Козакевич, А. А. Козловский

Гомельский государственный медицинский университет

В статье представлены результаты проведенного антропометрического обследования базовых антропометрических показателей детей и подростков 7–17 лет г. Гомеля. На основании полученных данных составлены центильные таблицы оценки гармоничности физического развития школьников г. Гомеля. Описан алгоритм оценки гармоничности физического развития детей и подростков.

Ключевые слова: центильный метод, физическое развитие, дети и подростки.

PERCENTILE METHOD OF ASSESSMENT OF PHYSICAL DEVELOPMENT HARMONICITY OF GOMEL SCHOOLCHILDREN

V. A. Melnik, N. V. Kozakevich, A. A. Kozlovsky

Gomel State Medical University

The article presents results of the carried out anthropometric study of basic anthropometric indices in children and adolescents aged from 7 to 17 of the city of Gomel. The percentile tables of assessment of physical development harmonicity of Gomel schoolchildren were drawn up on the basis of the received data. The algorithm of assessment of physical development harmonicity of the children and adolescents was described.

Key words: percentile method, physical development, children and adolescents.

Введение

При анализе истории развития ребенка педиатры иногда уделяют недостаточно внимания состоянию и оценке антропометрических данных. Однако часто отклонение от нормы показателей физического развития (ФР) является первым важным проявлением как нарушения функционального состояния организма ребенка, так и уже имеющегося у него заболевания.

Физическое развитие наряду с рождаемостью, заболеваемостью и смертностью является одним из показателей уровня здоровья населения.

На современном этапе развития человечества экологическая обстановка в экономически развитых странах мира, в том числе и в Республике Беларусь характеризуется усилением антропогенной нагрузки на организм.

Учеными доказано влияние урбоэкологических факторов на показатели физического развития детей и подростков. В связи с быстро меняющимися условиями среды обитания человека, их региональным своеобразием представляется актуальным периодическое обновление региональных стандартов оценок показателей физического развития школьников.

Важной характеристикой здоровья детей и подростков является гармоничность ФР, так как это весьма информативный показатель, который отражает интегральную взаимосвязь между различными антропометрическими показателями (ДТ и МТ), а также возрастом и полом ребенка.

В. И. Пляскина и М. Ф. Сауткин (2000), изучая динамику ФР школьников, установили, что в 1990-е гг. по сравнению с данными предыдущего десятилетия произошло снижение числа детей с гармоничным ФР [1]. При этом отмечено уменьшение группы с избыточной массой тела и увеличение с дефицитом массы тела [1, 2].

Изучением морфо-функционального статуса детей и подростков Гомельского региона в конце XX столетия активно занимались сотрудники кафедры нормальной физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» под руководством профессора А. И. Киени. Так, авторами установлено, что у школьников, проживающих в населенных пунктах с низким и средним уровнем урбанизации (г. Ветка и сельская местность Гомельского района) наблюдалось ускорение ростовых процессов. При этом в экологически более благоприятной сельской местности Гомельского региона чаще встречались школьники с гармоничным физическим развитием, а в городах — чаще с избыточной массой тела [3, 4, 5].

Имеющиеся в доступных литературных источниках материалы для оценки ФР школьников устарели, а данные российских специалистов не могут быть использованы для определения ФР детей и подростков Беларуси, так как они не учи-

тывают влияния социально-экономических и экологических условий проживания, которые, несомненно, влияют на рост и развитие учащихся.

Цель исследования

Составление центильных таблиц оценки гармоничности физического развития школьников г. Гомеля, учитывающих региональную специфику влияния экологических и биосоциальных факторов на показатели ФР детей и подростков.

Материал и методы

Объектом исследования стали учащиеся общеобразовательных школ г. Гомеля в возрасте от 7 до 17 лет. В период с января 2010 по декабрь 2011 гг. было проведено антропологическое обследование 1411 мальчиков и 1483 девочек, всего 2894 школьника. В соответствии с принятой в антропологии методикой, дети с учетом половой принадлежности были распределены в возрастные группы с интервалом в 1 год.

Антропометрическое обследование школьников проводилось с использованием унифицированной методики В. В. Бунака [6].

Для создания центильных таблиц оценки гармоничности физического развития детей и подростков г. Гомеля использованы градации оценок основных антропометрических показателей школьников: длины тела (ДТ) и массы тела (МТ).

По результатам морфометрического исследования создана компьютерная база данных. Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0 (StatSoft Statistica, v 6.0 Multilingual). Для характеристики обследованных групп использован стандартный методический подход, основанный на расчете данных описательной статистики [7].

Результаты и обсуждения

Физическое развитие детей и подростков наиболее часто оценивается центильным методом. Он является наиболее простым, благодаря чему не только медицинские работники, но и родители могут быстро оценить ФР своего ребенка.

Центильный метод основан на процентном распределении частот встречаемости величин того или иного признака. При оценке показателей физического развития обычно используют 7 центилей: 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97), которые отражают значения признака. Например, если взять школьников одного класса и измерить их рост, то большинство учеников (50 %) будут иметь некоторое среднее значение данного показателя. Меньше всего будет детей с самым маленьким и самым большим ростом (3 и 97-й центили). При этом результаты будут более достоверными, если обследовать большое количество школьников одного возраста и пола. В этом случае данные будут подобны распределению показателей в центильных таблицах. В связи с этим исследование детей и

подростков для составления центильных таблиц проводится на максимально большом количестве обследованных (не менее 100 человек в каждой поло-возрастной группе).

Каждая строка центильной таблицы представлена показателями для детей одного возраста. Колонки таблицы указывают границы определенного показателя и называются центилями. Диапазон показателей между двумя ближайшими центилями называется центильным интервалом (зоной или коридором). Так, в коридоре от 25 до 75 центилей располагаются средние показатели физического развития. Данные попадающие в этот диапазон считаются показателями нормы. Таким образом, нормой считается величина изучаемого признака, характерная для половины (50 %) детей данного пола и возраста, это «средний» уровень для определенного признака (например, длинны или массы тела).

Центильные интервалы и их оценка:

- до 3-го центиля — «очень низкий» уровень развития показателя (частота встречаемости 3 % случаев);
- от 3 до 10-го центиля — «низкий» уровень развития показателя (частота встречаемости 7 % случаев);
- от 10 до 25-го центиля — уровень развития показателя «ниже среднего» (частота встречаемости 15 % случаев);
- от 25 до 75-го центиля — «средний» уровень развития показателя (частота встречаемости 50 % случаев);
- от 75 до 90-го центиля — уровень развития показателя «выше среднего» (частота встречаемости 15 % случаев);
- от 90 до 97-го центиля — «высокий» уровень развития показателя (частота встречаемости 7 % случаев);
- от 97-го центиля — «очень высокий» уровень развития показателя (частота встречаемости 3 % случаев).

При этом по 15 % обследованных детей будут иметь уровень развития показателей «выше среднего» или «ниже среднего», по 7 % — «низкий» или «высокий» уровень и по 3 % — «очень низкий» или «очень высокий». В случае попадания какого-либо из антропометрических

показателей ребенка в зону от 3 до 10 или от 90 до 97 центиля для данного возраста и пола педиатру и родителям необходимо искать причину возникшего отклонения. Показатели, попадающие в самые крайние положения и выходящие за пределы центильных интервалов, могут быть связаны с развитием патологических состояний.

Алгоритм оценки гармоничности физического развития:

1. По центильным таблицам 1 или 2 в зависимости от пола ребенка определяется центильный интервал для длины тела.

2. Затем по центильным таблицам 3 или 4 в зависимости от пола ребенка определяется центильный интервал для массы тела.

3. Полученные данные сопоставляют в таблице 5, находя точку пересечения величины центилей по длине и массе тела.

4. В итоге получается результат, показывающий уровень физического развития: его гармоничность или дисгармоничность (избыток или недостаток массы тела, задержка роста или увеличение длинны тела).

Такая оценка позволяет оценить уровень развития антропометрических показателей и гармоничность физического развития ребенка в сравнении со среднестатистической группой детей такого же возраста и пола.

В идеале физическое развитие школьника должно быть средне гармоничное. Это означает, что у ребенка данного возраста и пола средняя длина и масса тела соответствует возрасту.

Разработанные таблицы 1–4 позволяют оценить показатели длины тела и массы тела мальчиков и девочек г. Гомеля в сравнении со среднестатистическими для данного возраста и пола.

Используя таблицу 5 и на основании данных из таблиц 1–4 родители самостоятельно могут оценить гармоничность развития школьника.

Пример: мальчик в возрасте 7 лет имеет длину тела 124 см (зона 25–75 центилей, таблица 1) и массу тела 27 кг (зона 25–75 центилей, таблица 3). Сопоставив данные в таблице 5 (25–75 центили по горизонтали длинны тела и 25–75 центили массы тела по вертикали), можно сделать вывод: физическое развитие ребенка среднее гармоничное.

Таблица 1 — Центильные величины длины тела (см) мальчиков-школьников

Возраст, лет	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
7	116,10	118,60	121,10	124,55	128,25	130,90	135,30
8	121,10	123,60	126,60	129,80	133,10	136,20	138,50
9	124,60	127,85	131,40	134,65	139,20	143,650	146,50
10	126,40	130,30	135,40	140,90	145,20	150,80	156,40
11	134,50	138,40	142,60	147,30	151,80	157,10	160,60
12	139,40	143,10	147,60	152,30	157,20	160,10	165,30
13	140,90	148,50	153,20	159,80	164,90	169,40	176,30
14	148,80	154,50	161,30	166,65	172,40	176,10	178,50
15	153,20	162,60	168,20	172,50	176,20	180,10	187,40
16	163,10	167,35	170,90	174,55	179,30	182,25	189,60
17	166,20	169,20	174,20	178,30	181,40	185,40	190,60

Таблица 2 — Центильные величины длины тела (см) девочек-школьниц

Возраст, лет	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
7	115,80	118,30	121,20	123,60	128,20	131,30	134,60
8	118,60	122,30	125,40	129,60	133,20	135,90	140,10
9	121,20	124,20	131,20	135,30	138,90	142,30	146,50
10	128,60	131,30	136,65	140,80	145,50	150,30	154,20
11	132,40	136,20	141,10	146,90	152,50	158,30	162,60
12	141,30	145,20	148,80	154,30	160,40	164,35	167,60
13	148,40	152,40	156,70	161,70	164,80	167,60	169,80
14	150,60	155,50	158,40	163,40	166,70	169,80	172,50
15	150,90	156,30	160,40	165,05	168,60	171,20	173,60
16	155,50	157,60	161,60	165,20	169,10	171,40	176,70
17	156,60	159,40	162,50	165,80	170,40	173,40	177,80

Таблица 3 — Центильные величины массы тела (кг) мальчиков-школьников

Возраст, лет	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
7	20,60	21,65	23,40	25,60	28,30	32,25	38,30
8	22,10	24,10	25,90	28,10	31,40	35,60	39,40
9	23,50	25,90	27,20	30,55	35,40	43,10	48,60
10	23,70	26,70	29,75	34,60	43,45	52,60	60,60
11	28,30	31,10	34,20	39,40	48,50	58,00	62,00
12	29,70	34,80	37,50	42,00	52,00	59,10	70,00
13	33,10	36,20	41,70	47,20	56,10	63,90	76,20
14	36,60	40,50	46,55	52,30	59,80	66,20	76,70
15	40,20	47,50	52,20	57,40	64,80	71,00	82,00
16	43,60	51,40	57,30	62,20	68,30	78,40	88,10
17	54,40	57,00	61,50	65,90	73,00	80,00	90,00

Таблица 4 — Центильные величины массы тела (кг) девочек-школьниц

Возраст, лет	Центили						
	3	10	25	50	75	90	97
7	20,00	20,60	22,30	25,20	28,10	31,60	39,00
8	20,20	22,80	24,80	28,00	31,30	36,00	41,50
9	21,20	23,50	26,80	30,20	37,50	42,20	47,20
10	23,10	25,90	29,15	33,35	39,85	47,25	58,70
11	25,00	28,10	31,90	37,00	43,00	49,00	61,10
12	28,10	32,50	36,00	43,20	51,00	59,50	67,60
13	34,00	40,00	44,80	49,00	54,50	61,00	69,20
14	37,50	41,40	46,00	51,25	55,90	61,50	69,90
15	41,30	44,00	47,75	54,65	59,10	63,50	71,20
16	42,30	46,70	51,15	55,00	59,75	64,70	72,00
17	47,90	49,20	52,80	56,00	61,50	67,50	74,10

Таблица 5 — Схема оценок гармоничности физического развития детей и подростков г. Гомеля и варианты заключений, получаемых при сопоставлении результатов центильного оценивания массы и длины тела ребенка

Центили (масса тела)	Центили (длина тела)				
	3–10	10–25	25–75	75–90	90–97
90–97	Низкое резко дисгармоничное ИзбМТ II ст. Задержка роста	Ниже среднего резко дисгармоничное ИзбМТ II ст.	Среднее резко дисгармоничное ИзбМТ II ст.	Выше среднего резко дисгармоничное ИзбМТ II ст.	Высокое резко дисгармоничное ИзбМТ II ст. Повышенный рост
75–90	Низкое дисгармоничное ИзбМТ I ст. Задержка роста	Ниже среднего дисгармоничное ИзбМТ I ст.	Среднее дисгармоничное ИзбМТ I ст.	Выше среднего дисгармоничное ИзбМТ I ст.	Высокое дисгармоничное ИзбМТ II ст. Повышенный рост
25–75	Низкое гармоничное Задержка роста	Ниже среднего гармоничное	Среднее гармоничное	Выше среднего гармоничное	Высокое гармоничное Повышенный рост

Окончание таблицы 5

Центили (масса тела)		Центили (длина тела)				
		3–10	10–25	25–75	75–90	90–97
10–25	Низкое дисгармоничное ДифМТ I ст. Задержка роста	Ниже среднего дисгармоничное ДифМТ I ст.	Среднее дисгармоничное ДифМТ I ст.	Выше среднего дисгармоничное ДифМТ I ст.	Высокое дисгармоничное ДифМТ I ст. Повышенный рост	
3–10	Низкое резко дисгармоничное Диф.МТ II ст. Задержка роста	Ниже среднего резко дисгармоничное Диф.МТ II ст.	Среднее резко дисгармоничное Диф.МТ II ст.	Выше среднего резко дисгармоничное Диф.МТ II ст.	Высокое резко дисгармоничное ДифМТ II ст. Повышенный рост	

Примечание. Диф. МТ — дефицит массы тела; Изб. МТ — избыточная масса тела; ст. — степень.

Заключение

В результате проведенных исследований впервые созданы центильные таблицы оценки гармоничности физического развития школьников г. Гомеля, учитывающие региональную специфику влияния экологических и биосоциальных факторов. Используя полученные данные не только медицинские работники, но и родители сами могут быстро оценить гармоничность физического развития своего ребенка и в случае необходимости вовремя обратиться к врачу-педиатру за консультацией при выявленном отклонении от нормальных показателей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пляскина, В. И. Здоровье детей обучающихся в школах нового типа / В. И. Пляскина // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 62–65.

2. Оценка данных физического развития девушек-подростков Центрального региона / И. И. Соколова [и др.] // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 3. — С. 78.

3. Мельник, В. А. Антропометрическая характеристика детей и подростков г. Гомеля в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика, Н. И. Штаненко // Христианство и медицина: II Белорусско-Американская науч.-практ. конф. врачей, посвящ. 18-летию катастрофы на ЧАЭС: Сб. рецензир. ст. — Гомель: Гомель-Амарелло, 2004. — С. 10–12.

4. Мельник, В. А. Гармоничность физического развития городских и сельских детей в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика // X съезд Белорусского общества физиологов: тез. докл. — Минск, 2001. — С. 106.

5. Мельник, В. А. Морфофункциональная характеристика сельских детей, одержанных внутриутробному облучению в результате аварии на ЧАЭС / В. А. Мельник, Э. М. Заика, А. И. Киеня // Жизнь после Чернобыля: 16 лет спустя: Материалы науч.-практ. конф., посвященной 15-летию Респ. диспансера радиационной мед., Минск, 2002 г. / Респ. диспансер радиационной мед. — Минск, 2002. — С. 122–126.

6. Бунак, В. В. Опыт типологии пропорций тела и стандартизации главных антропометрических размеров / В. В. Бунак // Учен. записки МГУ. — 1937. — Вып. 10. — С. 7–102.

7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

Поступила 13.07.2012

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616-006.482:616.711(048.8)

МЕДУЛЛОБЛАСТОМА АССОЦИИРОВАННАЯ С ФИКСИРУЮЩИМ ГИПЕРОСТОЗОМ (случай из практики и краткий обзор литературы)

А. М. Юрковский¹, С. Л. Ачинович²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В сообщении представлен случай сочетания необычных для пациента в возрасте 25 лет дистрофических изменений элементов позвоночного столба (фиксирующего гиперостоза, выраженных дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки), медуллобластомы, аномалии почек (подковообразной почкой) и добавочной доли печени. Дан краткий обзор публикаций, содержащих данные о распространенности, этиологии и основных диагностических критериях указанной патологии.

Ключевые слова: фиксирующий гиперостоз, медуллобластома.

THE MEDULLOBLASTOMA WITH VERTEBRAL HYPEROSTOSIS (a case report and brief literature review)

A. M. Yurkovskiy¹, S. L. Achinovich²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Oncologic Dispensary

The article deals with a rare combination of the changes of spinal column (vertebral hyperostosis, hyperostosis with medulloblastoma, kidney anomalies e.g. horseshoe kidney) with an accessory lobe of liver which is unusual for

a 25-year-old patient. The study presents a brief review of the literature containing the data on prevalence, etiology and the basic diagnostic criteria of the mentioned pathology.

Key words: vertebral hyperostosis, medulloblastoma.

Введение

Медуллобластома (МБ) — опухоль из недифференцированных нейроэктодермальных эмбриональных стволовых клеток, способных дифференцироваться в сторону невралных и глиальных компонентов [1–6]. МБ является гетерогенным образованием [3, 7, 8]. В связи с этим в настоящее время выделяют (согласно классификации опухолей, утвержденной ВОЗ в 2007 году): МБ (код по МКБ/0 – 9470/3), десмопластическую/нодулярную МБ (код по МКБ/0 – 9471/3), МБ с выраженной нодулярностью (код по МКБ/0 – 9471/3), анапластическую МБ (код по МКБ/0 – 9474/3), крупноклеточную МБ (код по МКБ/0 – 9474/3) [8]. К слову, работа по уточнению положений указанной классификации продолжается, и одним из наиболее перспективных ее направлений считается изучение молекулярно-биологических маркеров прогноза и химиочувствительности МБ [7, 9].

Впервые термин «Медуллобластома мозжечка» был использован Р. Bailey и Н. W. Cushing (1925) для описания плюрипотентной эмбриональной опухоли, источником которой, как они полагали, являлись мультипотенциальные медуллобласты [1]. Позже, в 1973 г., М. N. Hart и К. M. Earle предложили термин «Примитивные нейроэктодермальные опухоли» — PNET [2], который в дальнейшем было предложено применять и по отношению к медуллобластомам [6, 10–13].

На данную опухоль приходится около 40 % случаев опухолей мозжечковой локализации и 15–20 % первичных опухолей головного мозга [6]. Встречается МБ чаще у детей (70–80 % случаев), реже (в 20–30 % случаев) — у взрослых. По данным различных источников, инцидентность у взрослых находится на уровне 5–6 новых случаев на 10 миллионов человек ежегодно [5, 14–17].

Наибольшее количество случаев приходится на возрастные периоды 3–4 года и 8–9 лет [18]. Примерно в 20 % случаев это — пациенты старше 15 лет [19, 20]. При этом наиболее высокая инцидентность отмечается у лиц женского пола (в 11 случаях из 14). Изредка встречаются случаи врожденной МБ [21]. Что касается старшего возраста, то в 84 % случаев это пациенты в возрасте 40 лет, в 9 % случаев — 41–50 лет, в 7 % случаев — 51–70 лет. Чаще всего МБ обнаруживается либо субтенториально, преимущественно, по средней линии мозжечка (то есть по линии смыкания медуллярной трубки), либо прорастает червь мозжечка, либо распространяется по ликворным путям [3]. Метаста-

зируют МБ главным образом по путям оттока спинномозговой жидкости: в мягкую оболочку головного и спинного мозга, а также в эпендиму желудочков мозга. Такой вариант метастазирования впервые был описан Р. Bailey (1930 г.) [1]. Вариант метастазирования МБ за пределы центральной нервной системы был описан А. A. Nelson несколько позже — в 1936 г. [22]. Впрочем, МБ редко метастазируют за пределы центральной нервной системы, что в первую очередь связывают с защитными функциями гематоэнцефалического барьера, микроглии и матричных белков нейропиля. Факторами, способствующими экстракраниальному метастазированию, являются предшествующие хирургические и (или) диагностические вмешательства. Диссеминации опухоли по серозным оболочкам способствуют ликворшунтирующие операции [17, 18, 24]. Правда, не все с этим согласны: есть те, кто считает, что негативное влияние шунтов на конечный результат является незначительным [25].

По некоторым данным, экстракраниальное метастазирование бывает примерно в 7,1 % случаев МБ. Чаще всего в кости (77 %), реже — в печень (13 %), легкие (17 %), шейные лимфатические узлы [23, 26]. Описан и случай метастазирования МБ в паховый лимфатический узел [17]. Примечательно, что метастазы выявляются (или появляются?) после резекции первичной опухоли [23, 27]. При этом случаи дооперационного их выявления редки, особенно если речь идет о метастазах в кость. По крайней мере, в ресурсах Pub Med удалось обнаружить описание лишь одного такого случая дооперационной диагностики метастазов (в поясничные позвонки и головки бедренных костей) [28].

МБ свойственно разнообразие генетических изменений, приводящих к делеции или мутации не только онкогенов, но и других структурных и регуляторных генов. Чаще всего (до 40–45 % наблюдений) эти изменения (например, укорочение короткого плеча) затрагивают 17-ю хромосому. Причем нередко в сочетании с изменениями 8-й, 9-й, 16-й и 22-й хромосом [29]. Есть данные и относительно других хромосом: 1-й, 10-й и 11-й [26]. Правда, клинико-прогностическое значение этих цитогенетических нарушений во многом не ясно [29]. Как, собственно, неясно и то, в какой мере указанные нарушения у пациентов с МБ взаимосвязаны с встречающимися у них сопутствующими патологическими состояниями, относящимися к группе так называемых бо-

лезней мультифакториальной природы (то есть к заболеваниям, развивающимся в результате сложного взаимодействия метаболических, эндокринных, генетических факторов, а также факторов окружающей среды). Одним из таких патологических состояний является фиксирующий гиперостоз (ФГ) [30–34].

Причина ФГ не известна. Есть мнение, что генетическим фоном для данной патологии могут быть изменения 5-й и 8-й хромосом. Высказывались предположения о возможности наследования ФГ по аутосомно-доминантному типу с различной выраженностью проявлений в рамках одной семьи и с показателем риска у родственников на уровне 11–27 % [35, 36].

В литературных источниках приводятся также данные, демонстрирующие влияние на процесс патологического костеобразования некоторых системных гормонов, — таких, например, как 1,25-дигидроксивитамин D, паратиреоидный гормон, инсулин, лептин, а также местных факторов роста, таких, как трансформирующий фактор роста β -(TGF- β) и костные морфогенетические белки (BMP). Причем с активностью последних, а именно с BMP-2 (bone morphogenic protein-2), экспрессируемого в связках пациентов с патологическим костеобразованием, связывают развитие патологической оссификации в пределах связочного аппарата позвоночника. Появляющиеся в хондроцитоподобных клетках во время эмбрионального развития, а также в ранней фазе заживления переломов BMP-2, как и другие морфогенетические белки, стимулируют остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в зрелые остеобласты и хондробласты. Как в случае с патологическим костеобразованием под передней продольной связкой, так и в отношении задней продольной связки отмечено влияние на процесс патологического костеобразования некоторых системных гормонов, а также местных факторов роста, о которых уже было сказано выше. Помимо них независимыми факторами риска развития указанной патологии считают сахарный диабет второго типа (через повышение синтеза коллагена и экспрессию ранних генов остеогенеза, индуцированных BMP-2 в клетках спинной связки, и чрезмерное увеличение массы тела в возрастном периоде 20–40 лет [34].

Выявляется ФГ у 3–6 % населения в возрасте старше 40 лет и у 11 % в возрасте старше 70 лет [35], изредка — в более раннем возрасте [36, 37]. Основным проявлением его является массивное костеобразование под передней продольной и, значительно реже — задней продольной связками [34]. Причем изменения в области задней продольной связки нередко сопровождаются изменениями под передней продольной связкой [38].

Впервые заболевание было описано в 1950 г. J. Forestier и J. Rotes-Querol под названием «сенильный анкилозирующий гиперостоз» [39]. В дальнейшем выяснилось, что в процесс помимо осевого скелета часто оказывается вовлеченным и аппендикулярный скелет, в связи с чем был предложен другой термин — диффузный идеопатический скелетный гиперостоз (ДИСГ) [40, 41]. На сегодняшний день полного единодушия относительно критериев ДИСГ нет. Так, например, согласно D. Resnick с соавт. (1975), основанием для диагностики данного заболевания является наличие подвязочного костеобразования на уровне по крайней мере 4-х смежных позвонков грудного отдела позвоночника при сохранении межпозвоночного промежутка и отсутствии изменений дугоотростчатых и (или) крестцово-подвздошных суставов [41]. Согласно же P. D. Utsinger (1985), достаточно подобных изменений и на уровне 3-х смежных позвонков, правда, при наличии периферических энтезопатий [43]. Последние, кстати, не только часто сопровождают изменения на уровне грудного отдела позвоночника, но и, что особенно важно, раньше манифестируют (полагают, что от момента появления периферических энтезопатий до появления изменений со стороны позвоночника может пройти около 10 лет) [43]. Насколько верны эти расчеты, сказать сложно, но то, что ДИСГ может дебютировать периферическими энтезопатиями, сомнений уже не вызывает.

Одной из таких периферических «мишеней» при ДИСГ (наряду с тазобедренными суставами, крестцово-бугорной связкой и др.) является подвздошно-поясничная связка [43], изменения которой если и диагностируют, то лишь при ее оссификации [44]. Во всех же остальных случаях на эту и некоторые другие структуры внимание и вовсе не обращается, несмотря на то, что предикторное значение таких изменений при ДИСГ известно [41, 42, 43].

В этой связи представляет интерес случай сочетания необычных для 25-летнего пациента изменений элементов позвоночного столба (ФГ в сочетании с выраженными дистрофическими изменениями подвздошно-поясничной связки) и такой редко встречающейся у взрослых патологии, как МБ. В доступных научных публикациях описаний подобного сочетания указанных патологических состояний не обнаружено.

Материалы и методы

Данные лучевых исследований (МРТ, СКТ, сонография), данные аутопсии.

Результаты исследования

Пациент П., 25 лет. Первые симптомы появились в сентябре 2011 г.: нарастающая головная боль, головокружение, снижение слуха на правое ухо и нарушение движений в правых ко-

нечностях. Неврологический статус при первичном обращении: в сознании, ориентирован, адекватен, зрачки-D=S, фотореакция живая, горизонтальный нистагм в обе стороны, вертикальный нистагм при взгляде вверх, язык по средней линии, оскал симметричен, ахилловы рефлексы несколько снижены, симптом Бабинского справа положительный, в позе Ромберга — тенденция к падению в правую сторону, ПНП выполняет с промахиванием справа, при проведении пробы на адиадохокинез — отставание правой руки, подергивание мимических мышц справа. При СКТ головного мозга (12.09.11) справа в области мосто-мозжечкового угла обнаружена опухоль (32×30 мм) с нерезко-выраженным перифокальным отеком. 3.10.2011 в УЗ 5-я ГKB г. Минска произведена резекция опухоли (морфология: медуллобластома мозжечка, низкодифференцированного типа, grade 4). Дальнейшее лечение (с 01.12.2011) проводилось в У «ГОКОД».

В связи с отрицательной динамикой клинических проявлений 05.12.2011 было произведено повторное МРТ-исследование, в результате которого вновь было обнаружено объемное образование в области мосто-мозжечкового угла справа, компримирующее IV желудочек и Варолиев мост. Данных о распространении процесса в спинной мозг на момент осмотра выявлено не было. Помимо этого было отмечено и наличие на уровне шейного отдела позвоночника множественных передних и задних скобообразных остеофитов.

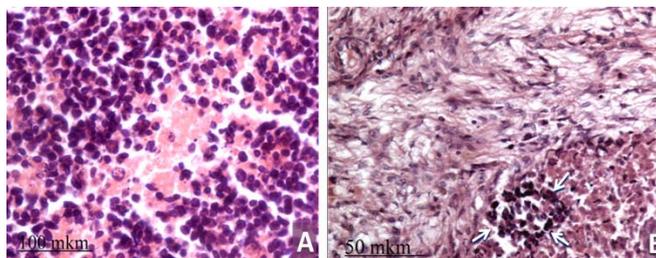


Рисунок 1 — Гистологическая картина медуллобластомы мозжечка:
А — медуллобластома ствола мозга. Б — метастаз в нейрогипофиз (обозначен стрелками).
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение 400×

Наряду с вышеуказанными изменениями при аутопсии были выявлены и некоторые другие: выраженная деформация позвоночного столба влево с вершиной дуги на уровне пятого грудного позвонка. Кроме того, под передней продольной связкой на уровне грудного и шейного отделов позвоночника определялись скобообразные остеофиты. Аналогичные изменения, менее выраженные и менее распространенные (на уровне только нескольких шейных позвоночно-двигательных сегментов), определялись по задней поверхности тел позвонков.

При гистологическом исследовании подвздошно-поясничных связок было отмечено на-

С момента поступления в У «ГОКОД» состояние пациента оставалось тяжелым. 10.12.2011 состояние резко ухудшилось. 20.12.2011 наступила биологическая смерть. Непосредственной причиной смерти явился отек и дислокация головного мозга.

Данные аутопсии: опухоль (МБ — Grade 4) правого полушария мозжечка и мосто-мозжечкового угла с метастазом в гипофиз. При гистологическом исследовании опухолевых масс в области ствола были выявлены мелкие клетки округлой, овальной и вытянутой формы с гиперхромными мономорфными ядрами, формирующими псевдорозетки Хомера-Райта и колоннарные структуры. Определялся некроз и аутолиз на фоне диапедезных кровоизлияний, а также интра- и перичеллюлярный отек, дистрофия нейронов, полнокровие сосудов.

Микроскопически опухоль состояла из густо расположенных недифференцированных клеток, которые образовывали своеобразные структуры в виде правильных или беспорядочных рядов, имелись признаки повышенной митотической активности. Наряду с гиперхромными округлыми ядрами в клетках МБ также встречались овальные и вытянуто-овальные, удлиненные, а также более крупные светлые ядра с четким ядрышком. В нейрогипофизе определялись дистрофические изменения нейронов, в аденогипофизе — участки некроза, аутолитического разрушения ткани и метастаз МБ-Grade4 до 8 мм (рисунок 1).

личие теноцитов с округлыми ядрами и большим количеством цитоплазмы, нарушение дифференцировки пучков коллагеновых волокон с утратой чёткости их границ, наличие окрашивающегося муцина (при окраске толуидиновым синим) между волокнами коллагена, увеличение межучного вещества, увеличение количества капилляров (более чем два капилляра в 10 полях зрения, при увеличении 400×). То есть определялись изменения, свидетельствующие (в соответствии с предложенными нами критериями [45]) о наличии выраженных (в данном случае 10 баллов по шкале Bonar) дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки (рисунок 2).

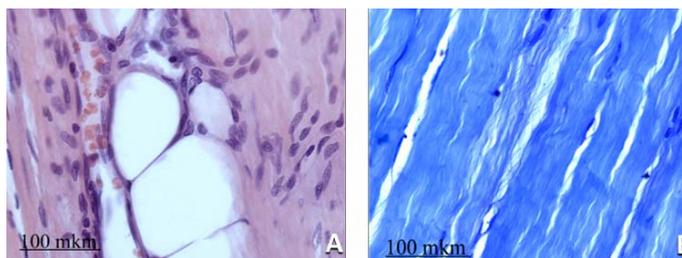


Рисунок 2 — Микрофотографии подвздошно-поясничной связки:
А — дистрофические изменения клеток, разрастание жировой ткани и сосудов. Окраска:
гематоксилином и эозином. Увеличение 400×; Б — дистрофические изменения клеток, метакромазия
межуточного вещества. Окраска: толуидиновый синий. Увеличение 400×

Указанной гистологической картине соответствовал следующий сонографический паттерн: «смазанность» фибриллярной текстуры

связок в сочетании с наличием гипоэхогенных зон в ткани связки и мелких кальцификатов в виде гиперэхогенных струтур (рисунок 3).



Рисунок 3 — Сонограмма подвздошно-поясничной связки (post mortem):
«смазанность» фибриллярной текстуры связки, гипоэхогенные зоны в ткани связки,
мелкие кальцификаты (определяются в виде гиперэхогенных точек)

Есть основания полагать, что описанные изменения подвздошно-поясничной связки являлись одним из этапов патологического континуума, идентичного тому, который развивается в других связках/сухожилиях, в том числе и при ДИСГ [41, 42, 43]. Эти необычные (как по срокам появления, так и по выраженности) изменения могут быть расценены, в соответствии с концепцией R. Mader [41, 43], как начальные проявления ДИСГ, который, вполне возможно, является одним из проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Во всяком случае, раннее появление и выраженность дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок дают основания так полагать, тем более при наличии соответствующих изменений на уровне шейного и грудного отделов позвоночника в виде гиперостоза.

Примечательно, что у данного пациента также были выявлены и такие изменения, как подковообразная почка (инцидентность в общей популяции — 0,25 % [46]) и добавочная доля печени (4,1×6×3 см) в области ворот (инцидентность по секционным данным — 6 % [47]).

Заключение

В представленном случае имело место сочетание нескольких редко встречающихся (применительно к возрасту данного пациента) патологических состояний: МБ, ФГ (к слову, в пределах не только передней, но и задней продольной связок, что у представителей европео-

идной расы встречается довольно редко) [34], выраженные дистрофические изменения подвздошно-поясничной связки и некоторые другие нарушения, расцениваемые ныне как проявления ДСТ [48, 49].

В литературных источниках есть отдельные описания случаев ДИСГ, сочетавшихся с такими проявлениями ДСТ, как диспластический сколиоз [31] и ахондроплазия [37]. Но, к сожалению, какой-либо информации, позволяющей получить представление о спектре патологических состояний, выявляемых у пациентов с МБ и, в частности, о частоте и спектре проявлений ДСТ, найти не удалось. Хотя вполне возможно, что именно у этих пациентов и распространенность, и выраженность отклонений от нормы, расцениваемых как ДСТ, окажется более высокой, нежели в популяции в целом. Однако это всего лишь предположения, требующие проверки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bailey, P. Medulloblastoma cerebelli a common type of midcerebellar glioma of childhood / P. Bailey, H. W. Cushing // Arch. Neurol Psychiatry. — 1925. — Vol. 14, № 2. — P. 192–224.
2. Hart, M. N. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children / M. N. Hart, K. M. Earle // Cancer. — 1973. — Vol. 32. — P. 890–897.
3. Histopathologic grading of adult medulloblastomas / F. J. Rodriguez [et al.] // Cancer. — 2007. — Vol. 109. — № 12. — P. 2557–2565.
4. A disease with disorganized developmental signaling cascades / N. Baryawno [et al.] // Cell Cycle. — 2010. — Vol. 9, № 13. — P. 2548–2554.
5. Primitive neuroectodermal tumour in a 60-year-old man: a case report and literature review / M.J. Balafouta [et al.] // Br. J. Radiology. — 2002. — Vol. 75. — P. 62–65.

6. Les medulloblastomas: revue generale / L. Taillandier [et al.] // *Revue Neurologique*. — 2011. — Vol. 167, № 5. — P. 431–448.
7. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups / D. W. Ellison [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2011. — Vol. 121, № 3. — P. 381–396.
8. Батороев, Ю. К. О новых нозологических формах ВОЗ-классификации опухолей центральной нервной системы (четвертое переиздание, 2007) / Ю. К. Батороев // *Сибирский медицинский журнал*. — 2009. — №1. — С. 5–12.
9. Зозуля, Ю. А. Актуальные аспекты морфологической диагностики опухолей центральной нервной системы / Ю. А. Зозуля, Т. А. Малышева // *Онкология*. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 263–269.
10. Rorke, L. B. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors / L. B. Rorke // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1983. — Vol. 42. — P. 1–15.
11. Becker, L. E. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system / L. E. Becker, D. Hinton // *Hum. Pathol.* — 1983. — Vol. 14. — P. 538–550.
12. Modern management of medulloblastoma in children: an up-date of literature review / X. L. Zhu [et al.] // *HK J. Paediatr.* — 2004. — Vol. 9. — P. 148–157.
13. Орлов, Ю. А. Эмбриональные опухоли головного мозга у детей младшего возраста / Ю. А. Орлов, А. В. Шаверский, Н. В. Плавский // *Онкология*. — 2005. — Т. 7, № 4. — P. 330–332.
14. Bloom, H. J. Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients treated between 1952 and 1981 / H. J. Bloom, E. M. Bessell // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18. — P. 763–772.
15. Epidemiology of adult medulloblastoma / M. T. Giordana [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 80. — P. 689–692.
16. Farwell, J. R. Adult occurrence of medulloblastoma / J. R. Farwell, J. T. Flannery // *Acta Neurochir (Wien)*. — 1987. — Vol. 86. — P. 1–5.
17. Батороев, Ю. К. Цитологическая диагностика экстракраниального метастаза медуллобластомы в паховый лимфатический узел / Ю. К. Батороев, В. В. Дворниченко // *Сибирский онкологич. журн.* — 2008. — № 5. — С. 75–77.
18. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data, 1973–1991 / F. Davis [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 88. — P. 1–10.
19. Peterson, K. Medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumor in 45 adults / K. Peterson, R. W. Walker // *Neurology*. — 1995. — Vol. 45. — P. 440–442.
20. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases / R. O. Roberts [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1991. — Vol. 50. — P. 134–144.
21. Poon, C. S. Congenital medulloblastoma / C. S. Poon, S. M. Lim, W. S. Hwang // *Singapore Med. J.* — 1975. — Vol. 16, № 3. — P. 230.
22. Nelson, A. A. Metastases of intracranial tumours / A. A. Nelson // *Am. J. Cancer*. — 1936. — Vol. 28. — P. 1–12.
23. Extraneural metastases in medulloblastoma / V. M. F. Muoio [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2011. — Vol. 69 (2-B). — P. 328–331.
24. Koeller, K. K. Medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation // K. K. Koeller, E. J. Rushing // *Radio Graphics*. — 2003. — Vol. 23. — P. 1613–1637.
25. Systemic metastasis of medulloblastoma through ventriculoperitoneal shunt: report of a case and critical analysis of the literature / Z. Alabedeen [et al.] // *Surg. Neurol.* — 1993. — Vol. 40. — P. 403–410.
26. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review / S. Rochkind [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1991. — Vol. 54, № 1. — P. 80–86.
27. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor / M. Fouladi [et al.] // *J. Clin. Oncology*. — 1999. — Vol. 17, № 10. — P. 3234–3237.
28. Cerebellar medulloblastoma presenting with skeletal metastasis / S. Barai [et al.] // *J. Postgrad. Med.* — 2004. — Vol. 50, Issue 2. — P. 110–112.
29. Трош, П. М. Молекулярно-генетические нарушения при медуллобластоме / П. М. Трош, А. Н. Лисяный // *Укр. нейрохір. журн.* — 2004. — № 3. — С. 14–20.
30. COL6A1, the candidate gene for ossification of the posterior longitudinal ligament, is associated with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in Japanese / S. Tsukahara [et al.] // *Spine*. — 2005. — Vol. 30, № 20. — P. 2321–2324.
31. Vertebral hyperostosis, ankylosed vertebral fracture and atlantoaxial rotatory subluxation in an elderly patient with a history of infantile idiopathic scoliosis; a case report / Ali Al Kaissi [et al.] // *J. Medical Case Reports*. — 2007. — Vol. 1. — P. 25.
32. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis versus spondylitis: case review / Aliabadi [et al.] // *Barrow Quarterly*. — 2006. — Vol. 22, № 4. — P. 10–14.
33. Choi, B.-W. Ossification of the posterior longitudinal ligament: a review of literature / B.-W. Choi, K.-J. Song, H. Chang // *Asian Spine J.* — 2011. — Vol. 5, № 4. — P. 267–276.
34. Юрковский, А. М. Связки, соединяющие тела позвонков: анатомический базис для лучевой диагностики / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 3. — С. 101–106.
35. Genetic studies of disorders of calcium crystal deposition / A. E. Timms [et al.] // *Rheumatology*. — 2002. — Vol. 41. — P. 725–729.
36. Gorman, C. A family with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis / C. Gorman, A. S. Jawad, I. Chikanza // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1794–1795.
37. Achondroplasia manifesting as enchondromatosis and ossification of the spinal ligaments: a case report / Ali Al Kaissi [et al.] // *J. Medical Case Reports*. — 2008. — Vol. 2. — P. 263.
38. Mizuno, J. Symptomatic ossification of the anterior longitudinal ligament with stenosis of the cervical spine / J. Mizuno, H. Nakagawa, J. Song // *J. Bone Joint Surg [Br]*. — 2005. — Vol. 87-B. — P. 1375–1379.
39. Forestier, J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine / J. Forestier, J. Rotes-Querol // *Ann. Rheum. Dis.* — 1950. — № 9. — P. 321–330.
40. Resnick, D. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) / D. Resnick, G. Niwayama // *Radiology*. — 1976. — Vol. 119. — P. 559–568.
41. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis / R. Mader [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48. — P. 1478–1481.
42. Utsinger, P. D. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis / P. D. Utsinger // *Clin Rheum Dis.* — 1985. — Vol. 11, № 2. — P. 325–351.
43. Mader, R. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: isolated involvement of cervical spine in a young patient / R. Mader // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 620–621.
44. Юрковский, А. М. Экспертиза подвздошно-поясничной связки при синдроме боли в нижней части спины / А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 3. — С. 106–110.
45. Юрковский, А. М. Сопоставление сонографических и гистологических данных при дистрофических изменениях подвздошно-поясничной связки / А. М. Юрковский, О. И. Аникеев, С. Л. Ачинович // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2011. — № 4. — С. 74–77.
46. Abnormal vascular supply of the horseshoe kidney: case report and review of the literature / L. S. Basso [et al.] // *Anatomy*. — 2011. — № 5. — P. 48–52.
47. A Study of variant external features on cadaveric livers / S. Shailaja [et al.] // *Anatomica Karnataka*. — 2011. — Vol. 5, № 3. — P. 12–16.
48. Яковлев, В. М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26, № 3. — С. 9–12.
49. Конев, В. П. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани / В. П. Конев // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26, № 3. — С. 19–22.

Поступила 08.06.2012

УДК 616-003.829.1-056.7

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

(случай из клинической практики)

И. В. Пальцев¹, А. Л. Калинин¹, С. Л. Ачинович², О. И. Аникеев²¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельский областной клинический онкологический диспансер

В статье представлен случай наследственного гемохроматоза, выявленного у пациента пожилого возраста на стадии исхода в цирроз печени. Описаны клинические, лабораторные и морфологические признаки заболевания. Отмечена незначительная выраженность клинических и лабораторных проявлений и поздняя диагностика данного состояния.

Ключевые слова: гемохроматоз, обмен железа.

HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS (case from clinical practice)

I. V. Paltsev¹, A. L. Kalinin¹, S. L. Achinovich², O. I. Anikeev²

¹Gomel State Medical University

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispanser

In article the case of hereditary hemochromatosis, revealed at elderly patient at outcome stage to liver cirrhosis is presented. Clinical, laboratory and morphological signs of disease are described. Insignificant expressiveness of clinical and laboratory displays and late diagnostics of the given condition is noted.

Key words: hemochromatosis, iron metabolism.

Введение

Гемохроматоз включает различные по этиологии заболевания, общим для которых характерно развитие синдрома перегрузки железом.

Выделяют первичный и вторичный гемохроматоз. Первичный (наследственный) гемохроматоз — это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушениями метаболизма железа. Они заключаются в аномалии регуляции захвата железа клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что приводит к его неконтролируемой абсорбции и отложению в различных органах, таких, как печень, кожа, сердце, суставы, гипофиз с последующим повреждением клеток и разрастанием соединительной ткани [1].

В настоящее время известно 5 мутаций, детерминирующих возникновение появления этого заболевания, но наиболее часто встречаются два варианта — мутации C282Y и H63D (наследственный HFE-ассоциированный гемохроматоз). Самый распространенный вариант — гемохроматоз I типа. При этом в гене HFE имеется дефект: замещение нуклеотида Г в позиции 845 на А, вызывающее замену аминокислоты цистеина в позиции 282 на тирозин в белке HFE (изменение, именуемое C282Y) [2].

Другой вариант мутации — H63D, в которой нуклеотид Г в 187 позиции гена HFE замещает Ц, вызывая замену аминокислоты гистидина в 63 позиции в белке HFE на аспарат, и S65C (замена аденина на тимидин в 193 положении, 65 аминокислота — цистеин вместо серина).

Мутации гена HFE являются одной из наиболее распространенных генетических нарушений. Однако в большинстве случаев данная мутация не приводит к фенотипическим проявлениям, поскольку большинство повреждений генома являются гетерозиготными и не вызывают изменений в метаболизме железа. Основной причиной наследственного гемохроматоза являются гомозиготные мутации, вызывающие выраженное нарушение регуляции обмена железа с повышенным его накоплением в тканях, где оно оказывает повреждающее действие.

Причины вторичного гемохроматоза достаточно разнообразны. Данную патологию может вызвать длительное неконтролируемое лечение препаратами железа. Посттрансфузионный вторичный гемохроматоз развивается у больных после неоднократных массивных гемотрансфузий по поводу хронических анемий.

Метаболический вторичный гемохроматоз развивается при нарушениях обмена железа у больных циррозом печени после операции портокавального шунтирования, при хронических вирусных гепатитах В и С, при неалкогольном стеатогепатите, при злокачественных новообразованиях. Также способствует накоплению железа злоупотребление алкоголем [3, 4].

В своем течении гемохроматоз имеет три стадии. Первая стадия — без перегрузки железом, когда происходит длительное, незаметное накопление железа в организме. Вторая стадия — синдром перегрузки железом, на этой стадии процесс имеет только лабораторные проявления, которые уже можно выявить. Третья стадия — клиническая манифестация болезни, возникающая, как правило, при общем количестве железа в организме более 20 грамм. В связи с этим клинические проявления болезни обычно проявляются достаточно поздно. При этом скорость прогрессирования патологического процесса в значительной степени зависит от многих факторов: пол, нарушения питания, злоупотребление алкоголем и др. [5]. Так, у женщин вследствие потери железа при менструациях и беременности синдром перегрузки железом нередко не развивается вообще даже при наличии явного генетического дефекта, либо развивается значительно позже, и чаще не приводит к тяжелым последствиям.

Клинически манифестировавший гемохроматоз имеет различные клинические проявления. Отложение железа в поджелудочной железе приводит к развитию хронического панкреатита с инкреторной недостаточностью и развитием сахарного диабета. Типичным признаком является изменение цвета кожи — она становится сероватым оттенком. Иногда встречаются поражения суставов, преимущественно межфаланговых,

пястно-фаланговых, запястных, коленных и межпозвоноковых. Возможно развитие кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Однако наиболее частым и типичным является поражение печени. Это обусловлено тем, что одной из физиологических функций гепатоцитов является депонирование железа. При гемохроматозе железо, в избытке накопившееся в печени, оказывает как прямое токсическое действие, так и опосредованное через запуск свободно-радикальных механизмов. При этом фибротические процессы могут преобладать над воспалительными, вследствие чего заболевание может иметь первично вялый, стертый характер, без существенных клинических проявлений. Однако в итоге развивается тяжелый фиброз с исходом в цирроз печени, и, возможно, первичный рак печени [5].

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клиническое, лабораторное и морфологическое обследование пациента с наследственным гемохроматозом. Мутация в гене HFE диагностирована с помощью ПЦР анализатора Rotor-Gene 3000 на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета. Для подтверждения диагноза была выполнена трепан-биопсия левой доли печени под УЗ контролем. Для гистологического исследования материал фиксировался в 10 % растворе формалина с последующей заливкой в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Также выполнена окраска по Перлсу для определения накопления железа в ткани печени.

Результаты и обсуждение

Больной Ц., 64 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на диспепсию и тяжесть в области правого подреберья. С диагнозом «гепатит неясной этиологии» был направлен на консультацию к гепатологу.

При опросе были выявлены неспецифические жалобы, характерные для заболеваний печени, такие, как тяжесть в правом подреберье, изредка ноющие боли той же локализации. Также пациент отмечал периодические диспепсические расстройства — незначительную тошноту, снижение аппетита, чувство горечи во рту. Эти проявления возникали, как правило, после нарушений в диете.

Объективно состояние больного было удовлетворительное, статус питания нормальный (ИМТ = 22,5). Обращал на себя внимание некоторый сероватый оттенок кожи, однако пациент утверждал, что некоторая смуглость ему присуща с детства. При пальпации определялся плотный, острый, безболезненный край печени, выступавший на 2–3 см из под края реберной дуги. Пациенту был выставлен предварительный диагноз «хронический гепатит», после чего он был направлен на дообследование.

Для исключения вирусной природы заболевания в сыворотке крови определялись маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV), результат был отрицательным. РНК HCV и ДНК HBV методом ПЦР в крови также не определялись.

В биохимическом анализе крови были выявлены следующие изменения (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели биохимического анализа крови пациента

Показатель	Значение	Норма
Общий билирубин, мкмоль/л	14,9	3,4–20,0
АЛТ, Ед/л	51	0–41
АСТ, Ед/л	49	0–37
ГГТП, Ед/л	32	9–65
ЩФ, Ед/л	100	105–370
Общий белок, г/л	71	50–75
Холестерин, ммоль/л	4,4	2,0–6,2
Сывороточное железо, мкмоль/л	44,5	8,5–28,0
Сывороточный ферритин, мкг/л	1200	20–250
Церрулоплазмин, г/л	0,540	0,150–0,600

Как видно из данных, представленных в таблице 1, активность воспалительного процесса в печени минимальна. Уровень общего билирубина оставался в пределах нормы, трансаминазы незначительно превышали верхнюю границу нормы. Показатели, отражающие холестаза (ГГТП и ЩФ), были нормальными. При оценке уровня церрулоплазмينا также был получен нормальный

результат, что исключало такое метаболическое нарушение, как болезнь Вильсона-Коновалова.

В биохимическом анализе крови обратили на себя внимание высокие показатели обмена железа. Так, сывороточный ферритин был повышен почти в 5 раз, также отмечалось стойкое повышение сывороточного железа (оценивалось в динамике).

При детальном расспросе пациент вспомнил, что в возрасте после 40 лет у него при обследовании неоднократно выявляли высокий уровень железа в сыворотке крови, однако никаких действий по этому поводу предпринято не было, так как наблюдавшие пациента врачи «не знали, что делать с высоким железом в крови».

Так как одним из факторов, провоцирующих развитие синдрома перегрузки железом, является злоупотребление алкоголем, этому было отведено особое внимание при расспросе пациента. Со слов пациента, алкоголь он практически не употребляет. Кроме того, пациентом был заполнен опросник CAGE, направленный на выявление алкогольной зависимости, однако результат также был отрицательным.

Для подтверждения диагноза «наследственный гемохроматоз» было выполнено генотипирование для выявления мутаций в гене гемохроматоза. В результате у пациента обнаружена гомозиготная мутация C282Y в гене HFE.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов обнаружена гепатомегалия (КРВ 175 мм), неоднородность структуры и повышенная эхогенность ткани печени. Также обнаружены диффузные изменения в ткани поджелудочной железы.

Далее для уточнения диагноза пациент был направлен в Гомельский областной клинический онкологический диспансер для проведения пункционной биопсии печени. Под местной анестезией был произведен надрез кожи и выполнена трепан-биопсия левой доли печени.

Данные гистологического исследования

При гистологическом исследовании был подсчитан индекс гистологической активности

(ИГА). Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов части портальных трактов — 1, перипортально-перисинусоидальные и мостовидные некрозы — 0, внутريدольковые некрозы в части долек — 1, слабо выраженная жировая дистрофия и умеренно выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов — 3, воспалительный инфильтрат в перипортальной области слабый — 1, воспалительный инфильтрат в портальных трактах выражен от слабой преимущественно до умеренной степени — 2, воспалительная инфильтрация внутри долек слабая — 1, лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек отсутствуют. Гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия значительно выражена — 3, цепочки лимфоцитов в синусоидах не определяются, деструкция желчных протоков умеренная — 2, пролиферация желчных протоков умеренная — 3. ИГА составил 17 баллов.

Также производился расчет гистологического индекса степени фиброза (ГИС). В биоптате определяется фиброз большинства портальных трактов с их расширением и перипортальный фиброз — 3, синусоидальный фиброз большинства долек — 3, фиброз с образованием септ и ложных долек — 13 (ГИС = 19) (рисунок 1) [6].

В целом отмечалась картина микромакронодулярного цирроза печени смешанной этиологии с небольшой активностью. Кроме того, в ткани печени определялось выраженное отложение буровато-коричневого пигмента в гепатоцитах (рисунок 2).

Далее с целью уточнения характера отложенного пигмента (предположительно железо) произведена окраска по Перлсу (рисунки 3, 4).

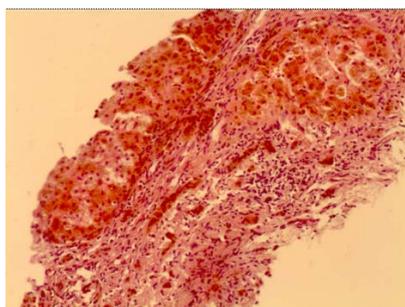


Рисунок 1 — Гистологическая картина в печени.
Окраска: гематоксилином и эозином.
Увеличение: 100×

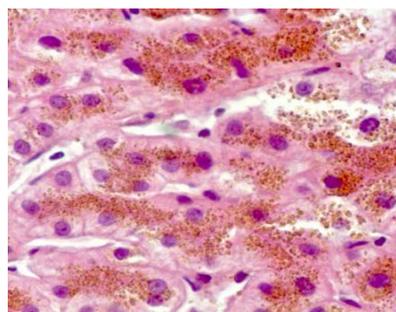


Рисунок 2 — Отложение пигмента в ткани печени.
Окраска: гематоксилином и эозином.
Увеличение: 400×

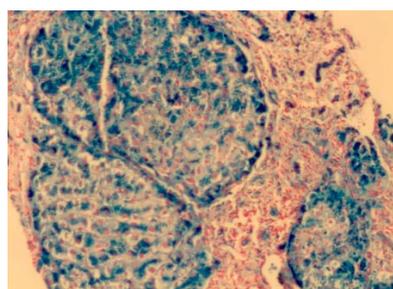


Рисунок 3 — Отложение железа в ткани печени.
Окраска по Перлсу. Увеличение: 100×

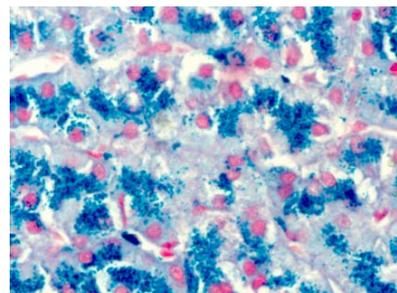


Рисунок 4 — Отложение железа в ткани печени.
Окраска по Перлсу. Увеличение: 400×

При окраске по Перлсу депозиты железа определялись преимущественно в виде глыбок гемосидерина в гепатоцитах перипортальных зон, а также в макрофагах портальных трактов, купферовских клетках и отдельных клетках эпителия желчных протоков. Отмечалось разрастание соединительной ткани, в основном по ходу капилляров.

Таким образом, в ткани печени обнаружено большое количества железа, что подтвердило диагноз наследственного гемохроматоза.

В дальнейшем с целью выведения из организма избытка железа и замедления фибротических процессов в печени пациенту назначено лечение — кровопускание по стандартной методике (500 мл крови 1 раз в неделю) под контролем уровня гемоглобина и сывороточного железа.

Заключение

В целом, можно сделать вывод, что заболевание у пациента развивалось медленно, поскольку накопление железа имело длительный прогрессирующий характер. Клиническая манифестация болезни началась в пожилом возрасте. При этом поражение печени носит стертый, латентный характер, без значительного повышения сывороточных трансаминаз и ярких клинических проявлений. Тем не менее, в самой паренхиме печени выявлены выраженные фибротические изменения и формирование узлов-регенератов, что говорит о переходе

процесса в последнюю стадию — цирроз печени. Таким образом, избыточное накопление железа в печени вследствие наследственного гемохроматоза, не смотря на смазанную клиническую картину, привело к тяжелым последствиям — циррозу печени, что необходимо учитывать при диагностике данной патологии.

Следует отметить низкую настороженность практических врачей в отношении наследственного гемохроматоза, что связано с недостаточной информированностью о данной патологии. Это указывает на необходимость повышения теоретической подготовки врачей об этиологии, методах диагностики, профилактики и лечения такого заболевания, как гемохроматоз.

БИБЛИГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко. — СПб.: Диалект, М.: БИНОМ, 2005. — 864 с.
2. Press, R. D. Hereditary Hemochromatosis / R. D. Press // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 1999. — Vol. 123, № 11. — P. 1053–1059.
3. Fletcher, L. M. Hemochromatosis and alcoholic liver disease / L. M. Fletcher, L. M. Powell // Alcohol. — 2003. — Vol. 30. — P. 131–136.
4. Harrison-Findik, D. D. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism / D. D. Harrison-Findik // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 37. — P. 4925–4930.
5. Биохимические показатели обмена железа у больных наследственным HLA-ассоциированным гемохроматозом / С. П. Щербинина [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2006. — Т. 51, № 4. — С. 34–40.
6. Серов, В. В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В. В. Серов, Л. О. Севергина // Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61–64.

Поступила 04.06.2012

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги! С 8.07.2011 в правила оформления статей в журнал внесены изменения.

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) в **2-х экземплярах**. Ширина поля слева — 3 см, сверху и снизу — 2 см, справа — 1 см. Текстовый редактор — Microsoft Word, 97 и выше. Шрифт — Times New Roman, 14.

3. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы, **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до **15 страниц**.

4. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, которое представило статью.

5. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке, затем название статьи, фамилии авторов, название учреждения (полное), название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

6. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

7. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными «Выводами», «Список использованной литературы». Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

8. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

11. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

12. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм — в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно — TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

13. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен «Библиографический список» работ (**не более 15**), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи и лекции (**не более 50**), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка в квадратных скобках. **Статьи без литературных ссылок не принимаются. Ссылки на авторефераты диссертаций и сами диссертации не допускаются, так как они являются рукописями.**

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и **контактный телефон**).

15. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

16. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

17. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией публикуются **вне очереди**.

18. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

19. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на дискете должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

20. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

21. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Обязательна виза руководителя подразделения.

22. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

23. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

24. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

25. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии».

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.