

хранения
русъ



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 2 (56) 2018
(апрель – июнь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызигов Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

**Председатель редакционной
коллегии:**

Воропаев Евгений Викторович

Ответственный секретарь:

Мицура Виктор Михайлович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

заместителя главного редактора —

+375 232 75-44-72

редакционной коллегии —

+375 232 75-51-91

ответственного секретаря —

+375 232 75-44-90

E-mail: *journal@gsmu.by*

Секретариат: *В. П. Щербина*

Редактор русского текста: *Т. А. Соколова*

Редактор английского текста: *М. В. Петренко*

Компьютерная верстка: *С. Н. Козлович*

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

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

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

Подписано в печать 25.06.2018. Формат 60×84¹/8.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 13,72. Уч.-изд. л. 15,00.
Тираж 150 экз. Заказ 314.

Отпечатано в учреждении образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель. ЛП № 02330/441 от 04.12.2013.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

В. А. Банний, В. А. Игнатенко, А. С. Азаренок, Л. А. Евтухова
Современные материалы и способы защиты биологических объектов от воздействия электромагнитных полей и излучений 4

И. М. Малолетникова
Особенности патогенеза, роль окислительного стресса, антиоксидантной системы и функционального статуса нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией 10

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л. В. Кривицкая
Недоношенные дети: факторы риска, отдаленные последствия 15

Н. В. Томчик, С. А. Ляликов
Клинические проявления, ассоциированные с малыми аномалиями сердца у детей 19

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин
Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом 24

Д. В. Осипенко, А. А. Скороходов
Динамика уровня кортизола крови при операциях на брюшном отделе аорты в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии 28

В. И. Петухов, К. М. Кубраков, А. В. Корнилов, В. К. Окулич, В. А. Мизунова
Особенности клинических проявлений и течения гнойно-воспалительных заболеваний позвоночника 33

О. Н. Кононова, А. М. Пристром, Н. В. Николаева, О. В. Зотова, А. В. Коротаев, Е. В. Кови
Толщина подкожного и предбрюшинного жира: оценка и значимость показателя у беременных женщин с компонентами метаболического синдрома 39

А. М. Юрковский, С. Л. Ачинович, И. В. Назаренко
Способ приготовления и окраски пленочных препаратов (фрагментов), состоящих из оформленной плотной волокнистой соединительной ткани 43

К. С. Макеева, И. А. Новикова, А. П. Саливончик, Н. М. Плотникова
Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с дефицитом иммуноглобулина А 47

В. С. Смирнов, Т. И. Канаиш, Н. В. Галиновская
Нейропсихологический статус у пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза 52

Ю. И. Ярец, А. Б. Малков
Нейроспецифические белки крови в диагностике доклинических форм диабетической дистальной полинейропатии 60

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

Н. Н. Пустовойтова, В. В. Китель
Химический состав поверхностного слоя эмали в зависимости от ее функционального состояния 66

В. И. Николаев, Д. А. Зиновкин, А. А. Третьяков
Оценка возможности экспериментального использования крыс для изучения хондропротективной эффективности медицинских изделий из крови человека 71

Н. И. Симченко, Е. Е. Анашкина, Е. А. Каминский
Использование математической модели для объективизации диагностики нарушений мочеиспускания и выбора метода терапии 76

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Л. Г. Соболева, И. А. Атарик, Е. А. Шундикова
Особенности физической активности населения Гомельской области в зависимости от возраста и пола 81

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Т. В. Козловская, Л. А. Мартемьянова, Н. Н. Шибалева, Д. Н. Пасконный
Пигментная (черная) аденома надпочечника: трудности морфологической диагностики 89

Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев, С. В. Тарасенко
Генерализованный аспергиллез на фоне IV клинической стадии ВИЧ-инфекции 95

С. В. Гопоняко, И. В. Буйневич, В. А. Горбачева
Трансмиссия туберкулеза от матери к нескольким детям в семье 99

И. Ф. Шальга, Г. В. Тищенко, Л. А. Мартемьянова, С. Ю. Турченко, Ю. Н. Авижсец
Болезнь Летерера-Сиве 103

С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова
Опыт целенаправленной антибактериальной терапии у пациента с синдромом полиорганной дисфункции 109

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

М. Н. Стародубцева, Е. Ф. Мишура, И. А. Челнокова, А. Н. Кондрачук, Н. И. Егоренков
Структурное разнообразие эритроцитов пациентов с наследственным сфероцитозом 115

РЕЦЕНЗИЯ

Л. И. Ильин, И. П. Коренков, Б. Я. Наркевич
Радиационная гигиена (А. Н. Лызиков, В. Н. Бортновский) 115

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- V. A. Banny, V. A. Ignatenko,
A. S. Azaryonok, L. A. Evtuhova*
The modern materials and methods of protection of biological objects from influence of electromagnetic fields and radiations 4

- I. M. Maloletnikova*
Features of pathogenesis, the role of oxidative stress, antioxidant system, and the functional status of neutrophils in children with community-acquired pneumonia 10

CLINICAL MEDICINE

- L. V. Krivitskaya*
Premature infants: risk factors, distant outcomes 15

- N. V. Tomchyk, S. A. Lyalikov*
Clinical manifestations associated with minor heart anomalies in children 19

- Yu. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin*
Local and systemic hormonal imbalance in female patients with chronic endometritis 24

- D. V. Osipenko, A. A. Skorohodova*
Dynamics of blood cortisol levels in abdominal aortic surgery in conditions of multicomponent well-balanced anesthesia 28

- V. I. Petuhov, K. M. Kubrakov, A. V. Kornilov,
V. K. Okulich, V. A. Migunova*
Features of clinical manifestations and course of pyoinflammatory diseases of the spine 33

- O. N. Kononova, A. M. Pristrom, N. V. Nikolayeva,
O. V. Zotova, A. V. Korotayev, E. V. Kovsh*
Thickness of subcutaneous and preperitoneal fat: assessment and importance of the parameter in pregnant women with components of metabolic syndrome 39

- A. M. Yurkovskiy, S. L. Achinovich, I. V. Nazarenko*
The technique of making and staining of film preparations (fragments) consisting of framed dense fibrous connection tissue 43

- K. S. Makeyeva, I. A. Novikova,
A. P. Salivonchik, N. M. Plotnikova*
The functional state of neutrophils in patients with immunoglobulin a deficiency 47

- V. S. Smirnov, T. I. Kanash, N. V. Galinovskaya*
Neuropsychological status of patients with remitting types of multiple sclerosis 52

- Yu. I. Yarets, A. B. Malkov*
Neuro-specific blood proteins in the diagnosis of pre-clinical forms of diabetic distal polyneuropathy 60

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- N. N. Pustovoitova, V. V. Kitel*
The chemical composition of the surface layer of enamel depending on its functional state 66

- V. I. Nikolayev, D. A. Zinovkin, A. A. Tretyakov*
Assessment of the potential of experimental use of rats to study the chondroprotective efficacy of medical products from human blood 71

- N. I. Simchenko, K. E. Anashkina, E. A. Kaminsky*
Use of the mathematical model for objectivizing diagnostics of urgent disorders and selecting method of therapy 76

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE,
HYGIENE

- L. G. Soboleva, I. A. Atarik, E. A. Shundikova*
Features of physical activity of the population of Gomel region depending on age and gender 81

CLINICAL CASE

- T. V. Kozlovskaya, L. A. Martemyanova,
N. N. Shibayeva, D. N. Paskonnyy*
Pigment (black) adrenal adenoma: difficulties of morphological diagnosis 85

- E. I. Romanova, E. L. Krasavtsev, S. V. Tarasenko*
Generalized aspergillosis associated with clinical stage IV of HIV infection 89

- S. V. Goponyako, I. V. Buinevich, V. A. Gorbacheva*
Transmission of tuberculosis from mother to several children in the family 95

- I. F. Shalyga, G. V. Tishchenko, L. A. Martemyanova,
S. Yu. Turchenko, Yu. N. Avizhets*
Letterer-Siwe Disease 99

- S. A. Tochilo, Yu. G. Nikiforova*
Experience of targeted antibacterial therapy in a patient with multiple organ dysfunction syndrome 103

NEW TECHNOLOGIES

- M. N. Starodubtseva, E. F. Mitsura, I. A. Chelnokova,
A. N. Kondrachuk, N. I. Yegorenkov*
Structural diversity of erythrocytes in patients with hereditary spherocytosis 109

REVIEW

- L. I. Ilyin, I. P. Korenkov, B. Ya. Narkevich*
Radiation hygiene (A. N. Lyzikov, V. N. Bortnovskiy) 115

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 537.868:620.22:678

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ ЗАЩИТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И ИЗЛУЧЕНИЙ*В. А. Банний¹, В. А. Игнатенко¹, А. С. Азаренок¹, Л. А. Евтухова²*¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Целью обзора было изучение проблемы воздействия электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на биологические объекты. Проведен обзор современных материалов и способов защиты биологических объектов от СВЧ-излучения. Проанализированы свойства композиционных радиопоглощающих материалов, созданных на основе полимерного связующего и функциональных наполнителей. Изучены механизмы воздействия электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на биологические объекты.

Сделан вывод о том, что композиционные радиопоглощающие материалы и электромагнитные экраны являются эффективным средством решения проблем электромагнитной безопасности и электромагнитной экологии. Перспективными среди них являются композиционные материалы на основе термопластичного связующего.

Ключевые слова: электромагнитные излучения, биологические объекты, полимерные композиты, радиопоглощающие материалы, электромагнитные экраны.

THE MODERN MATERIALS AND METHODS OF PROTECTION OF BIOLOGICAL OBJECTS FROM INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC FIELDS AND RADIATIONS*V. A. Bannyi¹, V. A. Ignatenko¹, A. S. Azaryonok¹, L. A. Evtuhova²*¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²F. Scorina Gomel State University, Gomel, Belarus

The aim of this review was the study of the influence of electromagnetic radiation of microwave range on biological objects. The analysis of modern materials and methods of protection of biological objects from microwave radiation is carried out. The properties of composite radioabsorbing materials based on the polymeric binding and functional fillers are analyzed. The mechanisms of influence on biological objects by the electromagnetic radiation of microwave range are analyzed.

The conclusion is that the composite radioabsorbing materials and electromagnetic screens are an effective solution to the problems of electromagnetic safety and electromagnetic ecology. The most perspective among them are composite materials based on thermoplastic binding.

Key words: electromagnetic radiations, biological objects, polymer composites, radioabsorbing materials, electromagnetic screens.

Введение

В связи с интенсивным развитием радио- и электронной техники к естественному фоновому радиоизлучению добавились новые источники электромагнитного загрязнения: сотовая и спутниковая связь, системы навигации и радиолокации, радиотехнические установки, бытовая и медицинская радиотехника и др. В большинстве из этих технических систем используется энергия СВЧ-излучения. К СВЧ относят область радиочастот от 3 до 30 ГГц, а радиолокация охватывает полосу частот от 300 МГц

до 300 ГГц (деци-, санти-, и миллиметровые волны). Биологические объекты обладают чувствительностью к воздействию электромагнитных полей (ЭМП) и излучений (ЭМИ). Недостаточно изучено влияние на биологические объекты СВЧ-излучения нетепловой интенсивности, которое может привести к развитию функциональных и органических нарушений со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной и других систем организма. ЭМИ могут усугублять имеющиеся хронические заболевания и служить фактором, способствующим

щим возникновению заболеваний различной этиологии.

Проведение профилактических и технических мероприятий, а также применение радиопоглощающих материалов (РПМ) и электромагнитных экранов (ЭМЭ) позволяют снизить до приемлемого уровня электромагнитное воздействие на биологические объекты и обеспечить требования электромагнитной экологии.

Цель работы

Изучить возможные механизмы воздействия ЭМИ СВЧ-диапазона на биологические объекты, оценить последствия влияния ЭМИ на организм человека и провести обзор современных материалов и способов защиты биологических объектов от СВЧ-излучения.

Механизм биологического действия ЭМИ СВЧ-диапазона

Электромагнитный фон представлен излучениями от источников естественного и техногенного происхождения. За последние десятилетия уровень электромагнитного фона вырос в несколько тысяч раз и представляет опасность для жизнедеятельности и здоровья человека [1, 2].

Для научно-обоснованного решения проблемы электромагнитной безопасности необходимо изучение механизмов взаимодействия ЭМИ с биологическими объектами, условий распространения и преобразования энергии электромагнитных волн (ЭМВ) в биологических клетках и тканях. Биологическое воздействие радиоволн происходит по нескольким механизмам и определяется интенсивностью, длительностью, частотным диапазоном, модуляционно-временными характеристиками ЭМИ. Достаточно хорошо изучен и применяется на практике тепловой эффект воздействия микроволн, который выражается в повышении температуры облучаемого объекта вследствие выделения в нем значительного количества тепла. Этот эффект наблюдается при действии ЭМИ сравнительно большой интенсивности (15 мВт/см² и более) [2]. Наиболее эффективное поглощение микроволн отмечается в тканях с большим содержанием воды: кровь, лимфа, хрусталик глаза, внутриклеточная жидкость и др. Это обусловлено поляризацией молекул воды под действием ЭМИ и ее высокой диэлектрической проницаемостью.

При меньших значениях интенсивности происходит «нетепловое», не вызывающее повышения температуры объекта энерго-информационное воздействие ЭМИ [2]. Оно предположительно связано с биофизическими процессами формирования в ЭМП особых энергетического, физико-химического и конформационного состояний биомолекул и макромолекулярных систем. Теория нетеплового специфического действия микроволн на биообъекты еще недостаточно разработана, что обосновывает необходимость дальнейших экспериментальных и теоретических исследований в этой области. В существующей теории «нетеплового» воздействия микроволн на биологические объекты предполагается, что возникающие эффекты обусловлены кооперативными процессами, основанными на резонансных взаимодействиях биологических макромолекул, например, белковых молекул, входящих в состав мембраны [2].

Реакция организма на СВЧ-воздействие направлена на поддержание гомеостаза [3]. Результат этого воздействия является суммой эффектов действия ЭМИ, реакций противодействия этим эффектам и репаративных процессов. Параметры ЭМИ, характер электромагнитного поражения объекта и индивидуальные компенсаторные возможности организма обуславливают неспецифичность картины расстройств электромагнитной природы.

Предельно допустимые уровни воздействия СВЧ-излучения на персонал

Нормативными документами, устанавливающими предельно допустимые уровни (ПДУ) воздействия ЭМИ, являются санитарные правила и нормы (СанПиН) и гигиенические нормативы [2]. В Республике Беларусь с марта 2015 года действуют СанПиН «Требования к электромагнитным излучениям радиочастотного диапазона при их воздействии на человека» и Гигиенический норматив «Предельно допустимые уровни электромагнитных излучений радиочастотного диапазона при их воздействии на человека» (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 23 от 05.03.2015 г.), взамен утратившим силу СанПиН 2.2.4./2.1.8.9-36-2002 «Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ)» от 31 декабря 2002 г. № 162.

СанПиНы устанавливают требования к обеспечению безопасности и безвредности воздействия на человека ЭМИ радиочастотного диапазона 30 кГц–300 ГГц [2, 4]. Согласно требованиям данных СанПиНов, в диапазоне частот 300 МГц–300 ГГц интенсивность ЭМИ РЧ оценивается значениями плотности потока энергии (ППЭ) в Вт/м² или в мкВт/см². Энергетическая экспозиция (ЭЭ) ЭМИ является математической функцией ППЭ и времени (Т) его воздействия на человека, выражается в (мкВт/см²) × ч и рассчитывается по формуле 1:

$$ЭЭ = ППЭ \times T \quad (1)$$

Предельно допустимые значения ЭЭ ЭМИ диапазона 300 МГц–300 ГГц в производственных условиях по ППЭ не должна превышать

200 мкВт/см². Для лиц, не достигших 18 лет, и женщин в периоды беременности и кормления грудью установлены более жесткие ПДУ.

Биофизической основой для разработки отечественных нормативных документов послужили две группы биоэффектов помимо «кратковременного термического»:

— кумуляция эффекта воздействия в организме при длительном непрерывном и дробном воздействии, особенно в пределах до-тепловых уровней;

— обратимость эффектов и адаптация облучаемого организма при наличии больших пауз между экспозициями.

Таблица 1 — ПДУ ППЭ в диапазоне частот 300 МГц–300 ГГц в производственных условиях в зависимости от продолжительности воздействия

Продолжительность воздействия Т, ч	ПДУ ППЭ, мкВт/см ²
8,0 и более	25
4,0	50
2,0	100
1,0	200
0,20 и менее	1000

Организационные и инженерно-технические методы и средства защиты от ЭМП и ЭМИ

В соответствии с СанПиНом «Требования к электромагнитным излучениям радиочастотного диапазона при их воздействии на человека» защита человека от воздействия ЭМИ должна осуществляться путем проведения организационных, инженерно-технических, лечебно-профилактических мероприятий, а также применения средств индивидуальной защиты [2, 4].

Организационные мероприятия защиты от воздействия ЭМИ включают:

— выбор безопасного режима работы источников ЭМИ;

— ограничение времени и места нахождения персонала в зоне воздействия ЭМИ (защита расстоянием и временем).

Защита временем применяется, когда нет возможности снизить интенсивность ЭМИ до ПДУ. Защита расстоянием применяется, если невозможно ослабить ЭМП и ЭМИ другими мерами, в том числе защитой временем. Защита расстоянием положена в основу зон нормирования излучений для определения необходимого разрыва между источниками ЭМП и жилыми домами, служебными помещениями и т.п. Для каждой установки, излучающей электромагнитную энергию, должны определяться санитарно-защитные зоны, в которых интенсивность ЭМП и ЭМИ превышает ПДУ.

Инженерно-технические мероприятия должны обеспечивать снижение уровней ЭМП и ЭМИ на рабочих местах путем внедрения новых технологий и применения средств коллектив-

Зарубежные стандарты разрабатываются на экспериментально-расчетных методах, причем выводы строятся на основе опытов с выраженными поражениями биообъекта. Такой подход позволил выполнить непрерывное нормирование во всем диапазоне ЭМИ - от 0 Гц до 300 ГГц.

В таблице 1 представлены ПДУ ППЭ в диапазоне частот 300 МГц–300 ГГц в производственных условиях в зависимости от продолжительности воздействия, в соответствии с требованиями Гигиенического норматива «Предельно допустимые уровни электромагнитных излучений радиочастотного диапазона при их воздействии на человека».

ной и индивидуальной защиты (когда фактические уровни ЭМП на рабочих местах превышают ПДУ, установленные для производственных воздействий).

Инженерно-технические мероприятия защиты от воздействия ЭМИ включают:

— рациональное размещение источников ЭМИ;

— использование средств, ограничивающих поступление электромагнитной энергии на рабочие места работников (поглотители мощности, экраны, минимальная мощность генератора);

— обозначение и ограждение зон с повышенным уровнем ЭМИ.

Инженерно-технические защитные мероприятия строятся на использовании явления экранирования ЭМП и ЭМИ непосредственно в местах пребывания человека.

Для защиты населения от воздействия ЭМИ в строительных конструкциях в качестве ЭМЭ могут применяться электропроводящие углеродные или металлические сетки, металлизированные пленки, ткани на основе синтетических волокон, а также специально разработанные строительные материалы. Методы химической и вакуумной металлизации тканей и волокон позволяют регулировать толщину наносимого металлического слоя от сотых долей до единиц микрометров и в широком диапазоне изменять поверхностное удельное сопротивление тканей. ЭМЭ обладают малой толщиной, легкостью, гибкостью и могут комбинироваться с другими материалами.

Эффективность средств защиты определяется по степени ослабления интенсивности ЭМП и ЭМИ, выражающейся коэффициентом экранирования (коэффициент поглощения или отражения).

Радиопоглощающие материалы. Области применения композитных РПМ разнообразны. Композитные радиогерметизирующие уплотнители и поглотители энергии СВЧ-излучения предотвращают утечку электромагнитной энергии из радиоэлектронной аппаратуры, обеспечивая помехоустойчивость. Они служат для защиты от СВЧ-излучения операторов радиолокационных станций, радиофизических приборов и другого радиотехнического оборудования, пользователей ЭВМ, бытовых микроволновых печей, сотовых телефонов и т.п. Также РПМ являются эффективным средством борьбы с паразитной интерференцией радиоволн, переотраженных от соседних объектов. РПМ применяются для маскировки средств вооружения и военной техники от обнаружения радиолокационными средствами. В настоящее время разработана и находит применение на объектах, проектируемых по технологии Stealth, гамма композиционных РПМ [5, 6].

При взаимодействии ЭМИ с РПМ происходят процессы отражения, поглощения, многократного рассеяния (вследствие структурной и геометрической неоднородности материала) и интерференции радиоволн. Способность материала поглощать СВЧ-излучение зависит от его состава и структуры. РПМ не обеспечивают поглощение излучения в широком диапазоне частот, а характеризуются лучшей поглощающей способностью при определенных частотах ЭМИ. Не существует универсального поглощающего материала, приспособленного для поглощения ЭМИ во всем частотном диапазоне.

Широкая номенклатура РПМ предназначена для различных сфер технического приложения. Вода является простейшим природным поглотителем энергии ЭМИ СВЧ-диапазона, особенно миллиметровых волн. Именно с молекулами структурированной воды связаны многие эффекты воздействия ЭМП и ЭМИ на биологические клетки и ткани [7]. Поэтому воду можно использовать как поглотитель ЭМИ, вводя ее в пористые и гигроскопичные полимерные РПМ. Некоторое время объект может быть защищен от ЭМИ парами воды. Вместо воды в качестве функционального наполнителя (ФН) РПМ могут быть использованы химические соединения, обладающие большими потерями в диапазоне СВЧ.

Имеется множество патентов на составы ферритовых компонентов для поглотителей различных диапазонов. Среди них, например, серия поглощающих материалов со структурой

шпинели с общей формулой $MeFe_2O_4$, где $Me = Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Mg$ и т. д. Эти материалы предназначены для диапазона ЭМИ 0,5–12 ГГц. Размер частиц порошков ферритов, эффективно поглощающих СВЧ-излучение на частотах 0,5–1,5 ГГц, составляет 1,65–0,7 мкм, а в диапазоне 2,5–12 ГГц — 0,1 мкм. Достоинством ферритовых поглотителей является их малая толщина (несколько миллиметров). Однако они трудоемки в изготовлении и нетехнологичны, так как приходится наклеивать ферритовые пластинки на поверхность защищаемой металлической детали. Кроме того, такие поглотители имеют недостаточно широкую полосу рабочих частот.

Более технологичны РПМ на основе смесей порошка феррита или карбонильного железа с полимерным связующим. Такие смеси наносят на защищаемую поверхность кистью или разбрызгиванием в виде лакокрасочного покрытия или наклеивают в виде листов.

При создании легких РПМ используют полимерные композиты, содержащие полые микросферы и нанотрубки на основе фуллеренов с добавками магнитных ионов, а также покрытия с наполнителями из стеклянных микросфер, покрытых железом или ферритом. Такие материалы при толщине 1 мм обеспечивают величину затухания 12–20 дБ в диапазоне ЭМИ 2–10 ГГц.

Принципиально новые возможности при создании РПМ открывает сравнительно новый класс веществ: сегнетомагнетики, сегнето-, антисегнето- или сегнетиелектрические — свойства которых сочетаются с ферро-, антиферро- или ферримагнитными свойствами и взаимосвязаны в некотором интервале температур в одном веществе [8]. Например, сегнетоэлектрики обладают очень высокой диэлектрической проницаемостью ϵ (1000–10000), сохраняющейся вплоть до диапазона СВЧ. На сантиметровых волнах в сегнетокерамике имеет место диэлектрическая дисперсия, в результате которой действительная часть диэлектрической проницаемости ϵ' снижается до нескольких сотен, а тангенс угла диэлектрических потерь $tg\epsilon$ претерпевает максимум. Во всем диапазоне СВЧ мнимая часть диэлектрической проницаемости ϵ'' превышает 100, что обеспечивает очень высокое поглощение ЭМВ.

Наиболее перспективными по технологическим, эксплуатационным и экономическим критериям являются РПМ на основе полимерных композитов. Такие материалы не только сочетают свойства входящих в них ингредиентов, но и приобретают новые свойства, не присущие отдельным компонентам. В совершенствовании техники радиопоглощения особая роль принадлежит композитным материалам на основе термопластов. Достоинство термопластичных композитных РПМ состоит в соче-

тании высокой химической стойкости, удовлетворительных механических свойств с технологичностью переработки и низкой стоимостью. Наиболее распространенными связующими таких РПМ являются полиолефины — высокомолекулярные углеводороды алифатического ряда, получаемые полимеризацией соответствующих олефинов. Типичные представители этой подгруппы — полиэтилен, полипропилен и их многочисленные сополимеры.

Композитные материалы классифицируют по природе полимерного связующего, ФН и структурным признакам. Необходимое условие достижения материалом заданного уровня радиотехнических параметров — наличие в его составе компонентов, обеспечивающих потери СВЧ-энергии. К числу таких компонентов относят диэлектрические, электропроводящие, магнитные и комбинированные наполнители.

Согласно литературным данным, типовыми ФН РПМ являются:

1) электропроводящие порошкообразные материалы (уголь, сажа, графит, металлы — сталь, чугун, железо, алюминий, кобальт, свинец, цинк, олово, медь и др., соли металлов) со сферической, цилиндрической, чешуйчатой и др. формой частиц;

2) проводящие углеродные, металлические и металлоуглеродные волокна, углеткани, металлические нити, пластинки, полоски фольги, обрезки проволоки, сетки сложной формы, решетки, резонансные элементы в виде крестообразных диполей или замкнутых проводников (колец) и т. п.;

3) металлизированные углеродные и полимерные волокна, ткани, пленки, макросферы;

4) магнитные наполнители — ферриты различного химического состава (преимущественно магнитно-мягкие), а также магнитные порошки металлов и аморфных сплавов (Fe, Ni, сплавы Fe-Co-Ni; пермаллой и др.);

5) дисперсные полупроводники — оксиды, карбиды и сульфиды металлов, карбид кремния, сегнетокерамика, обугленные кремнийорганические ткани и волокна;

6) диэлектрики, в частности, легко поляризуемые органические вещества (соли ретинила Шиффа), биополимеры (хитин) и т. п.

Наиболее эффективные широкодиапазонные СВЧ-поглотители, как правило, содержат смешанные наполнители, которые обеспечивают различные механизмы потерь электромагнитной энергии.

Перспективными полимерными композитными РПМ являются [9–15]:

— нетканые волокнистые материалы;

— материалы, содержащие воду или водные растворы солей;

— РПМ на основе биоразлагаемых компонентов природного происхождения;

— энантиоморфные поглощающие среды;

— материалы на основе полимеров с собственной проводимостью и т. д.

Электромагнитные экраны. Под экранированием понимается защита радиотехнического и электронного оборудования от воздействия внешних полей, а также локализация ЭМП и ЭМИ, препятствующая проявлению этих излучений в окружающей среде. Экранирование ЭМП и ЭМИ является основой электромагнитной экологии, электромагнитной совместимости и электромагнитной безопасности.

Свойство ЭМЭ поглощать энергию СВЧ-излучения характеризуют следующими наиболее часто употребляемыми количественными параметрами:

— модулем коэффициента отражения R при падении плоской ЭМВ на поверхность ЭМЭ (при разных углах падения в широкой полосе частот);

— удельной поглощаемой мощностью ЭМИ P (Вт/см²);

— уровнем ослабления энергии ЭМВ при ее прохождении через ЭМЭ (эффективностью экранирования $\mathcal{E}_{\text{экр}}$) по электрическому (\mathcal{E}_E) и магнитному (\mathcal{E}_H) полям:

$$\begin{aligned} \mathcal{E}_E &= 201g(E_1/E_2) \text{ (дБ);} \\ \mathcal{E}_H &= 201g(H_1/H_2) \text{ (дБ)} \end{aligned} \quad (2)$$

где E_1 , H_1 и E_2 , H_2 — напряженности электрического и магнитного полей в данной точке пространства при отсутствии радиопоглощающего экрана и при его наличии соответственно.

Величину R измеряют методами рефлектометрии, то есть путем анализа отраженного от поверхности ЭМЭ СВЧ-сигнала. Эти методы обеспечивают достаточную точность и надежность измерений. Для определения величины R анализируют электромагнитные параметры:

(а) стоячей волны, образующейся в волноводах и коаксиальных линиях в результате интерференции нормально падающей на образец и отраженной ЭМВ;

(б) отраженного сигнала при разных углах падения на образец плоской ЭМВ в свободном пространстве.

К косвенным параметрам, которые позволяют судить о степени поглощения СВЧ-излучения образцом РПМ, относятся присущие материалу экрана диэлектрические и магнитные потери. Их оценивают по результатам измерений комплексных величин $\varepsilon(\omega)$ и $\mu(\omega)$. С этой целью, как правило, применяют резонаторные методы.

Эффективность экранирования ($\mathcal{E}_{\text{экр}}$) — это степень ослабления составляющих поля (электрической или магнитной), определяемая как отношение действующих значений напря-

женности полей в данной точке пространства при отсутствии и наличии ЭМЭ. Главным фактором, определяющим качество экрана, являются радиофизические свойства материала, из которого изготовлен ЭМЭ, а также его конструкционные особенности.

При рассмотрении $\mathcal{E}_{\text{экр}}$ исследователи часто применяют приближенный анализ, основанный на представлении $\mathcal{E}_{\text{экр}}$ как суммы отдельных составляющих (формула 3):

$$\mathcal{E}_{\text{экр}} = \mathcal{E}_{\text{погл}} + \mathcal{E}_{\text{отр}} + \mathcal{E}_{\text{рас}}, \quad (3)$$

где $\mathcal{E}_{\text{погл}}$, $\mathcal{E}_{\text{отр}}$ и $\mathcal{E}_{\text{рас}}$ – величины поглощения экраном энергии ЭМИ по механизмам магнитных, диэлектрических и джоулевых потерь, ее отражения на границе экрана с атмосферой и рассеяния вследствие многократных внутренних переотражений на межфазных поверхностях композита.

К настоящему времени сформировалась широкая номенклатура ЭМЭ многообразных конфигураций и структуры. В них используются различные типы связующего и ФН, отличающиеся по физико-химическим и структурным характеристикам, вплоть до уникальных (соли ретинила Шиффа, биополимеры (хитин), сегнетомагнетики, киральные микроэлементы, нанотрубки на основе фуллеренов, а также электропроводящие полимеры — полианилин и полипиррол). Тем не менее до сих пор не существует универсального высокоэффективного поглотителя энергии ЭМИ в широкой полосе СВЧ при удовлетворительных размерных, физико-механических и других эксплуатационных характеристиках.

Введение полимерных связующих в состав композитных ЭМЭ позволяет снизить удельную массу конструкций, внедрить высокотехнологичные производственные методы переработки полимерных композитов в изделия (экструзию, литье под давлением, термическое прессование и др.), повысить качество и упростить технологию формирования материалов, используя методы электростатического напыления, «горячей» накатки, нанесения лакокрасочных составов и др., получать пластичные и высокоэластичные обшивки, хорошо сопрягаемые с криволинейными поверхностями изделий сложной формы, изменять структуру и конфигурацию ЭМЭ в широких пределах, обеспечить требуемый комплекс их физико-механических, физико-химических и других эксплуатационных характеристик с минимальными затратами.

Применение ЭМЭ позволяет решать многие задачи, среди которых защита информации в помещениях и технических каналах, электромагнитная совместимость оборудования и приборов при их совместном использовании,

защита персонала от повышенного уровня ЭМП и обеспечение благоприятной экологической обстановки вокруг работающих электроустановок и СВЧ-устройств.

Обладая способностью эффективно поглощать энергию ЭМП в широком диапазоне СВЧ, ЭМЭ должны отвечать ряду других технических требований, среди которых низкая удельная масса, технологичность при изготовлении, невысокая стоимость готовых изделий, экологическая чистота, приемлемые тепло- и электрофизические, физико-механические и др. характеристики, стабильность размеров, тепловая и химическая стойкость в условиях эксплуатации, надежность, долговечность и т. п.

Уровень этих требований обычно четко определен, поскольку ЭМЭ разрабатываются под конкретную задачу.

Таким образом, возможности создания высокоэффективных современных ЭМЭ определяют новые классы материалов с уникальными свойствами, используемые в качестве компонентов термопластичных композитов.

Заключение

Представлены механизмы воздействия ЭМИ СВЧ-диапазона на биологические объекты. Показано, что микроволны могут являться причиной развития функциональных и органических нарушений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма. Рассмотрены организационные и инженерно-технические мероприятия, которые позволяют обеспечить снижение уровня ЭМП и ЭМИ. Приведен обзор материалов и средств защиты биологических объектов от негативного влияния СВЧ-излучения. Композиционные РПМ и ЭМЭ являются эффективным средством решения проблем электромагнитной безопасности и электромагнитной экологии. Перспективными среди них являются композиционные материалы на основе термопластичного связующего. В качестве ФН могут быть использованы как классические (порошки металлов и магнитно-мягких ферритов, оксиды, карбиды и сульфиды металлов, углеродные и металлические волокна и т. п.), так и уникальные (биополимеры, соли ретинила Шиффа, сегнетомагнетики, нанотрубки на основе фуллеренов, энантиоморфные структуры, полимеры с собственной проводимостью и др.).

Исследования выполнены в соответствии с заданием: «Разработка составов и технологий формирования поглотителей электромагнитных волн для защиты биообъектов от электромагнитных полей и излучений» (№ госрегистрации 20160584) ГПНИ «Биотехнологии» на 2016–2018 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев ЮГ, Степанов ВС, Григорьев ОА, Меркулов АВ. Электромагнитная безопасность человека. Справочно-информационное издание. Москва, РФ: Российский национальный комитет по защите от неионизирующего излучения; 1999. 152 с.
2. Хмельницкий ЮН, Мусаткина БВ, Уфимцева ЛЯ, Игнатов ОВ. Защита от СВЧ-излучений: методические указания к лабораторной работе по курсу «Безопасность жизнедеятельности». Омск, РФ: Омский государственный университет путей сообщения; 2007. 24 с.
3. Азаренок АС, Банний ВА. Влияние малых доз ионизирующего излучения на организм человека. В: Чрезвычайные ситуации: теория, практика, инновации: международная научно-практическая конференция; 2016: Гомель, РБ: ГГТУ им. П.О. Сухого; 2016.
4. Требования к электромагнитным излучениям радиочастотного диапазона при их воздействии на человека. Санитарные правила и нормы: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 23 от 05.03.2015 г.
5. Макаревич АВ, Банний ВА. Радиопоглощающие полимерные композиционные материалы в технике СВЧ. *Материалы, технологии, инструменты*. 1999;4(3):24-32.
6. Михайлин ЮА. Специальные полимерные композиционные материалы. Санкт-Петербург. РФ: *Научные основы и технологии*; 2014. 664 с.
7. Пономарев ОА, Фесенко ЕЕ. Свойства жидкой воды в электрических и магнитных полях. *Биофизика*. 2000;45(3):389-98.
8. Вевецев ЮН, Гагулин ВВ, Любимов ВН. Сегнетомагнетики. Москва, РФ: Наука; 1982. 224 с.
9. Банний ВА, Евтухова ЛА, Игнатенко ВА. Полимерные композиционные материалы для защиты биологических объектов от электромагнитных полей и излучений на основе термопластов и биополимеров. *Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины*. 2012;5(74):87-91.
10. Банний ВА, Игнатенко ВА, Евтухова ЛА. Радиопоглощающие водосодержащие материалы для обеспечения электромагнитной экологии. В: Актуальные проблемы медицины: материалы Республиканской научно-практической конференции; 2013: Гомель: ГГМУ; 2013.
11. Банний ВА, Игнатенко ВА. Нетканые и комбинированные радиопоглощающие материалы на основе полимерных композитов. *Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения*. 2014;14(3):83-86.
12. Цян Сунсонг, Банний ВА, Самофалов АЛ, Семченко ИВ, Хахомов СА. Поглотители электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на основе полимерных композитов и киральных структур. *Проблемы физики, математики и техники*. 2014;4(21):1-6.
13. Банний ВА, Азаренок АС, Игнатенко ВА. Композиционные радиопоглощающие материалы на основе энантиоморфных структур. *Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения*. 2015;15(2):122-124.
14. Азаренок АС, Банний ВА, Ломач ВА. Энантиоморфные радиопоглощающие материалы на основе ДНК-подобных структур. В: Поликомтриб-2015: международная научно-техническая конференция; 2015: Гомель: ИММС НАН Беларуси; 2015.
15. Банний ВА, Игнатенко ВА. Применение полимерных радиопоглощающих материалов в решении проблемы электромагнитной безопасности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;3(49):9-13.

REFERENSES

1. Grigor'ev JuG, Stepanov VS, Grigor'ev OA, Merkulov AV. Jelektromagnitnaja bezopasnost' cheloveka. Spravochno-informacionnoe izdanie. Moskva, RF: Rossijskij nacional'nyj komitet po zashhite ot neionizirujushhego izlucheniya; 1999. 152 p. (in Russ.)
2. Hmel'nickij JuN, Musatkina BV, Ufimceva LJ, Ignatov OV. Zashhita ot SVCh-izlucheniij: metodicheskie ukazaniya k laboratornoj rabote po kursu «Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti». Omsk, RF: Omskij gosudarstvennyj universitet putej soobshhenija; 2007. 24 p. (in Russ.)
3. Azarenok AS, Bannyj VA. Vlijanie malyh doz ionizirujushhego izlucheniya na organizm cheloveka. V: Chrezvychajnye situacii: teorija, praktika, innovacii : mezhduнародnaja nauchno-prakticheskaja konferencija; 2016: Gomeľ, RB: GGTU im. P.O. Suhogo; 2016. (in Russ.)
4. Trebovanija k jelektromagnitnym izluchenijam radiochastotnogo diapazona pri ih vozdejstvii na cheloveka. Sanitarnye pravila i normy: postanovlenie Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' № 23 ot 05.03.2015 g. (in Russ.)
5. Makarevich AV, Bannyj VA. Radiopogloshhajushhie polimernye kompozicionnye materialy v tehnike SVCh. *Materialy, tehnologii, instrumenty*. 1999;4(3):24-32. (in Russ.)
6. Mihajlin JuA. Special'nye polimernye kompozicionnye materialy. Sankt-Peterburg. RF: *Nauchnye osnovy i tehnologii*; 2014. 664 p. (in Russ.)
7. Ponomarev OA, Fesenko EE. Svojtva zhidkoj vody v jelektricheskijh i magnitnyh poljah. *Biofizika*. 2000;45(3):389-98. (in Russ.)
8. Venevcev JuN, Gagulin VV, Ljubimov VN. Segnetomag-netiki. Moskva, RF: Nauka; 1982. 224 p. (in Russ.)
9. Bannyj VA, Evtuhova LA, Ignatenko VA. Polimernye kompozitnye materialy dlja zashhity biologicheskijh ob#ektov ot jelektromagnitnyh polej i izlucheniij na osnove termoplastov i biopolimerov. *Izvestija Gomeľ'skogo gosudarstvennogo universiteta imeni F. Skoriny*. 2012;5(74):87-91. (in Russ.)
10. Bannyj VA, Ignatenko VA, Evtuhova LA. Radiopogloshhajushhie vodosoderzhashhie materialy dlja obespechenija jelektromagnitnoj jekologii. V: Aktual'nye problemy mediciny: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferencii; 2013: Gomeľ: GGMU; 2013. (in Russ.)
11. Bannyj VA, Ignatenko VA. Netkanye i kombinirovannye radiopogloshhajushhie materialy na osnove polimernykh kompozitov. *Fundamental'nye problemy radiojelektroonnogo priboroostroenija*. 2014;14(3):83-86. (in Russ.)
12. Cjan' Songsong, Bannyj VA, Samofalov AL, Semchenko IV, Hahomov SA. Poglottiteli jelektromagnitnogo izlucheniya SVCh-diapazona na osnove polimernykh kompozitov i kiral'nyh struktur. *Problemy fiziki, matematiki i tehniki*. 2014;4(21):1-6. (in Russ.)
13. Bannyj VA, Azarenok AS, Ignatenko VA. Kompozicionnye radiopogloshhajushhie materialy na osnove jenantiomorfnyh struktur. *Fundamental'nye problemy radiojelektroonnogo priboroostroenija*. 2015;15(2):122-124. (in Russ.)
14. Azarenok AS, Bannyj VA, Lomach VA. Jenantiomorfnye radiopogloshhajushhie materialy na osnove DNK-podobnyh struktur. V: Polikomtrib-2015: mezhduнародnaja nauchno-tehnicheskaja konferencija; 2015: Gomeľ: IMMS NAN Belarusi; 2015. (in Russ.)
15. Bannyj VA, Ignatenko VA. Primenenie polimernykh radiopogloshhajushhih materialov v reshenii problemy jelektromagnitnoj bezopasnosti. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2016;3(49):9-13. (in Russ.)

Поступила 14.11.2016

УДК 616.24-002-036.11-053.2:616.155.34

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

И. М. Малолетникова

Учреждение образования

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

В обзоре представлены данные о частоте встречаемости, особенностях патогенеза, антиоксидантного статуса и функционально-метаболической активности нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией.

Ключевые слова: пневмония, патогенез, антиоксидантный статус, нейтрофилы.

FEATURES OF PATHOGENESIS, THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS, ANTIOXIDANT SYSTEM, AND THE FUNCTIONAL STATUS OF NEUTROPHILS IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

I. M. Maloletnikova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The review presents data on the incidence rate, features of pathogenesis, antioxidant status, and functional and metabolic activity of neutrophils in children with community-acquired pneumonia.

Key words: pneumonia, pathogenesis, antioxidant status, neutrophils.

Пневмония является актуальной проблемой в патологии детского возраста и одной из инфекционных причин смертности детей в мире. По данным ВОЗ, среди факторов летальности на долю пневмонии у детей до 5 лет приходится 17,5 %, что ежегодно во всем мире составляет около 1,1 млн. смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь совместно взятые). Причем 99 % летальных случаев от пневмонии у детей до пятилетнего возраста приходится на слабо- и среднеразвитые государства [1].

Среди всего населения Российской Федерации в 2014 г. из 507 031 случая заболеваний внегоспитальной пневмонией (ВП) на детей и подростков до 17 лет пришлось 181 313 случаев (заболеваемость составила 678,7 случая на 100 тыс. населения), из них на детей до 15 лет — 171 604 случая (заболеваемость — 762,3 случая на 100 тыс. населения). Следовательно, заболеваемость ВП среди детей до 15 лет более чем в 2 раза превышает заболеваемость населения в общем [2, 3].

По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заболеваемость пневмонией в стране составила 7,57–12,72 случая на 1000 детей в возрасте 0–17 лет. Среди подростков (15–17 лет) показатели заболеваемости в 1,4–2 раза ниже, чем у детей 0–14 лет. За 10-летний период самые высокие показатели заболеваемости пневмонией у детей и подростков зарегистрированы в 2009 году (13,4 ‰), самые низкие — в 2006 году (7,5 ‰) [4, 5]. По Гомельской области заболеваемость пневмонией на 1000 детского населения в 2017 году составила 12,7 ‰, в 2016 г. — 10,2 ‰, в 2015 г. — 8,4 ‰, в 2014 г. — 15,1 ‰.

Под термином «пневмония» следует понимать острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной природы, характеризующееся воспалительным поражением респираторных отделов с внутриальвеолярной экссудацией, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [4].

На данный момент важнейшей задачей детской пульмонологии является пристальное

изучение широкого ряда патогенетических механизмов, посредством которых реализуются эффекты воспалительного процесса и определяются иммунологические нарушения. Состояние защитных систем организма определяет предрасположенность к различным воспалительным заболеваниям бронхолегочной системы и их протекание [6–8]. Сложность и взаимозависимость патогенетических механизмов легочного воспаления требует дальнейшего поиска маркеров, непосредственно определяющих развитие главных реакций иммунного ответа, приводящих к формированию рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний [6].

При изучении проблемы в последние годы пристальное внимание было уделено рассмотрению оксидативного статуса, являющегося непосредственным механизмом возникновения и последующего течения воспалительных процессов в легких. Активная выработка кислорода гранулоцитами нейтрофилов, сопровождающаяся повреждением клеток и стенок сосудов, приводит к возникновению цепочки воспалительных реакций. Как ответное действие при этом нарушается механизм антиоксидантной защиты. Следствием всего вышеизложенного является нарушение баланса оксиданты/антиоксиданты, что ведет к окислительному стрессу [7, 9–11].

Основную роль в воспалительном процессе при пневмонии играет не только степень вирулентности возбудителя, состояние защитных механизмов дыхательных путей, но также иммунопатологические реакции организма в общем. Сложенную работу главных факторов защиты дыхательных путей нарушают: переохлаждение, стресс, вирусная респираторная инфекция. Общая резистентность организма и местная защита респираторного тракта снижается при фоновых заболеваниях и состояниях, таких как: атопия, гиповитаминозы, хронические очаги инфекции в ЛОР-органах, рецидивирующие и хронические бронхиты, пассивное и активное курение. Все эти факторы нарушают элиминации микроорганизмов, которые попадают в дыхательные пути и способствуют их колонизации [10, 12–16].

Имеются следующие механизмы, которые обуславливают формирование пневмонии: аспирация ротоглоточного секрета; вдыхание аэрозоля, который содержит различные микроорганизмы; гематогенное распространение инфекции, особенно при септических состояниях; распространение инфекции из расположенных пораженных органов [13, 16, 17].

Аспирация ротоглоточного секрета – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и, следовательно, главный патогенетический механизм развития пневмонии. Микроаспирация ротоглоточного секрета является физиологическим феноменом. Способствуют удалению патологического секрета из нижних отделов дыхательных путей следующие механизмы: кашлевой рефлекс, слаженная работа мукоцилиарного клиренса, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов. Если происходит повреждение механизмов «самоочистки» трахеобронхиального дерева, например, при вирусной респираторной инфекции, то нарушается функция ресничек эпителия бронхов и, как следствие, уменьшается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и создаются хорошие условия для развития патологического процесса. Бактерии вызывают пневмонию только тогда, когда они попадают в бронхи со слизью из верхних дыхательных путей. Слизь, в свою очередь, одновременно защищает микроорганизмы от бактериостатического и бактерицидного действия бронхиального секрета и способствует их размножению [3, 8, 9, 14]. При вирусной инфекции возникает избыточная секреция слизи в носоглотке, которая облегчает проникновение инфекции в нижние отделы дыхательных путей и обладает пониженными бактерицидными свойствами. Микробы адгезируются к эпителиальным клеткам, затем проникают в их цитоплазму и колонизируют эпителий. Вследствие разрушения эпителиальных клеток в очаг воспаления устремляются полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, при этом активируется каскад комплемента и усиливается миграция нейтрофилов. Ингаляции микробного аэрозоля реже приводят к развитию пневмонии. Основная роль его заключается в инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями. Из очага инфекции и гематогенным путем распространение возбудителя, как правило, несущественно [15–17].

При пневмонии происходит нарушение защитных механизмов трахеобронхиального дерева и/или снижение резистентности макроорганизма.

Основные симптомы при этом — нарушение и/или отсутствие кашлевого рефлекса; дисбаланс мукоцилиарного аппарата, фагоцитоза и бактерицидных свойств альвеолярных

макрофагов; увеличение количества секрета в дыхательных путях [6].

Преимущественно в респираторных бронхиолах появляются начальные воспалительные изменения, что является результатом скопления микробов, ампулообразного расширения бронхиол, отсутствия реснитчатого цилиндрического эпителия и менее развитой мышечной ткани.

Инфекционный агент вызывает воспалительные изменения в ткани легких за пределами респираторных бронхиол [3, 9]. Далее распространение инфекции в легких происходит бронхогенно, в результате кашля и чихания инфицированный выпот распространяется в соседние респираторные бронхиолы, способствуя появлению новых очагов воспаления. Если очаг инфекции сосредоточен вблизи респираторных бронхиол, то формируется очаговая пневмония. Формирование сегментарной пневмонии связано с распространением микробов и отеком жидкости в пределах одного сегмента, а при более активном процессе образуется долевая пневмония в пределах доли легкого [12, 18].

Развитие затяжной пневмонии связано с нарушением лизиса фибрина в альвеолах, что является следствием недостатка эластаз, которые вырабатываются нейтрофилами в очаге острого воспаления.

В активной стадии пневмония сопровождается пневмоническим токсикозом, синдромом респираторной дисфункции, сердечно-сосудистыми расстройствами, синдромом метаболических нарушений и функциональными расстройствами, что является индивидуальным в каждом отдельном случае.

Возникающий при этом токсикоз является неспецифической реакцией на инфекцию и характеризуется поражением терминального сосудистого кровообращения, расстройством обмена веществ — водно-электролитного, энергетического баланса и кислотно-основного состояния, с клиническими признаками поражения большинства органов и систем [3, 9, 16]. В результате повреждения сосудистой стенки из тканей выходят скопившиеся лейкоциты и тромбоциты, лизосомальные ферменты, кинины, пирогены, адреналин, активируются свертывающая и фибринолитическая системы крови. Затем лавинообразно возникают экстракапиллярные изменения, патология интерстиции и клеточных мембран, увеличивается гидрофильность коллагена, усиливается перекисное окисление липидов. На фоне этого наблюдается тканевая гипоксия и другие метаболические расстройства [8, 17, 18]. На работу центральной нервной системы влияет гипоксия, которая возникает при пневмонии, следовательно, в период разгара пневмонии у детей появляется дисфункция вегетативного отдела нервной системы с преобладанием симпа-

тического отдела. Холинергические реакции доминируют только при выходе из токсикоза.

В результате пневмонии появляются защитные, компенсаторные изменения, которые зависят от разных видов обмена и функций различных органов, а также от тяжести пневмонии, периода заболевания, степени дыхательной недостаточности, преморбидного фона, возраста ребенка. В частности, к таким реакциям следует отнести повышение секреции глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона, изменение иммунологической реактивности, гемодинамики и др. [19–22].

Нейтрофилы — это один из факторов врожденного иммунитета, участвующий в инфекционном процессе, составляющий первую линию защиты от инфекции и обеспечивающий основной уровень иммунитета в ответ на проникновение патогенов. В настоящее время отмечены выраженные нарушения функциональных свойств нейтрофилов на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [6, 22–24].

Нейтрофилы имеют выраженную фагоцитарную активность и принимают участие в острой воспалительной реакции. Фагоцитоз опсонизированных микроорганизмов — главная функция нейтрофилов. При фагоцитозе образуются параллельно метаболиты арахидоновой кислоты и происходит респираторный взрыв. Нейтрофилы после стимуляции начинают резко поглощать кислород и значительно увеличивают его расход, одновременно с этим образуются радикалы кислорода. При избыточном накоплении радикалов кислорода развивается окислительный стресс, который значительно ухудшает течение заболевания и его прогноз [22, 23, 25–28]. Окислительный стресс — это процесс повреждения активными формами кислорода различных клеток и органов. Он происходит тогда, когда образование активных форм кислорода в системе превышает способность системы их нейтрализовать и элиминировать. Дисбаланс может быть результатом недостатка системы антиоксидантной защиты, вызванного нарушениями продукции или распределения антиоксидантов или избытком активных форм кислорода [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пневмония [Электронный ресурс]. *Информ бюл ВОЗ*. 2014;(331). [дата обращения: 2017 Окт 20]. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.
2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1). [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2018 Янв 10]. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.
3. Чучалин АГ. Внебольничная пневмония у детей: Федеральные клинические рекомендации. Москва, РФ; 2015. 64 с. <http://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>
4. Бобровничей ВИ. Эпидемиология пневмоний среди детского населения Республики Беларусь в период 2003-2012 годы. *Медицинская Панорама*. 2013;2:88–89.
5. Здоровье населения Республики Беларусь 2009–2013. Статистический сборник. Минск, РБ; 2014. 218 с. <http://www.analitika.kz/images/EkonomikaMalika/zdorov.pdf>.

Относительно недавно описан новый механизм антимикробного действия нейтрофилов. В результате исследований выяснилось, что нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры. В состав этих структур входят ДНК, гистоны, различные белки, ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза. Структуры были названы «нейтрофильными внеклеточными ловушками» (Neutrophil Extracellular Traps, NETs или НВЛ) [22, 25, 26, 34]. НВЛ изолируют и уничтожают грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибковые патогены, вирусы из-за высоких локальных концентраций антимикробных молекул. В дальнейшем подобное явление было открыто у тучных клеток и эозинофилов [18, 20, 22, 34].

Ловушки образуются при участии различных внешних факторов и сигналов, а также микробной стимуляции. Их формирование способствуют такие провоспалительные агенты, как интерлейкин 8, липополисахарид (ЛПС) или форболмирилатацетат. Многими авторами показано, что формирование НВЛ в кровотоке механически нарушает кровообращение в тканях и органах и способствует развитию различных патологических состояний. Аутологичные сыворотка и плазма крови ингибируют внеклеточный выброс ДНК нейтрофилами, выделенными из периферической крови. Следовательно, в системном кровотоке в отсутствие воспаления образование НВЛ подавляется [22, 28, 34].

Заключение

Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют о важности изучения показателей функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов и антиоксидантного статуса у детей с внегоспитальной пневмонией, что поможет в разработке новых подходов к прогнозированию течения пневмонии, способов коррекции возникающих при этом метаболических нарушений, будет способствовать выделению группы риска по данной патологии.

REFERENCES

1. Pnevmonija [Jelektronnyj resurs]. *Inform bjul VOZ*. 2014;(331). [data obrashhenija: 2017 Okt 20]. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details. (in Russ.)
2. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolovanijah (forma 1). [Jelektronnyj resurs]. [data obrashhenija: 2018 Janv 10]. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details. (in Russ.)
3. Chuchalin AG. Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii*. Moskva, RF; 2015. 64 p. <http://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/028.pdf>(in Russ.)
4. Bobrovnichij VI. Jepidemiologija pnevmonij sredi detskogo naselenija Respubliki Belarus' v period 2003-2012 gody. *Medicinskaja Panorama*. 2013;2:88–89. (in Russ.)
5. Zdorov'e naselenija Respubliki Belarus' 2009–2013. *Statisticheskij sbornik*. Minsk, RB; 2014. 218 p. <http://www.analitika.kz/images/EkonomikaMalika/zdorov.pdf>(in Russ.).

6. Новиков ДК, Новиков ПД. Клиническая иммунопатология: руководство. Москва, РФ; 2009. 448 с.
7. Меньшикова ЕБ. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва, РФ; 2006. 556 с.
8. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, Graham SM, Marais BJ. Child pneumonia—focus on the Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:102–10. doi: 10.1016/j.prv.2016.07.004.
9. Жерносек ВФ. Острая пневмония у детей: лечение, профилактика. Минск, РБ; 2013. 51 с. <http://kingmed.info/media/recommendation/2/1131.pdf>
10. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2018 Jan;12(1):253–61. doi: 10.1111/crj.12524.
11. Jakhhar SK, Pandey M, Shah D, Ramachandran VG, Saha R, Gupta N, Gupta P. Etiology and Risk Factors Determining Poor Outcome of Severe Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr.* 2018 Jan;85(1):20–24. doi: 10.1007/s12098-017-2514-y.
12. Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1392–98. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
13. Li Y, An Z, Yin D, Liu Y, Huang Z, Ma Y, Li H, Li Q, Wang H. Disease burden of community acquired pneumonia among children under 5 y old in China: A population based survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 3;13(7):1681–87. doi: 10.1080/21645515.2017.1304335.
14. Akhaeyva A, Zhupenova D, Kenzhetaeva T, Kysabekova A, Dzhabaeva S. Peculiarities of the analysis of the level of proinflammatory cytokines in the community-acquired pneumonia in children. *Georgian Med News.* 2017 Nov;272:86–90.
15. Murdoch DR, Morpeth SC, Hammit LL, Driscoll AJ, Watson NL, Baggett HC, Brooks WA, Deloria KM, Feikin DR, Kotloff KL, Levine OS, Madhi SA, O'Brien KL, Scott JAG, Thea DM, Ahmed D, Awori JO, DeLuca AN, Ebruke BE, Higdon MM, Jorakate P, Karron RA, Kazungu S, Kwenda G, Hossain L, Makprasert S, Moore DP, Mudau A, Mwaba J, Panchalingam S, Park DE, Prosperi C, Salaudeen R, Toure A, Zeger SL, Howie SRC. Microscopic Analysis and Quality Assessment of Induced Sputum From Children With Pneumonia in the PERCH Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(3):271–79. doi: 10.1093/cid/cix083.
16. Рывкин АИ. Патогенез внебольничной пневмонии у детей. *Вестник Ивановской Медицинской Академии.* 2009;2:42–47.
17. Протасова ИН. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей (обзор литературы). *Пульмонология.* 2014;5:78–82.
18. Harish N, Eric A, Igor R, Bradford D, Eduardo AB, Jian SF, Daniel RF, Grant AM, Jennifer CM, Anna R, Henry CB, Syed MAZ, Rosalyn JS, Marilla GL, Aruna C, Angela G, Cheryl C, Anand K, Zulfiqar AB, Adriano A, Alexey WC, Ana LA, Maurice O, Raúl OR, Maria H, John PM, Shabir AM, Nigel B, Shamim AQ, Saul SM, Shams EA, Martin WW, Anthony GS, Abdullah B, Robert FB, Harry C. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010. *Lancet.* 2013;381(9875):1380–90.
19. Michael H, Julia C, Nicky C, Penny F, Anthony H, Michael M, Anne T. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax.* 2011; 66:2–23.
20. Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM, Wood LG, Baines KJ. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *The Journal of Cell Biology.* 2016 Apr;21(3):467–75. doi: 10.1111/resp.12730.
21. Brinkmann V. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:577–82. doi: 10.1038/nrmicro1710.
22. Коротина ОЛ, Генералов ИИ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология.* 2013;4:23–32.
23. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012; 189(6):2689–95. doi:10.4049/jimmunol.1201719.
24. Cheng OZ, Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Front Immunol.* 2013; 4:1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001.
25. Markryan D, Qiang S, Samantha D, Rie M, Robert M, Hanne O, Steffen T, Johannes H, Mihaela G. Cystic fibrosis sputum DNA has NETosis characteristics and neutrophil extracellular trap release is regulated by macrophage migration-inhibitory factor. *J Innate Immun.* 2014;6(6):765–79.
6. Novikov DK, Novikov PD. Klinicheskaja immunopatologija: rukovodstvo. Moskva, RF; 2009. 448 p. (in Russ.)
7. Menyucikova EB. Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty. Moskva, RF; 2006. 556 p. (in Russ.)
8. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, Graham SM, Marais BJ. Child pneumonia – focus on the Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:102–10. doi: 10.1016/j.prv.2016.07.004.
9. Zhernosek VF. Ostraja pnevmonija u detej: lechenie, profilaktika. Minsk, RB; 2013. 51 p. <http://kingmed.info/media/recommendation/2/1131.pdf>(in Russ.)
10. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2018 Jan;12(1):253–61. doi: 10.1111/crj.12524.
11. Jakhhar SK, Pandey M, Shah D, Ramachandran VG, Saha R, Gupta N, Gupta P. Etiology and Risk Factors Determining Poor Outcome of Severe Pneumonia in Under-Five Children. *Indian J Pediatr.* 2018 Jan;85(1):20–24. doi: 10.1007/s12098-017-2514-y.
12. Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1392–98. doi: 10.1007/s00247-017-3827-8.
13. Li Y, An Z, Yin D, Liu Y, Huang Z, Ma Y, Li H, Li Q, Wang H. Disease burden of community acquired pneumonia among children under 5 y old in China: A population based survey. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jul 3;13(7):1681–87. doi: 10.1080/21645515.2017.1304335.
14. Akhaeyva A, Zhupenova D, Kenzhetaeva T, Kysabekova A, Dzhabaeva S. Peculiarities of the analysis of the level of proinflammatory cytokines in the community-acquired pneumonia in children. *Georgian Med News.* 2017 Nov;272:86–90.
15. Murdoch DR, Morpeth SC, Hammit LL, Driscoll AJ, Watson NL, Baggett HC, Brooks WA, Deloria KM, Feikin DR, Kotloff KL, Levine OS, Madhi SA, O'Brien KL, Scott JAG, Thea DM, Ahmed D, Awori JO, DeLuca AN, Ebruke BE, Higdon MM, Jorakate P, Karron RA, Kazungu S, Kwenda G, Hossain L, Makprasert S, Moore DP, Mudau A, Mwaba J, Panchalingam S, Park DE, Prosperi C, Salaudeen R, Toure A, Zeger SL, Howie SRC. Microscopic Analysis and Quality Assessment of Induced Sputum From Children With Pneumonia in the PERCH Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(3):271–79. doi: 10.1093/cid/cix083.
16. Ryvkin AI. Patogenez vnebol'nicnoj pnevmonii u detej. *Vestnik Ivanovskoj Medicinskoj Akademii.* 2009;2:42–47.
17. Protasova IN. Jetiologicheskaja diagnostika vnebol'nicnoj pnevmonii u detej (obzor literatury). *Pul'monologija.* 2014;5:78–82.
18. Harish N, Eric A, Igor R, Bradford D, Eduardo AB, Jian SF, Daniel RF, Grant AM, Jennifer CM, Anna R, Henry CB, Syed MAZ, Rosalyn JS, Marilla GL, Aruna C, Angela G, Cheryl C, Anand K, Zulfiqar AB, Adriano A, Alexey WC, Ana LA, Maurice O, Raúl OR, Maria H, John PM, Shabir AM, Nigel B, Shamim AQ, Saul SM, Shams EA, Martin WW, Anthony GS, Abdullah B, Robert FB, Harry C. Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010. *Lancet.* 2013;381:138013–90.
19. Michael H, Julia C, Nicky C, Penny F, Anthony H, Michael M, Anne T. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children. *Thorax.* 2011; 66:2–23.
20. Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM, Wood LG, Baines KJ. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *The Journal of Cell Biology.* 2016 Apr;21(3):467–75. doi: 10.1111/resp.12730.
21. Brinkmann V. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:577–82. doi: 10.1038/nrmicro1710.
22. Korotina OL, Generalov II. Nejtrof'il'nye vneketochnye lovushki: mehanizmy obrazovanija, funkcii. *Immunopatologija, Allergologija, Infektologija.* 2013;4:23–32.
23. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012;189(6):2689–95. doi:10.4049/jimmunol.1201719.
24. Cheng OZ, Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Fron Immunol.* 2013;4:1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001.
25. Markryan D, Qiang S, Samantha D, Rie M, Robert M, Hanne O, Steffen T, Johannes H, Mihaela G. Cystic fibrosis sputum DNA has NETosis characteristics and neutrophil extracellular trap release is regulated by macrophage migration-inhibitory factor. *J Innate Immun.* 2014;6(6):765–79.

26. Cortjens B. Neutrophils extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J Pathol.* 2015; 238: 401–11.
27. Jennifer DL, Laura C, Katherine EFD, Maria DK, Daniel EP, Jennifer K, David G, Katherine LO, Cynthia GW. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):140–51.
28. Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM, Wood LG, Baines KJ. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease. *Respirology.* 2016 Apr;21(3):467–75. doi: 10.1111/resp.12730.
29. David ND, Hartmut G, Cecil PA, Nades P. A lipid mediator hepoxilin A3 is a natural inducer of neutrophil extracellular traps in human neutrophils. *Mediators Inflamm.* 2015; 1:520871. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/520871>.
30. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Nikolic D, Radic S, Lazarevic I, Cirkovic I, Djukic S. Increased Serum Interleukin-10 but not Interleukin-4 Level in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. *J Trop Pediatr.* 2017 Aug;63(4):294–300. doi: 10.1093/tropej/fmw091.
31. Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, Andrade D, Cardoso MA, Barral A, Nascimento-Carvalho CM. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Cytokine.* 2018 Jul;107:1–8. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.005.
32. Onouchi T, Shiogama K, Mizutani Y, Takaki T, Tsutsumi Y. Visualization of Neutrophil Extracellular Traps and Fibrin Meshwork in Human Fibrinopurulent Inflammatory Lesions: III. Correlative Light and Electron Microscopic Study. *Acta Histochem Cytochem.* 2016 Nov 1;49(5):141–147.
33. Martinez NE, Zimmermann TJ, Goosmann C, Alexander T, Hedberg C, Ziegler S, Zychlinsky A, Waldmann H. Tetrahydroisoquinolines: New Inhibitors of Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation. *Chembiochem.* 2017 May 18;18(10):888–93. doi: 10.1002/cbic.201600650.
34. Nesterova I, Evglevsky A, Chudilova G, Kovaleva S, Lomatidze L. Dynamics of occurrence and regression of neutrophil extracellular traps in the experimental model of the wound infectious-inflammatory process. *Georgian Med News.* 2017 May;266:110–13.
26. Cortjens B. Neutrophils extracellular traps cause airway obstruction during respiratory syncytial virus disease. *J Pathol.* 2015;238:401–11.
27. Jennifer DL, Laura C, Katherine EFD, Maria DK, Daniel EP, Jennifer K, David G, Katherine LO, Cynthia GW. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(2):140–51.
28. Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM, Wood LG, Baines KJ. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease. *Respirology.* 2016 Apr;21(3):467–75. doi: 10.1111/resp.12730.
29. David ND, Hartmut G, Cecil PA, Nades P. A lipid mediator hepoxilin A3 is a natural inducer of neutrophil extracellular traps in human neutrophils. *Mediators Inflamm.* 2015;1:520871. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/520871>.
30. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Nikolic D, Radic S, Lazarevic I, Cirkovic I, Djukic S. Increased Serum Interleukin-10 but not Interleukin-4 Level in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia. *J Trop Pediatr.* 2017 Aug;63(4):294–300. doi: 10.1093/tropej/fmw091.
31. Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, Andrade D, Cardoso MA, Barral A, Nascimento-Carvalho CM. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Cytokine.* 2018 Jul;107:1–8. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.005.
32. Onouchi T, Shiogama K, Mizutani Y, Takaki T, Tsutsumi Y. Visualization of Neutrophil Extracellular Traps and Fibrin Meshwork in Human Fibrinopurulent Inflammatory Lesions: III. Correlative Light and Electron Microscopic Study. *Acta Histochem Cytochem.* 2016 Nov 1;49(5):141–47.
33. Martinez NE, Zimmermann TJ, Goosmann C, Alexander T, Hedberg C, Ziegler S, Zychlinsky A, Waldmann H. Tetrahydroisoquinolines: New Inhibitors of Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation. *Chembiochem.* 2017 May 18;18(10):888–93. doi: 10.1002/cbic.201600650.
34. Nesterova I, Evglevsky A, Chudilova G, Kovaleva S, Lomatidze L. Dynamics of occurrence and regression of neutrophil extracellular traps in the experimental model of the wound infectious-inflammatory process. *Georgian Med News.* 2017 May;266:110–13.

Поступила 14.03.2018

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-053.32-06

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ: ФАКТОРЫ РИСКА, ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Л. В. Кривицкая

Учреждение образования

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

В последние годы отмечается возрастание актуальности проблемы недоношенности в связи с увеличением частоты преждевременных родов несмотря на проводимое лечение беременных и применение современных технологий пролонгирования беременности. В докладе ВОЗ (2015 г) отмечается, что 15 млн. детей ежегодно рождается преждевременно и это число возрастает. В статье проанализированы факторы риска невынашивания детей в зависимости от степени недоношенности. Изучались также патология перинатального периода, физическое и психомоторное развитие недоношенных детей на первом году жизни. Проанализированы некоторые отдаленные последствия недоношенности, касающиеся нарушений физического развития, моторных и неврологических расстройств, нарушений интеллектуальных функций недоношенного ребенка.

Ключевые слова: недоношенные дети, факторы риска невынашивания, отдаленные последствия.

PREMATURE INFANTS: RISK FACTORS, DISTANT OUTCOMES

L. V. Krivitskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

In recent years there is an increasing topicality of the problem of prematurity because of the growing incidence of premature births in spite of the treatment of pregnant women and application of modern technologies of pregnancy prolongation. According to the WHO report (2015), 15 million children are born prematurely every year and this number is increasing. The article analyzes the risk factors for miscarriage depending on the degree of prematurity and also studies the pathology of the perinatal period, physical and psychomotor development in the first year of life of premature infants. Some distant outcomes of prematurity related to disturbances of physical development, motor and neurological disorders, and premature infant's intellectual malfunction have been analyzed.

Key words: premature infants, risk factors for miscarriage, distant outcomes.

Введение

Переход практического здравоохранения в нашей стране на международные критерии живорождения, внедрение современных технологий ведения беременности среди женщин с высоким риском невынашивания способствовали увеличению удельного веса недоношенных детей среди новорожденных. В связи с этим актуальной является проблема сохранения жизни и качества здоровья новорожденных, возрастает значимость здоровья нынешнего поколения для будущего страны [1, 4]. От своевременного и качественного проведения лечебно-профилактических мероприятий недоношенным детям, являющимся группой риска, в значительной степени зависит сохранение и укрепление здоровья детского населения [2, 3, 9]. Критериями успеха перинатальной медицины необходимо считать не только непосредственное выхаживание недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития и адаптации в современном обществе, полноценное участие в общественной деятельности [1, 10].

Кроме того, нельзя забывать о том, что в более старшем возрасте дети, родившиеся недоношенными, составляют группу риска по так называемым хроническим неинфекционным заболеваниям: диабету, ожирению, артериальной гипертензии [1, 5, 7].

Цель исследования

Изучить факторы риска рождения недоношенных детей, а также особенности их развития в течение первого года жизни.

Материалы и методы

Проанализированы 52 истории развития детей, рожденных преждевременно, достигших возраста 1 года, которые находились под наблюдением в филиале № 3 Гомельской городской центральной детской клинической поликлиники.

При анализе медицинской документации учитывались пол, масса тела ребенка при рождении, течение беременности матери, оценка по шкале Апгар при рождении, длительность

кювезного выхаживания, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), сопутствующая патология, длительность неонатальной желтухи, характер вскармливания на первом году жизни, психомоторное развитие ребенка, наличие пищевой аллергии, динамика нарастания массы тела на первом году жизни, частота развития инвалидности у недоношенных детей.

Результаты и обсуждение

При анализе историй развития 52 детей первого года жизни, родившихся недоношенными, установлено, что 4 ребенка родились с массой тела до 1000 г, 8 — с массой тела 1001–1500 г и 40 — с массой тела 1501–2500 г.

Изучение гендерной структуры недоношенных детей показало преобладание мальчиков во всех весовых категориях недоношенных, причем чем больше степень недоношенности, тем значительнее удельный вес мальчиков. Так, в группе недоношенных с массой тела до 1000 г 75 % (3 ребенка) составили мальчики, 25 % (1 ребенок) — девочки. В группе детей с массой тела от 1001 до 1500 г мальчиков было 62,5 % (5 детей), девочек — 37,5 % (3 ребенка). Среди недоношенных с массой тела 1501–2500 г было 57,5 % (23 ребенка) мальчиков, 42,5 % (17 детей) — девочек.

К причинам недоношенности относят ряд факторов: социально-экономические, социально-биологические, клинические и психосоциальные. Наиболее значимыми являются клинические факторы, определяющие состояние здоровья матери и патологический характер течения беременности [4, 9, 10].

У всех женщин, родивших детей с экстремально низкой массой тела (до 1000 г), отмечалась угроза прерывания беременности в ранних сроках, в 75 % случаев (3 женщины) были выкидыши в анамнезе, а также наблюдалась хроническая внутриматочная гипоксия плода, у 2 (50 %) женщин были выявлены анемия, гестоз, кольпит.

В группе женщин, родивших детей с очень низкой массой тела (1001–1500 г), наиболее

частой патологией течения беременности был кольпит (4 женщины, 50 % случаев), у 3 (37,5 %) были выявлены угроза прерывания беременности и гестоз, у 2 матерей (25 %) диагностированы гестационный пиелонефрит, анемия, хламидиоз. В единичных случаях отмечались острые респираторные инфекции, истмико-цервикальная недостаточность, гепатоз беременных.

В случае рождения детей с низкой массой тела (1501–2500 г) у беременных женщин этой группы наиболее часто был диагностирован кольпит — 16 случаев (40 %), у 12 женщин (30 %) отмечалась угроза преждевременных родов, у 7 (18 %) — гестоз, у 6 (15 %) — острые респираторные инфекции и аднексит, у 5 женщин (13 %) отмечалась хроническая внутриматочная гипоксия плода. В единичных случаях встречалась эрозия шейки матки, мастопатия, истмико-цервикальная недостаточность.

В связи с незрелостью анатомических структур легкого большинство недоношенных детей рождаются в асфиксии и нуждаются в проведении ИВЛ.

В анализируемой группе новорожденных у всех детей с экстремально низкой массой тела (4 ребенка) отмечалась тяжелая асфиксия с оценкой по шкале Апгар от 0 до 3 баллов.

У большинства недоношенных с очень низкой массой тела (6 детей), наблюдалась умеренная асфиксия с оценкой по шкале Апгар от 4 до 7 баллов, лишь у 2 детей из этой группы отмечалась тяжелая асфиксия.

В группе детей с низкой массой тела (40 новорожденных) значительно реже развивалась асфиксия. Так, у 2 детей отмечалась тяжелая асфиксия, у 17 — асфиксия умеренной степени тяжести.

В связи с дефицитом образования и выброса сурфактанта многие из недоношенных детей нуждаются в респираторной поддержке сразу после рождения.

Продолжительность ИВЛ у детей с экстремально низкой массой тела при рождении колебалась от 33 до 90 дней, в среднем — 56,5 дня.

В группе недоношенных с очень низкой массой тела продолжительность ИВЛ была от 5 до 19 дней, в среднем — 12 дней. У детей с низкой массой тела средняя длительность ИВЛ составила 6 дней.

В связи с незрелостью механизмов терморегуляции значительная часть новорожденных нуждалась в кювезном выхаживании, причем длительность его в значительной мере зависела от степени недоношенности [2, 4]. Так, длительность кювезного выхаживания у новорожденных с экстремально низкой массой тела колебалась от 45 до 90 дней, в среднем — 60 дней.

Средняя продолжительность пребывания на кювезном выхаживании детей с очень низ-

кой массой тела при рождении составила 41 день, с колебаниями от 17 до 56 дней.

Дети с низкой массой тела значительно реже нуждались в кювезном выхаживании, средняя его длительность составляла 8 дней.

Анатомическая и функциональная незрелость органов и систем недоношенного ребенка способствует формированию ряда патологических состояний, в значительной мере влияющих на его дальнейшую адаптацию и состояние здоровья в целом [1, 4].

В неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела в 100 % случаев отмечались респираторный дистресс-синдром, ранняя анемия недоношенных, а также неврологическая симптоматика, обусловленная энцефалопатией недоношенных токсико-гипоксического генеза. У 2 детей (50 %) сформировалась бронхолегочная дисплазия, еще у 2 новорожденных отмечались клинические проявления врожденных пороков сердца (ОАП, ДМЖП) и внутриутробной инфекции; в единичных случаях была диагностирована ретинопатия новорожденного и субэпендимальные кровоизлияния.

Среди новорожденных детей с очень низкой массой тела у половины (4 случая, 50 %) была выявлена врожденная пневмония и энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза, у 2 детей (25 %) были диагностированы синдром дыхательных расстройств и врожденные пороки сердца, в единичных случаях — ретинопатия недоношенных и порэнцефалия.

Среди новорожденных, родившихся с низкой массой тела, чаще всего преобладала неврологическая симптоматика в виде синдрома угнетения на фоне энцефалопатии новорожденного токсико-гипоксического генеза (15 случаев, 37,5 %). У 8 новорожденных (20 %) отмечались клинические проявления синдрома дыхательных расстройств и врожденной пневмонии. 6 детей (15 %) родились с синдромом задержки развития плода, у 6 детей отмечались клиничко-лабораторные проявления анемии недоношенных. У 2 новорожденных был диагностирован врожденный порок сердца.

Характер вскармливания детей на первом году жизни в значительной мере влияет на их дальнейшее оптимальное физическое и психомоторное развитие [5, 7].

Так, все дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела, находились на искусственном вскармливании. В группе детей с очень низкой массой тела на естественном вскармливании находились только 3 ребенка из 8 (37,5 %), 50 % детей (4 ребенка) были на искусственном вскармливании, 1 ребенок — на смешанном.

Среди детей, родившихся с низкой массой тела, подавляющее большинство — 77,5 %

(31 ребенок) находились на искусственном вскармливании, и только 9 – на естественном.

Следует также отметить позднее введение прикормов недоношенным детям, что препятствовало организации оптимального сбалансированного питания. Так, в группе детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела прикормы после 6 месяцев вводились в 75 % случаев, в группе детей, родившихся с низкой массой тела, в 70 % случаев (28 детей) прикорм был введен в возрасте до 6 месяцев.

Преобладание искусственного вскармливания в рационе питания, а также позднее введение прикормов в определенной мере влияют на физическое развитие недоношенных детей на первом году жизни. Среднемесячные прибавки массы тела у здоровых недоношенных зависят от степени недоношенности. Отмечается низкая прибавка массы тела на первом месяце жизни, затем ее интенсивность значительно нарастает. Для недоношенных характерны высокие темпы физического развития: к году эти дети увеличивают первоначальную массу тела при рождении в 5–8 раз [1, 7].

Средняя масса тела детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, к 6 и 12 месяцам не достигла должных цифр: в 6 месяцев фактическая масса тела колебалась в пределах от 5150 до 6550 г, в 12 месяцев — от 7250 до 8200 г.

У детей с очень низкой массой тела также отмечался ее относительный недобор до 6 месяцев жизни (колебание веса были в пределах от 4650 до 7100 г), однако к 1 году эти дети достигали оптимальной массы тела, хотя в единичных случаях в этой группе сохранялась задержка физического развития к первому году жизни с колебаниями массы тела от 6100 до 8200 г.

Наращение массы тел у детей с низкой массой тела проходило более стабильно, лишь в единичных случаях в возрасте 6 месяцев у детей отмечался недобор массы тела с формированием расстройств питания (минимальная масса тела — 4650 г), однако к году все дети этой группы достигали оптимального веса, в единичных случаях отмечалось превышение установленной для этого возраста массы тела (в 12 месяцев колебания массы тела в этой группе детей были от 8500 до 13300 г).

Незрелость центральной нервной системы, а также перенесенная тяжелая сопутствующая патология, сопровождающаяся гипоксией и нарушением мозгового кровообращения, в значительной мере определяют дальнейшее психомоторное развитие недоношенных детей на первом году жизни. В целом психомоторные навыки у большинства недоношенных появляются в более поздние сроки, чем у доношенных и отставание напрямую зависит от степени недоношенности. Неблагоприятными

прогностическими признаками для нормального психомоторного развития на первом году жизни можно считать наличие выраженного синдрома угнетения ЦНС, судорожного синдрома, стойкой мышечной гипер- или гипотонии [2, 6, 8, 10].

В группе детей, родившихся с массой тела менее 1000 г отмечались тяжелые поражения ЦНС: у 2 детей сформировалось органическое поражение головного мозга, в 2 случаях — тяжелая задержка темпов психомоторного развития.

У детей, родившихся с очень низкой массой тела, лишь в 1 случае сформировался детский церебральный паралич, в остальных случаях неврологические нарушения не представляли опасности для дальнейшей жизни и развития детей. Так, в 2 случаях (25 %) отмечалась легкая задержка темпов психомоторного развития, в 2 случаях (25 %) — гидроцефальный синдром на фоне энцефалопатии. У 3 детей (37,5 %) этой группы не было выявлено никаких неврологических нарушений.

В группе детей, родившихся с низкой массой, отмечался более благоприятный прогноз в плане психомоторного развития, сохранялись, в основном, функциональные нарушения в виде синдрома двигательных нарушений, гипертензионного синдрома, легкой формы задержки темпов психомоторного развития, респираторно-аффективных приступов, у 18 детей (45 %) какая-либо неврологическая симптоматика отсутствовала.

Анатомо-физиологические особенности иммунной системы недоношенных детей, такие как низкий уровень иммуноглобулинов, низкая функциональная активность Т-лимфоцитов, низкая фогоцитарная активность нейтрофилов, а также снижение уровня лизоцима, комплемента, пропердина создают предпосылки для развития частых острых респираторных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей [1, 4].

Так, дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела, в 100 % случаев болели острыми респираторными инфекциями более 5 раз в году. Среди детей, родившихся с очень низкой массой тела, 3 ребенка (37,5 %) болели ОРИ более 5 раз за год, 62,5 % (4 детей) болели ОРИ менее 5 раз в году, 12,5 % не болели ОРИ на первом году жизни.

Дети, родившиеся с низкой массой тела, болели ОРИ значительно реже. Так, только 4 ребенка (10 %) болели ОРИ более 5 раз в году, 28 детей (70 %) — менее 5 раз за год, 8 детей (20 %) не болели ОРИ на первом году жизни.

Патология беременности, агрессивная антибактериальная терапия в неонатальном периоде, высокая медикаментозная нагрузка в целом приводят к формированию сенсibili-

зации организма и пищевой аллергии, что требовало назначения лечебных смесей в виде гидролизатов с низкой, а в ряде случаев и с высокой степенью гидролиза белка.

Так, у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении пищевая аллергия на первом году жизни развилась в 50 % случаев (2 ребенка), у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении пищевая аллергия встречалась в 25 % (2 ребенка). В группе недоношенных, родившихся с низкой массой тела, пищевая аллергия отмечалась лишь у 8 детей (20 %).

Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки при выхаживании недоношенных детей сохраняется вероятность высокой смертности и инвалидизации, особенно для недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении [1, 8].

Так, в анализируемой группе недоношенных, родившихся с экстремально низкой массой тела, инвалидность сформировалась в 50 %

случаев (2 ребенка). Среди детей, родившихся с очень низкой массой тела, инвалидность была выявлена в 25 % случаев (2 ребенка), среди детей, родившихся с низкой массой тела, случаев инвалидности не отмечалось.

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество проведенных исследований и освещение в научных публикациях вопросов, касающихся здоровья недоношенных детей, практически не изучено взаимодействие лечебно-профилактических учреждений и семей, воспитывающих недоношенного ребенка, в комплексе с показателями здоровья и факторами жизни, не установлена приоритетность факторов риска в формировании ближайших и отдаленных показателей здоровья недоношенных детей, в том числе в течение первого года жизни. В связи с этим возникает необходимость дальнейшей разработки мероприятий, внедрение которых позволит сохранить и укрепить здоровье недоношенных детей, минимизировать инвалидизацию и обеспечить их гармоничное развитие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин НН. Национальное руководство по неонатологии. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 749 с.
2. Володин НН, Рогаткин СО. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. *Фарматека*. 2004;4:72-82.
3. Кешишян ЕС, Сахарова ЕС. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка. *Лечащий Врач*. 2004;5:21-27.
4. Неонатология: Национальное руководство. Организация перинатальной помощи и принципы медицинского обслуживания новорожденных в акушерском стационаре. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. Скворцова ВА, Боровик ТЭ, Яцык ГВ. Вскармливание недоношенных детей. *Лечащий Врач*. 2007;2:64-68.
6. Шилко ВИ, Зеленцова ВЛ, Попова НП. Опыт реабилитации недоношенных детей с перинатальным поражением мозга. *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии*. 2003;2:43-47.
7. Bobinski R, Mikulska M, Mojska H. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight. *Ginekol Pol*. 2015 Apr;86(4):292-99.
8. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, et al. Increased risk of adverse neurological development of late preterm infants. *J. Pediatr*. 2009;6:52-56.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;1:15-18.
10. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88:31-38.

REFERENCES

1. Volodin NN. Nacional'noe rukovodstvo po neonatologii. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2008. 749 p. (In Russ.)
2. Rogatkin SO, Volodin NN. Sovremennye podhody k kompleksnoj terapii perinatal'nyh porazhenij CNS u novorozhennyh. *Farmateka*. 2004;4:72-82. (In Russ.)
3. Keshishyan ES., Saharova ES. Psihomotornoe razvitie kak kriterij nevrologicheskogo zdorov'ya nedonosshennogo rebenka. *Lechashchij Vrach*. 2004;5:21-27. (In Russ.)
4. Neonatologiya: Nacional'noe rukovodstvo. Organizaciya perinatal'noj pomoshchi i principy medicinskogo obsluzhivaniya novorozhennyh v akusherskom stacionare. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)
5. Skvorcova VA, Borovik TE, YAcyk GV. Vskarmlivanie nedonoshennyh detej. *Lechashchij Vrach*. 2007;2:64-68. (In Russ.)
6. SHilko VI, Zelencova VL, Popova NP. Opyt reabilitacii nedonoshennyh detej s perinatal'nym porazheniem mozga. *Rossijskij Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2003;2:43-47. (In Russ.)
7. Bobinski R, Mikulska M, Mojska H. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight. *Ginekol Pol*. 2015 Apr;86(4):292-99.
8. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, et al. Increased risk of adverse neurological development of late preterm infants. *J. Pediatr*. 2009;6:52-56.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;1:15-18.
10. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88:31-38.

Поступила 06.02.2018

УДК616.12-007-036.1-053

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Н. В. Томчик, С. А. Ляликов

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

Цель: установить клинические проявления, ассоциированные с малыми аномалиями сердца у детей.
Материалы и методы. Обследовано 168 детей в возрасте 2–17 лет.

Результаты. Эхокардиографически малые аномалии сердца определяли во всех возрастных периодах. Клинические проявления у этих детей характеризовались полиморфизмом. У 72,55 % (95% ДИ 64,76–79,44) пациентов наблюдался высокий удельный вес сочетанных диспластических изменений. Установлены факторы, ассоциированные с наличием множественных аномально расположенных хорд левого желудочка (чувствительность – 79,16 %, специфичность – 90,24 %).

Выводы. Частота выявления малых аномалий сердца увеличивается с возрастом. В клинической картине отмечаются кардиалгические (51,98 % (95% ДИ 42,78–59,14)), аритмические (54,71 % (95% ДИ 56,58–72,25)), цереброастенические (13,07 % (95% ДИ 8,17–19,46)), липотимические проявления (7,84 % (95% ДИ 4,12–13,3)), у 18,30 % (95% ДИ 12,52–25,35) - асимптомное течение.

Ключевые слова: малые аномалии сердца, дети, клинические проявления, диспластические изменения.

CLINICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH MINOR HEART ANOMALIES IN CHILDREN

N. V. Tomchuk, S. A. Lyalikov

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Objective: to define clinical manifestations associated with minor heart anomalies (MHAs) in children.

Material and methods. We have surveyed 168 children aged 2–17.

Results. MHAs were determined echocardiographically in all the age periods. Clinical manifestations were characterized by polymorphism in the children. 72.55 % (95 % CI 64.76–79.44) of the children observed a high proportion of concomitant dysplastic changes. Factors associated with multiple abnormally located cords of the left ventricle have been found (sensitivity — 79.16 %, specificity — 90.24 %).

Conclusion. The frequency of detection of MHAs increases with age. Cardiac (51.98 % (95% CI 42.78–59.14)), arrhythmic (54.71 % (95% CI 56.58–72.25)), cerebroasthenic (13.07 % (95 % CI 8.17–19.46)), lipothymic manifestations (7.84 % (95 % CI 4.12–13.3)) are marked in the clinical picture of MHA, 18.30 % (95 % CI 12.52–25.35) of the cases have an asymptomatic clinical course.

Key words: minor heart anomalies, children, clinical manifestations, dysplastic changes.

Введение

Высокая распространенность в детской популяции, многообразие клинических проявлений и возможных последствий и осложнений придают проблеме своевременной диагностики малых аномалий сердца (МАС) актуальность [1–6]. Современные исследования доказывают роль МАС в формировании патологии сердца не только у детей, но и взрослых [4, 7].

Российскими и отечественными исследователями акцентируется внимание на взаимосвязь МАС с наследственными нарушениями соединительной ткани. Существует мнение, что диспластическое сердце только «надводная часть айсберга» [2, 4]. Имеющиеся несовершенство соединительной ткани может вызывать у людей с МАС тяжелейшие патологические состояния, вплоть до внезапной сердечной смерти [1, 4, 8, 9, 10]. У одного ребенка могут встречаться несколько фенотипических признаков в различных комбинациях и сочетаниях, что может предопределять в дальнейшем клинический полиморфизм, а также особенности течения диспластических изменений в сердце.

Кроме того, МАС могут быть не распознаны на протяжении всей жизни, так как клинические симптомы порой рассматриваются как проявления другой патологии. Течение МАС может быть малосимптомным или асимптомным. Некоторые МАС имеют нестабильный

характер, могут изменяться с ростом ребенком [5, 8, 9]. Сведения об особенностях клинического течения МАС в различном возрасте достаточно противоречивы.

Цель работы

Установить особенности клинического течения МАС у детей.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 168 детей в возрасте 2–17 лет, из них мальчиков 98 (58,35 %), девочек 70 (41,65 %). Медиана (Me) возраста обследуемых детей была равна 14,0 года, интерквартильный размах (Q_{25} – Q_{75}) — 10–15 лет. Комплексное обследование включало клинический осмотр, сбор анамнеза, в том числе семейного по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, антропометрию, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование внутренних органов (почек, печени, поджелудочной железы, селезенки), осмотр окулиста, оториноларинголога, ортопеда (по показаниям). Клинические проявления дисплазии соединительной ткани диагностировали при объективном осмотре, обращалось внимание на наличие стигм дизэмбриогенеза. Патологию костно-суставной системы (позвочника, деформации грудной клетки, плоскостопие) выявляли при осмотре, после рентгенологического исследования (по показаниям врача-ортопеда). Диспластические

изменения внутренних органов выявляли ультразвуковым методом, патологию ЛОР-органов, органа зрения диагностировали после консультации соответствующего врача-специалиста. На основании анализа амбулаторных карт (ф112/у) получили сведения о респираторной заболеваемости в течение года. Клинические особенности течения МАС изучались в возрастные периоды, предложенные С. А. Ляликовым [11].

Критериями включения в исследование являлись: возраст 2–17 лет, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании и наличие на эхокардиограмме МАС. Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие верифицированного врожденного порока сердца, пролабирование митрального клапана (ПМК) II степени с митральной регургитацией (МР) II степени, острые инфекционные и обострения хронических заболеваний, признаки сердечной недостаточности.

Все дети были разделены на следующие группы: 1-я группа — 111 детей с верифицированным диагнозом: аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХЛЖ), 2-я группа — 10 детей, у которых диагностирован ПМК и МР, 3-я группа — 15 детей с ПМК без МР, 4-я группа — 17 детей с сочетанными МАС

(ПМК и АРХЛЖ), 5-я группа (сравнения) — 15 детей, у которых отсутствовали изменения при ЭхоКГ и клинические жалобы, свидетельствующие о нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы.

ЭКГ регистрировали на многоканальных электрокардиографах «SchillerAT-104PC» (детям в возрасте до 5 лет) и «Интекард 3-сигма» (детям 5–17 лет) в положении лежа. ЭхоКГ проводили на «Siemens Akuson X 300».

Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ «Statistica», 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Данные в работе представлены в формате: Me (Q25–Q75) — медиана (нижняя квартиль-верхняя квартиль). При попарном сравнении показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении частот применялся метод Фишера. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Рассчитывали доверительный интервал (95 % ДИ), использовали дискриминантный анализ для построения модели прогноза.

Результаты и обсуждение

При оценке распределения обследованных детей в группах было установлено, что частота выявления МАС увеличивается с возрастом (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение детей по возрасту

Возраст	Группа 1 (n = 111)		Группа 2 (n = 10)		Группа 3 (n = 15)		Группа 4 (n = 17)		Группа 5 (n = 15)	
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n
2–5 лет	4	3,6	0	0	0	0	1	5,9	2	13,3
5–9 лет	20	18,0	1	10,0	1	6,7	1	5,9	2	13,3
9–12 лет	25	22,5	1	10,0	4	26,7	5	29,4	1	6,7
12–14 лет	17	15,3	3	30,0	4	26,7	6	35,3*	3	20,0
14–18 лет	45	40,6	5	50,0	6	40,0	4	23,5	7	46,7

* — достоверное различие между 1-й и 4-й группами ($p = 0,05$)

Увеличение количества малых аномалий с возрастом можно объяснить особенностями постнатального формирования соединительно-тканного каркаса сердца. Известно, что окончательное формирование кардиальных структур здорового ребенка заканчивается к 14–15 годам [1]. В диспластичном сердце по мере роста ребенка происходит качественная перестройка соединительнотканной стромы [1, 2], что может приводить к архитектурным аномалиям. Кроме того, эхокардиография может быть выполнена детям, не предъявляющим жалобы и не имеющим изменений в аускультативной картине сердца, согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 августа 2016 г. № 96 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации», впервые в возрасте 3–

4 года, затем юношам в 13–14 лет, а также с целью углубленного обследования в связи с оформлением в спортивную секцию. В связи с этим у детей в возрасте с 2 до 12–14 лет реже диагностируются МАС, особенно в случае асимптомного течения.

У детей с МАС были выявлены следующие клинические синдромы: у 51,98 % (95 % ДИ 42,78–59,14) — кардиалгический, у 54,71 % (95% ДИ 56,58–72,25) — аритмический, у 13,07 % (95 % ДИ 8,17–19,46) — цереб्रोастенический, у 7,84 % (95 % ДИ 4,12–13,3) — липотимический, у 18,30 % (95 % ДИ 12,52–25,35) наличие МАС не сопровождалось клинической симптоматикой — асимптомный вариант.

Для детей в возрасте от 2 до 5 лет был характерен асимптомный вариант течения. Дети старше 5 лет чаще всего жаловались на боли в

области сердца колющего или ноющего характера в левой половине грудной клетки без иррадиации, чаще провоцируемые эмоциональным стрессом или физической нагрузкой. У 16,67 % пациентов (95 % ДИ 9,18–26,81) кардиалгии сопровождались похолоданием конечностей, чувством тревоги или страха.

Жалобы на ощущение перебоев в работе сердца предъявляли 30,72 % детей (95 % ДИ

23,52–38,64), у 23,40 % обследованных (95% ДИ 12,30–38,03) эти симптомы были подтверждены инструментально (таблица 2).

Установлено, что среди детей с сочетанными МАС (ПМК и АРХЛЖ) статистически значимо преобладали жалобы на перебои, чувство замирания в сердце по сравнению с пациентами, имеющими изолированные АРХЛЖ ($p = 0,04$).

Таблица 2 — Характер жалоб, предъявляемых обследованными детьми

Жалобы	Группа 1 (n = 111)		Группа 2 (n = 10)		Группа 3 (n = 15)		Группа 4 (n = 17)		Группа 5 (n = 15)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Кардиалгии	52	46,8	4	40,0	10	66,7	12	70,6	0	0
ЧП/ЗС	32	28,8	2	20,0	4	26,7	9	52,9*	0	0
Ц/БУ	18	16,2	0	0	1	6,7	1	5,9	0	0
СС	8	7,2	1	10,0	1	6,7	2	11,8	0	0

Примечание. ЧП/ЗС — чувство перебоев, замирания сердца; Ц/БУ — цефалгии, быстрая утомляемость; СС — синкопальные состояния и их эквиваленты; * — достоверное различие по сравнению с 1-й группой ($p = 0,04$).

Цереброастенический синдром у детей с МАС характеризовался повышенной утомляемостью (9,15 % (95 % ДИ 5,09–14,88)), общей слабостью (7,19 % (95 % ДИ 3,64–12,50)), цефалгиями у каждого третьего пациента, которые иногда носили мигренеподобный характер, плохую переносимость физической нагрузки (10,45 % (95 % ДИ 7,09–16,43)). У детей с проявлениями липотимического синдрома наблюдались: склонность к ортостатическим реакциям (5,23 % (95% ДИ 2,28–10,04)), непереносимость душных помещений (3,92 % (95% ДИ 1,45–8,34)), пресинкопальные и синкопальные состояния (7,84 % (95% ДИ 4,11–13,3)).

Асимптомное течение МАС наблюдалось у детей с изменениями аускультативной картины в сердце (шум, аритмичные тоны) или электрокардиографическими нарушениями, выявленными при обследовании в связи с оформлением в спортивную секцию, санаторий, планируемым оперативным вмешательством и другими причинами.

При аускультации области сердца у 82,62 % обследованных (95 % ДИ 79,04–90,76) на фоне малых аномалий сердца выслушивался систолический шум. У 81,04 % (95 % ДИ 73,93–86,92) пациентов при перемене положения тела (на левом боку, в ортостазе) интенсивность

шума изменялась. Отсутствие шума в ортостазе отмечено у 5,22 % (95 % ДИ 2,28–10,04) детей. Наличие щелчка, «хордального писка» в V точке, ортостазе имело место у 10,46 % (95 % ДИ 6,09–16,43) пациентов с диспластическим сердцем, у 13,72 % (95 % ДИ 8,70–20,21) — выслушивались аритмичные сердечные тоны, у 27,45 % (95 % ДИ 20,56–35,24) — акцент II тона на легочной артерии. Следует отметить, что изменения в аускультативной картине сердца выявлялись достоверно чаще у детей при наличии МАС ($p < 0,0001$), а при их отсутствии — различий не было.

У пациентов основных групп установлена высокая частота сочетанных диспластических проявлений (72,55 % (95 % ДИ 64,76–79,44)). У 59,46 % пациентов (95 % ДИ 49,72–68,68) отмечались комбинации со стороны двух систем (костно-суставной и висцеральных аномалий, реже костно-суставной и патологии со стороны ЛОР-органов, костно-суставной системы и органа зрения). Каждый третий ребенок имел проявления дисплазии соединительной ткани трех систем.

Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у обследованных детей представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у обследованных детей

Признак	Группа 1 (n = 111)		Группа 2 (n = 10)		Группа 3 (n = 15)		Группа 4 (n = 17)		Группа 5 (n = 15)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нарушение осанки	21	18,9	5	50,0*	5	33,3	4	23,3	2	15,3
ПП	5	4,5	2	20,0	6	40,0**	6	35,3***	1	6,7^
ДГ и П	4	3,6	4	40,0*	4	26,7**	4	23,5***	2	15,3
ГН	9	8,1	1	10,0	4	26,7**	1	5,9	0	0

Окончание таблицы 1

Признак	Группа 1 (n = 111)		Группа 2 (n = 10)		Группа 3 (n = 15)		Группа 4 (n = 17)		Группа 5 (n = 15)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ЧРП	26	23,4	2	20,0	6	40,0	4	23,5	4	26,7
Миопия	15	13,5	1	10,0	0	0	4	23,5	5	33,3
Гиперметропия	5	4,5	0	0	1	5,9	1	5,9	0	0
ХТ	26	23,4	4	40,0	5	33,3	8	47,1***	3	20,0
ГА/М	13	11,7	0	0	3	20,0	4	23,5	0	0
Нефроптоз	20	18,0	2	20,0	4	26,7	10	58,9***#	3	20,0^^
АФЖП	27	24,4	27	40,0	7	46,7	11	64,7***	0	0

Примечание. ПП — продольное плоскостопие; ДГ и П — деформация грудной клетки и позвоночника; ГН — «готическое небо»; ХТ — хронический тонзиллит; ЧРП — частая респираторная патология; ГА/М — гипертрофия аденоидов/миндалин; АФЖП — аномалии формы желчного пузыря; * — достоверность различий между 1-й и 2-й группами ($p < 0,03$); ** — достоверность различий между 1-й и 3-й группами ($p < 0,007$); *** — достоверность различий между 1-й и 4-й группами ($p < 0,01$), # — достоверность различий между 2-й и 4-й группами ($p = 0,05$), ^ — достоверность различий между 3-й и 5-й группами ($p < 0,04$), ^^ — достоверность различий между 4-й и 5-й группами ($p = 0,02$)

Среди скелетных аномалий часто диагностировали кифосколиоз или кифоз, причем во 2-й группе статистически значимо чаще, чем в 1-й группе. Высокая заболеваемость продольным плоскостопием отмечалась у детей 3-й группы, реже — в 4-й группе по сравнению с 1-й и 5-й группами. Деформации грудной клетки и позвоночника чаще выявлялись у пациентов 2-й группы, реже — в 3-й и 4-й группах. Высокое «готическое» небо у детей 3-й группы диагностировали статистически значимо чаще по сравнению с 1-й группой.

Патология ЛОР-органов у обследованных детей была представлена хроническим тонзиллитом, гипертрофией аденоидов или миндалин. Дети 4-й группы статистически значимо чаще страдали хроническим тонзиллитом по сравнению с 1-й группой ($p = 0,04$). Также об-

ращает на себя внимание высокая частота диспластических изменений со стороны пищеварительной и мочевыделительной систем. Аномалии формы желчного пузыря и нефроптоз достоверно преобладали у детей 4-й группы.

Таким образом, высокий удельный вес фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани, их различных комбинаций и степени выраженности подтверждает наличие у детей с МАС количественного и/или качественного дефекта синтеза белков, которые формируют внеклеточный матрикс, и определяют клинические проявления.

Для установления факторов риска наличия множественных АРЖЛЖ из исходной совокупности признаков (анамнестических, антропометрических и инструментальных) были отобраны 7 переменных, указанных в таблице 4.

Таблица 4 — Независимые переменные, включенные в дискриминантную модель прогноза наличия множественных АРЖЛЖ, величина их канонических коэффициентов и разницы ($k_i = k_{1\text{-я функция}} - k_{2\text{-я функция}}$)

Признак	Канонические коэффициенты		k_i
	1-я функция	2-я функция	
Наследственность по материнской линии	-11,0316	-9,8644	-1,1672
Течение родов	62,4592	58,6360	3,8232
\sqrt{RR}	4667,2444	4626,5109	40,7335
ЧСС	28,0161	27,7735	0,2426
Интервал QTp	5,1873	5,0312	0,1561
dQT	5,4164	5,1800	0,2364
R_{V1}/S_{V1}	-58,3379	-54,5320	-3,8059
Константа	-3595,9680	-3516,3888	-79,5792

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; QTp — предиктивный QT; dQT — дисперсия QT; R_{V1}/S_{V1} — отношение амплитуды R к S в V_1 .

Модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса равен 0,5907, $F(7,57) = 5,64$, $p < 0,0001$, чувствительность — 79,16 %, специфичность — 90,24 %,

доля общего количества правильно классифицируемых случаев — 86,51 %. Выявлено, что наибольший риск диспластических изменений в сердце в виде множественных АРЖЛЖ име-

ют дети, рожденные преждевременно, на ЭКГ которых регистрируется тахикардия, выше \sqrt{RR} , продолжительность QTp, dQT и меньше отношение R_{V1}/S_{V1} . Снижается вероятность диагностики этой аномалии при отягощенности семейного анамнеза по материнской линии.

При использовании указанных выше клинико-инструментальных признаков не удалось построить статистически приемлемую модель для прогнозирования одиночных APXЛЖ и ПМК у детей.

Выводы

1. Эхокардиографически МАС определяются во всех возрастных периодах, частота их выявления увеличивается с возрастом. У этих детей встречаются кардиалгические (51,98 % (95 % ДИ 42,78–59,14)), аритмические (54,71 % (95 % ДИ 56,58–72,25)), цереброастенические (13,07 % (95 % ДИ 8,17–19,46)), липотимиче-

ские (7,84 % (95 % ДИ 4,12–13,3)) симптомы, у 18,30 % (95 % ДИ 12,52–25,35) — асимптомное течение. Изменения в аускультативной картине достоверно чаще выявляются у детей с МАС ($p < 0,0001$), а при их отсутствии — различия отсутствуют.

2. У 72,55 % (95 % ДИ 64,76–79,44) детей наблюдается высокий удельный вес сочетанных диспластических изменений не только в сердце, но и в других органах, проявляющиеся патологией опорно-двигательного аппарата, хроническим тонзиллитом, аномалией формы желчного пузыря, нефроптозом.

3. Критериями высокого риска обнаружения множественных APXЛЖ ($p < 0,0001$) являются перинатальные (недоношенность) и инструментальные факторы (тахикардия, удлинение продолжительности QTp, dQT и невысокие значения R_{V1}/S_{V1}).

ЛИТЕРАТУРА

1. Домницкая ТМ. Аномально расположенные хорды сердца. Москва, РФ; Медпрактика–М; 2007.
2. Земцовский ЭВ, Малеев ЭВ. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб, РФ; ИВЭСЭП; 2012.
3. Домбьялова ЭС, Баркун ГК, Лысенко ИМ, Журавлева ЛН, Иванова ЛГ, Нишаева НФ. Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков. *Охрана материнства и детства*. 2015;2(26):79–83.
4. Трисветова ЕЛ, Юдина ОА. Анатомия малых аномалий сердца. Минск, РБ: Белпринт; 2006.
5. Borg AN, Miller C, Schmitt M. Localised myocardial scar related to left ventricular false tendons. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:795–96.
6. Ferrer F, Ferrer ML, Grima Murcia MD, Ferrer M, Campo F Study and Clinical Implications of Left Ventricular False Tendon. Is it Associated With Innocent Murmur in Children or Heart Disease? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:700–5.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD [et al.] 2008 Focused update incorporated into the ACC /AHA 2006 Practice guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2008;118:e523–e661.
8. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–60.
9. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM. Epidemiology of Left Ventricular False Tendons: Clinical Correlates in the Framingham Heart Study. *J Am Soc. Of Echocardiogr*. 2009;22(6):739–45.
10. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary. *Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*. 2010;112.
11. Ляликов СА, Ляликова ВИ. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей. *Журнал ГрГМУ*. 2008;4:28–32.

REFERENCES

1. Domnickaja TM. Anomal'no raspolozhennyye hordy serdca. Moskva, RF; Medpraktika–M; 2007. (in Russ.)
2. Zemcovskij JeV, Maleev JeV. Malye anomalii serdca i displasticheskie fenotipy. SPb, RF; IVJeSJeP; 2012. (in Russ.)
3. Dombjalova JeS, Barkun GK, Lysenko IM, Zhuravleva LN, Ivanova LG, Nishhaeva NF. Klinicheskaja znachimost' malyh anomalij serdca v strukture kardiovaskuljarnoj patologii u detej i podrostkov. *Ohrana materinstva i detstva*. 2015;2(26):79–83. (in Russ.)
4. Trisvetova EL, Judina OA. Anatomija malyh anomalij serdca. Minsk, RB : Belprint; 2006. (in Russ.)
5. Borg AN, Miller C, Schmitt M. Localised myocardial scar related to left ventricular false tendons. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:795–96.
6. Ferrer F, Ferrer ML, Grima Murcia MD, Ferrer M, Campo F Study and Clinical Implications of Left Ventricular False Tendon. Is it Associated With Innocent Murmur in Children or Heart Disease? *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:700–5.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD [et al.] 2008 Focused update incorporated into the ACC /AHA 2006 Practice guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2008;118:e523–e661.
8. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047–60.
9. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM. Epidemiology of Left Ventricular False Tendons: Clinical Correlates in the Framingham Heart Study. *J Am Soc. Of Echocardiogr*. 2009;22(6):739–45.
10. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary. *Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*. 2010;112.
11. Ljalikov SA, Ljalikova VI. Periodizacija detskogo vozrasta na osnovanii antropometricheskikh pokazatelej. *Zhurnal GrGMU*. 2008;4:28–32. (in Russ.)

Поступила 08.02.2018

УДК 618.14-002.2:612.018

ЛОКАЛЬНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Материалы и методы. Основную группу составили 45 (75,00 ± 5,59 %) женщин, у которых был диагностирован хронический эндометрит, контрольную группу — 15 (25,00 ± 5,59 %) пациенток без хронического эндометрита.

Результаты. Нарушения репродуктивной функции статистически значимо часто встречались у женщин основной группы — 42 (93,33 ± 8,98 %) ($\chi^2 = 36,82$, $p < 0,00001$), бесплодие — у 30 (66,67 ± 7,03 %) ($\chi^2 = 17,24$, $p < 0,00001$). У пациенток с хроническим эндометритом концентрация эстрадиола составила 0,22 (0,19–0,24), в контрольной группе — 0,25 (0,22–0,27) нмоль/л ($z = -2,49$, $p = 0,01$). Экспрессия рецепторов эстрогена составила 95,30 % (92,30–95,30 %) в основной группе, в контрольной — 78,70 % (76,00–78,00 %) ($z = 3,57$, $p = 0,0003$).

Заключение. Низкий уровень эстрогена на системном уровне и выраженная экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом приводит к высокой частоте — 93,3 % нарушений репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, NK-лимфоциты, экспрессия рецептора эстрогена.

LOCAL AND SYSTEMIC HORMONAL IMBALANCE IN FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Yu. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Material and methods. The main group consisted of 45 (75.00 ± 5.59 %) females diagnosed with chronic endometritis, the control group — of 15 (25.00 ± 5.59 %) patients without chronic endometritis.

Results. Disorders of the reproductive function were statistically significantly more often found in patients of the main group — 42 (93.33 ± 8.98 %) ($\chi^2 = 36.82$, $p < 0.00001$), infertility — in 30 (66.67 ± 7.03 %) ($\chi^2 = 17.24$, $p < 0.00001$). The estradiol concentration in patients with chronic endometritis was 0.22 (0.19–0.24), in the control group — 0.25 (0.22–0.27) nmol/l ($z = -2.49$, $p = 0.01$). Expression of estrogen receptors in the main group was 95.30 % (92.30–95.30 %), in the control group — 78.70 % (76.00–78.00 %) ($z = 3.57$, $p = 0.0003$).

Conclusion. Low estrogen levels at the systemic level and high expression of estrogen receptors in the endometrium in female patients with chronic endometritis leads to high incidence rate — 93.3 % of reproductive dysfunction.

Key words: chronic endometritis, infertility, NK-lymphocytes, expression of the estrogen receptor.

Введение

Хронический эндометрит — постоянный воспалительный процесс слизистой оболочки полости матки, приводящий к поражению как функционального, так и базального слоев эндометрия. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что хронический эндометрит связан с бесплодием и невынашиванием беременности [1]. В то же время данные о частоте репродуктивных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом противоречивы. Так, среди пациенток с бесплодием частота его колеблется от 0,2 до 46 % [2]. По данным Kasius J. S., ограниченное количество исследователей опубликовали результаты своих наблюдений, учитывая негативное влияние хронического эндометрита на фертильность. Так, в 2010 году MacAnanny J. продемонстрировал, что частота имплантаций в циклах ВРТ у пациенток с хроническим эндометритом была существенно ниже, чем у пациенток с нормальным эндометрием — 12 % против 33 % [2]. По данным Ciccnelli E, хронический эндометрит ассоциирован с повторными неудачами в циклах ВРТ в 46 % случаев [3]. Автор считает, что большая разница в частоте хронического эндометрита по данным различных источников может быть связана с недостаточностью методов диагностики. Аспирационная биопсия с последующим гистологическим исследова-

нием должна стать необходимой частью подготовки в ВРТ, чтобы оценить возможные исходы процедуры.

Золотым стандартом диагностики хронического эндометрита является обнаружение плазматических клеток в строме эндометрия. Однако присутствие лейкоцитов в эндометрии считается нормальным, особенно накануне менструации. Поэтому актуальным является разработка информативных методов диагностики хронического эндометрита.

Поражение эндометрия при хроническом эндометрите сопровождается, по литературным данным, развитием рецепторной недостаточности, что приводит к неполноценности циклических превращений эндометрия [4].

Большое значение в наступлении и поддержании нормальной беременности имеет адекватный уровень тропных и половых гормонов. Понимание и влияние на изменение уровня гормонов может привести к повышению возможностей в терапии репродуктивных нарушений.

По данным Requena A., повышенный уровень эстрогена в сыворотке крови приводит к изменению рецептивности эндометрия и снижению частоты наступления беременности. Однако в своем исследовании автор не изучает уровень прогестерона, в то время как Venetis C. продемонстрировал неблагоприятные исходы беременности у пациенток с повышенным

уровнем прогестерона [5]. Большинство исследований посвящены изучению роли отдельных гормонов в развитии патологии репродукции, в то время как отсутствуют данные об уровне тропных и стероидных гормонов и оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам в органах-мишенях.

Цель работы

Определить уровень половых гормонов и экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона у пациенток с хроническим эндометритом.

Материалы и методы исследования

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценена концентрация цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, TNF- α , γ -ИФН) и гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, эстрадиол, прогестерон). Определение концентрации цитокинов и гормонов в сыворотке крови проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Хема» (Россия) (согласно инструкции производителей) и микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия).

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9 день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Для исследования гормонального статуса эндометрия использовались антитела к рецепторам прогестерона (Progesterone receptor) и эстрогена (Estrogen receptor). Для определения NK-лимфоцитов применяли антитела CD56.

Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении $\times 400$. Поля зрения выбирались в участках максимальной экспрессии изучаемых антител. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона оценивалась в проценте позитивных клеток. NK-лимфоциты подсчитывались в каждом исследуемом поле.

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки — нижний (0,25) и верхней квартили. Результаты представлены в виде 0,25–0,75. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета «Statistica», 10.0 (Stat-Soft).

Определение достоверности различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий Фишера, для оценки корреляции использован критерий Спирмена. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 60 пациенток репродуктивного возраста. На основании оценки экспрес-

сии CD56-позитивных NK-лимфоцитов в основную группу вошли 45 ($75,00 \pm 5,59$ %) женщин, у которых был диагностирован хронический эндометрит, контрольную группу составили 15 ($25,00 \pm 5,59$ %) пациенток без хронического эндометрита.

Активность CD56-позитивных NK-лимфоцитов приводят к нарушению репродуктивной функции, так как они обладают киллерной и цитотоксической активностью. Полученные нами данные это подтверждают. Так, нарушения репродуктивной функции статистически значимо часто встречались у женщин с хроническим эндометритом — 42 ($93,33 \pm 8,98$ %), среди пациенток контрольной группы — 3 ($13,3 \pm 9,03$ %) ($\chi^2 = 36,82$, $p < 0,00001$).

Бесплодие диагностировано у 30 ($66,67 \pm 7,03$ %) пациенток основной группы, у пациенток с нормальным эндометрием данная патология встречалась статистически значимо реже — у 1 ($6,7 \pm 6,7$ %) пациентки ($\chi^2 = 17,24$, $p < 0,00001$). Первичное бесплодие было у 18 ($40,00 \pm 7,30$ %) женщин основной группы, вторичное — у 12 ($26,67 \pm 6,59$ %). У 1 ($6,7 \pm 6,7$ %) пациентки контрольной группы было первичное бесплодие. С одинаковой частотой — 5 ($11,11 \pm 4,68$ %) встречалось невынашивание беременности и замершая беременность среди женщин основной группы. Нарушений репродуктивной функции не выявлено у 3 ($6,7 \pm 6,7$ %) пациенток основной и у 13 ($86,67 \pm 9,09$ %) — контрольной группы. Невынашивание беременности было у 1 ($6,70 \pm 6,70$ %) пациентки контрольной группы. Аномальное маточное кровотечение диагностировано у 2 ($4,44 \pm 3,07$ %) женщин с хроническим эндометритом, в контрольной группе данная патология не встречалась.

Возраст пациенток основной группы составил 30 (28–34) лет, контрольной — 29 (23–32) ($p = 0,53$). Таким образом, группы сопоставимы по возрасту.

Для оценки иммунного и воспалительного ответов у пациенток обеих групп изучен уровень провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, противовоспалительного цитокина γ -ИФН.

Концентрация ИЛ-2 была в пределах нормы у всех обследованных пациенток. В основной группе концентрация ИЛ-2 оставила 0,0 (0,00–0,19) пг/мл, в контрольной — 0,0 (0,0–0,49) пг/мл ($z = -0,74$, $p = 0,36$).

Концентрация ИЛ-1 у пациенток с хроническим эндометритом составила 0,52 (0,00–4,73) пг/мл, в контрольной группе — 0 (0,00–3,15) пг/мл ($z = 0,81$, $p = 0,39$).

Концентрация γ -ИФН выше нормальных значений диагностирована у 20 ($44,44 \pm 7,41$ %) пациенток с хроническим эндометритом и у 5 ($33,33 \pm 12,60$ %) пациенток контрольной

группы ($\chi^2 = 0,57$, $p = 0,44$). Концентрация γ -ИНФ составила 5,83 (0,00–22,04) и 5,41 (0,00–17,5) пг/мл соответственно ($z = 0,51$, $p = 0,60$).

Таким образом, при сравнении уровней провоспалительных и противовоспалительного цитокинов статистически значимых различий у пациенток обеих групп не выявлено. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что воспалительный процесс у пациенток с хроническим эндометритом носит локальный характер и не приводит к выраженным иммунным нарушениям.

Изучение уровней тропных гормонов не показало статистически значимых различий между группами. Так, уровень ЛГ у пациенток основной группы составил 5,07 (3,89–7,13) мМЕ/мл, у пациенток контрольной — 4,64 (3,33; 5,55) мМЕ/мл ($z = 1,14$, $p = 0,25$). У женщин с хроническим эндометритом уровень ФСГ составил 6,55 (5,31–8,76), в контрольной группе — 7,47 (6,05–8,21) мМЕ/мл ($z = -0,59$, $p = 0,55$).

Гиперпролактинемия выявлена у 9 (20,00 \pm 5,96 %) женщин основной группы и у 1 (6,67 \pm 6,67 %) — контрольной ($\chi^2 = 0,64$, $p = 0,42$). Уровень пролактина в основной группе составил 538,00 (279,98; 800,45), в контрольной — 522,00 (356,91; 614,55) мМЕ/л ($z = 0,085$, $p = 0,93$).

Статистически значимых различий между группами по уровню тестостерона не выявлено. У пациенток с хроническим эндометритом концентрация тестостерона была 1,90 (0,98–2,57) нмоль/л, в контрольной группе — 1,60 (1,27–2,26) нмоль/л ($z = 0,46$, $p = 0,64$).

Изучение уровня эстрадиола в сыворотке крови выявило статистически значимые разли-

чия между исследуемыми группами. Так, концентрация эстрадиола у пациенток с хроническим эндометритом составила 0,22 (0,19–0,24), в контрольной группе — 0,25 (0,22–0,27) нмоль/л ($z = -2,49$, $p = 0,01$).

При сравнении уровня прогестерона не отмечено различий между группами. У пациенток основной группы концентрация прогестерона составила 9,85 (7,78–73,62), контрольной — 9,05 (6,05–73,23) нмоль/л ($z = 0,34$, $p = 0,73$) (таблица 1).

Нами подтверждена положительная статистически значимая корреляция между уровнем ЛГ и эстрадиола ($r = 0,41$), и ЛГ и ФСГ, коэффициент корреляции составил $r = 0,35$ у пациенток с хроническим эндометритом. В контрольной группе отмечена корреляция между уровнем тестостерона и ФСГ ($r = 0,66$).

Экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом составила 95,30 % (92,30–95,30 %), в контрольной группе — 78,70 % (76,00–78,00 %). При сравнении двух групп отмечалась статистически значимая разница ($z = 3,57$, $p = 0,0003$).

На основании оценки экспрессии рецепторов прогестерона не получено статистически значимых различий между группами. В основной группе экспрессия рецепторов составила 96,40 % (93,00–96,66 %), в контрольной — 96,30 % (93,38–99,40 %). При сравнении исследуемых групп отсутствовала статистически значимая разница ($z = 0,26$, $p = 0,79$) (таблица 2).

Таким образом, у пациенток с хроническим эндометритом отмечена выраженная экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии ($p = 0,0003$).

Таблица 1 — Уровни гормонов у обследованных пациенток

Концентрация гормонов	Основная группа, Ме (25–75)	Контрольная группа, Ме (25–75)	p
ФСГ (мМЕ/мл)	6,55 (5,31–8,76)	7,47 (6,05–8,21)	$p = 0,55$
ЛГ (мМЕ/мл)	5,07 (3,89–7,13)	4,64 (3,33–5,55)	$p = 0,25$
Пролактин (мМЕ/л)	538,00 (279,98–800,45)	522,00 (356,91–614,55)	$p = 0,93$
Эстрадиол (нмоль/л)	0,22 (0,19–0,24)	0,25 (0,22–0,27)	$p = 0,01$
Прогестерон (нмоль/л)	9,85 (7,78–73,62)	9,05 (6,05–73,23)	$p = 0,73$
Тестостерон (нмоль/л)	1,90 (0,98–2,57)	1,60 (1,27–2,26)	$p = 0,64$

Таблица 2 — Экспрессия рецепторов к половым гормонам в эндометрии обследованных пациенток

Экспрессия рецепторов	Основная группа, Ме (25–75)	Контрольная группа, Ме (25–75)	p
Рецептор эстрогена	95,30 % (92,30–95,30 %)	78,70 % (76,00–78,00 %)	$P = 0,0003$
Рецептор прогестерона	96,40 % (93,00–96,66 %)	96,30 % (93,38–99,40 %)	$P = 0,79$

Заключение

1. Частота нарушений репродуктивной функции среди пациенток с хроническим эндометритом составляет 93,33 \pm 8,98 %, у пациенток

контрольной группы — 13,3 \pm 9,03 % ($\chi^2 = 36,82$, $p < 0,00001$).

2. Бесплодие диагностировано у 66,67 \pm 7,03 % пациенток с хроническим эндометри-

том, в контрольной группе данная патология встречалась в 10 раз реже — $6,7 \pm 6,7\%$ ($\chi^2 = 17,24$, $p < 0,00001$).

3. У пациенток с хроническим эндометритом отмечен более низкий уровень эстрогена на системном уровне ($z = -2,49$, $p = 0,01$) и интенсивная экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии ($z = 3,57$, $p = 0,0003$).

4. Между уровнем ЛГ и эстрадиола ($r = 0,41$) и между уровнем ЛГ и ФСГ ($r = 0,35$) у пациенток с хроническим эндометритом отмечена корреляционная связь ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток с хроническим эндометритом отмечен низкий уровень эстрогена на системном уровне и выраженная экспрессия рецепторов эстрогена в эндометрии, что приводит к высокой частоте — 93,3 %

нарушений репродуктивной функции. Возможно, гиперэстрогения на локальном уровне приводит к нарушению имплантации и обуславливает высокую частоту — 66 % бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом. Особый вклад в развитие нарушений репродуктивной функции вносит экспрессия CD56-позитивных НК-лимфоцитов, обладающих киллерной активностью, в эндометрии пациенток основной группы.

При этом отмечается наличие корреляционных взаимосвязей между уровнями ЛГ, ФСГ и эстрадиола ($p < 0,05$). Возникающие при хроническом эндометрите гормональные нарушения взаимосвязаны и, взаимно потенцируя друг друга, могут повышать шанс неблагоприятного исхода беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихончук ЕЮ, Асатулова АВ, Адамян ЛВ. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2012;12:87-94.
2. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2011;27(1):153-8.
3. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2014;30(2):323-30.
4. Мелкозерова ОА, Башмакова НВ, Погорелко ДВ, Читяков МА. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении рецепторного поля эндометрия после неразвивающийся беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;7:61-6.
5. Requena A, Cruz M, Bosch E, Meseguer M, Garcia-Velasco J. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):69.

REFERENCES

1. Tihonchuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV. Chastota vyavleniya i struktura patologicheskikh izmenenij ehndometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s genital'nym ehndometriozom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;12:87-94. (In Russ.)
2. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, Fatemi HM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod*. 2011;27(1):153-8.
3. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2014;30(2):323-30.
4. Melkozerova OA, Bashchmakova NV, Pogorelko DV, Chityakov MA. Energiya nizkochastotnogo ultrazvuka v vosstanovlenii receptornogo polya ehndometriya posle nerazvivayushchijsya beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;7:61-6. (In Russ.)
5. Requena A, Cruz M, Bosch E, Meseguer M, Garcia-Velasco J. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):69.

Поступила 15.03.2018

УДК 616.136-089.5:[616.115:577.175.534]

ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА КРОВИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА БРЮШНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ СБАЛАНСИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Д. В. Осипенко, А. А. Скороходов

Учреждение

«Гомельский областной клинический кардиологический центр»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить выраженность стрессового гормонального ответа при реконструктивных операциях на брюшном отделе аорты.

Материалы и методы. Исследован уровень кортизола плазмы крови у пациентов, прооперированных по поводу стенозирующих поражений или атеросклеротических аневризм инфраренального отдела аорты.

Результаты. У пациентов зарегистрировано статистически значимое повышение уровня кортизола на этапе пережатия аорты в 1,98 раза по сравнению с дооперационным; на этапе окончания операции уровень кортизола плазмы крови статистически значимо не изменялся и оставался повышенным в 1,79 раза.

Заключение. Повышение уровня кортизола плазмы крови с 340,84 нмоль/л при поступлении пациента в операционную до 676,19 нмоль/л через 3–5 мин после наложения зажима на аорту и до 613,51 нмоль/л в конце оперативного вмешательства является стресс-нормой при операциях на брюшном отделе аорты в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии с применением пропофола и фентанила.

Ключевые слова: операции, брюшной отдел аорты, кортизол, анестезия, маркеры стресса.

**DYNAMICS OF BLOOD CORTISOL LEVELS IN ABDOMINAL
AORTIC SURGERY IN CONDITIONS
OF MULTICOMPONENT WELL-BALANCED ANESTHESIA**

D. V. Osipenko, A. A. Skorohodova

Gomel Regional Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to evaluate expression of stress hormonal response in reconstructive abdominal aortic surgery.

Material and methods. The level of blood cortisol in patients operated for stenosing disorders and atherosclerotic aneurysms of the infrarenal aorta has been studied.

Results. The patients recorded a statistically significant increase of the cortisol level during the stage of the clamping of the aorta — by 1.98 times in comparison with the preoperative one; during the stage of termination of the operation the level of blood serum cortisol did not show a statistically significant change and stayed to be increased by 1.79 times.

Conclusion. The increase of the blood serum cortisol from 340.84 nmol/l at the admission of a patient into an operating theatre up to 676.19 nmol/l 3–5 minutes later after the clamping of the aorta and up to 613.51 nmol/l at the end of the operational intervention is a stress-norm in abdominal aortic surgery in conditions of multicomponent well-balanced anesthesia with application of propofol and fentanyl.

Key words: surgery, abdominal aorta, cortisol, anesthesia, stress markers.

Введение

При системном атеросклерозе происходят стенозирующие или аневризматические изменения брюшного отдела аорты. Частота встречаемости облитерирующего атеросклероза аорты у пациентов старше 55 лет составляет 10–19 %, аневризм брюшного отдела аорты — 1–8 % [1].

Плановые оперативные вмешательства при стенозирующем поражении брюшного отдела аорты способствуют восстановлению адекватного кровоснабжения в нижних конечностях, при аневризме брюшной аорты — позволяют предотвратить потенциально летальное осложнение, а именно, разрыв аорты [2]. В настоящее время открытый способ оперативного лечения считается методом выбора при поражении абдоминального отдела аорты [3].

Операция является агрессивным фактором и приводит к сложным гормональным и метаболическим изменениям в организме пациента. Одним из наиболее значимых компонентов, участвующих в формировании нейроэндокринного ответа на операционный стресс, считается кортизол плазмы крови [4]. В настоящее время контроль над уровнем кортизола применяется в клинических исследованиях для оценки степени операционного стресса и адекватности анестезии [5].

Однако значения кортизола, являющиеся стресс-нормой при операциях на брюшном отделе аорты, все еще не определены.

Цель исследования

Оценить выраженность стрессового гормонального ответа при проведении реконструктивных операций на брюшном отделе аорты в условиях общей многокомпонентной сбалансированной анестезии путем определения уровня кортизола плазмы крови на разных этапах вмешательства.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включены пациенты, прооперированные в плановом порядке в учреждении «Гомельский областной клинический кардиологический центр» за период с 01.01.2010 г. по 30.06.2011 г. по поводу стенозирующих поражений или атеросклеротических аневризм инфраренального отдела аорты.

Накануне исследования у каждого из пациентов было получено информированное согласие на забор образцов крови и использование медицинских данных.

С помощью генератора случайных чисел из всех пациентов, прооперированных за вышеуказанный период, была сформирована исследуемая группа (n = 11).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов представлена в таблице 2.

Премедикация пациентам проводилась за 30 мин до операции путем внутримышечного введения 0,5 мг атропина и 10 мг диазепама.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов (Me (Q1; Q3))

Показатели	Значения
Возраст, лет	59,0 (52,0; 68,0)
Масса тела, кг	78,0 (65,0; 82,0)
Рост, см	175,0 (170,0; 176,0)
Соотношение по полу (муж./жен.), n	10/1
Статус по ASA, I–II / III–IV класс, n	4/7
Соотношение по виду операций (стенозирующее поражение/аневризма), n	6/5

Таблица 2 — Структура сопутствующих заболеваний у пациентов

Заболевание	Число наблюдений
Артериальная гипертензия	9
Стабильная стенокардия напряжения	9
Постинфарктный кардиосклероз	2
Мерцательная аритмия	1
Клапанные пороки сердца	2
Хроническая обструктивная болезнь легких	2
Язвенная болезнь желудка	2
Сахарный диабет	1

Примечание. Поскольку у пациентов наблюдали несколько сопутствующих заболеваний, то суммарное их число превышает общее количество наблюдений в группе.

Все пациенты поступали в операционную утром, в период с 8 ч 30 мин до 09 ч 30 мин.

После поступления в операционную пациента подключали к системе мониторинга: ЭКГ, пульсоксиметрия, ЧСС, АД неинвазивное, биспектральный индекс (BIS). Устанавливали внутривенный катетер, канюлю в лучевую артерию для измерения инвазивного АД. После вводной анестезии выполняли постановку мочевого катетера, назогастральное дренирование желудка, катетеризацию центральной вены. В целях антибиотикопрофилактики внутривенно вводили цефтриаксон — 1 г, профилактику образования стресс-язв осуществляли внутривенным введением ранитидина — 50 мг. Интраоперационную кровопотерю определяли гравиметрическим методом. В период исследования ни один из пациентов не получал кортикостероидов.

Для вводной анестезии пациентам внутривенно вводили фентанил и пропофол, миорелаксация при интубации трахеи обеспечивалась внутривенным введением дитилина. После интубации трахеи проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции по объему с потоком газов 2 л/мин, концентрацией N₂O 60 об.% и O₂ 40 об.%, с поддержанием нормокапнии (ETCO₂ 35–45 мм рт. ст.). Поддержание анестезии осуществляли внутривенным титрованием пропофола под контролем BIS. Анальгезию проводили путем непрерывной инфузии фентанила. Миорелаксацию обеспечивали болюсным введением ардуана.

После завершения оперативного вмешательства пациентов переводили в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения.

В качестве основных критериев оценки адекватности и эффективности анестезиологического обеспечения при операциях на брюшной аорте нами использовались: контроль над параметрами гемодинамики, BIS, показатели лактата и глюкозы крови, уровень кортизола плазмы крови, количество интра- и послеоперационных осложнений, интра- и послеоперационная летальность.

Параметры гемодинамики и BIS во время оперативного вмешательства оценивали на

следующих этапах: первый — пациент в операционной; второй — вводная анестезия; третий — начало операции (разрез кожи); четвертый — выделение аорты; пятый — через 3–5 мин после наложения зажима на аорту; шестой — через 5 мин после снятия зажима с аорты; седьмой — конец операции (после наложения швов на рану). Уровень кортизола, лактата и глюкозы определяли на первом, пятом и седьмом этапе оперативного вмешательства.

Определение лактата и глюкозы проводили на анализаторе ABL 800 FLEX (Radiometer Medical, Дания). Уровень кортизола определяли с использованием радиоиммунологического метода на аппарате Wallac 1470 Wizard Gamma Counter («PerkinElmer», США) и набора реагентов РИА-КОРТИЗОЛ-СТ (ХОП Института биоорганической химии НАН Беларуси, Республика Беларусь).

Проверку данных на нормальность распределения проводили визуально по гистограмме и с использованием теста Шапиро–Уилка. Полученные материалы обработаны посредством методов описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого (Q1) и третьего квартиля (Q3), что соответствует 25-му и 75-му процентилю. Для оценки достоверности сдвига двух значений в группе использовали критерий Вилкоксона, для трех и более значений — критерий Фридмана ANOVA. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных выполняли с помощью программы BioStat 6 (AnalystSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Продолжительность анестезии и оперативного вмешательства в исследуемой группе пациентов составила, соответственно, 180 мин (120; 190) и 150 мин (105; 205). Медиана длительности ишемии нижних конечностей — 55 мин (45; 63). Объем интраоперационной кровопотери составил 370 мл (200; 1100), что соответствовало 6,58 % (3,42; 20,74) от объема циркулирующей крови (ОЦК) пациента (при расчете использованы должные значения ОЦК (мужчины — 75 мл/кг, женщины — 65 мл/кг)) [6]. Трем пациентам при завершении опера-

тивного вмешательства проводили трансфузию свежезамороженной плазмы в объеме 1000 мл (605; 1285), двум из них дополнительно переливали эритроцитную массу в объеме 460 мл. Общий объем интраоперационной инфузии

составил 3000 мл (2500; 4205) с объемной скоростью 13,89 мл/кг/ч (11,87; 21,23).

Дозировки препаратов, использованных для анестезии в группе пациентов, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Препараты и дозы, использованные для анестезии (Me (Q1; Q3))

Этап анестезии	Препарат	Доза
Вводная анестезия	Фентанил, мкг/кг	1,28 (1,22; 1,54)
	Пропофол, мг/кг	2,22 (2,17; 2,50)
	Дитилин, мг/кг	2,31 (1,87; 2,67)
Поддержание анестезии	Фентанил, мкг/кг/ч	4,10 (3,16; 4,49)
	Пропофол, мг/кг/ч	4,17 (3,33; 6,69)
	Ардуан, мг/кг/ч	0,033 (0,029; 0,041)
	N ₂ O, объемный %	60

При анализе изменений гемодинамики выявлены следующие закономерности (таблица 4): показатели среднего артериального давления статистически значимо уменьшались на втором этапе исследования по сравнению с показателями на первом этапе ($p = 0,003$; критерий Вилкоксона) с достоверным ростом среднего артериального давления на третьем этапе исследования ($p = 0,005$; критерий Вилкоксона) и дальнейшим его снижением на четвертом ($p = 0,008$; критерий Вилкоксона). На пятом, шестом и седьмом этапе исследования по сравнению с четвертым этапом статистически достоверных изменений уровня артериального давления не наблюдалось ($p = 0,114$; критерий Фридмана ANOVA). При этом колебания

среднего артериального давления на этапах исследования составили не более 30 % от исходных значений. Статистически значимых изменений частоты сердечных сокращений на этапах исследования не обнаружено ($p = 0,868$; критерий Фридмана ANOVA).

Динамика изменения показателей BIS на этапах исследования представлена в таблице 4. Наблюдалось достоверное уменьшение BIS на втором этапе исследования по сравнению с BIS на первом этапе ($p = 0,003$; критерий Вилкоксона), что связано с эффектом действия препаратов для вводной анестезии. На остальных этапах исследования показатели BIS статистически достоверно не изменялись ($p = 0,074$; критерий Фридмана ANOVA).

Таблица 4 — Изменения гемодинамики и BIS на этапах исследования (Me (Q1; Q3))

Параметр	Этапы исследования						
	первый	второй	третий	четвертый	пятый	шестой	седьмой
АД средн., мм рт. ст.	110 (97; 115)	78 (75; 86)	105 (85; 116)	90 (82; 103)	85 (81; 94)	87 (79; 88)	80 (79; 84)
ЧСС, в мин	74 (62; 86)	75 (64; 81)	78 (60; 91)	72 (55; 81)	70 (60; 80)	71 (65; 78)	63 (60; 68)
BIS	99 (97; 100)	42 (40; 50)	47 (41; 52)	50 (45; 53)	50 (43; 51)	50 (47; 52)	52 (42; 54)

Уровень лактата артериальной крови не изменялся на первом и пятом этапе ($p = 0,610$; критерий Вилкоксона) и статистически достоверно повышался на седьмом этапе исследования ($p = 0,013$; критерий Вилкоксона), однако находился в пределах физиологических норм (таблица 5). Статистически значимых изменений уровня глюкозы на этапах исследования не выявлено ($p = 0,093$; критерий Фридмана ANOVA).

У пациентов зарегистрировано статистически значимое повышение уровня кортизола на пятом этапе оперативного вмешательства в 1,98 раза по сравнению с уровнем кортизола на первом этапе ($p = 0,003$; критерий Вилкоксона). На седьмом этапе исследования уровень кортизола плазмы крови статистически значи-

мо не изменялся и оставался повышенным в 1,79 раза (различия между пятым и седьмым этапом исследования: $p = 0,929$; критерий Вилкоксона). Динамика изменения кортизола плазмы крови у пациентов отражена на рисунке 1 и в таблице 5.

Длительность искусственной вентиляции легких в палате после операции составила 100 (85; 240) мин. Длительность пребывания в палате интенсивной терапии составила 3 (2; 3) суток, длительность пребывания в стационаре — 17 (14; 21) суток. В послеоперационный период зарегистрировано одно осложнение в виде пароксизма мерцательной аритмии. Летальных исходов среди оперированных пациентов не было.

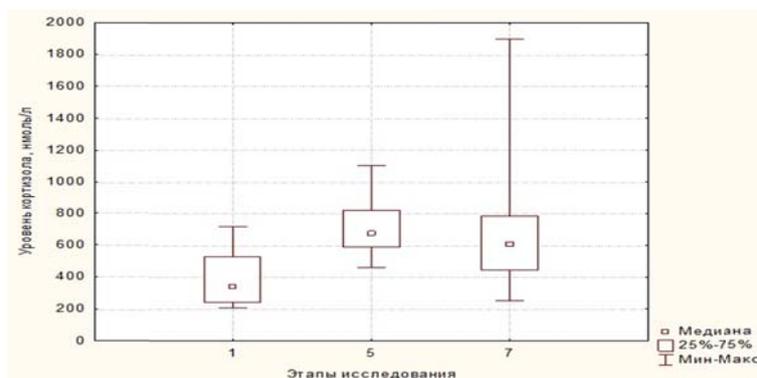


Рисунок 1 — Динамика изменения кортизола плазмы крови у пациентов на первом, пятом и седьмом этапе исследования

Таблица 5 — Уровень кортизола, глюкозы и лактата у пациентов на этапах исследования (Me (Q1; Q3))

Параметр	Этапы исследования		
	первый	пятый	седьмой
Кортизол, нмоль/л	340,84 (242,01; 531,37)	676,19 (589,76; 822,13)	613,51 (444,21; 787,17)
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,6; 6,2)	6,2 (5,5; 6,9)	6,0 (5,8; 7,6)
Лактат, ммоль/л	0,8 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 1,1)	1,0 (0,9; 1,6)

Примечание. Норма уровня кортизола — утром 170–720 нмоль/л

Медиана возраста пациентов, вошедших в наше исследование, составила 59,0 года и была сопоставима как с результатами, полученными в нашем центре ранее — $60,0 \pm 9,0$, так и с результатами, полученными другими исследователями [7, 8, 10].

Преобладание мужчин при выполнении данного вида оперативных вмешательств неоднократно отмечено в ряде медицинских источников, что, как правило, объясняется большей распространенностью факторов риска развития атеросклероза у лиц мужского пола [1, 2, 8].

Основные параметры оперативного вмешательства, объема интраоперационной кровопотери и инфузионной терапии также соотносились с данными, освещенными в публикациях по данной проблеме [7, 8].

Вид и дозы препаратов, используемых в нашем исследовании при проведении анестезии, соответствовали рекомендуемым для данного вида оперативных вмешательств [1, 6, 8]. Достаточность доз препаратов для анестезии подтверждена отсутствием значительных изменений показателей гемодинамики, стабильностью частоты сердечных сокращений, уровнем BIS и лактата артериальной крови на этапах исследования.

На основании вышеперечисленного можно сделать вывод о соответствии основных характеристик пациентов в представленной выборке характеристикам пациентов, включенных в исследования других авторов, а также о достаточности используемой в исследовании методики анестезии для защиты от хирургической травмы.

В нашем исследовании у пациентов наблюдалось статистически значимое повышение

уровня кортизола в 1,98 раза (по сравнению с исходными значениями) на этапе «через 3–5 мин после наложения зажима на аорту», что соответствовало завершению наиболее травматического этапа оперативного вмешательства. Сохранены повышенные значения кортизола в 1,79 раза на этапе «конец операции».

В работе J. Kataja et al, включившей 20 открытых оперативных вмешательств при абдоминальной аневризме аорты в условиях общей анестезии с применением изофлюрана, фентанила в сочетании с установкой эпидурального катетера и введением ропивакаина, также отмечено увеличение кортизола плазмы крови — с 307 до 462 и 621 нмоль/л (соответственно, в 1,5 и 2 раза от исходных значений) [9].

Сходную динамику повышения значений кортизола при реконструктивных операциях на артериях аортобедерного сегмента под общей эндотрахеальной анестезией в сочетании с эпидуральной анальгезией описал А. В. Максимов. Автор указал на увеличение кортизола с $500 \pm 35,6$ до 1440 ± 147 нмоль/л (в 2,8 раза от первоначальных значений) при выполнении стандартного лапаротомического доступа и с 550 ± 78 до 808 ± 1871 нмоль/л (в 1,5 раза) при использовании мини-лапаротомического доступа. В каждую группу пациентов автором было включено по 10 пациентов [10].

В работе А. Е. Calogero et al отмечен подъем уровня кортизола с 380 до 1378 нмоль/л к концу хирургических операций на органах брюшной полости, сопровождающихся лапаротомией в условиях общей анестезии с применением изофлюрана и закиси азота, то есть наблюда-

лось повышение значений кортизола в 3,6 раза. При этом в работе нет указаний о применении каких-нибудь опиоидных анальгетиков или методов регионарной анальгезии во время операции, а данное исследование приведено нами для сравнения уровня повышения кортизола при различных типах оперативных вмешательств [11].

Таким образом, полученные нами результаты динамики уровня кортизола, по-видимому, являются приемлемыми при операциях на брюшном отделе аорты в условиях общей сбалансированной анестезии с применением пропофола и фентанила и могут быть использованы в качестве референсных значений для оценки качества анестезии в последующих исследованиях.

Выводы

1. Многокомпонентная эндотрахеальная анестезия с поддержанием анестезии путем титрова-

ния фентанила в дозе 4,10 (3,16; 4,49) мкг/кг/ч, пропофола в дозе 4,17 (3,33; 6,69) мг/кг/ч, в сочетании с ИВЛ кислородно-закисной смесью (N₂O 60 об. %) и введением ардуана — 0,033 (0,029; 0,041) мг/кг/ч обеспечивает адекватную анестезиологическую защиту у пациентов, подвергшихся операциям на брюшном отделе аорты.

2. Повышение уровня кортизола плазмы крови с 340,84 нмоль/л (242,01; 531,37) при поступлении пациента в операционную до 676,19 нмоль/л (589,76; 822,13) (в 1,98 раза от исходных значений) через 3–5 мин после наложения зажима на аорту и до 613,51 нмоль/л (444,21; 787,17) (в 1,79 раза от исходных значений) в конце оперативного вмешательства является стресс-нормой при операциях на брюшном отделе аорты в условиях общей сбалансированной эндотрахеальной анестезии с применением пропофола и фентанила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
2. Иоскевич НН. Болезни органов грудной клетки, сосудов, селезенки и эндокринных желёз: практ. руководство по клин. хирургии. Минск, РБ: Вышэйшая школа; 2002.
3. Hertzner NR. Current status of endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms in the context of 50 years of conventional repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085:175-86.
4. Зильбер АП. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. Москва, РФ: Медицина; 1984. 480с.
5. Овечкин АМ. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. *Регионарная Анестезия и Лечение Острой Боли.* 2008;2(2):49-62.
6. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical anesthesiology. 2nd ed. Stamford, Connecticut; London: Prentice-Hall International; 1996.
7. Марочков АВ, Осипенко ДВ, Дорогокупец ВМ, Шматько ДП. Опыт анестезиологического обеспечения и особенности течения раннего послеоперационного периода при реконструктивных операциях на брюшном отделе аорты. *Новости Хирургии.* 2010;18(1):90-100.
8. Jaffe RA, Samuels SI. Anesthesiologist's manual of surgical procedures. New York: Raven Press; 1994.
9. Kataja J, Chrapek W, Kaukinen S, Pimenoff G, Salenius JP. Hormonal stress response and hemodynamic stability in patients undergoing endovascular vs. conventional abdominal aortic aneurysm repair. *Scand J Surg.* 2007;96(3):236-42.
10. Максимов АВ, Фейсханов АК, Плотников МВ, Бегичева ЕВ, Туишева ЕВ. Динамика содержания кортизола плазмы крови в периоперационном периоде при различных доступах к артериям аортобедренного сегмента. *Казанский Медицинский Журн.* 2012;93(5):717-20.
11. Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, Wall R, et al. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism.* 1992; 41(8):839-45.

REFERENSES

1. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
2. Ioskevich NN. Bolezni organov grudnoj kletki, sosudov, selezyonki i ehndokrinnykh zhelyoz: prakt. rukovodstvo po klin. khirurgii. Minsk, RB: Vyshehshaya shkola; 2002. (in Russ)
3. Hertzner NR. Current status of endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms in the context of 50 years of conventional repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1085:175-86.
4. Zil'ber AP. Klinicheskaya fiziologiya v anesteziologii i reanimatologii. Moskva, RF: Meditsina; 1984. 480 p. (in Russ)
5. Ovechkin AM. Khirurgicheskij stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii. *Regionarnaya Anesteziya i Lechenie Ostroj Boli.* 2008;2(2):49-62. (in Russ)
6. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical anesthesiology. 2nd ed. Stamford, Connecticut; London: Prentice-Hall International; 1996.
7. Marochkov AV, Osipenko DV, Dorogokupets VM, SHmat'ko DP. Opyt anesteziologicheskogo obespecheniya i osobennosti techeniya rannego posleoperatsionnogo perioda pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na bryushnom otdele aorty. *Novosti Khirurgii.* 2010;18(1):90-100. (in Russ)
8. Jaffe RA, Samuels SI. Anesthesiologist's manual of surgical procedures. New York: Raven Press; 1994.
9. Kataja J, Chrapek W, Kaukinen S, Pimenoff G, Salenius JP. Hormonal stress response and hemodynamic stability in patients undergoing endovascular vs. conventional abdominal aortic aneurysm repair. *Scand J Surg.* 2007;96(3):236-42.
10. Maksimov AV, Fejskhanov AK, Plotnikov MV, Begicheva EV, Tuisheva EV. Dinamika sodержaniya kortizola plazmy krovi v perioperatsionnom periode pri razlichnykh dostupakh k arteriyam aortobedrennogo segmenta. *Kazanskij Meditsinskij Zhurn.* 2012;93(5):717-20. (in Russ)
11. Calogero AE, Norton JA, Sheppard BC, Listwak SJ, Cromack DT, Wall R, et al. Pulsatile activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during major surgery. *Metabolism.* 1992; 41(8):839-45.

Поступила 16.03.2018

УДК 616.71–002.1–033.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

В. И. Петухов, К. М. Кубраков, А. В. Корнилов, В. К. Окулич, В. А. Мигунова

Учреждение образования

«Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Цель: изучить особенности клинического течения гнойных спондилитов (СД).

Материал и методы. Изучены общесоматический и неврологический статусы, результаты лабораторных анализов и инструментальных методов обследования 35 пациентов с СД. Медиана возраста их составила 57 лет, 57,14 % были мужчины, 42,86 % — женщины.

Результаты. СД шейного отдела позвоночника был выявлен у 3 (8.57 %) пациентов, грудного — у 14 (40 %) и поясничного — у 18 (51.43 %). Лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ — характерные изменения общего анализа крови в 100 % случаев СД.

Заключение. Выраженная боль в спине (100 %), лихорадка (80 %) и неврологический дефицит (42,86 %) в виде двигательных нарушений являются основными клиническими симптомами у пациентов с СД. *S. aureus* в 62,5 % случаев является возбудителем СД и обладает умеренной способностью к формированию биопленки. Наличие доступных абсцессов при СД является показанием к их пункции под контролем УЗИ с последующим бактериологическим исследованием до начала антибактериальной терапии. Наиболее эффективными антибактериальными препаратами при СД являются карбапенемы.

Ключевые слова: спондилодисцит, *S. aureus*, биопленка, карбапенемы, операция.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND COURSE OF PYOINFLAMMATORY DISEASES OF THE SPINE

V. I. Petuhov, K. M. Kubrakov, A. V. Kornilov, V. K. Okulich, V. A. Migunova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

Objective: to study the features of the clinical course of purulent spondylodysitis (SD).

Material and methods. We have studied the general somatic and neurological status, the results of laboratory tests and instrumental methods of examination of 35 patients with SD. The median age of the patients was 57 years, 57.14 % were men, 42.86 % were women.

Results. Spondylodiscitis of the cervical spine was detected in 3 (8.57%) patients, thoracic — in 14 (40 %) and lumbar — in 18 (51.43 %). Leukocytosis with a left shift and increased ESR are characteristic changes in general blood test in 100 % SD cases.

Conclusion. Severe back pain (100 %), fever (80 %), and neurologic deficit (42.86 %) as motor disorders are the main clinical symptoms in patients with SD. *S. aureus* in 62.5% cases is the causative agent of SD and has a moderate ability to form biofilms. The presence of available abscesses in SD is an indication for their puncture under the supervision of ultrasound followed by bacteriological study before the beginning of antibiotic therapy. Carbapenems are the most effective antibacterial drugs for SD.

Key words: spondylodiscitis, *S. aureus*, biofilm, carbapenems, operation.

Введение

Спондилодисцит (СД) — воспалительные спондилопатии (МКБ 10 М46.3) — инфекционное заболевание межпозвоночного диска, смежных с ним тел и суставов позвонков [1, 2]. Проблемы диагностики и лечения СД связаны с малоспецифичностью клинической картины [3, 4]. Основную роль на первых стадиях заболевания играют следующие симптомы: постоянная интенсивная боль в спине, не стихающая после приема обезболивающих препаратов, лихорадка, которая в начале заболевания часто носит фебрильный характер, а затем переходит в длительно существующий субфебрилитет [1, 4]. В связи с неспецифичностью начальных симптомов заболевания задержка в постановке диагноза в среднем составляет 4,3 месяца [5, 6, 7].

Дальнейшие клинические проявления связаны в основном с осложнениями СД. Проникновение возбудителя в позвоночный канал обуславливает развитие эпидуральных, субдуральных спинальных абсцессов, менингита, при распространении гнойного процесса на ткань спинного мозга — явления миелита [9]. Инфицированные структуры позвоночника подвергаются остеолиту, происходят компрессионные переломы тел позвонков, что может привести к нестабильности позвоноч-

ника, риску развития компрессии спинного мозга и корешков [8, 9]. Эти осложнения обуславливают неврологическую симптоматику: парезы и параличи нижних конечностей, чувствительные нарушения (гипестезия) по ходу корешков, радикулопатию, нарушение функции тазовых органов [1, 7, 9]. Инфекция также часто распространяется на соседние ткани, что приводит к образованию паравerteбральных и поясничных абсцессов.

Этиология СД на современном этапе представлена в основном неспецифической бактериальной флорой. Среди грамположительных микроорганизмов по частоте встречаемости лидирует *S. aureus*, занимая, по мнению различных авторов, от 30 до 80 %. Достаточно часто встречается грамотрицательная флора, в особенности *E. coli*. В некоторых случаях заболевание могут вызывать анаэробные микроорганизмы, встречаются микст-инфекции. Однако в трети случаев заболевания не удается выделить возбудителя инфекции [3, 4, 8, 9].

В настоящее время микробиологами признано, что большинство микроорганизмов в естественных и искусственно созданных окружающих средах существуют в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ — биопленок (БП) [10, 11].

Характерное свойство всех БП — их паразитическая устойчивость к физическим и биохимическим воздействиям, включающим антибиотикорезистентность, что, в свою очередь, обусловлено нарушением взаимодействия антибиотика и его мишени [12].

Один из основных возбудителей СД — золотистый стафилококк, который, продуцируя БП, изменяет свою чувствительность к антибиотикам. При использовании стандартных методов определения резистентности к антибактериальным препаратам изоляты *S. aureus* наиболее чувствительны к ванкомицину, тигециклину, амикацину, фторхинолонам. Однако в составе БП у данных изолятов в значительной степени снижается чувствительность к амикацину (со 100 до 36 %), ванкомицину (со 100 до 0 %), левофлоксацину (со 100 до 64 %) [13].

Так как формирование БП — это один из механизмов приобретения антибиотикорезистентности, то изучение способности микроорганизмов формировать матрикс, а также выявление различий в чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в планктонной форме и в составе БП является одним из приоритетных направлений в гнойной хирургии.

Цель работы

Изучить особенности клинического течения гнойных спондилитов.

Материал и методы

В 2012–2017 годах в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») на лечении находились 35 пациентов с диагнозом: «Спондилит».

При поступлении в УЗ «ВОКБ» оценивалась клиническая картина, включающая общесоматический и неврологический статус, лабораторные анализы и инструментальные методы обследования. Выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки. Нейровизуализация включала компьютерную (КТ) и магниторезонансную томографии (МРТ), которые выполнялись при поступлении и в процессе лечения пациентов для контроля течения инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии.

При поступлении пациентов для оценки интенсивности острой боли использовалась визуальная аналоговая шкала ВАШ, где 0 баллов принимались за отсутствие болевых ощущений, а 10 баллов — за невыносимую боль. Динамика изменения болевого синдрома и неврологического статуса фиксировались ежедневно в стационарных картах пациентов.

Забор материала для бактериологического анализа выполнялся у 6 пациентов в асептических условиях под контролем УЗИ, в 7 случаях — интраоперационно. Микроскопические и бактериологические исследования гнойного отде-

ляемого абсцессов мягких тканей, участков позвонков с гнойной деструкцией, тканей паравerteбральных инфильтратов и абсцессов выполнялись в бактериологической лаборатории УЗ «ВОКБ», на кафедре клинической микробиологии учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» (УО «ВГМУ»).

Индикация БП проводилась спектрофотометрически с помощью окраски раствором кристаллического фиолетового с определением массы микробной БП [14].

Для определения чувствительности микроорганизмов в планктонных формах использовался дискодиффузионный метод и метод серийных разведений.

С целью определения чувствительности бактерий к антибиотикам в составе БП ее предварительно выращивали в полистироловом планшете [14].

В качестве критерия чувствительности изолята к АБ использовались рекомендации Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (EUCAST — 2016 г.).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе «Statistica», 10.0 с расчетом частоты признака, медианы и интерквартильного интервала Ме (LQ-UQ). Нормальность распределения полученных признаков тестировалась методом Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

Среди исследуемых пациентов 9 (25,71 %) человек находились на лечении в отделении торакальной хирургии, 7 (20 %) — в отделении нейрохирургии, 19 (54,29 %) — в отделении гнойной хирургии УЗ «ВОКБ». Количество мужчин превалировало и составило 57,14 % (n = 20), женщин — 42,86 % (n = 15).

У 94,29 % пациентов (n = 33) заболевание диагностировалось в возрасте 47–74 лет, медиана возраста в этой группе составила 57 лет. Еще 2 пациента были в возрасте 26 лет и 41 года.

Среди всех пациентов у 3 (8,57 %) был выявлен СД шейного отдела позвоночника, у 14 (40 %) — грудного и у 18 (51,43 %) человек патологический очаг локализовался в поясничном отделе.

Первичное или вторичное вовлечение в воспалительный процесс других органов и тканей (исключая местные инфильтраты и абсцессы) отмечалось у 8 пациентов (22,86 %), у 4 из этих пациентов (11,43 %) развился сепсис. Паравerteбральные абсцессы или инфильтраты мягких тканей, эпидуральные спинальные абсцессы были выявлены у 10 пациентов (28,57 %).

Общее состояние при поступлении у 25 (71,43 %) пациентов оценивалось как средней степени тяжести, у 8 — как тяжелое (22,86 %), 2 пациента (5,71 %) были госпитализированы в

отделение реанимации и интенсивной терапии в крайне тяжелом состоянии.

Боль в области спины, как основная жалоба, присутствовала у всех 35 пациентов (100 %) со СД и в 100 % соответствовала локализации гнойного процесса. У 7 (50 %) пациентов из 14 с поражением грудного отдела позвоночника боль иррадиировала по ходу межреберных нервов на уровне поражения и носила опоясывающий характер. У 9 (50 %) из 18 пациентов с поражением поясничного отдела боль иррадиировала в нижнюю конечность, при этом 5 пациентов (27,78 %) жаловались на боль в обеих нижних конечностях. У 1 (33,33 %) из 3 пациентов с поражением шейного отдела позвоночника боль распространялась на верхние конечности и по ходу позвоночного столба.

При оценке выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ 24 пациента (68,57 %) поставили отметку более 5 баллов, у 11 (31,43 %) человек оценка была максимально возможной — 10 баллов.

Лихорадка в начале заболевания носила субфебрильный (12 пациентов — 34,29 %), фебрильный (13 человек — 37,14 %) или пиретический (3 пациента — 8,57 %) характер, однако у 7 человек (20 %) температура тела не поднималась выше 37 °С. Чаще всего лихорадка снижалась только после начала антибактериальной терапии, но у 16 пациентов (45,72 %) даже после ее начала сохранялся длительный субфебрилитет.

Продолжительность основных симптомов СД (боль в спине, лихорадка) до госпитализации в стационар в среднем составила 1,5 месяца и колебалась в пределах от 1 недели до 6 месяцев.

Неврологический дефицит был выявлен у 15 пациентов (42,86 %). У 14 пациентов (40 %) наблюдались двигательные нарушения в конечностях: тетрапарез — у 2 пациентов (5,71 %) с поражением шейного отдела позвоночника, в одном случае резко выраженный в верхних и нижних конечностях, во втором — умеренный в верхних конечностях и выраженный в нижних; нижний парапарез умеренной степени — у 4 пациентов (11,43 %), выраженной степени — у 2 пациентов (5,71 %), нижняя параплегия — у 3 пациентов (8,57 %); легкий парез стопы — у 2 пациентов (5,71 %); выраженный парапарез стоп — у 1 пациента (2,86 %). Чувствительные расстройства по типу гипестезии наблюдались у 4 пациентов (11,43 %), при этом у 3 в аногенитальной области (седловидная гипестезия). Нарушение функции тазовых органов было выявлено у 7 пациентов (20 %) и проявлялось недержанием мочи и самопроизвольной дефекацией.

Сахарный диабет в качестве сопутствующей патологии был выявлен у 5 пациентов (14,29 %). Трое пациентов (8,57 %) отмечали в

анамнезе травму, после которой развились симптомы СД. Сопутствующий плеврит отмечался у 8 пациентов (22,86 %), из них у 7 человек был поражен грудной отдел позвоночника, а у 1 отмечался распространенный эпидурит. Хронический пиелонефрит отмечался в анамнезе у 7 пациентов (20 %).

Лабораторные исследования крови подтверждали наличие воспалительного процесса в организме всех 35 пациентов: выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

Под контролем УЗИ 6 из 10 пациентов (60 %) с наличием паравертебральных абсцессов проводилась пункционная аспирационная биопсия (ПАБ) с последующим бактериологическим анализом полученного материала для определения возбудителя и изучения его антибиотикорезистентности. Из них 3 пациентам ПАБ проводилась до начала антибактериальной терапии в день госпитализации, у 2 был выделен *S. aureus*. Остальным 3 пациентам выполнить ПАБ до начала антибактериальной терапии не представлялось возможным в связи с наличием сепсиса или признаков компрессии спинного мозга.

Оперативное вмешательство, направленное на санацию гнойных очагов и декомпрессию невралных структур, было выполнено 12 пациентам — 34,29 %.

Показаниями к оперативному лечению являлись: наличие паравертебральных и/или эпидуральных спинальных гнойных очагов — у 8 пациентов из 12 (66,66 %), нестабильность позвоночника с компрессией спинальных невралных структур и выраженным неврологическим дефицитом — у 10 из 12 (83,33 %) пациентов, наличие некупируемого выраженного болевого синдрома — у 3 из 12 (25 %) пациентов. В большинстве случаев операция выполнялась при сочетании вышеперечисленных показаний. Отрицательная динамика клинической картины СД и/или отсутствие эффекта от консервативной терапии играли важную роль при принятии решения о необходимости оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде восстановление неврологического статуса происходило постепенно, в среднем занимая около 1 месяца.

При микробиологическом исследовании материала, полученного во время операции ($n = 8$), у 5 пациентов (62,5 %) из гнойного очага был выделен *S. aureus*, у 1 (12,5 %) — *K. pneumoniae*, у 2 пациентов посев материала из гнойного очага оказался стерильным (25 %).

При изучении способности выделенных клинических изолятов формировать биопленку установлено, что *K. pneumoniae* и *S. aureus* обладали умеренной способностью формировать

матрикс — 14,26 и 17,42 ± 1,64 мкг/лунку соответственно.

При изучении чувствительности *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом была выявлена чувствительность только к колистину. К амикацину, амоксициллину/клавуланату, имипенему, меропенему, офлоксацину, цефтриаксону, цефепиму, цефтазидиму, цефоперазону, цiproфлоксацину и пиперациллину/тазобактаму данный микроорганизм был резистентен.

При изучении различий в чувствительности к антибиотикам в планктонной форме методом серийных разведений и в составе биопленки было установлено, что данный штамм

обладал чувствительностью к тигециклину в обоих случаях. Промежуточные показатели чувствительности были выявлены к имипенему в планктонной форме, а в составе матрикса чувствительность *K. pneumoniae* к данному антибактериальному препарату отсутствовала. К остальным антибиотикам клинический изолят был резистентен в обеих формах (таблица 1).

При изучении чувствительности клинических изолятов *S. aureus* (n = 4) к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом в 100 % случаев наблюдалась чувствительность к амикацину, ванкомицину, клиндамицину, оксациллину, офлоксацину, цефазолину, цефтриаксону, цiproфлоксацину, цефуросксиму.

Таблица 1 — Чувствительность *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в планктонной форме и в биопленке

Антибиотик	Планктонная форма <i>K. pneumoniae</i>	Биопленка <i>K. pneumoniae</i>
Цефепим	R	R
Цефтриаксон	R	R
Имипенем	I	R
Меропенем	R	R
Цiproфлоксацин	R	R
Моксифлоксацин	R	R
Тигециклин	S	S
Колистин	R	R

Примечание. S — чувствительный штамм, R — резистентный штамм, I — умеренно чувствительный штамм

Чувствительность штаммов *S. aureus* в планктонной форме и в составе матрикса различалась: количество резистентных штаммов

было большим у данных микроорганизмов в составе биопленки, чем в планктонной форме. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Чувствительность *S. aureus* к антибактериальным препаратам в планктонной форме и в биопленке

Антибиотик	Планктонная форма <i>S. aureus</i> (% чувствительности)	Биопленка <i>S. aureus</i> (% чувствительности)
Меропенем	100	100
Имипенем	100	100
Цефтриаксон	75	75
Ванкомицин	100	50
Тейкоплагин	75	50
Тигециклин	75	75
Левифлоксацин	75	75
Моксифлоксацин	75	75
Цiproфлоксацин	75	0
Линкомицин	75	0

Заключение

Пациенты с диагнозом СД в большинстве случаев попадают в стационар со значительной задержкой от момента развития воспалительных изменений вследствие неспецифичности и слабой выраженности симптомов на начальных этапах заболевания. Чаще всего причиной обраще-

ния за медицинской помощью являлась резко выраженная боль в спине, а также появление слабости и болей в нижних конечностях. К этому времени обычно развивались осложнения заболевания: нестабильность позвоночника со сдавлением невральных структур, а также паравертебральные и/или эпидуральные абсцессы.

Болевой синдром при СД наблюдался у 100 % пациентов, носил резко выраженный характер и практически не купировался ненаркотическими анальгетиками, при этом наркотические анальгетики купировали слабо и ненадолго. У большинства пациентов в клинической картине отмечалось повышение температуры тела и общая слабость. Неврологический дефицит был представлен в основном двигательными нарушениями, проявляющимися в зависимости от уровня поражения тетрапарезом (при поражении шейного отдела позвоночника) или парапарезом/параплегией (при поражении грудного, реже — поясничного отделов позвоночника). Также при поражении поясничного отдела позвоночника встречался парез отдельных групп мышц нижней конечности (голена, стопы). При грубом сдавлении невралных структур, чаще в шейном или грудном отделах позвоночника, выявлялось нарушение функции тазовых органов.

Таким образом, основными клиническими симптомами СД являются: выраженная боль в спине, лихорадка, неврологический дефицит в виде двигательных (парез, паралич), чувствительных (гипестезия, анестезия) нарушений и дисфункции тазовых органов.

Проведение аспирационной биопсии содержимого абсцессов под УЗИ-контролем является «золотым стандартом» для подбора таргетной антибактериальной терапии, когда имеются отрицательные результаты посевов крови [15].

ЛИТЕРАТУРА

- Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management *J. Antimicrob Chemother.* 2010;65:11-24.
- Хафизова ИФ, Попова НА, Панюхов АГ, Гумеров ФР. Спондилодисцит: ранняя диагностика и тактика ведения. *Казанский Медицинский Журнал.* 2016;97 (6):988-93.
- Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(10):181-87.
- Гуша АО, Семенов МС, Полторако ЕА, Кашеев АА, Вершинин АВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга. Москва, РФ; 2015.
- Zarghooni K, Röllinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop.* 2012;36(2):405-11.
- Moraru I. Neurological point of view Bacterial spondylodiscitis: diagnostic challenges and therapeutic strategies. *Romanian Neurosurgery.* 2012;19(4):299-308.
- Mann S, Schütze M, Sola S, Piek J. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. *Neurosurg Focus.* 2004;17(6):E3.
- Chenoweth CE, Bassin BS, Hartley SE, Mack MR, Kunapuli A, Park P, Quint DJ, Seagull FJ, Wesorick DH. Vertebral osteomyelitis, discitis, and spinal epidural abscess in adults [Electronic resource]. Guidelines for Clinical Care, Inpatient; 2013 [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/vertebral/VO.pdf>.
- Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J.* 2013;22(12):2787-99.
- Cornwall JV, Doré CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg.* 1986;73(9):693-96.
- Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64(4):847-67.
- Bjarnsholt T, Jensen PO, Burmolle M, Hentzer M, Haagen-Jensen JA, Hougen HP, et al. Pseudomonas aeruginosa tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology.* 2005;151(Pt 2):373-83.

В ходе изучения микробиологического пейзажа у пациентов со СД было установлено, что в 62,5 % случаев возбудителем являлся *S. aureus*, в 12,5 % — *K. pneumoniae*, а в 25 % случаев микроорганизм не был выделен.

Все клинические изоляты *S. aureus* и *K. pneumoniae* обладали умеренной способностью формировать биопленку. Имипенем показал промежуточный уровень чувствительности в отношении *K. pneumoniae* в планктонной форме. В то же время данный изолят в составе биопленки оказался резистентным ко всем изученным антибактериальным препаратам, что указывает на высокие защитные функции биопленки.

Наибольшей активностью в отношении *S. aureus* в планктонной форме обладали ванкомицин, меропенем, имипенем (100 % чувствительных изолятов). В составе матрикса изоляты *S. aureus* показали изменения в чувствительности к ряду антибактериальных препаратов. Доля чувствительных изолятов к ванкомицину снизилась со 100 до 50 %, а у линкомицина и ципрофлоксацина — с 75 до 0 %. Штаммы *S. aureus* оказались чувствительны к карбапенемам как в планктонной форме, так и в составе биопленки в 100 % случаев.

Во всех случаях, когда пациентам были выставлены показания к оперативному лечению, был достигнут положительный результат.

REFERENCES

- Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management *J. Antimicrob Chemother.* 2010; 5: 11-24.
- Hafizova IF, Popova NA, Panyuhov AG, Gumerov FR. Spondylodiscitis: rannaya diagnostika i taktika vedeniya. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2016;97(6):988-93. (in Russ.)
- Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Goßmann A, Eysel P. Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(10):181-87.
- Guscha AO, Semenov MS, Poltorako EA, Kascheev AA, Vershinin AV. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vospalitelnykh zabolevaniy pozvonochnika i spinnoogo mozga. Moskva: RF; 2015. (in Russ.)
- Zarghooni K, Röllinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop.* 2012;36(2):405-11.
- Moraru I. Neurological point of view Bacterial spondylodiscitis: diagnostic challenges and therapeutic strategies. *Romanian Neurosurgery.* 2012;19(4):299-308.
- Mann S, Schütze M, Sola S, Piek J. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. *Neurosurg Focus.* 2004;17(6):E3.
- Chenoweth CE, Bassin BS, Hartley SE, Mack MR, Kunapuli A, Park P, Quint DJ, Seagull FJ, Wesorick DH. Vertebral osteomyelitis, discitis, and spinal epidural abscess in adults [Electronic resource]. Guidelines for Clinical Care, Inpatient; 2013 [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/vertebral/VO.pdf>.
- Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J.* 2013;22(12):2787-99.
- Cornwall JV, Doré CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg.* 1986;73(9):693-96.
- Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64(4):847-67.
- Bjarnsholt T, Jensen PO, Burmolle M, Hentzer M, Haagen-Jensen JA, Hougen HP, et al. Pseudomonas aeruginosa tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology.* 2005;151(Pt 2):373-83.

13. Окулич ВК, Кабанова АА, Сенькович СА, Плотников ФВ. Резистентность к антибиотикам госпитальных изолятов золотистого стафилококка, образующих биопленку. *Организация Здравоохранения, Гигиена и Эпидемиология*. 2015;7:11-16.

14. Колчанова НЭ. Устойчивость матрикса моно- и многокомпонентных биопленок, образованных микрофлорой периодонтального кармана, в статических и динамических условиях среды *in vitro* и их антибиотикорезистентность. *Вестник ВГМУ*. 2017;16(5):82-90.

15. Карпов ИА, Горбич ЮЛ, Соловей НВ, Разницына ОТ. Обзор клинических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и лечению спондилитов у взрослых. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2017;19(3):181-198.

13. Okulich VK, Kabanova AA, Senkovich SA, Plotnikov FV. Rezistentnost k antibiotikam hospitalnyh izolyatov zolotistogo stafilokokka, obrazuyuschih bioplenku. *Organizatsiya Zdravoohraneniya, Gigiena i Epidemiologiya*. 2015;7:11-16. (in Russ.)

14. Kolchanova NE, Ustoychivost matrkixa mono- i mnogokomponentnyh bioplenok, obrazovannyh mikrofloroy periodontalnogo karmana, v staticheskikh i dinamicheskikh usloviyah sredyi *in vitro* i ih antibiotikorezistentnost. *Vestnik VGMU*. 2017;16(5):82-90. (in Russ.)

15. Karpov IA, Gorbich YuL, Solovey NV, Raznitsyina OT. Obzor klinicheskikh rekomendatsiy Amerikanskogo obschestva po infektsionnyim boleznyam (IDSA) po diagnostike i lecheniyu spondilitov u vzroslyih. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya*. 2017;19(3):181-98. (in Russ.)

Поступила 18.04.2018

УДК 618.3-056.52-098-073.48

ТОЛЩИНА ПОДКОЖНОГО И ПРЕДБРЮШИННОГО ЖИРА: ОЦЕНКА И ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

*О. Н. Кононова¹, А. М. Пристром², Н. В. Николаева¹,
О. В. Зотова³, А. В. Коротаев^{1,4}, Е. В. Ковш³*

¹Учреждение образования

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

²Государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последиplomного образования»
г. Минск, Республика Беларусь

³Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
г. Минск, Республика Беларусь

⁴Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: провести оценку результатов ультразвукового исследования толщины подкожного и предбрюшинного жира у женщин с компонентами метаболического синдрома в I триместре беременности (n = 143).

Материалы и методы. Изучены антропометрические параметры, показатели углеводного и липидного обмена. Проведено исследование толщины подкожного и предбрюшинного жира.

Результаты. Установлено, что увеличение толщины подкожного и предбрюшинного жира встречается у беременных как с метаболическим синдромом, так и с факторами риска развития метаболического синдрома. Женщины репродуктивного возраста с ожирением составляют группу риска по развитию метаболических нарушений в гестационном периоде.

Заключение. Для профилактики метаболических нарушений и репродуктивных потерь необходимо проводить мероприятия по снижению массы тела у женщин до наступления беременности. Распространенность и значимость ожирения и метаболического синдрома у пациенток репродуктивного возраста делают необходимым дальнейшее всестороннее и углубленное изучение патогенетических механизмов его развития с целью снижения сердечно-сосудистого риска в будущем.

Ключевые слова: метаболический синдром, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, беременность.

THICKNESS OF SUBCUTANEOUS AND PREPERITONEAL FAT: ASSESSMENT AND IMPORTANCE OF THE PARAMETER IN PREGNANT WOMEN WITH COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME

*O. N. Kononova¹, A. M. Pristrom², N. V. Nikolayeva¹,
O. V. Zotova³, A. V. Korotayev^{1,4}, E. V. Kovsh³*

Gomel State Medical University¹, Gomel, Republic of Belarus

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education², Minsk, Republic of Belarus

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»³, Minsk, Republic of Belarus

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology⁴, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to assess results of ultrasonography of the thickness of subcutaneous and preperitoneal fat in women with components of metabolic syndrome in the first trimester of pregnancy (n = 143).

Material and methods. Anthropometrical parameters, indicators of carbohydrate and lipid exchange have been investigated. The thickness of subcutaneous and preperitoneal fat has been studied.

Results. It has been found that increased thickness of subcutaneous and preperitoneal fat is observed in pregnant women with both metabolic syndrome and risk factors for development of metabolic syndrome. Women of reproductive age with obesity make a risk group of development of metabolic disorders in the gestational period.

Conclusion. To prevent metabolic disorders and reproductive losses, it is necessary to take measures to reduce overweight in women before pregnancy. Prevalence and importance of obesity and metabolic syndrome in female patients of reproductive age necessitate further comprehensive and thorough investigation of pathogenetic mechanisms of its development aimed at decrease of cardiovascular risks in future.

Key words: metabolic syndrome, visceral obesity, insulin resistance, pregnancy.

Введение

Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) определяется как широкой его распространенностью — от 14 до 40 %, так и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), артериальной гипертензии (АГ), коронарной болезни сердца и хронической сердечной недостаточности [1]. Частота МС среди беременных колеблется от 5 до 20 %.

Ожирение ухудшает прогноз течения беременности и родов, а также повышает риск неблагоприятных перинатальных исходов. Кроме того, есть данные, что после перенесенной беременности вне зависимости от характера ее течения и исхода в послеродовом периоде возможно прогрессирование основных составляющих МС [2].

Избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из критериев МС, поскольку она обладает ауто-, пара- и эндокринной функциями и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности — основного звена в патогенезе МС [3].

Изучение взаимосвязи объема и распределения жировой ткани является актуальным в аспекте комплексного подхода к оценке МС. Жировая ткань играет важную роль в прогрессии атеросклероза и углеводных нарушений у пациентов с МС. Распределение жировой ткани определяет риск сердечно-сосудистой патологии и СД у пациентов в ближайшем будущем. Клиническим методом оценки висцерального ожирения является измерение окружности талии, а также соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Разработаны различные методики определения количества висцеральной жировой ткани. Измерение антропометрических параметров является одним из наиболее простых и доступных [5]. Вместе с тем большая погрешность результатов объективного исследования не позволяет ограничиваться только этой методикой [6]. В связи с этим в последнее десятилетие интерес ученых был направлен на изучение возможности применения ультразвукового метода диагностики висцерального ожирения. Однако многие во-

просы выявления висцерального ожирения, в частности, с помощью ультразвука требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Проанализировать данные ультразвукового исследования толщины подкожного (ТПКЖ) и толщины предбрюшинного жира (ТПБЖ) и оценить значимость данных показателей у беременных женщин с компонентами МС в I триместре беременности.

Материалы и методы

На базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» было проведено проспективное когортное исследование 143 беременных женщин в возрасте от 19 до 43 лет (медиана — 31 (26; 35) год). Критерием включения женщин в исследование было наличие абдоминального ожирения, МС, подтвержденного лабораторными методами по критериям, принятым в 2009 году, по согласованному заявлению по МС [4], одноплодная беременность в сроке до 12 недель, отсутствие сахарного диабета 1 типа, хронической болезни почек и системных заболеваний.

В соответствии с целью исследования все обследованные женщины были разделены на три группы: 1-я основная — 55 (38 %) женщин, которым был выставлен диагноз МС (3 и более компонентов МС) в I триместре беременности — беременные с МС (ГрМС); 2-я основная — 57 (40 %) участниц исследования, которые были отнесены в группу риска (наличие 1–2 компонентов МС) — группа риска (ГрРМС); 3-я группа — группа контроля (ГрК) — была составлена из практически здоровых беременных женщин с нормальной массой тела без компонентов МС — 31 (22 %) женщина.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, срокам и числу беременностей.

На этапе скрининга осуществлялся сбор данных анамнеза, методом анкетирования подробно изучались жалобы, проводился объективный осмотр, антропометрия. Особое внимание уделялось давности возникновения различных компонентов МС, отягощенную наследственность по ожирению, СД 2 типа, АГ, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям.

После формирования выборки в сроки 6–12, 29–34 недель беременности и спустя 12 месяцев после родов проводилось комплексное антропометрическое (вес, рост, индекс массы тела, отношение ОТ/ОБ) и клинико-лабораторное обследование, включавшее оценку показателей липидного спектра крови, гормонального фона, углеводного обмена и инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment — НОМА-IR), ультразвуковое исследование (УЗИ) толщины подкожного и предбрюшинного жира, суточное мониторирование артериального давления. Все беременные подписывали информированное согласие на проведение исследования. Все исследования проводились по стандартным методикам. На основании выполненных исследований

создана компьютерная база данных в среде Microsoft EXCEL. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерного статистического пакета IBM SPSS «Statistics», 20.0 (IBM Corporation, New York, USA) и «Statistica», 6,0 (StatSoft, Inc. USA). Для всех приведенных анализов различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение данных носило характер нормального, поэтому статистический анализ проводился с использованием параметрических методов обработки данных. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика показателей средней ТПКЖ и ТПБЖ по данным УЗИ в группах пациентов.

Таблица 1 — Сравнение средних значений ТПКЖ и ТПБЖ в I триместре у женщин исследуемых групп

Показатель	ГрМС (n = 55)	ГрРМС (n = 57)	ГрК (n = 31)	Значимость различий: t; p		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
ТПКЖ, мм	22,1 ± 4,4	20,4 ± 4,2	15,6 ± 1,4	2,1; 0,038	8,1; < 0,05	6,2; < 0,05
ТПБЖ, мм	23,4 ± 4,8	20,8 ± 4,4	15,4 ± 1,0	3,0; < 0,05	9,1; < 0,05	6,8; < 0,05

Согласно данным, представленным в таблице 1, наибольшая толщина жировой ткани выявлена в ГрМС в предбрюшинной области и была на 8,0 [6,3; 9,8] мм больше, чем аналогичный показатель в ГрК. В ГрРМС также выявлено значимое увеличение ТПБЖ — на 5,4 [3,8; 7,0] мм по сравнению с ГрК. Толщина жировой складки передней брюшной

стенки в ГрМС была больше на 6,5 [4,9; 8,1] мм, чем в ГрК и на 1,7 [0,1; 3,3] мм больше, чем в ГрРМС.

Изучение возможной взаимосвязи ТПКЖ и ТПБЖ с антропометрическими параметрами и показателями АД проведено с использованием корреляционного анализа. Корреляционная матрица представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты корреляционного анализа УЗИ показателей ТПКЖ и ТПБЖ в I триместре с антропометрическими параметрами и показателями АД у женщин, включенных в исследование (n = 143)

Показатель	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	ИМТ	САД	ДАД
ТПКЖ	$r_s = 0,68$; $p < 0,05$	$r_s = 0,62$; $p < 0,05$	$r_s = 0,52$; $p < 0,05$	$r_s = 0,73$; $p < 0,05$	$r_s = 0,27$; $p < 0,05$	$r_s = 0,25$; $p < 0,05$
ТПБЖ	$r_s = 0,70$; $p < 0,05$	$r_s = 0,65$; $p < 0,05$	$r_s = 0,53$; $p < 0,05$	$r_s = 0,75$; $p < 0,05$	$r_s = 0,26$; $p < 0,05$	$r_s = 0,21$; $p < 0,05$

Наиболее тесная положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между ТПБЖ и ОТ, ИМТ, а также ТПКЖ и ИМТ. В клинической практике и особенно в практике врачей акушеров-гинекологов часто проводится измерение окружности живота на уровне пупка. Именно этот параметр используется и как показатель для определения висцерального ожирения, как наиболее значимого в развитии и прогрессии МС. Методы

визуализации висцерального жира в одних случаях высокочувствительны (компьютерная и магнитно-резонансная томография), а в других — имеют явные противопоказания (беременность, детский возраст). Ввиду вышеизложенного, для изучения степени влияния окружности талии на ТПБЖ и для построения уравнения прогноза была проведена процедура линейной регрессии. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты регрессионного анализа взаимосвязи ОТ и ТПБЖ у пациенток в I триместре беременности

Модель	Коэф. В	Ст. ошибка	t	Значимость
Константа	-1,76	1,94	-0,91	0,364
ОТ	0,23	0,02	11,7	<0,001

Согласно сводке модели получено значимое значение R^2 , которое на 49 % объясняет изменчивость величины ТПБЖ. Несмотря на то, что величина стандартной ошибки больше значения константы с превышением порога значимости, при анализе F-статистики получено значение $F = 136,9$, которому соответствует уровень значимости $< 0,001$. Другими

словами, с вероятностью в 97 % мы можем утверждать, что ТПБЖ связана с величиной ОТ и может быть рассчитана по формуле:

$$\text{ТПБЖ} = 0,23 \times \text{ОТ} - 1,76$$

Надежность модели проверена на основе анализа остатков, распределение которых носило характер нормального. В графическом виде линия регрессии представлена на рисунке 1.

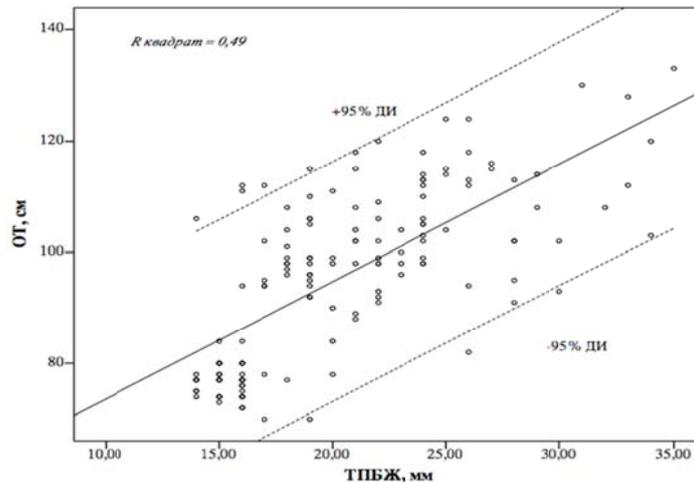


Рисунок 1 — Диаграмма рассеивания с линией регрессии с 95% ДИ зависимости ТПБЖ от ОТ

Количество жировой ткани, особенно расположенной висцерально, может быть связано с лабораторными показателями, характеризующими метаболический статус пациента. В анализ корреляционных взаимосвязей ТПКЖ и ТПБЖ были включены значения лабораторных компонентов МС (уровень тощачковой гликемии (ТошГ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса инсулинорези-

стентности (НОМА-IR) и маркеров воспаления (СРБ). Результаты анализа представлены в таблице 4.

Согласно полученным данным показатели ТПКЖ и ТПБЖ имели положительную значимую взаимосвязь с количественными уровнями ТГ, ТошГ, HbA_{1c} , маркерами инсулинорезистентности и воспаления. Показатели ХС-ЛПВП, напротив, были обратно пропорциональны значениям толщины жировой складки на передней брюшной стенке и в предбрюшинной области.

Таблица 4 — Результаты корреляционного анализа УЗИ-показателей ТПКЖ и ТПБЖ в I триместре беременности с лабораторными параметрами

Показатель	ТошГ	HbA_{1c}	ТГ	ХС-ЛПВП	НОМА-IR	СРБ
ТПКЖ	$r_s = 0,34;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,30;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,42;$ $p < 0,05$	$r_s = -0,32;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,45;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,28;$ $p < 0,05$
ТПБЖ	$r_s = 0,38;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,30;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,49;$ $p < 0,05$	$r_s = -0,31;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,46;$ $p < 0,05$	$r_s = 0,27;$ $p < 0,05$

Заключение

1. В ГрМС у женщин выявлено более выраженное увеличение толщины жировой ткани в предбрюшинной области — на 8,0 (6,3; 9,8) мм в сравнении с ГрК. Аналогичная ситуация отмечена и в ГрРМС, что свидетельствует об увеличении доли висцерального жира в указанной группе.

2. С вероятностью в 97 % мы можем утверждать, что ТПБЖ связана с величиной ОТ и может быть рассчитана по формуле:

$$\text{ТПБЖ} = 0,23 \times \text{ОТ} - 1,76.$$

3. Показатели ТПКЖ и ТПБЖ имели также значимую взаимосвязь с количественными уровнями ТГ, ТошГ, HbA_{1c} , маркерами инсулинорезистентности и воспаления. Показатели ХС-ЛПВП, напротив, были обратно пропорциональны значениям толщины жировой складки на передней брюшной стенке и в предбрюшинной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подзолкова НМ, Подзолков ВИ, Глазкова ОЛ, Топольская ИВ. Метаболический синдром у женщин: две грани одной проблемы. *Акушерство и Гинекология*. 2003;(6):28-33.
2. Шехтман ММ. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Москва, РФ; 1999. 815 с.
3. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Москва, РФ; 2008. 752 с.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.192644.
5. Дедов ИИ, ред. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Москва, РФ; 2000. 111 с.
6. Дедов ИИ, Бутрова СА, Дзгоева ФХ. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения. *Ожирение и Метаболизм*. 2004;(2):19-24.

REFERENSES

1. Podzolkova NM, Podzolkov VI, Glazkova OL, Topol'skaya IV. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin: dve grani odnoy problemy. *Akusherstvo I Ginekologiya*. 2003;(6):28-33. (in Russ.)
2. Shekhtman MM. Rukovodstvo po ekstragenital'noy patologii u beremennykh. Moskva, RF; 1999. 815 p. (in Russ.)
3. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Differentsial'naya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevaniy. Moskva, RF; 2008. 752 p. (in Russ.)
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.109.192644.
5. Dedov II, ed. Ozhirenie. Metabolicheskiy sindrom. Sakharnyy diabet 2 tipa. Moskva, RF; 2000. 111 p. (in Russ.)
6. Dedov II, Butrova SA, Dzgoeva FK. Dinamika faktorov riska sakharnogo diabeta 2 tipa i serdечно-sosudistykh zabolevaniy u bol'nykh s abdominal'nym tipom ozhireniya. *Ozhirenie I Metabolizm*. 2004;(2):19-24. (in Russ.)

Поступила 19.02.2018

УДК 615.366:611.018.2

СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ И ОКРАСКИ ПЛЕНОЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ФРАГМЕНТОВ), СОСТОЯЩИХ ИЗ ОФОРМЛЕННОЙ ПЛОТНОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А. М. Юрковский¹, С. Л. Ачинович², И. В. Назаренко¹¹Учреждение образования«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь²Учреждение«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: разработать гистохимическую окраску, позволяющую более полно по сравнению с другими методами оценить морфологические характеристики как отдельных клеток, так и тканевых структур.

Материалы. Данные секционных исследований 70 субъектов: 35 субъектов — контрольная группа (окраска фрагментов связок осуществлялась гематоксилин-эозином), 35 субъектов — основная (окраска фрагментов связок осуществлялась толуидиновым синим и ядерным прочным красным).

Результаты. Диапазон значений ядерно-цитоплазматического отношения при окраске материала толуидиновым синим и ядерным прочным красным был более узким и содержал меньшее количество «выбросов», чем диапазон значений ядерно-цитоплазматического отношения при окраске гематоксилин-эозином: $0,46 \pm 0,04$ и $0,46 \pm 0,07$ соответственно.

Заключение. Предложенный новый способ окраски позволяет быстро приготовить препарат (время от момента взятия материала до получения готового препарата составляет около 3 часов), а кроме того, обеспечивает получение данных с меньшим разбросом значений ядерно-цитоплазматического отношения по сравнению с традиционным способом окраски.

Ключевые слова: связки, окраска гематоксилин-эозином, окраска толуидиновым синим и ядерным красным прочным, ядерно-цитоплазматическое отношение.

THE TECHNIQUE OF MAKING AND STAINING OF FILM PREPARATIONS (FRAGMENTS) CONSISTING OF FRAMED DENSE FIBROUS CONNECTION TISSUE

А. М. Yurkovskiy¹, S. L. Achinovich², I. V. Nazarenko¹¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus²Gomel Regional Oncological Clinic, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to develop a histochemical staining technique that allows to make a more complete evaluation of the morphological characteristics of both separate cells and tissue structures in comparison with other methods.

Materials. Data from sectional examination of 70 subjects: 35 subjects of the control group (staining of ligament fragments in this group was carried out with hematoxylin-eosin) and 35 subjects of the main group (staining of ligament fragments in this group was performed with toluidine blue and nuclear strong red).

Results. The range of values of the nuclear-cytoplasmic ratio when material was stained with toluidine blue and nuclear fast red was much narrower and contained less «emissions» than the range of values of the nuclear-cytoplasmic ratio when stained with hematoxylin-eosin: 0.46 ± 0.04 and 0.46 ± 0.07 , respectively.

Conclusion. The proposed new staining method makes it possible to get the preparation quickly (the time from the moment of taking the material till procurement of the finished preparation is about 3 hours), and besides, it ensures obtainment of data with a smaller spread of the values of the nuclear-cytoplasmic ratio in comparison with the traditional staining technique.

Key words: ligaments, hematoxylin and eosin staining, toluidine blue and nuclear fast red staining, nuclear-cytoplasmic ratio.

Введение

Синдром боли в нижней части спины может быть следствием повреждения подвздошно-поясничных (ППС), задних длинных крестцово-подвздошных (ЗДКПС) и крестцово-бугорных (КБС) связок [1–2]. Риск повреждения указанных связок зависит от выраженности имеющихся в них на момент перегрузки дистрофических изменений [3–5]. Своевременное выявление таких изменений невозможно без уверенности в том, что используемые лучевые критерии надежны. Проверить же это можно только гистологически. Обычно с этой целью используют методику полуколичественной (балльной) оценки по шкале Bonar [3–5], либо, при наличии незначительного количества материала, методику морфометрической оценки клеток фибробластического дифферона, то есть оценки по величине ядерно-цитоплазматического отношения или же отношения наибольшего поперечного размера ядра к продольному [6]. Однако последние способы верификации патоморфологических изменений недостаточно точны [6]. Одной из причин их недостаточной точности является то, что при окраске гематоксилин-эозином на участках, где имеются спирально закрученные волокна, фибробласты могут оказываться на разных уровнях, что неизбежно приводит к утрате частью клеток четкости контуров. Последнее не удивительно, поскольку и цитоплазма клеток, и волокна коллагена окрашиваются почти одинаково. Отсюда следует необходимость в разработке нового способа окраски, учитывающего вышеприведенное обстоятельство.

Цель исследования

Разработать гистохимическую окраску, позволяющую более полно по сравнению с другими методами оценить морфологические характеристики как отдельных клеток, так и тканевых структур.

Материалы и методы

Материалом исследования стали данные секционных исследований 70 субъектов. Были сформированы две группы: контрольная и основная. В контрольной (35 субъектов) окраска

связок осуществлялась по традиционной методике: связки фиксировались в 10 % забуференном формалине, подвергались стандартной парафиновой проводке, срезы толщиной 5 мкм окрашивались только гематоксилин-эозином. В основной группе (35 субъектов) где окраска связок проводилась по новой методике толуидиновым синим и ядерным прочным красным на пленочных препаратах.

При окраске толуидиновым синим и ядерным прочным красным исследуемый участок соединительной ткани (связки) зажимали пинцетом и лезвием одноразового микротомного ножа или острыми ножницами делали плоскопараллельные срезы толщиной менее 1 мм. Полученные фрагменты связок наносили на предметное стекло и покрывали другим предметным стеклом. Затем предметные стекла прижимали друг к другу и делали отпечатки. Отпечатки фиксировались в ацетоне и высушивались при 37 °С в течение 2 часов. Далее препараты обрабатывались 0,1 н. HCl при комнатной температуре в течение 8 минут и промывались в дистиллированной воде трижды по 2 минуты.

Раствор (0,45%) толуидинового синего наносили на препараты на ТРИС-HCl буфере (пополам с водой) при pH = 9,1 и окрашивали в течение 2 минут. Затем препараты просматривались под малым увеличением микроскопа: если клетки прокрашивались недостаточно, время окрашивания увеличивали до 5 минут, если чрезмерно — отмывали в 70 % этаноле. После этого препарат промывался проточной водой в течение 10 минут. Далее на препарат на 5–10 минут наносился 0,1 % раствор красителя ядерного прочного красного с последующим промыванием в проточной воде в течение 10 минут.

Препараты проводились через батарею спиртов, обрабатывались ксилолом (по 2 минуты трижды) и заключались в перманентную монтирующую среду (полистирол, канадский бальзам и др.).

Гистологические препараты фотографировали в 3 полях зрения (объектив 10) и в 5 полях зрения (объектив 40) при помощи микроскопа Olympus CX 41 RF с цифровой камерой Olym-

pus SC20 с разрешением 1596×1196 пикселей. Площадь поля зрения исследуемого изображения определялась при помощи программы анализа изображений Aperio Image Scope и составила 1908816 μm^2 (объектив 10) и 119301 μm^2 (объектив 40).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS «Statistics», Version 20. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае распределения

количественных показателей, отличного от нормы, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me (25%–75%), при нормальном распределении признаков – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$).

Результаты

Время от момента взятия материала до получения готового препарата в общей сложности составило около 3 часов. Ниже представлены результаты окрашивания по модифицированной (А) и стандартной (Б) методикам (рисунок 1).

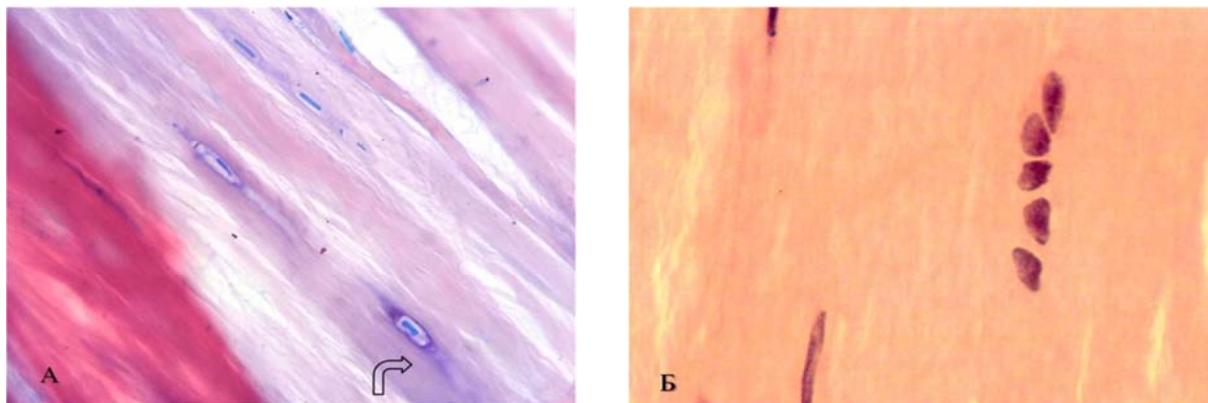


Рисунок 1 — Результаты окрашивания по модифицированной и стандартной методикам: А — фрагмент ППС: окраска толуидиновым синим и ядерным красным прочным, увеличение: ×400 (стрелкой показано место с дистрофическими изменениями — участок метахроматического окрашивания толуидиновым синим, структуры ядра отчетливо дифференцируются); Б — фрагмент ППС (окраска гематоксилин-эозин, увеличение: ×400, коллагеновые волокна светло-красного цвета, ядра — темно-фиолетовые, хроматин нечетко визуализируется)

Таблица 1 — Сравнение морфометрических параметров клеток фибробластического дифферона, полученных при оценке материала, окрашенного по стандартной и модифицированной методикам (мкм)

Стандартная методика			Модифицированная методика		
Площадь ядра (мкм ²)	Площадь цитоплазмы (мкм ²)	ЯЦО	Площадь ядра (мкм ²)	Площадь цитоплазмы (мкм ²)	ЯЦО
479,1	939,5	0,51	452	941,7	0,48
539,7	999,5	0,54	491	1002,5	0,49
357,4	851	0,42	372	854	0,44
210,4	526	0,4	257	529,9	0,48
272,3	592	0,46	267	595	0,45
309,6	645	0,48	266	648	0,41
307,7	641	0,48	281	645	0,48
449,3	936	0,48	376	941	0,39
528,2	1100,5	0,48	504,2	1111,3	0,45
502,3	1046,5	0,48	472,3	1050,3	0,45
533,1	952	0,56	557,9	958,3	0,58
475,5	1285	0,37	552	1293	0,43
508,8	1106	0,47	505,6	1112,5	0,45
314,1	641	0,49	279	646	0,48
492,1	1047	0,47	474,1	1052,3	0,45
287,1	522	0,55	255	528,4	0,49
511,5	1112	0,46	502,3	1118,2	0,46
628,2	1282	0,49	549	1289	0,47
344,8	932	0,37	371	936	0,38
274	884	0,31	388,6	890,2	0,44
346,5	845	0,41	371	851	0,41
280,2	875,5	0,32	382,4	885,6	0,43

Окончание таблицы 1

Стандартная методика			Модифицированная методика		
Площадь ядра (мкм ²)	Площадь цитоплазмы (мкм ²)	ЯЦО	Площадь ядра (мкм ²)	Площадь цитоплазмы (мкм ²)	ЯЦО
479,3	1042	0,46	469,2	1048,2	0,45
311,2	889	0,35	374,5	892,5	0,45
397,1	1045	0,38	472,5	1046,1	0,49
469,8	1044	0,45	469,5	1049,2	0,43
364,8	935,5	0,39	449	945,5	0,49
477,9	1039	0,46	461,4	1045,5	0,44
476,6	1036	0,45	458,5	1041,2	0,45
281,9	522	0,54	251	526,5	0,51
467,6	1039	0,45	469,2	1040,2	0,48
535	1049	0,51	464,3	1050,1	0,44
281,9	522	0,54	251	525,8	0,48
258	469	0,55	248	473	0,52
267	485,5	0,55	258	491	0,53

Примечание: ЯЦО — ядерно-цитоплазматическое соотношение

Приготовление препарата по новой методике потребовало гораздо меньше времени — около 3 часов, чем при приготовлении гистологических препаратов по традиционной методике, где требуется около 3 суток.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, диапазон значений площади ядра в основной группе был более узким и содержал меньшее количество «выбросов», чем в группе контроля (медиана 25-го и 75-го перцентилей):

449,0 (279,0–472,5) мкм² и 397,0 (287,0–492,0) мкм² (рисунок 2).

Аналогичная тенденция, однако менее выраженная, наблюдалась при анализе показателей площади цитоплазмы: 936,0 (641,0–1045,0) мкм² и 941,0 (646,0–1049,0) мкм². Приведенные выше данные объясняют и меньший разброс значений ЯЦО в основной группе по сравнению с группой контроля: $0,46 \pm 0,04$ и $0,46 \pm 0,07$ соответственно (рисунок 3).

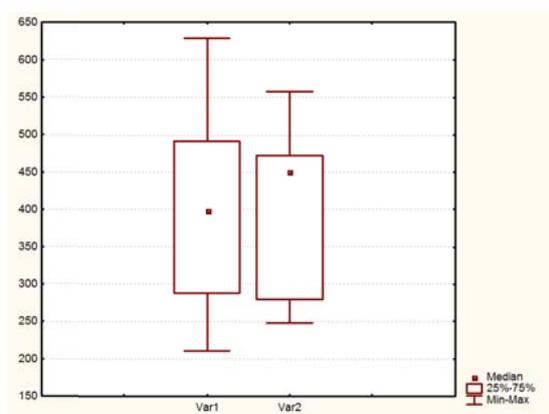


Рисунок 2 — Диапазон значений площади ядра в контрольной и основной группах. Var. 1 – значения площади ядер при окраске гематоксилин-эозином; Var. 2 — значения площади ядер при окраске толуидиновым синим и ядерным красным прочным

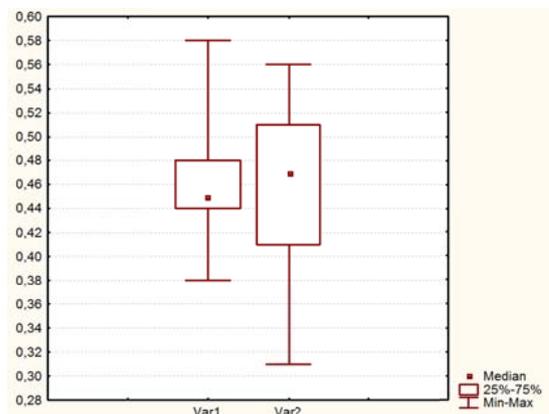


Рисунок 3 – Значения ЯЦО в основной и контрольной группах: Var. 1 — при окраске толуидиновым синим и ядерным красным прочным; Var. 2 — при окраске гематоксилин-эозином

Заключение

Предложенный нами метод по сравнению с существующими обладает следующими преимуществами:

1) меньшим, чем при стандартной окраске, разбросом морфометрических данных, а значит, и большей точностью оценок выраженности дистрофических изменений;

2) возможностью исследования отдельных клеток не только в одном препарате, как при цитологическом методе, но и во фрагментах ткани, как при гистологическом исследовании;

3) возможностью быстрого приготовления препарата: время от момента взятия материала до готового препарата составляет около 3 часов;

4) результаты исследования сопоставимы с результатами гистологического исследования с использованием крупных гистологических срезов (после фиксации в формалине и парафиновой проводки).

Наряду с вышеуказанными преимуществами предложенный метод имеет и некоторые недо-

статки: исследуемые фрагменты тканей на предметном стекле небольших размеров — 3 мм и менее, поэтому для оценки состояния связок в целом необходимо брать материал из многих участков связки, то есть на всем протяжении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юрковский АМ. Подвздошно-поясничная связка: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;4:84–89.
2. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Латышева ВЯ. Связки, ассоциированные с крестцово-подвздошным сочленением: анатомический базис для лучевого диагноста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;4:67–72.
3. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Военная медицина*. 2014;4:66–69.
4. Михайлов АН, Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Возможности сонографии в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления (in vitro). *Известия НАН Беларуси (серия медицинских наук)*. 2014;4:9–13.
5. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro). *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;3:33–37.
6. Юрковский АМ, Ачинович СЛ. Диагностическая значимость морфометрических показателей клеток фибробластического дифферона при оценке выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных связок. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;1:102–107.
7. Сапожникова АГ, Доросевич АЕ. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство. Смоленск, РФ; 2013. 467 с.

REFERENCES

1. Jurkovskij AM. Podvzdoshno-pojasnichnaja svjazka: anatomicheskij bazis dlja lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2010;4:84–89. (in Russ.)
2. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Latysheva VJa. Svjazki, asociirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomicheskij bazis dlja lucheвого diagnosta. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2013;4:67–72. (in Russ.)
3. Jurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Voennaja medicina*. 2014;4:66–69. (in Russ.)
4. Mihajlov AN, Jurkovskij AM, Achinovich SL. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij zadnej dlinoj krestcovo-podvzdoshnoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavlenija (in vitro). *Izvestija NAN Belarusi (serija medicinskih nauk)*. 2014;4:9–13. (in Russ.)
5. Jurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmenenija krestcovo-bugornoj svjazki: sonograficheskie i gistologicheskie paralleli (in vitro). *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;3:33–37. (in Russ.)
6. Jurkovskij AM, Achinovich SL. Diagnosticheskaja znachimost' morfometricheskikh pokazatelej kletok fibroblasticheskogo differona pri ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij podvzdoshno-pojasnichnyh svjazok. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014;1:102–107. (in Russ.)
7. Sapozhnikova AG, Dorosevich AE. Gistologicheskaja i mikroskopicheskaja tehnik: rukovodstvo. Smolensk, RF; 2013. 467 p. (in Russ.)

Поступила 04.05.2018

УДК 577.112.825:612.112.91

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

К. С. Макеева¹, И. А. Новикова¹, А. П. Саливончик², Н. М. Плотникова²

¹Учреждение образования

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

²Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить функциональные свойства нейтрофилов у пациентов с дефицитом иммуноглобулина А (IgA).

Материалы и методы. Изучался функциональный статус нейтрофилов (поглотительная активность клеток, их способность к образованию активных форм кислорода и формированию внеклеточных сетей) у 58 пациентов (33 женщины, 25 мужчин) с подтвержденным диагнозом парциального дефицита IgA (38 человек) и общей вариабельной иммунной недостаточности (20 человек) со сниженным содержанием IgA и IgG.

Результаты. У пациентов с дефицитом IgA, повышена кислород-зависимая способность нейтрофилов крови к формированию экстрацеллюлярных сетей. Максимальная степень увеличения показателей нетоза отмечается у пациентов с более низким значением IgA (менее 0,3 г/л).

Заключение. У пациентов с дефектом продукции IgA имеются нарушения функциональных свойств нейтрофилов крови в виде активации их способности к образованию экстрацеллюлярных сетей. Данный факт может быть одной из предпосылок повышенной склонности пациентов к формированию аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: нейтрофил, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, иммунодефицит, иммуноглобулин А.

THE FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH IMMUNOGLOBULIN A DEFICIENCY

¹K. S. Makeyeva, ¹I. A. Novikova, ²A. P. Salivonchik, ²N. M. Plotnikova

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Republican Research Center for Radiation Medicine
and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to evaluate the functional properties of neutrophils in patients with IgA deficiency.

Material and methods. We have studied the functional state of neutrophils (phagocytosis, ability to form active forms of oxygen and extracellular traps) in 58 patients (33 women, 25 men) with the confirmed diagnosis of partial IgA deficiency (38 patients) and general variable immune deficiency (20 patients) with a decreased content of IgA and IgG.

Results. Patients with IgA deficiency reveal increased oxygen-dependent ability of blood neutrophils to form extracellular traps. The maximum degree of increase in the indices of netosis is found in patients with a lower IgA value (less than 0.3 g/l).

Conclusion. Patients with a defect in the production of IgA observe disturbances of the functional properties of blood neutrophils by way of activation of their ability to form extracellular networks. This fact can be one of the prerequisites of increased patients' predisposition to develop autoimmune pathology.

Key words: neutrophil, neutrophil extracellular traps, netosis, immunodeficiency, immunoglobulin A.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа заболеваний, в основе которых лежат врожденные нарушения функций одного или нескольких звеньев иммунной системы. Эти нарушения могут затрагивать как адаптивный, так и врожденный иммунитет. Принято классифицировать ПИД в зависимости от пораженного звена иммунитета на гуморальные, клеточные, комбинированные, дефекты фагоцитоза, дефицит комплемента и другие [1]. По данным Европейского Общества по Первичным Иммунодефицитам (ESID), гуморальные иммунодефициты встречаются наиболее часто и составляют более 56 % от всех ПИД. Так, селективный дефицит IgA выявляется в европейской популяции с частотой 1 случай на 300–700 человек, общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) — 1 случай на 10–100 тыс. человек [2]. Наиболее частыми клиническими проявлениями ОВИН и дефицита IgA являются рецидивирующие инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов со склонностью к быстрой хронизации и тяжелому течению. Приблизительно у 1/3 пациентов имеется упорный диарейный синдром, иногда другие поражения желудочно-кишечного тракта: гепатит, первичный билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит и др. Для пациентов с данной патологией характерна повышенная частота развития лимфом и аутоиммунных заболеваний [1].

Известна важнейшая роль нейтрофилов как в реализации противoinфекционной защиты, так и в развитии аутоиммунных реакций. В настоящее время кроме хорошо изученных проявлений реактивности нейтрофилов (хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, продукция кислородных радикалов) описан новый механизм реализации их функции: образование внеклеточных

сетеподобных структур (neutrophil extracellular traps — NET, нетоз), состоящих из ядерной ДНК, гистонов, белков и ферментов гранул [3]. Нейтрофильные сети способны к захвату и киллингу различных патогенов, дополняя другие проявления бактерицидного потенциала нейтрофилов [4]. С другой стороны, наличие в системном кровотоке свободной ДНК, особенно при недостаточной активности ДНК-азы, создает предпосылки для аутоиммунизации [5, 6].

Особенности функциональных свойств нейтрофилов при гуморальных иммунодефицитах в аспекте новых знаний об их возможной роли в развитии инфекций и аутоиммунных расстройств не изучались.

Цель работы

Оценить функциональные свойства нейтрофилов у пациентов с дефицитом IgA.

Материалы и методы

Группа обследованных пациентов состояла из 58 человек (33 женщины, 25 мужчин в возрасте $32,5 \pm 22,5$ года) с подтвержденным диагнозом парциального дефицита IgA (38 человек) и ОВИН (20 человек) со снижением содержания IgA и IgG. Пациенты проходили обследование и плановое лечение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в период с 2014 по 2017 годы. Все пациенты отмечали в анамнезе часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта, однако на момент обследования находились в стадии ремиссии. Контрольную группу составили 50 клинически здоровых лиц сопоставимого с пациентами пола и возраста.

Всем пациентам кроме стандартного клинико-биохимического и микробиологического обследования проведена оценка функционального статуса нейтрофилов, включающего поглотительную активность клеток, их способность к образованию активных форм кислорода (АФК) и формированию внеклеточных сетей. В качестве сти-

мулятора в тестах использовали убитый нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923 (концентрация микробных тел 10^8 КОЕ/мл)

Материалом для исследования служили лейкоциты, полученные из периферической венозной крови с гепарином (10 ЕД/мл) путем отстаивания в термостате при 37°C в течение 45 минут. Количество нейтрофилов в суспензии довели до концентрации 5×10^6 клеток/мл путем разведения необходимым количеством питательной среды RPMI-1640.

Поглотительную способность определяли в реакции фагоцитоза *S. aureus* с подсчетом в мазках процента фагоцитирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс — ФИ) и среднего числа микробов в клетке (фагоцитарное число — ФЧ).

АФК-продуцирующую активность нейтрофилов оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (nitroblue tetrazolium, NBT-тест) в спонтанном (NBT-спонтанный, NBTсп, %) и стимулированном (NBT-стимулированный, NBTст, %) вариантах теста с микроскопической оценкой окрашенных нейтральным красным препаратов. Учитывали количество нейтрофилов с гранулами диформаза на 200 сосчитанных гранулоцитов.

Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных сетей оценивали по методике И. И. Долгушина [7] в нашей модификации [8, 9]. Лейкоциты инкубировали в течение 30 минут или 150 минут при 37°C в среде RPMI-1640 без стимулирующего агента (спонтанный уровень, NET30сп, NET150сп, %) и в присутствии *S. aureus* (стимулированный уровень, NET30ст, NET150ст, %), затем изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому-Гимзе и подсчитывали под иммерсионным увеличением количество внеклеточных ловушек на 200 сосчитанных нейтрофилов. Результат выражали в процентах.

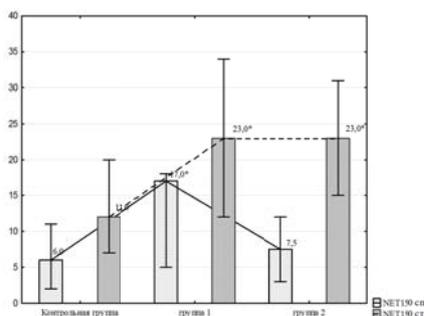
Уровень иммуноглобулинов класса А определяли методом ELISA на анализаторе «Architect».

Обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica», 10.0. Статистический анализ проводился с использова-

нием непараметрических методов: критерия U Манн-Уитни. Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных нами пациентов по сравнению с лицами, включенными в контрольную группу, отмечались более высокие показатели способности нейтрофилов к образованию внеклеточных сетей в культурах клеток, инкубированных в течение 150 минут. Так, значения NET150сп составили 10,0 (5,0; 12,0) % у пациентов, тогда как у здоровых лиц — 6,0 (4,0; 7,0) % ($p = 0,006$); а NET150ст (стимулированный вариант теста) — 23,0 (19,0; 27,0) % у пациентов и 12,0 (10,0; 14,0) % у доноров ($p = 0,001$). В то же время в 30-минутных культурах лейкоцитов показатели нетоза у пациентов не отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. Одновременно в группе обследованных пациентов отмечалось повышение, относительно контрольной группы, базальной (10,0 (5,5; 17,0) % vs 6,0 (4,0; 9,0) %, $p = 0,002$) и стимулированной (53,0 (44,5; 56,0) % vs 45,0 (43,0; 51,0) %, $p = 0,002$) способности нейтрофилов к продукции АФК. При этом для пациентов был характерен выраженный разброс значений показателей NBT-теста (интерквартильный размах 5,5–17,0 %) в отличие от здоровых лиц (интерквартильный размах 4,0–9,0 %). На основании этого мы разделили обследованных пациентов на две подгруппы: с повышенным значением спонтанного NBT-теста (группа 1, $n = 40$) и с показателями, не отличающимися от значений здоровых лиц (группа 2, $n = 18$) — и провели в выделенных группах оценку NET-образующей функции клеток. Значения спонтанного нетоза (NET150сп) оказались повышенными только у пациентов с активацией АФК-продукции ($p = 0,007$ относительно здоровых лиц). В стимулированном варианте теста параметры нетоза повышались в обеих группах ($p = 0,005$ и $p = 0,001$ соответственно) (рисунок 1).



Примечание. Группа 1 — пациенты с повышенным значением спонтанного NBT-теста; группа 2 — пациенты с показателями NBT-теста в пределах интерквартильного размаха здоровых лиц; * — различия значимы в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

Рисунок 1 — Показатели нетоза в 150-минутных культурах лейкоцитов в зависимости от уровня спонтанного NBT

Таким образом, у пациентов с повышенным уровнем АФК-продукции нейтрофилами были увеличены и показатели нетоза. Это кажется вполне логичным, так как по литературным данным формированию NETs предшествует NADPH-опосредованная генерация активных форм кислорода. Именно этот процесс за счет активации NADPH-оксидазы способствует выделению из азурофильных гранул и перемещению к ядру клетки нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, вызывающих в конечном итоге дезинтеграцию оболочки ядра, выход хроматина и лизис нейтрофила с образованием сетеподобных структур (так называемый «суицидальный» нетоз) [10]. Другим интересным наблюдением было выявленное нами увеличение у пациентов показателей NET только при инкубации клеток в течение 150 минут, но не 30 минут. Объяснением этому

может быть наличие альтернативной формы нетоза, который не требует активации NADPH-оксидазы и необходимого для этого времени инкубации (120–240 минут). Такое явление описано исследователями, которые продемонстрировали возможность формирования сетей нейтрофилами без разрушения клеточной оболочки за счет выделения везикул, содержащих деконденсированный хроматин и гранулярные гистоновые белки [10, 11, 12]. Данный механизм реализуется в течение 5–60 минут и назван «витальным» нетозом. Мы предполагаем, что полученные нами результаты являются отражением активации у пациентов только «суицидального», но не «витального» нетоза.

На следующем этапе работы мы проанализировали параметры функционального статуса нейтрофилов в зависимости от формы заболевания (таблица 1).

Таблица 1 — Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с парциальным дефицитом IgA и ОВИН

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n = 50)	Обследованные пациенты	
		дефицит IgA (n = 38)	ОВИН (n = 20)
NET30сп, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)
NET30ст, %	6,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 11,0)	6,0 (5,0; 8,0)
NET150сп, %	6,0 (4,0; 7,0)	8,0 (5,0; 12,0)*	11,0 (7,5; 14,5)*
NET150ст, %	12,0 (10,0; 14,0)	23,0 (23,0; 31,0)*	19,0 (11,5; 25,0)
NBTсп, %	6,0 (4,0; 9,0)	12,5 (5,5; 18,0)*	8,0 (5,5; 16,0)
NBTст, %	45,0 (43,0; 51,0)	53,0 (44,5; 56,0)*	54,0 (45,5; 56,0)*
ФИ, %	69,0 (62,0; 76,0)	67,5 (61,5; 76,5)	65,5 (61,0; 72,0)
ФЧ	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (5,5; 10,0)	7,0 (5,0; 9,5)

* — различия значимы в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$)

Как видно из данных таблицы 1, повышенные способности к образованию экстрацеллюлярных сетей выявлялось только в культурах лейкоцитов, инкубированных в течение 150 минут. При этом в спонтанном варианте теста повышение нетоза отмечалось как у пациентов с парциальным дефицитом IgA ($p = 0,003$), так и у пациентов с ОВИН ($p = 0,04$), а в стимулированном варианте (NET150ст) изменения были значимыми только у пациентов с парциальным дефицитом IgA ($p = 0,001$). В этой же группе пациентов было отмечено достоверное повышение, относительно здоровых лиц, ко-

личества формазан-положительных нейтрофилов (NBTсп, $p = 0,001$, NBTст, $p = 0,006$). При ОВИН статистически значимо повышались только значения NBTст ($p = 0,019$). В целом представленные в таблице 1 результаты указывают, что изменения функционального статуса нейтрофилов оказались более выраженными у пациентов с парциальным дефицитом IgA. Это может быть связано с более низким количеством IgA в плазме крови этих больных. Поэтому на следующем этапе работы мы проанализировали зависимость показателей нетоза от степени снижения содержания IgA в крови (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели нетоза у пациентов с разной концентрацией сывороточного IgA

Показатель, единица измерения	Контрольная группа (n = 50)	Концентрация IgA	
		< 0,3 г/л (n = 21)	0,3 г/л и более (n = 37)
NET30сп, %	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,5)
NET30ст, %	6,0 (5,0; 7,0)	7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 12,5)
NET150сп, %	6,0 (4,0; 7,0)	11 (7,5; 17,0)*	7,0 (5,0; 12,0)
NET150ст, %	12,0 (10,0; 14,0)	23,0 (19,0; 30,0)*	23,0 (19,0; 27,0)*

* — различия значимы в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Как видно из данных таблицы 2, в группе больных с содержанием IgA в сыворотке менее 0,3 г/л количество NET в 150-минутных культурах оказалось повышенным как в спонтанном, так и стимулированном вариантах теста ($p = 0,01$, $p = 0,001$ соответственно), а при более высоких значениях IgA увеличивалось только количество NETст ($p = 0,002$).

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали, что у пациентов с дефектом продукции IgA имеются нарушения функциональных свойств нейтрофилов крови в виде активации их способности к образованию экстрацеллюлярных сетей. Данный факт может быть одной из предпосылок повышенной склонности пациентов к формированию аутоиммунной патологии, однако для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rezaei Nima, Asghar Aghamohammadi, Luigi D Notarangelo. Primary Immunodeficiency Diseases. Second edition. Springer. 2017. 593 p.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, BodoGrimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385.
4. Gretchen S Selders, Allison E Fetz, Marko Z Radic, and Gary L Bowlin. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials*. 2017;4(1):55–68. doi:10.1093/rb/rbw041.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-93.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.
6. Kaplan MJ. Role of neutrophil in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Research and Therapy*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000197.
7. Долгушин ИИ, Шишкова ЮС, Савочкина АЮ. Методы обнаружения нейтрофильных ловушек. *Аллергология и иммунология*. 2009;10(3):458–62.
8. Железко ВВ, Слышова ОЮ, редкол.: А. Н. Лызинов [и др.]. Способность нейтрофилов к образованию внеклеточных ловушек в различных модельных системах. В: *Проблемы и перспективы развития современной медицины-2014: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых*; 2014: Гомель: ГомГМУ; 2014. С. 142–143.
9. Новикова ИА, Гусакова НВ, Гомоляко АВ. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующем фурункулезе. *Медицинская иммунология*. 2014;16(1):81-88.
10. Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Arina Miyoshi, Yoshihiro Kusunoki, UtanoTomaru, Akihiro Ishizu. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clinica Chimica Acta*. 2016;459:89-93. doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.029.
11. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013 Oct 17;122(16):2784-94. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
12. Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, Sugai M, Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus. *Immunology*. 2010 Dec 15;185(12):7413-25. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.

Заключение

1. У пациентов с первичными иммунодефицитами, фенотипически проявляющимися дефицитом IgA, повышена по сравнению со здоровыми лицами способность нейтрофилов крови к формированию экстрацеллюлярных сетей (нетоз). Максимальная степень увеличения показателей нетоза отмечалась у пациентов с более низким значением IgA (менее 0,3 г/л) ($p = 0,001$).

2. Активация нетоза выявляется только в культурах лейкоцитов, инкубированных в течение 150 минут ($p = 0,006$ и $p = 0,001$ соответственно для спонтанного и стимулированного теста), но не 30 минут, что позволяет предполагать нарушение именно кислород-зависимого «суицидального» нетоза у обследованных пациентов.

REFERENCES

1. Rezaei Nima, Asghar Aghamohammadi, Luigi D Notarangelo. Primary Immunodeficiency Diseases. Second edition. Springer. 2017. 593 p.
2. Nizar Mahlaoui, Benjamin Gathmann, Gerhard Kindle, Stephan Ehl, on behalf of the ESID Registry Working Party Steering Committee (Isabella Quinti, Italy, BodoGrimbacher, Germany, Matthew Buckland, United Kingdom, Markus Seidel, Austria, Joris van Montfrans, The Netherlands) and the ESID Society. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care. *An International Journal of Public Health*. 2014;1(4):25-27.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;5;303(5663):1532-5. DOI: 10.1126/science.1092385.
4. Gretchen S Selders, Allison E Fetz, Marko Z Radic, and Gary L Bowlin. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regenerative Biomaterials*. 2017;4(1):55–68. doi:10.1093/rb/rbw041.
5. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Auto-immune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *Allergy Clinical Immunology*. 2017 Nov;140(5):1388-93.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978.
6. Kaplan MJ. Role of neutrophil in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Research and Therapy*. 2015 Sep;27(5):448-53. doi: 10.1097/BOR.0000000000000197 (in Russ.)
7. henija nejtrofil'nyh lovushek. *Allergologija i imunologija*. 2009;10(3):458–62. p. (in Russ.)
8. Zhelezko VV, Slyshova OJu, redkol.: A. N. Lyzikov [i dr.]. Sposobnost' nejtrofilov k obrazovaniju vnekletocnyh lovushek v razlichnyh model'nyh sistemah. V: *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoj medicyny-2014: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodyh uchenyh*; 2014: Gomel': GomGMU, 2014. P. 142–143. (in Russ.)
9. Novikova IA, Gusakova NV, Gomoljako AV. Kompleksnaja ocenka funkcional'noj aktivnosti nejtrofilov pri hronicheskom recidivirujushhem furunkuleze. *Medicinskaja immunologija*. 2014;16(1):81-88. (in Russ.)
10. Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Haruki Shida, Arina Miyoshi, Yoshihiro Kusunoki, UtanoTomaru, Akihiro Ishizu. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clinica Chimica Acta*. 2016;459:89-93. doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.029.
11. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013 Oct 17;122(16):2784-94. doi: 10.1182/blood-2013-04-457671.
12. Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, Sugai M, Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to Staphylococcus aureus. *Immunology*. 2010 Dec 15;185(12):7413-25. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.

УДК 616.832-004.2-036.66-052

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ
С РЕМИТТИРУЮЩИМ ТИПОМ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА***В. С. Смирнов, Т. И. Канаши, Н. В. Галиновская***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: выявить спектр когнитивных функций у пациентов с рецидивно-ремитирующим типом течения рассеянного склероза.

Материал и методы. Обследовано 15 пациентов обоего пола с рассеянным склерозом (средний возраст 38 {28; 50} лет). Определение нейропсихологического статуса до и после лечения проводилось с применением нейропсихологического тестирования А. Р. Лурия в модификации Л. С. Вассермана.

Результаты. У пациентов с рассеянным склерозом до лечения были выявлены когнитивные нарушения легкой степени, представленные нарушениями в виде затруднений в зрительном и предметном гнозисе и конструктивном праксисе.

Заключение. Выявленные изменения не были связаны с нарушением характеристик внимания, как это продемонстрировано для инфаркта мозга и имели первичный генез.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, нейропсихологическое исследование.

**NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS
WITH REMITTING TYPES OF MULTIPLE SCLEROSIS***V. S. Smirnov, T. I. Kanash, N. V. Galinovskaya***Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus**

Objective: to identify of a range of functions in patients with relapsing-remitting course of multiple sclerosis.

Material and methods: 15 patients with have been examined (women, men; the average age was 38 {28;50}). The identification of the neuropsychological status before and after treatment was carried out by means of the neuropsychological test by Luriya A.R. modified by Wasserman L.S.

Results: In patients with multiple sclerosis before the treatment have been revealed mild cognitive disorders manifested by disturbance in the form of difficulties in visual and object gnosia and constructive praxis.

The conclusion: The revealed changes in patients with multiple sclerosis were not associated with disorders of attention characteristics, as it had been shown for cerebral infarction, and also had primary genesis.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorder, neuropsychological study.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, характеризующееся волнообразным течением и проявляющееся многообразной неврологической симптоматикой [5]. По данным Куликовой А. Ю. и Тищенко Д. Г., в Республике Беларусь общая заболеваемость РС представлена 41 случаем на 100 тысяч населения, что относит нашу страну к зоне среднего риска развития данного заболевания. Особая значимость РС определяется преимущественным поражением лиц молодого возраста (15–45 лет), быстрым формированием стойкой инвалидности [11]. Несмотря на длительную историю существования заболевания, обозначенного термином «рассеянный склероз», и неуклонный интерес ученых медицинского сообщества к его изучению, в этиологии этого заболевания на сегодняшний день остаются до конца не выясненные аспекты. В настоящее время рассматривается четыре основные

теории его возникновения: генетическая и средовая опосредованность, алиментарная, инфекционная. Определенная взаимосвязь для РС продемонстрирована с иными заболеваниями аутоиммунного генеза, такими как аутоиммунный тиреодит, сахарный диабет второго типа [7].

Генетическая предрасположенность возникновения РС была обнаружена у носителей антигенов A₃, B₇, DW₂, DR₂ главного комплекса гистосовместимости [0]. Однако единого гена, ответственного за появление клинической симптоматики, обнаружить не удалось [0]. Между тем в литературных источниках приводятся данные об отсутствии случаев заболевания РС среди определенных национальных сообществ, в частности, у лиц цыганской национальности и евреев-ашкенази. Полученные результаты указывают направление для дальнейших исследований. Зональное распределение заболеваемости РС позволило обнаружить регионы с разной частотой встречаемости [0]. Эта зональность зависела от геогра-

фической широты и особенностей солевого состава почвы и не имела связи с национальностью местного населения [0, 0]. При этом смена зоны проживания у лиц в возрасте до 14 лет имела влияние на частоту появления заболевания, в то время как после этого возраста определенной зависимости у мигрантов не наблюдалось [0]. Возможно участие в этиопатогенезе РС снижение содержания кобальта, меди, цинка, йода и марганца в почве и воде. К таким областям относят большинство территорий Республики Беларусь [0, 0].

В последнее время рассматривается взаимосвязь РС с дефицитом витамина D [0]. В проанализированных нами источниках литературы представлены следующие показатели уровня холекальцеферола: достаточной считается концентрация выше 30 нг/мл; снижением данного показателя до 20 нг/мл определяется как D-витаминная недостаточность. Дефицит витамина D определяется при уровне холекальцеферола менее 10 нг/мл. Верхние границы данного показателя, как указано в изученных нами источниках, представлены в диапазоне от 150 до 200 нг/мл и считаются безопасными [0]. Высказываются мнения, что нормальное содержание витамина D, превышающее 30 нг/мл, является профилактическим в отношении возникновения целого ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит и РС [22]. Согласно данным собственных исследований, средний показатель содержания холекальцеферола у пациентов с РС с рецидивно-ремиссивным типом течения РС в стадии ремиссии составил 16,43 нг/мл, что указывало на наличие некомпенсированного дефицита.

Основной концепцией возникновения РС на сегодняшний день считается теория иммунной мимикрии, согласно которой возникающая в ответ на вирусную инвазию иммунная реакция сопровождается формированием антител к основному белку миелина, миелин-олигодендроцитарному гликопротеину и миелин-ассоциированному гликопротеину, входящим в состав оболочки шванновских клеток собственной центральной нервной системы (ЦНС) [29, 24]. Высказывались предположения об участии в данном процессе вирусов простого герпеса, Эпштейн-Барр и Кори [39, 12, 14]. Однако ни один инфекционный агент в экспериментальных исследованиях не воспроизводил имеющийся при РС патологический процесс.

Дополнительными факторами риска развития РС считаются хронические интоксикации токсичными веществами и повышение в рационе питания содержание животных белков и жиров [2].

В последнее время пересмотрена концепция патогенеза РС, в основе которой рассмат-

ривается два основных механизма повреждения ЦНС: аутоиммунная демиелинизация и олигодендропатия и диффузная нейродегенерация [13, 17]. Указанные патологические процессы связаны между собой, в результате чего на месте первичного аутоиммунного воспаления в дальнейшем развивается вторичная нейродегенерация. Развитие событий во времени не хаотично и может быть представлено определенной последовательностью стадий: активация аутореактивных лимфоцитов в периферической крови, проникновение Т-клеток через гематоэнцефалический барьер, очаговое иммунное воспаление головного или спинного мозга, развитие очагов склероза. Основной особенностью описываемых выше типов течения воспалительного процесса является то, что у пациента с РС выявляются очаги только одного типа демиелинизации [2], что определяет вариант течения патологического процесса и клиническую характеристику развития заболевания [13, 17]. В некоторых случаях тем не менее, согласно литературным данным, возможен переход одного типа демиелинизации в другой по мере течения патологического процесса [2]. Вероятно предположить, что преобладание одного из типов аутоиммунного воспаления может быть определено генетической предрасположенностью либо вариантом вирусной инвазии, что также является основанием для проводимых в настоящее время исследований. При развитии иммунопатологического процесса антигены взаимодействуют с белками основного комплекса гистосовместимости второго класса на мембране антигенпрезентирующих клеток (которые обычно представлены периваскулярными макрофагами и микроглией), распознаются Т-лимфоцитами с поверхностным мембранным маркером CD⁴⁺ с последующим появлением тримолекулярного комплекса. Это запускает активизацию аутореактивного клона Т-лимфоцитов на периферии, что в свою очередь приводит к образованию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерферона- γ , посредством которых запускается стимуляция экспрессии молекул адгезии (молекул адгезии сосудистых клеток, молекул межклеточной адгезии, селектинов), приводящая к эндотелиальной дисфункции, нарушению гематоэнцефалического барьера, что способствует проникновению активированных Т-лимфоцитов в ткань головного или спинного мозга [34, 31]. Проникновение путем диапедеза клеток иммунной системы осуществляется в связи с модификацией цитокинами межклеточных контактов гематоэнцефалического барьера. Также за счет активизации работы макрофагов и глиальных клеток происходит стимуляция мигра-

ции хемокинов. В ходе развертывания патологического процесса развивается первичное аутоиммунное воспаление, в результате которого возникают новые аутоантигены и выявляются измененные аутоантигены, что в свою очередь приводит к расширению эпитопов. Таким образом, аутоиммунный процесс, запускаемый одним антигеном, в результате развития приводит к появлению целого пула новых антигенов [2].

При морфологическом исследовании очагов демиелинизации при РС первостепенная роль в его возникновении отводится иммунному воспалению. Активирующее влияние на аутореактивные Т-лимфоциты, находящиеся в состоянии иммунологической асинергии, может осуществляться по нескольким предполагаемым механизмам: по типу молекулярной мимикрии; взаимодействия с суперантигеном и двойственной экспрессии Т-клеточного рецептора лимфоцита [2].

Т-клеточная инфильтрация очагов воспаления в ЦНС присутствует при всех вариантах течения заболевания. Наличие клинической гетерогенности заболевания определяется неоднородностью демиелинизирующего процесса. По морфологии было выделено 4 варианта демиелинизации белого вещества ЦНС при РС [32]. В основе данных при первых двух типах повреждение направлено на миелиновую оболочку, в двух других типах выявляется первичное повреждение олигодендроцитов.

Первый тип демиелинизации — Т-клеточно-макрофагассоциированный. По характеру изменений патологический процесс подобен изменениям при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите, вызванном инфузией основного белка миелина. В морфологических срезах при этом наблюдается Т-клеточная инфильтрация подвергшихся воспалению структур ЦНС. *Второй тип демиелинизации* — антителоиндуцированный, при котором основную роль в повреждении миелина играют иммуноглобулины и комплемент вследствие активации В-клеточного звена иммунной системы. Второй вариант сходен с вышеописанным. *Третий тип демиелинизации* относится к дистальной олигодендропатии, при которой первично прогрессирует дистальная дегенерация, апоптоз олигодендроцитов и полная потеря миелин-ассоциированного гликопротеина в составе олигодендроцитов. *Четвертый тип демиелинизации* характерен для пациентов с первично прогрессивным РС и характеризуется первичной олигодендроцитарной дегенерацией с минимально выраженными признаками иммунного воспаления [2]. Иммунное воспаление в центральной нервной системе поддерживается посредством выработки активированными Т-лимфоцитами, макрофагами,

микроглией провоспалительных цитокинов. В результате повреждения миелина и олигодендроцитов возрастает содержание воспалительных медиаторов — активных форм кислорода, первичных и вторичных свободных радикалов, оксида азота, различных протеаз, глутамата, что вторично повреждает ЦНС за счет асептического воспаления. Активация системы комплемента приводит к изменению процесса дифференцировки В-лимфоцитов, выработке аутоантител к миелину и олигодендроцитам. Кроме того, хронический аутоиммунный процесс при РС сопровождается нарушением апоптоза клон аутореактивных Т-лимфоцитов [2]. В ходе демиелинизирующего процесса у пациентов с РС возможен также процесс спонтанной ремиелинизации, который выявляется на ранних стадиях заболевания и подтверждается морфологически [32].

В реализации повреждения ЦНС при РС также рассматривают участие эндотелиальной дисфункции, что способствует повреждению гематоэнцефалического барьера и трансэндотелиальному переходу активированных лейкоцитов с одновременной активацией воспалительных цитокинов/хемокинов и приводит к скоплению лейкоцитов по краю воспалительного участка [10]. Выявленная эндотелиальная дисфункция у пациентов, даже с ранней стадией развития РС, подтверждена изменением показателей, характеризующих эффективность работы эндотелиоцитов (фактора фон Виллебранда и молекул адгезии (sICAM-1, sPECAM-1, sE-26 selectin, sP-selectin), а также наличием десквамированных эндотелиоцитов и усилением их дисфункции при увеличении активности заболевания [10].

В литературных источниках сообщается, что при обострении РС выявляют повышенную активность гидролитических ферментов, которые участвуют в повреждении миелина. Описывается нарушение процесса перекисного окисления липидов при отсутствии увеличения уровня в крови малонового диальдегида и уменьшение концентрации диэтильных конъюгатов [25].

Возможны также доброкачественные формы РС, в проявлениях которых выявляется минимальный неврологический дефицит, характеризующиеся редкими обострениями без остаточного неврологического дефекта.

Цель исследования

Выявить особенности когнитивного статуса у пациентов с ремиттирующим типом течения РС.

Материал и методы

Под когнитивными функциями в общем смысле понимаются такие способности головного мозга, посредством которых осуществляется связь и с окружающей средой [1, 3]. К этим способностям относятся гнозис — иден-

тификацию, классификацию, анализ и сравнение полученной первичной сенсорной информации с последующим формированием образа воздействия; память — способность сохранять на разные периоды времени различный объем полученной или сформированной в процессе жизни информации, а также использовать ее при сравнении с новыми стимулами; мышление — свойство, используемое для формирования новых знаний на основе полученного ранее опыта без непосредственного контакта с анализируемым мышлением; речь — исторически сложившаяся форма общения людей посредством языка; праксис — способность к целенаправленным сложным действиям; интеллект — способность к усвоению и переработке информации, ее систематизации и мыслительной деятельности [1, 3, 6, 15].

Когнитивные нарушения (КН) — представляют собой ослабление или выпадение вследствие органического или функционального расстройства одного или нескольких когнитивных функций [1]. КН принято условно разделять на функциональные и органические, из них первые быстро обратимы и вызваны изменениями образа жизни. Функциональные КН выражаются снижением кратковременной памяти, внимания, нарушением абстрактного мышления и появляются вследствие избыточной интерференции. Этот вид КН полностью обратим, не приводит к органическому поражению ЦНС и не требует медикаментозного воздействия [1].

Органические КН подразделяются на потенциально обратимые и необратимые и зависят от этиологического фактора. К обратимому когнитивному дефициту приводят такие заболевания ЦНС, как нормотензивная гидроцефалия, субдуральная гематома, острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалит, а также метаболические, токсические и гипоксические повреждения головного мозга) [1, 15, 16, 18].

Необратимыми КН сопровождаются нейродегенеративные заболевания, хроническая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия), новообразования, травмы и инфекционные поражения головного мозга [1, 15, 16, 19]. К числу последних относится РС. Кроме того, незначительное когнитивное снижение отмечается и при нормальном старении человека, что проявляется снижением лабильности умственных процессов, замедленности их течения, обстоятельностью, трудностью переключения [16]. Значимой особенностью данных КН является длительное сохранение приобретенных ранее профессиональных навыков, сохранение трудовой, профессиональной и бытовой деятельности [16]. По степени выраженности КН подразделяются на легкие, умеренные и деменцию, ос-

новным критерием которой является нарушение способности к самообслуживанию [16, 19].

По результатам исследования различных авторов, степень нарушений в когнитивной сфере при РС весьма различна: от полной сохранности до тяжелых нарушений даже на ранних этапах развития болезни [1, 28].

При этом важно помнить, что на результаты исследования когнитивных функций значительно влияют особенности выборки пациентов и набор тестов, применяемых в исследовании. Кроме того, когнитивный дефицит, как и другие симптомы РС, изменяется во времени. Когнитивный статус может ухудшаться на фоне обострения демиелинизирующего процесса или наличия функционального нарушения и восстанавливаться при выходе из данного состояния. Возможно, этим объясняется двойственность данных научной литературы о встречаемости нейропсихологических нарушений и их роли в клинической картине РС [1].

Для адекватной оценки состояния когнитивных функций у пациентов с РС необходим комплексный подход. Применяется не только нейропсихологическое тестирование, но и нейрофизиологическое исследование как эффективный метод исследования высших психических функций.

Существует также точка зрения, согласно которой применение методики определения когнитивных вызванных потенциалов (КВП) в клинической практике РС может быть использовано для объективизации наличия КН у этих пациентов, так как его параметры отражают такие важные психологические переменные, как емкость долговременной и кратковременной памяти, направленное внимание, правильность выбора в принятии решения [6]. Согласно выдвинутому предположению, генерация волны Р3 выступает результатом активности широкой сети мозговых структур как корковых, так и подкорковых, взаимодействующих между собой при осуществлении когнитивных процессов [6]. С высказанных позиций применение КВП позволяет комплексно оценить вовлечение в патологический процесс всего мозга в целом. Однако широкого распространения в клинической практике данная методика не получила, так как существенно уступает в диагностической ценности магнитно-резонансной томографии и определению в цереброспинальной жидкости спектра олигоклональных антител.

При МРТ нейродегенеративный процесс проявляется диффузными и локальными атрофическими изменениями. Нейровегетативный процесс, вентрикуломегалия и гидроцефалия регистрируются на томограммах, а также характеризуются истончением мозолистого тела и спинного мозга. Атрофия мозолистого тела и

вентрикуломегалия мозга клинически проявляется как когнитивные нарушения [1]. Большое количество научных работ посвящено исследованию МРТ-патологии у пациентов с РС, имеющих КН, но их клинико-томографические соотношения спорны и на сегодняшний день не входят в диагностические критерии [1, 15, 16, 19–21, 28, 35].

В последние годы отмечается возросший интерес к описанию КН при РС. В базах данных Web of Science, PubMed, DynaMed, Scopus нами были найдены разрозненные публикации, посвященные изучению КН при РС. Наиболее чувствительными методами, применяемыми для выявления КН у таких пациентов, является использование таких нейропсихологических тестов, как краткая шкала оценки психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), нейропсихологическое тестирование А. Р. Лурия, тест цифровых и символьных модальностей, таблицы Шульте.

Согласно полученным ранее собственным результатам было показано, что даже в условиях отсутствия обострения заболевания у пациентов с РС имеют место изменения психоэмоционального статуса, которые могут влиять на клиническую картину РС.

Исследование проводилось на базе II неврологического отделения учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны», являющегося клинической базой кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Было обследовано 15 пациентов с РС с рецидивно-ремиттирующим типом течения РС в стадии ремиссии (15 женщин, средний возраст 38 (28; 50) лет), 15 здоровых добровольцев в контрольной группе (13 женщин и 2 мужчин, средний возраст 21 (20; 21) год). Все пациенты во время пребывания в стационаре проходили клиническое обследование, согласно Протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. При проведении исследования было получено информированное согласие, одобренное Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет». Диагноз каждой нозологической формы выставлялся в соответствии с общепринятой клинической классификацией. Выраженность неврологического и функционального дефицита у пациентов с РС была объективизирована с помощью шкалы Kurtzke [33]. У пациентов зафиксированы жалобы на головокружение (14 чел.), слабость в конечностях (8 чел.), нарушение функции тазовых органов (2 чел.), двоение в глазах

(1 чел.). Объективно были выявлены: мозжечковая атаксия (7 чел.), парез различной степени выраженности (8 чел.), признаки поражения черепных нервов (1 чел.). Средний балл по шкале Kurtzke составил 2,75 (2; 4) балла. У всех прошедших обследование отсутствовали сопутствующие заболевания, а показатели иных лабораторных исследований соответствовали норме. У всех обследованных признаков иных заболеваний внутренних органов на момент осмотра выявлено не было.

Для оценки нейропсихологического статуса до и после проведенного курса неспецифического лечения использовалась методика нейропсихологического тестирования Лурия А. Р. в модификации Вассермана Л. С. [4]. Диагностический набор включал 107 тестов, оценка которых осуществлялась по трехбалльной шкале: от 0 – в норме до 3 баллов — при невозможности выполнения пробы [43]. Батарея проб включала разделы для определения состояния высших психических функций: устная и письменная речь, гнозис, праксис, счет, ориентация, память, внимание, мышление.

Статистический анализ проведен с помощью программы «Statistica», 7.0. Полученные данные были определены как качественные порядковые и представлены в виде медианы и верхнего-нижнего квартилей: Me (LQ-UQ). Для оценки различий между двумя независимыми группами использован ранговый непараметрический тест Wald-Wolfowitz. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Wilcoxon [4].

Результаты и обсуждение

Нейропсихологический статус пациентов с РС рецидивно-ремиттирующей формы в стадии ремиссии имел незначительные изменения, согласно полученным данным нейропсихологического тестирования. Было отмечено легкое снижение до 1 балла (1; 1) по тесту № 47 — «узнавание зашумленных букв», характеризующему зрительный гнозис в условиях интерференции; тесту № 57 — 0,5 (0; 1) балла, определяющему навык «письменного счета». Нарушения конструктивного праксиса в незначительной степени определено согласно тестам № 62 — «составление трех геометрических фигур из простых элементов», 1 (0; 1) балл; № 65 — «рисование трех геометрических фигур с поворотом на 180°», 1 (1; 1) балл.

Предметный гнозис был снижен в легкой степени в соответствии с тестами № 97 — «идентификация цветов», 1 (1; 1) балл и № 98 — «классификация оттенков цветов», 1 (0; 1) балл; № 104 — «узнавание «полувербализуемых» графических изображений при кратковременном предъявлении заданных образцов», 1 (1; 1) балл; № 105 — «узнавание «полувербализуе-

мых» графических изображений в условиях интерференции», 1 (0; 1) балл.

В результате проведенного анализа нами были выявлены незначительные, но определенные КН у пациентов с РС. В контрольной группе сравнительный анализ полученных данных не проводился.

После проведенного курса неспецифического лечения вышеуказанные нарушения сохранялись: № 47 «узнавание зашумленных букв», характеризующему зрительный гнозис в условиях интерференции; тесту № 57, определяющему навык «письменного счета». Нарушения конструктивного праксиса в незначительной степени определено согласно тестам № 62 «составление трех геометрических фигур из простых элементов»; № 65 «рисование трех геометрических фигур с поворотом на 180°». Предметный гнозис: тест № 97 — «идентификация цветов» и № 98 — «классификация оттенков цветов», № 104 «узнавание «полувербализуемых» графических изображений при кратковременном предъявлении заданных образцов»; № 105 — «узнавание «полувербализуемых» графических изображений в условиях интерференции».

Клиническая картина РС характеризуется наличием обострений (экзацербаций), в процессе которых возникает новый или усугубляется имеющийся неврологический дефицит, и ремиссиями. Основными диагностическими критериями заболевания является диссоциация возникновения симптомов в месте и во времени (критерии диагностика МакДональда) [9, 18].

Самыми распространенными симптомами РС являются:

1. *Поражение черепных нервов.* Одним из первых симптомов заболевания является повреждение зрительного, глазодвигательного, отводящего и вестибулярного нервов. Нарушения носят переходящий характер в начале заболевания, но с течением времени становятся необратимыми.

В качестве наиболее ранних проявлений демиелинизирующего заболевания описывается ретробульбарный неврит — преходящая демиелинизация, поражение зрительных нервов, при котором выявляется преходящее снижение остроты зрения на один или оба глаза без наличия иного неврологического дефицита, центральные и периферические скотомы, концентрическое сужение полей зрения, особенно на зеленую и красную метки, увеличение размеров физиологического слепого пятна. При осмотре офтальмологом во время появления данной симптоматики выявляются признаки побледнения височной половины дисков зрительных нервов. Дисфункция вестибулярного нерва в дебюте заболевания проявляется приступами головокружения, рвотой и нистаг-

мом. Другие поражения черепных нервов встречаются сравнительно редко [2].

2. *Изменение чувствительности.* Нарушения чувствительности весьма различны и часто бывают нечеткими, изменчивыми и не строго локализованными симптомами, возникающими при РС, их проявления разнообразны. Наиболее часто у пациентов с РС выявляется ощущения дизестезии и парестезии (онемение конечностей, чувство «ползания мурашек», чувство «куртки» и «корсета» в области туловища, длительный, мучительный зуд). Одним из первых проявлений РС может быть нарушение вибрационной чувствительности [2].

3. *Двигательные и рефлекторные нарушения.* Обострение при РС наиболее часто проявляется спастическим парезом. Повышение мышечного тонуса в сочетании с сухожильно-надкостничной гиперрефлексией и патологическими знаками — основной синдром клинической картины экзацербации РС. Снижение поверхностных рефлексов, в первую очередь, брюшных является одним из наиболее ранних патогномоничных признаков РС. Еще одной отличительной особенностью данного заболевания является многоочаговость возникающих двигательных нарушений (пара-, геми- или трипарез) и диссоциация этого проявления во времени. По мере прогрессирования патологического процесса изменения в неврологическом статусе становятся необратимыми, появляются нарушения функции тазовых органов [2].

4. *Повреждение мозжечка* занимает важное место в клинической картине РС. Наиболее часто они проявляются координаторными расстройствами, статической и динамической атаксией. К ним относятся атактические явления в конечностях с асинергией и дисметрией, интенционное дрожание, скандированная речь [2].

5. *Нарушение работы сфинктеров.* Из нарушений функционирования тазовых органов наиболее часто у пациентов с РС наблюдаются задержки мочеиспускания и дефекации, но по мере прогрессирования задержка мочеиспускания сменяется императивными позывами или периодическим недержанием мочи. Также пациенты могут предъявлять жалобы на нарушение половой функции [2].

6. *Дисфункция вегетативной нервной системы.* У пациентов с РС наиболее часто отмечается преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что клинически проявляется общей гипотонией, артериальной гипотензией, дыхательной аритмией, липотимическими состояниями. По мере прогрессирования заболевания нарастает влияние симпатического отдела, что косвенно свидетельствует о нарастании неспецифического воспаления и эскалации эндотелиальной дисфункции [2].

7. Психопатологические нарушения при РС. Доказанным проявлением РС считается выраженная эмоциональная неустойчивость, раздражительность, элементы лобной психики, снижение критики к своему состоянию и нарушение памяти. Наиболее ранними проявлениями, которые могут возникать еще до формирования грубого неврологического дефекта, являются эйфоричность и недооценка тяжести возникшего расстройства. С развитием РС постепенно развивается вторичная нейродегенерация, что сочетается с подкорковым когнитивным дефицитом [2].

Классическая триада признаков, характерная для РС, предложенная Ж. М. Charcot (нистагм, скандированная речь, интенционное дрожание) встречается только у 20 % пациентов с РС [2].

Изменения лабораторных показателей периферической крови не являются специфическими и не несут дополнительной информации. Также оказался не информативным рутинный анализ спинномозговой жидкости. Однако проведение сравнительного с периферической кровью биохимического теста на определение содержания олигоклональных антител к компонентам миелина позволило выявить существенные отличия в их концентрации и спектре, характерные только для пациентов с РС, и сформировать высокоспецифичный (98 %) диагностический инструмент [18].

Клинически выделяют четыре варианта течения РС [37, 4]:

- ремиттирующий;
- первично прогрессирующий;
- вторично прогрессирующий;
- прогрессивно-ремиттирующий.

В разных возрастных группах механизмы развития РС могут отличаться в связи с эволюцией состояния иммунной системы по мере течения жизни человека. Так, у детей преобладает активность интерферона- γ , а также высокая реактивность иммунитета на любое воздействие. Данный признак связан с впервые перенесенными заболеваниями (ветряная оспа, энтеровирусная инфекция и др.) и формированием первичного иммунитета. У взрослых пациентов с РС отмечается усиленный синтез противовоспалительного интерлейкина-4. В группе лиц старше 50 лет наблюдается активация системного неспецифического воспалительного процесса и вторичная иммуносупрессия, что в свою очередь подавляет аутоагрессивные заболевания, в связи с чем развитие РС в этой возрастной категории наблюдается крайне редко [2].

Медикаментозное лечение РС условно разделяется на два вида: лечение в стадии обострения, лечение в стадии ремиссии при помощи иммуномодулирующей терапии. Основным пре-

паратом, используемым в терапии обострения РС, является глюкокортикостероиды (ГКС), которые в некоторых случаях комбинируют с цитостатиками [32].

Наиболее частая схема применения ГКС в виде «пульс-терапии» в дозе 1000 метилпреднизалона, количество инфузий составляет 3–5. Также возможно использование *синактен-депо тетракозактид* в форме ацетата (β 1-24-кортикотропин), который вводится внутримышечно по схеме: 1,0 мл 3 дня подряд, затем через 2 дня на третий (на курс 10 инъекций). Иммуномодулирующая терапия включает препараты интерферона- β , глатирамера ацетат, цитотоксические препараты с иммуносупрессивными свойствами и препараты моноклональных антител к различным эпитопам иммуноцитов. Основными препаратами, используемыми при лечении, считают *бетаферон* в дозировке 8 ММЕ подкожно, схема через день, *ребиф* — в дозе 6 ММЕ, 12 ММЕ, схема 3 раза в неделю, подкожно. *Авонекс* 6 ММЕ вводится внутримышечно 1 раз в неделю [40]. Данная терапия замедляет прогрессирование заболевания, по литературным данным, в среднем на 50 %.

В настоящее время в мире препаратами первой линии для патогенетической превентивной терапии РС остаются β -интерфероны (*бетаферон*, *ребиф*) и копаксон. Мультицентровые плацебоконтролируемые исследования доказывают эффективность при длительном применении данного типа лечения. Основным недостатком данного типа лечения является высокая стоимость препаратов [40].

Возможно использование неинтерфероновых препаратов: *глатирамера ацетат*, основным действующим механизмом которого является активация синтеза Т-хелперов 2-го типа; антинеопластическое средство *митоксантрон*, обладающее иммуносупрессивным и иммуномодулирующим свойством; *натализумаб* — селективный ингибитор молекул адгезии, антагонист а-4-интегринов.

Перспективными в лечении РС также считаются: препараты моноклональных антител, иммуносупрессоры, противовоспалительные препараты, различные комбинации препаратов.

Плазмаферез применяется в качестве лечения обострений, оказывая положительное влияние на течение РС. Данный метод лечения широко используется в Республике Беларусь. Возможно также использовать данный метод в сочетании с другими методами лечения и применять его в учреждениях как областного, так и городского уровня [9].

Заключение

Согласно полученным данным, у пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС в стадии ремиссии наблюдалось легкое когни-

тивное снижение в виде затруднений в зрительном и предметном гнозисе и конструктивном праксисе. Выявленные изменения не были связаны с нарушением характеристик внимания, как при инфаркте мозга, и имели первичный генез, определяемый аутоиммунным воспалитель-

ным процессом. Сохранение КН после проведенного курса неспецифического лечения свидетельствует о неблагоприятии функционирования нейрональной сети у пациентов с РС в ранних стадиях заболевания, что требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ТГ, Ениколопова ЕВ, Садальская ЕВ. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, спец. вып. «Рассеянный склероз».* 2002;20-26.
2. Багинский ФВ, Галиновская НВ, Усова НН, Демидова В.О., Латышева В.Я. Рассеянный склероз: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии.* 2010;3:75-81.
3. Бойко АН, Петров СВ, Нестерова ВА, Гусев ЕИ. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейтропротективное влияние препаратов β-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, спец. вып. «Рассеянный склероз».* 2003;2:83-90.
4. Вассерман ЛИ, Дорофеева СА, Меерсон АЯ. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство. Санкт-Петербург;1997. 304 с.
5. Войтов ВВ, Ващилин ВВ, Ситник ГД. Рассеянный склероз: диагностика и лечение. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси;* 2009;1:18-31.
6. Гнездицкий ВВ. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. Москва; Медпресс-информ;2003. 264 с.
7. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Москва, РФ; Миклош; 2004. 528 с.
8. Демина ТЛ, Давыдовская МВ, Хачанова НВ. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение. *Consilium Medicum;* 2008;1:61-68.
9. Лихачев СА, Войтов ВВ, Ващилин ВВ, Ситник ГД. Рассеянный склероз: диагностика и лечение. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* 2009;1:18-31.
10. Спирина НН. Эндотелиальная дисфункция у больных рассеянным склерозом. Автореф. дис.... кан-та мед.наук: 14.01.11. Москва. 2015.
11. Столярков ИД. Рассеянный склероз. Санкт-Петербург, РФ; ЭЛБИ-СПб.; 2008. 320 с.
12. Хулуп ГЯ, Филиппович НФ. Клиническая и лабораторная диагностика рассеянного склероза. Минск, РФ; БелМАПО; 2005. 180 с.
13. Шмидт ТЕ. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе. *Неврол. журн.* 2006;3:46-51.
14. Ahlgren C. Multiple sclerosis in cadence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand.* 2009;119:313-320.
15. Comi G, Filippi M, Martinelli V. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1993;115:66-73.
16. Edwards S, Liu C, Blumhardt L. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:214-223.
17. Ehlers S, Kaufmann S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol.* 2010;31(5):184-90.
18. Fadhil H, Kelley R, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:393-422.
19. Feinstein A, Kartsounis L, Miller D. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychology and MRI follow-up study. *J. Neurol. Nerosurg. Psychiatry.* 1992;55:869-876.
20. Filippi M, Rossi P, Campi A. Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *AJNR.* 1997;18:1549-1556.
21. Fisher J, Foley F, Aikens J. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J. Neuro Rehab.* 1994;8:151-164.
22. Hollick M, Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-78.
23. Hollick M, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-262.
24. Jaquière E. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *Eur J Immunol.* 2010;40:878-887.

REFERENCES

1. Alekseeva TG, Enikolopova EV, Sadal'skaja EV. Kompleksnyj podhod k ocenke kognitivnoj i jemocional'no-lichnostnoj sfer u bol'nyh rassejannym sklerozom. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, spec. vyp. «Rassejannyj skleroz».* 2002;20-26.
2. Baginskij FV, Galinovskaja NV, Usova NN, Demidova V.O., Latsysheva VJa. Rassejannyj skleroz: sovremennoe sostojanie problemy (obzor literatury). *Problemy zdorov'ja i jekologii.* 2010;3:75-81.
3. Bojko AN, Petrov SV, Nesterova VA, Gusev EI. Mechanizmy razvitiya nejrodegenerativnogo processa pri rassejannom skleroze — nejroprotektivnoe vlijanie preparatov β-interferona segodnja i nejrotroficheskie faktory zavtra. *Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova, spec. vyp. «Rassejannyj skleroz».* 2003;2:83-90.
4. Vasserma LI, Dorofeeva SA, Meerson AYA. Metody nejropsihologicheskoj diagnostiki: Prakticheskoe rukovodstvo. Sankt-Peterburg;1997. 304 s
5. Vojtov VV, Vashchilin VV, Sitnik GD. Rassejannyjskleroz: diagnostika i lechenie. *Nevrologiya i nejrohirurgiya v Belarusi;* 2009;1:18-31.
6. Gnezdickij VV. Vyzvannye potencialy golovnogogo mozga v klinicheskoj praktike. Moskva; Medpress-inform;2003. 264 s.
7. Gusev EI, Zavalishin IA, Bojko AN. Rassejannyj skleroz i drugie demieliniziruyushchie zabolovaniya. Moskva, Miklosh;2004.528 s.
8. Demina TL, Davydovskaya MV, Hachanova NV. Rassejannyj skleroz: patogenez, diagnostika, differencial'nyj diagnoz i lechenie. *Consilium Medicum;* 2008;1:61-68.
9. Lihachev SA, Vojtov VV, Vashchilin VV, Sitnik GD. Rassejannyj skleroz: diagnostika i lechenie. *Nevrologiya i nejrohirurgiya v Belarusi.* 2009;1:18-31.
10. Spirina NN. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nyh rassejannym sklerozom. Avtoref. dis. ... kan-ta med. nauk: 14.01.11. Moskva. 2015.
11. Stolyarov ID. Rassejannyj skleroz. Sankt-Peterburg, EH-LBI-SPb.;2008.320 s.
12. Hulup GYA, Filippovich NF. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika rassejannogo skleroza. Minsk, BelMAPO;2005:180 s.
13. SHmidt TE. Vospalenie i nejrodegeneraciya pri rassejannom skleroze. *Nevrol. zhurn.* 2006;3:46-51.
14. Ahlgren C. Multiple sclerosis in cadence in the era of measles-mumps-rubella mass vaccinations. *Acta Neurol Scand.* 2009;119:313-320.
15. Comi G, Filippi M, Martinelli V. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1993;115:66-73.
16. Edwards S, Liu C, Blumhardt L. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2001;104:214-223.
17. Ehlers S, Kaufmann S. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol.* 2010;31(5):184-90.
18. Fadhil H, Kelley R, Gonzalez-Toledo E. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:393-422.
19. Feinstein A, Kartsounis L, Miller D. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychology and MRI follow-up study. *J. Neurol. Nerosurg. Psychiatry.* 1992;55:869-876.
20. Filippi M, Rossi P, Campi A. Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *AJNR.* 1997;18:1549-1556.
21. Fisher J, Foley F, Aikens J. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J. Neuro Rehab.* 1994;8:151-164.
22. Hollick M, Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-78.
23. Hollick M, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-262.
24. Jaquière E. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *Eur J Immunol.* 2010;40:878-887.

25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(4):483-487.
26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:2-13.
27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.
28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000;69:192-198.
29. Ljineemann J. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(2):159-169.
30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review.* 2015;10(2):131-8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.
31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.
32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.
33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis. 1998. 572 p.
34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet.* 2006;38(10):1166-1172.
35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol Sci.* 1993;115:59-65.
36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J.* 2009;8:36-41.
37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid.* 1985;42:678-682.
38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.
39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 2009;29:153-154.
40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(5):365-385.
25. Koch M. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(4):483-487.
26. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:2-13.
27. Kuntz N. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(4):505-520.
28. Leocani L, Locatelli T, Martinelli V. Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000;69:192-198.
29. Ljineemann J. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(2):159-169.
30. Holick M, Cook S, Suarez G, Rametta M. Vitamin D Deficiency and Possible Role in Multiple Sclerosis *European Neurological Review.* 2015;10(2):131-8. doi.org/10.17925/ENR.2015.10.02.131.
31. Minagar A, Alexander J. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *MultScler.* 2003;9:6:540-549.
32. Minagar A, Ostanin D, Long A. Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells. *MultScler.* 2003;9:235-238.
33. Paty D, Ebers G. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis. 1998. 572 p.
34. Wde Bakker P. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet.* 2006;38(10):1166-1172.
35. Pugnetti L, Mendozzi L, Motta A. MRI and cognitive patterns in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol Sci.* 1993;115:59-65.
36. Ramsaransing, G. Dietary patterns in clinical subtypes of multiple sclerosis: an exploratory study. *Nutrition J.* 2009;8:36-41.
37. Rao S, Glatt S, Hammer T. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Ibid.* 1985;42:678-682.
38. Shapira Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34:168-177.
39. Schneider R. Neuronal degeneration in a viral model of multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 2009;29:153-154.
40. Vosoughi R, Freedman M, Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(5):365-385.

Поступила 04.05.2018

УДК 616.379-008.64:616.833-002-031.14-079.4
НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Ю. И. Ярец, А. Б. Малков

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить информативность лабораторных маркеров нервной ткани для диагностики доклинических вариантов дистальной диабетической полинейропатии (ДДПНП).

Материал и методы. Обследованы пациенты (n = 181), которые были разделены на две группы: основную (n = 81) с верифицированным диагнозом сахарного диабета (СД) и группу сравнения (n = 100) без наличия эндокринной патологии. Сравнение результатов, полученных в основной группе, проводили в зависимости от доклинической формы ДДПНП, установленной на основании данных электронейромиографического исследования: сенсорная форма (группа 1, n = 49) и сенсо-моторная форма (группа 2, n = 32). В крови пациентов определяли уровень нейроспецифических белков: нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S 100.

Результаты. Установлено, что у пациентов основной группы уровень НСЕ находился преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже - в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл. У пациентов группы сравнения диапазон нормальных значений НСЕ составлял в основном от 8,01 до 12,0 нг/мл. Диапазоны значений белка S 100 не отличались у пациентов с СД и без СД. Установлено пороговое значение НСЕ = 1,04 нг/мл, позволяющее провести дифференциальную диагностику доклинических форм ДДПНП (группы 1 и 2) с чувствительностью и специфичностью 85,7 %; (± 95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (± 95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно.

Заключение. Уровень НСЕ является чувствительным маркером ДДПНП, позволяющим установить развитие ДДПНП на доклинической стадии, а также провести дифференциальную диагностику сенсорной и сенсо-моторной доклинических форм ДДПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет, дистальная диабетическая полинейропатия, нейронспецифическая енолаза, белок S 100.

NEURO-SPECIFIC BLOOD PROTEINS IN THE DIAGNOSIS OF PRECLINICAL FORMS OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY

Yu. I. Yarets, A. B. Malkov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Republic of Belarus

Objective: to assess the information value of laboratory markers of nervous tissues to diagnose preclinical variants of distal diabetic polyneuropathy.

Material and methods. We examined patients ($n = 181$) who were divided into 2 groups: the main group ($n = 81$) with the verified diagnosis of diabetes mellitus (DM) and the comparison group ($n=100$) without any endocrine pathology. The results having obtained in the main group were compared depending on the preclinical form of distal diabetic polyneuropathy detected on the basis of the electroneuromyography data: sensory form (group 1, $n = 49$) and sensor-motor form (group 2, $n = 32$). The levels of neuro-specific proteins: neuron-specific enolase (NSE), protein S 100 were determined in the blood of the patients.

Results. It has been found that the NSE level in the patients of the main group was mainly within 0.17 and 2 ng/ml and, more rarely, within 2.07 and 6.93 ng/ml. The range of normal NSE values in the patients of the comparison group was mainly within 8.01 and 12.0 ng/ml. The ranges of S 100 protein values did not differ in patients with DM or without DM. The threshold value of NCE = 1.04 ng/ml has been found, which makes it possible to perform a differential diagnosis of the preclinical forms of distal diabetic polyneuropathy (groups 1 and 2) with sensitivity and specificity of 85.7%; ($\pm 95\%$ CI: 72.8–94.1) and 78.1% ($\pm 95\%$ CI: 60.0–90.7), respectively.

Conclusion

The level of NSE is a sensitive marker of distal diabetic polyneuropathy which allows to detect the development of distal diabetic polyneuropathy during the preclinical stage, as well as to perform a differential diagnosis of sensory and sensor-motor preclinical forms.

Key words: diabetes mellitus, distal diabetic polyneuropathy, neuron-specific enolase, S 100 protein.

Введение

Одним из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПНП), которая характеризуется медленно прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, что приводит к потере чувствительности, слабости мышц [1, 2]. ДДПНП является одним из основных факторов риска развития синдрома диабетической стопы, поэтому крайне важно вовремя диагностировать ДДПНП и принять соответствующие меры их профилактики и лечения [1, 3]. К сожалению, своевременная диагностика ДДПНП является трудной задачей. Так, по данным Земляной А. Б. и соавт. (2008), только 35,6 % эндокринологов и 30,7 % врачей других специальностей правильно выявляют ДДПНП на ранних стадиях [1].

Для начальных стадий развития ДДПНП характерно снижение болевой, температурной, вибрационной чувствительности, что сменяется полной анестезией в развернутой стадии болезни. Диагностика ДДПНП включает неврологический осмотр с определением всех видов чувствительности в конечностях, выполнение инструментальных методов диагностики и др. Для определения степени тяжести симптомов ДДПНП разработан ряд диагностических шкал, основанных на количественной оценке выраженности симптомов [4].

Для оценки нарушений тактильной чувствительности в клинической практике применяют монофиламент весом 10 г (5,07 Semmens–

Weinstein), создающий различное давление на коже. Болевая чувствительность при ДДП проверяется нанесением серии последовательных уколов специальной иглой с притупленным концом. Оценка температурной чувствительности возможна при помощи инструмента «Tip–therm», когда производится поочередное прикосновение его холодной и теплой частями к различным участкам кожи конечностей. Для выявления нарушений моторной функции исследуют ахилловы и коленные рефлексы. Вибрационную чувствительность в дистальных отделах конечностей определяют неврологическим камертоном (128 Hz) [2, 5, 7, 8].

Большую практическую значимость в ранней диагностике ДДПНП имеют инструментальные методы исследования. Среди них наиболее информативным и доступным является электронейромиографическое исследование (ЭНМГ). Стандартный протокол обследования включает определение скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей в дистальных и проксимальных отделах; регистрацию амплитуды моторных и сенсорных ответов нервов с мышц кистей и стоп [1, 6]. На ранней стадии заболевания характерно нарушение проводящей функции сенсорных нервов нижних конечностей, что подтверждается снижением или отсутствием ответа с икроножного нерва при проведении ЭНМГ-исследования. В то же время моторные нервы могут длительно оставаться интактными, од-

нако по мере развития процесса возникают изменения проводящей функции малоберцовых, а затем большеберцовых нервов. Изменения могут быть разнообразными, но чаще всего при ЭНМГ регистрируется умеренное снижение СРВ (до 36–38 м/с) [4, 9, 10].

Актуальной задачей является установление ДДПНП на доклинической стадии до появления симптомов, указывающих на повреждение периферических нервов: расстройств чувствительности, появление спонтанной боли, парестезии, дизестезии, гипералгезии, гиперестезии и др. Диагностика ранней стадии развития ДДПНП позволит своевременно провести лечение и предотвратить прогрессирование этого осложнения СД.

Ранее нами были установлены информативные ЭНМГ-критерии доклинической стадии ДДПНП, включающие амплитуду сенсорного ответа по n. suralis менее 15 мВ и/или СПИ менее 40 м/с; амплитуду моторного ответа по n. peroneus и n. tibialis менее 3.5 мВ и/или СПИ менее 40 м/с. Однако существующие недостатки ЭНМГ в виде необходимости использования специального оборудования, обученного персонала, а также болезненности проведения процедуры существенно ограничивает ЭНМГ для широкого использования в клинической практике. В связи с этим перспективным является поиск дополнительных объективных маркеров, позволяющих установить доклиническую стадию ДДПНП и провести дифференциальную диагностику повреждения сенсорных и моторных порций нервов нижних конечностей [1, 6].

Нейронспецифическая енолаза (НСЕ) является специфическим критерием нейрональной деструкции. Доказана прогностическая значимость нарастания концентрации НСЕ в биологических жидкостях в оценке степени поражения нейронов при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения, сахарном диабете, диабетической ангиоретинопатии. Повышение концентрации НСЕ описано при нейроblastомах, травмах головного и спинного мозга, инсультах, менингитах. Уровни НСЕ низки у здоровых людей и пациентов с легким течением нейродеструктивных и нейродегенеративных заболеваний [11, 12].

Другим нейроспецифическим белком является белок S 100 — маркер гибели астроцитов. Показано, что раннее определение и контроль уровня S 100, а также одновременные исследования НСЕ и S 100 позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение.

Таким образом, при сахарном диабете и ДДПНП, сопряженной с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический

процесс, определение нейроспецифических белков будет представлять ценную информацию о наличии и степени выраженности повреждения нейронов.

Цель работы

Оценить информативность лабораторных маркеров нервной ткани для диагностики доклинических вариантов ДДПНП.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты (n = 181, мужчин — 118, женщин — 63, средний возраст $38,00 \pm 20,18$ года), которые наблюдались в терапевтическом отделении поликлиники ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (Гомель, Республика Беларусь) в период с 2012 по 2016 гг.

В зависимости от наличия или отсутствия верифицированного диагноза СД все пациенты были разделены на две группы. Основная группа — 81 пациент с СД, у 40 из них был выявлен СД 1 типа, у 41 — СД 2 типа. В исследование не включали пациентов с клиническими проявлениями ДДПНП.

В группу сравнения включили пациентов (n = 100) без наличия эндокринной патологии, в том числе СД, которые обратились в терапевтическое отделение ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» для прохождения профилактического осмотра.

В план клинического обследования пациентов основной группы включали оценку неврологического статуса с обязательным определением вибрационной, тактильной, болевой, температурной чувствительности на нижних конечностях. Для оценки тактильной чувствительности применяли монофиламент весом 10 г (5,07 Semmens–Weinstein). Отсутствие ощущения прикосновения свидетельствовало о нарушении тактильной чувствительности. Болевую чувствительность определяли последовательным нанесением уколов специальной иглой с притупленным концом. Оценка температурной чувствительности проводили при помощи инструмента «Tip–therm» путем поочередного прикосновения его холодной и теплой частями к различным участкам кожи на конечностях, при этом пациент должен был ощутить разницу температур. Вибрационную чувствительность оценивали с использованием неврологического камертона (128 Hz) в дистальных отделах конечностей. За нарушение вибрационной чувствительности принимали отсутствие ощущения вибрации на исследуемом участке конечности [7, 8]. Для оценки нарушения моторной функции исследовали ахилловы и коленные рефлексы. При отсутствии наличия клинических данных, указывающих на поражение периферических нервов, дальнейший инструментальный поиск был направлен на установление доклинической стадии ДДПНП.

Пациентам с СД проводили ЭНМГ по стандартному протоколу обследования, включающему определение скорости проведения нервного импульса (СПИ) по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов нижних конечностей в дистальных и проксимальных отделах; определение амплитуды моторных и сенсорных ответов мышц кистей и стоп [5]. Доклиническую стадию ДДПНП устанавливали при следующих параметрах ЭНМГ: амплитуда сенсорного ответа по n. suralis менее 15 мВ и/или СПИ менее 40 м/с; амплитуда моторного ответа по n. peroneus и n. tibialis менее 3.5 мВ и/или СПИ менее 40 м/с [10]. В зависимости от результатов ЭНМГ пациенты были разделены на две группы. Группу 1 (n = 49) составили пациенты с ЭНМГ-признаками поражения только сенсорных порций нервов нижних конечностей (сенсорная форма доклинической ДДПНП). В группу 2 (n = 32) включили пациентов, у которых по результатам ЭНМГ регистрировались признаки поражения сенсорных и моторных порций нервов нижних конечностей (сенсомоторная форма доклинической ДДПНП).

Дополнительные методы исследования включали определение в крови пациентов уровней нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S 100. Указанные показатели определялись методом электрохемилюминесценции с использованием диагностических наборов производства Roche Diagnostics GmbH (Германия)

на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (модуль e 601). Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Забор крови у пациентов для лабораторных исследований выполняли однократно, перед проведением инструментального обследования.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.1 (Stat SoftInc., США, регистрационный номер GS-35F-5899H). Характеристики распределения выражали в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль, а также приводили значение ± 95 % доверительного интервала (± 95 % ДИ). Для сравнения показателей независимых выборок использовался ранговый U-критерий Манн-Уитни. Оценку клинической информативности предиктора НСЕ и выбор его порогового значения для дифференциальной диагностики доклинических форм ДДПНП проводили с помощью построения ROC-кривых с расчетом диагностической специфичности и чувствительности тестов. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Сводные результаты описательной статистики, выполненной для показателей НСЕ и S 100 всех пациентов (n = 181) представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения маркеров нервной ткани у всех пациентов

Показатель	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ
S 100, мкг/л	0,048 (0,036; 0,066)	0,053–0,065
НСЕ, нг/мл	6,21 (1,77; 9,58)	5,69–7,037

Как видно из данных таблицы 1, уровни маркеров нервной ткани в крови пациентов в целом соответствовали нормальным значениям, представленным в инструкциях к диагностическим наборам. Так, для НСЕ, согласно многоцентровому исследованию компании Roche, показателями нормы являются уровни от 0,050 до 16,3 нг/мл (± 95 % ДИ: 15,7–17,0 нг/мл). Медианой нормального значения S 100 является уровень 0,046 мкг/мл, 95-й процентиль соответствует 0,105 мкг/мл.

При сравнительном анализе показателей пациентов группы сравнения (СД отсутствует) и пациентов с сахарным диабетом (группы 1 и 2) выявлены значимые различия (таблица 2). Так, уровень НСЕ у пациентов с СД был ниже, чем у пациентов без СД (значения теста Манн-Уитни: $Z = -10,50$; $p < 0,001$) и составил 1,34 (0,72; 3,90) нг/мл (± 95 % ДИ: 1,956–3,19) и 9,20 (7,73; 10,99) нг/мл (± 95 % ДИ: 8,77–10,09) соответственно. В свою очередь показатели S 100 не зависели от наличия или отсутствия СД у пациентов (таблица 2).

Таблица 2 — Значения маркеров нервной ткани в зависимости от наличия или отсутствия СД у пациентов

Показатель	Группа сравнения		Пациенты с СД (группы 1 и 2)	
	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ	Me (25 %; 75 %)	± 95 % ДИ
S 100, мкг/л	0,048 (0,036; 0,061)	0,047–0,055	0,048 (0,035; 0,084)	0,056–0,079
НСЕ, нг/мл	9,20 (7,73; 10,99)	8,77–10,09	1,34 (0,72; 3,90)*	1,956–3,19

* — приведены значимые различия между группами пациентов, оцененные с помощью критерия Манн-Уитни

Детальное распределение значений НСЕ у пациентов группы сравнения и пациентов с СД (группы 1 и 2) представлены на рисунке 1.

У 59 % пациентов с СД ($n = 48$) уровень НСЕ составлял от 0,17 до 2 нг/мл. Частота встречаемости более высоких значений НСЕ у пациентов с СД снижалась от 18,5 % ($n = 15$) для значений от 2,07 до 4,2 нг/мл, 14 % ($n = 11$) для значений от 4,25 до 5,94 нг/мл, до 6 % ($n = 5$) для значений от 6,15 до 6,93 нг/мл. Уровни НСЕ, превышающие 12,0 нг/мл, регистрировались с наименьшей частотой: в 2,5 % случаев ($n = 2$) (рисунок 1). В свою очередь у пациентов без СД (группа сравнения) распределение показателей НСЕ в пределах нормальных значений было более равномерным. Большинство пациентов без СД (группа сравнения, $n = 55$, 55 %) имело уровень НСЕ от 8,01 до 12,0 нг/мл. Значимо чаще ($n = 16$, 16 %) у пациентов без СД встречались значения, превышающие 12,0 нг/мл, частота которых была минимальной у пациентов с СД (χ^2 с поправкой Йетса = 7,70; $p = 0,005$) (рисунок 1).

Таким образом, предварительный анализ выявил существенные особенности распределения показателей НСЕ в пределах нормальных значений в зависимости от наличия или отсутствия СД. Так, при установлении на основании ЭНМГ доклинической стадии ДДПНП уровень НСЕ у пациента находился преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл. В свою очередь при отсутствии СД диапазон нормальных значений НСЕ составлял в основном от 8,01 до 12,0 нг/мл. Установленные особенности позволяют утверждать, что НСЕ является информа-

тивным чувствительным маркером развития доклинической стадии ДДПНП. Диапазоны значений другого маркера нервной ткани — белка S 100 не отличались у пациентов с СД и без СД, что не позволяет использовать его для ранней диагностики доклинической стадии ДДПНП.

Нейронспецифическая енолаза — внутриклеточный ключевой фермент гликолиза, контролирующий в норме процесс превращения 2-фосфо-D-глицерата в фосфоенолпируват в нейронах. Учитывая, что одной из «мишеней» влияния гипергликемии уже на ранних этапах развития СД является нервная система, низкие значения НСЕ являются отражением нарушения нейронального гликолиза, возникающем при энергетическом дефиците в нервной ткани на фоне развивающейся ДДПНП. Необходимо отметить, что существует закономерность: чем дальше от центра нерва расположено нервное волокно, тем больше его энергетические потребности, поэтому энергетический метаболизм в периферических нервах является наиболее высоким. Возникающий в условиях СД «энергетический голод» активирует распад структурных нервных белков, снижает уровень нейротрофических факторов, нарушает работу специфических ферментов, обеспечивающих постоянство высокого уровня энергетического обмена, что способствует развитию ДДПНП [13].

Подобная направленность изменений НСЕ была ранее зарегистрирована у пациентов с психическими заболеваниями (шизофренией, сенильной деменцией, болезнью Альцгеймера) [14]. Определена значимость НСЕ как субклинического маркера нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона [11].

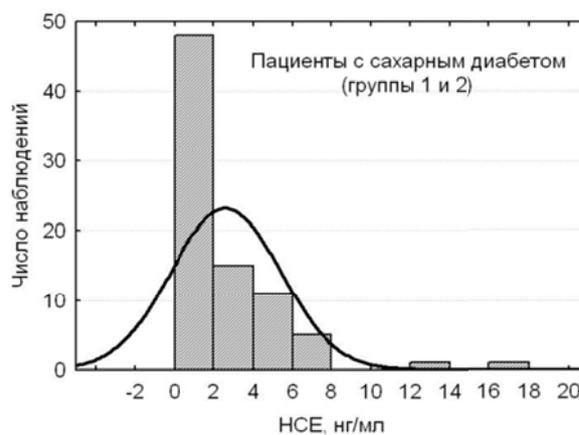
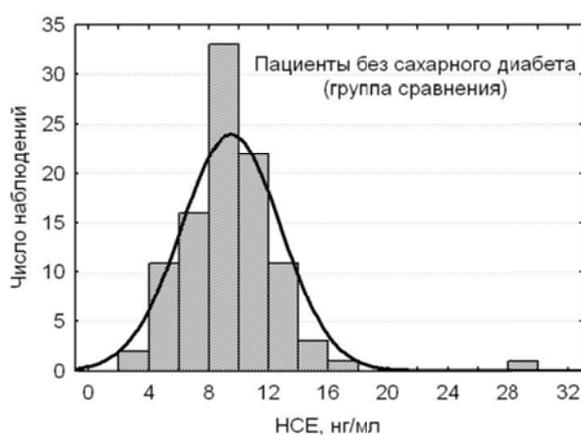


Рисунок 1 — Гистограмма распределения значений НСЕ в крови пациентов группы сравнения и групп 1 и 2

При сравнительном анализе значений НСЕ у пациентов с различными формами доклинической ДДПНП (сенсорной — группа 1 и сенсо-моторной — группа 2) выявлены значимые различия. Уровень НСЕ у пациентов группы 1

был выше, чем у пациентов группы 2 ($Z = -5,637$; $p < 0,001$) и составлял 2,73 (1,160; 5,01) нг/мл ($\pm 95\%$ ДИ: 2,672–4,464) и 0,691 (0,482; 1,015) нг/мл ($\pm 95\%$ ДИ: 0,687–1,407) соответственно (рисунок 2).

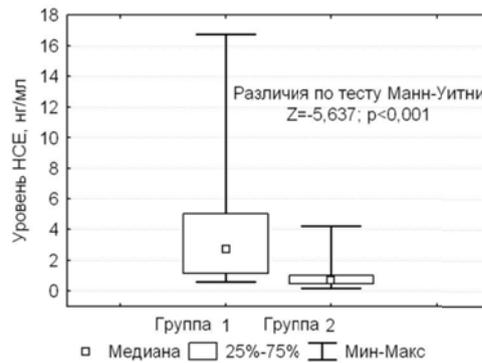


Рисунок 2 — Различия в значениях НСЕ в крови пациентов групп 1 и 2

Учитывая различия в показателях НСЕ у пациентов групп 1 и 2, на следующем этапе проведена оценка диагностической информативности НСЕ для дифференциальной диагностики сенсорной и сенсо-моторной форм ДДПНП.

С помощью статистического метода построения ROC-кривых установлено пороговое значение НСЕ, соответствующее 1,04 нг/мл, чувствительность и специфичность которого составляли 85,7 %; (± 95 % ДИ: 72,8–94,1) и 78,1 % (± 95 % ДИ: 60,0–90,7) соответственно (рисунки 3 и 4).

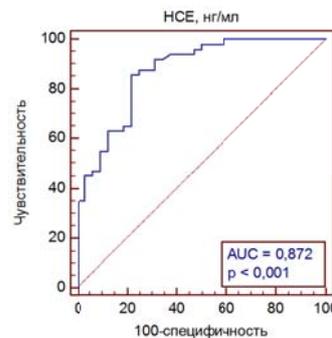


Рисунок 3 — ROC-кривая для показателя НСЕ



По оси Y отложены значения чувствительности и специфичности, выраженные в %/100.

По оси X — содержание НСЕ в нг/мл

Рисунок 4 — Уровни чувствительности и специфичности различных показателей НСЕ и пороговое значение для дифференциальной диагностики форм доклинической ДДПНП

Как видно на рисунке 3, изогнутость ROC-кривой была достаточно резко выражена и удалена от диагональной линии. Для числового выражения этих характеристик ROC-кривой использована оценка площади под кривой, которая обозначается как AUC (Area Under Curve), и для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,500, а для случая с максимальной степенью прогнозирования — 1.

Площадь под кривой (AUC) для НСЕ была равна 0,872 (± 95 % ДИ: 0,779–0,936), что, согласно экспертной шкале значений площади под кривой, соответствует отличному качеству и свидетельствует о высокой прогностической ценности порогового значения НСЕ для дифференциальной диагностики сенсорной и сенсо-моторной форм ДДПНП. При значениях НСЕ $\geq 1,04$ нг/мл определяют сенсорную фор-

му ДДПНП, при НСЕ <1,04 нг/мл — сенсомоторную форму ДДПНП.

Выводы

1. Нейронспецифическая енолаза является чувствительным ранним маркером ДДПНП: при установлении на основании ЭНМГ доклинической стадии ДДПНП уровень НСЕ у пациента находится преимущественно в пределах от 0,17 до 2 нг/мл и реже — в пределах от 2,07 до 6,93 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земляной АБ, Оруджева СА. Диабетическая дистальная полинейропатия и синдром диабетической стопы. *Трудный пациент*. 2008; 4: С. 29-33.
2. Малков АБ, Пономарев ВВ, Филиппова НА. Профилактика диабетической полинейропатии. *ARS medica*. 2012; 8(63):57-64.
3. Комелягин ЕЮ, Аметов АС. Методические рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов, издание второе переработанное и дополненное. Москва; 2004.
4. Ходулев ВИ, Пономарев ВВ. Дифференциально-диагностические критерии аксональных и демиелинизирующих полинейропатий: Инструкция по применению. Минск; 2006. с. 126-127.
5. Окорок АН, Фурсова ЛА. Сахарный диабет типа 2; диагностика и лечение. Диабетическая нейропатия. Минск: ВГМУ, 2009. с. 147-153.
6. Аметов АС, Строчков ИА. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Научно-практический журнал для клиницистов*. 2001;1;35-40.
7. Касаткина ЛФ, Гильванова ОВ. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография: Москва, 2010. с. 244-246.
8. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Norkanso JL. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995;45:1115-1121.
9. Kempler P. Neuropathies Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therap: Ed. by P. Kemple: Springer, 2002.
10. Малков АБ. Доклиническая диагностика дистальной диабетической полинейропатии нижних конечностей. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2015;1:96 -103.
11. Жукова ИА, Алифирова ВМ, Жукова НГ. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(2): 15-21.
12. Самойлова ЮГ, Новоселова МГ, Жукова НГ, Тонких ОС. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной функции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2014;2:83-90.
13. Политова ЕА, Логачев МФ, Заваденко НН. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы). *Детская больница*. 2012;3:54-59.
14. Бурбаева ГШ. Физиологически активные белки мозга как возможные маркеры психических заболеваний. *Вестник РАМН*. 1992;7:51-54.

REFERENSES

1. Zemljanoj AB, Orudzheva SA. Diabeticheskaja distal'naja polinejropatija i sindrom diabeticheskoy stopy. *Tрудный пациент*. 2008; 4: P. 29-33.
2. Malkov AB, Ponomarev VV, Filipcova NA. Profilaktika diabeticheskoy polinejropatii. *ARS medica*. 2012; 8(63):57-64.
3. Komeljagin EJu, Ametov AS. Metodicheskie rekomendacii dlja jendokrinologov, terapevtov, hirurgov, nevropatologov, izdanie vtoroe pererabotannoe i dopolnennoe. Moskva; 2004.
4. Hodulev VI, Ponomarev VV. Differencial'no-diagnosticheskie kriterii aksonal'nyh i demielinizirujushih polinejropatij: Instrukcija po primeneniju. Minsk; 2006. P. 126-127.
5. Okorokov AN, Fursova LA. Saharnyj diabet tipa 2; diagnostika i lechenie. Diabeticheskaja nejropatija. Minsk: VGMU, 2009. P. 147-153.
6. Ametov AS, Strokov IA. Diabeticheskaja polinejropatija: nastojashhee i budushhee. *Nauchno-prakticheskij zhurnal dlja klinitsistov*. 2001;1;35-40.
7. Kasatkina LF, Gil'vanova OV. Jelektromiograficheskie metody issledovanija v diagnostike nervno-myshechnyh zabojevanij. Igol'chataja jelektromiografija: Moskva, 2010. P. 244-246.
8. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman NA, Norkanso JL. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology*. 1995;45:1115-1121.
9. Kempler P. Neuropathies Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therap: Ed. by P. Kemple: Springer, 2002.
10. Malkov AB. Doklinicheskaja diagnostika distal'noj diabeticheskoy polinejropatii nizhnih konechnostej. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti*. 2015;1:96 -103.
11. Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG. Nejrnspecificheskaja enolaza kak nespecificheskij marker nejrodegenerativnogo processa. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011;10(2): 15-21.
12. Samojlova JuG, Novoselova MG, Zhukova NG, Tonkih OS. Analiz roli nejrospecificheskih belkov v diagnostike kognitivnoj funkcii u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa. *Saharnyj diabet*. 2014;2:83-90.
13. Politova EA, Logachev MF, Zavadenko NN. Diabeticheskaja perifericheskaja polinejropatija (obzor literatury). *Detskaja bol'nica*. 2012;3:54-59.
14. Burbaeva GSh. Fiziologicheski aktivnye belki mozga kak vozmozhnye markery psichicheskikh zabojevanij. *Vestnik RAMN*. 1992;7:51-54.

Поступила 04.05.2018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 612.311.1:616-098

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПОВЕРХНОСТНОГО СЛОЯ ЭМАЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ

Н. Н. Пустовойтова, В. В. Китель

Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Цель: изучить химический состав поверхностного слоя эмали при кариесе зубов в зависимости от активности кариозных поражений.

Материалы и методы. Химический состав поверхностного слоя эмали в образцах зубов с приостановившимся и активным кариесом изучался на сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения

«Mira» фирмы «Tescan» (Чехия) с микрорентгеноспектральным анализатором «INCA Energy 350» фирмы «Oxford Instruments Analytical» (Великобритания).

Результаты. Выявлено: достоверное увеличение углерода, кислорода и других легких элементов в поверхностном слое эмали в области активных кариозных поражений в сравнении с интактной эмалью и поверхностным слоем эмали приостановившихся кариозных поражений; достоверное снижение содержания кальция, фосфора, соотношения Ca/P коэффициента в поверхностном слое эмали в области активных кариозных поражений в сравнении с интактной эмалью и поверхностным слоем эмали в области приостановившихся кариозных поражений. Не выявлено достоверных различий по содержанию углерода, кислорода, кальция, фосфора, хлора в поверхностном слое интактной эмали и эмали в области приостановившегося бесполостного кариеса.

Ключевые слова: активный кариес, неактивный кариес, химический состав, ICDAS II, ранние кариозные поражения.

THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE SURFACE LAYER OF ENAMEL DEPENDING ON ITS FUNCTIONAL STATE

N. N. Pustovoitova, V. V. Kitel

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Objective: to study the chemical composition of the surface layer of enamel in dental caries depending on the activity of carious lesions.

Material and methods. The chemical composition of the surface layer of enamel in teeth samples with arrested ($n = 15$) and active ($n = 15$) caries was studied using the high resolution SEM «Mira» by the firm «Tescan» (Czech Republic) with the micro spectral analyzer «INCA Energy 350» of the firm «Oxford Instruments Analytical» (Great Britain).

Results. We have revealed reliable increases in carbon, oxygen and other light elements in the surface layer of the enamel at the area of active carious lesions in comparison with intact enamel and arrested carious lesions; significant decreases in the content of calcium, phosphorus, ratio of Ca / P coefficient for the surface layer of the enamel of active carious lesions in comparison with intact enamel and arrested carious lesions. We have revealed no reliable differences in the content of C, O, Ca, P, Cl in the surface layer of intact enamel and that at the area of arrested no cavity caries.

Key words: active caries, arrested caries, chemical composition, ICDAS II, early carious lesions.

Введение

В основе поддержания постоянства состава и структуры эмали, а также возникновения и развития кариеса зубов лежат процессы ре- и деминерализации [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Знание составных компонентов эмали, ее химического состава и структуры обуславливает понимание процессов, происходящих в эмали, как в норме, так и при кариесе [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

При кариесе эмали первоначально происходит снижение содержания неорганических веществ, в основном, за счет уменьшения количества кальция и фосфора во всех ее слоях, при этом отмечается, что поверхностный слой эмали кариозного поражения более минерализован по сравнению с ее глубокими слоями [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

По данным М. А. Р. Buzalaf (2011), процессы де- и реминерализации происходят в пространствах между кристаллами гидроксиапатита, которые заполнены водой и органической матрицей [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В результате кариесогенной ситуации кристаллы

гидроксиапатита эмали растворяются и образуются микрополости в ее подповерхностном слое. В то же время на поверхности эмали откладываются кристаллы фторапатита, приводя к формированию именно подповерхностного кариозного поражения [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Процессы де- и реминерализации также происходят постоянно на поверхности уже образовавшегося кариозного поражения и в зависимости от того, какие из них преобладают, предопределяется скорость его развития. Если преимущественно распространены процессы деминерализации, кариозное поражение прогрессирует. Если воздействие факторов риска минимально и не вызывает потерю минеральных веществ, то такое кариозное поражение стабильно. Характеризуя функциональное состояние эмали, в зависимости от преобладания тех или иных процессов, сами кариозные поражения дифференцируют на активные и приостановившиеся (неактивные) [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]. При этом по клинико-визуальным характеристикам поверхности эмали оценивается интенсивность потери минеральных веществ в конкретном кариозном

поражении [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Активность кариозного поражения отражает интенсивность потери минеральных веществ в области кариозного поражения на момент осмотра и определяет скорость его прогрессирования в зависимости от степени воздействия факторов риска в данный момент времени.

Основным клиническим критерием активности кариозного поражения, помимо изменения цвета эмали, является потеря блеска при высушивании, наличие шероховатости в области поврежденной поверхности. Не последнюю роль в морфологии поврежденной эмали играет изменение ее химического состава. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению эмали при кариесе, в том числе и ее химического состава [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.], в отечественных и зарубежных литературных источниках отсутствуют сведения о качественных и количественных изменениях элементного состава поверхностного слоя эмали кариозных поражений в зависимости от их активности.

Цель исследования

Изучить химический состав поверхностного слоя эмали при кариесе зубов в зависимости от активности кариозных поражений.

Материалы и методы

Изучение химического состава поверхностного слоя эмали в образцах зубов с приостановившимся (неактивным) и активным кариесом проводилось на базе Испытательного Центра Государственного научного учреждения «Институт порошковой металлургии» (г. Минск).

Подготовка зубов для исследования проходила по общепринятой методике [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]. С целью сохранения поверхностного слоя эмали удаление зуба было щадящим. Обеззараживание проводилось в растворах антисептиков, согласно инструкции фирм производителей. Зубы промывались проточной водой, освобождались от мягких тканей. С целью остановки биохимических процессов в образцах и для предотвращения артефактов, присущих при химической фиксации образцов, хранение осуществлялось в стеклянной таре с притертой крышкой при температуре

не выше -10 °С [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Из общего числа удаленных зубов (n = 50) для участия в эксперименте отобрано 10 образцов. Критериями включения в эксперимент явились:

Гладкая поверхность зубов (проксимальная, вестибулярная, оральная).

Бесполостной кариес эмали (код 02, 02А по модификации ICDAS, 2010).

Светло-коричневый цвет кариозных поражений.

С использованием разработанной нами модификации системы ICDAS (2010) [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.] отобранные образцы распределили на 2 группы: А (Active, активный) – группа с активным кариесом (n = 5) и N (Nonactive, неактивный) – зубы с приостановившимся (n = 5) кариесом. В качестве группы контроля Группа Н (Healthy, здоровый) были взяты интактные участки эмали этих же зубов (n = 10).

Химический состав поверхностного слоя эмали определяли на сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения «Mіга» фирмы «Tescan» (Чехия) с микрорентгеноспектральным анализатором «INCA Energy 350» фирмы «Oxford Instruments Analytical» (Великобритания). Погрешность метода в данном случае составляет 5–7 относительных процентов [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов «Excel» и «Statistica», 10.0. Для описания количественных показателей использовали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), а для показателей с распределением, отличающимся от нормального — медиана (Me) и нижняя и верхняя квартили [LQ/UQ]. Для анализа достоверности различий среди сравниваемых групп использовали критерии Краскела–Уоллиса. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного рентгеноспектрального анализа поверхностного слоя эмали во всех изученных группах было выявлено, что основными химическими элементами являются углерод, кислород и другие легкие элементы. На втором месте в процентах по массе выявлен кальций, на третьем — фосфор (таблица 1).

Таблица 1 — Содержание химических элементов в поверхностном слое эмали интактной, при активном и приостановившемся кариесе зубов (в % по массе)

Элементы	Статистические показатели	Группа А	Группа N	Группа Н
----------	---------------------------	----------	----------	----------

С, О, другие легкие элементы	M (SD)	78,79 (11,62)	57,77 (10,58)	58,78 (9,4)
	Me [LQ / UQ]	83,50 [67,60 / 88,00]	55,90 [49,50 / 60,20]	56,00 [52,50 / 60,70]
Ca	M (SD)	11,31 (8,52)	26,14 (8,45)	25,94 (6,47)
	Me [LQ / UQ]	7,4 [1,8 / 31,5]	21,15 [21,15 / 32,7]	27,60 [24,70 / 29,90]
P	M (SD)	7,54 (4,09)	14,45 (2,99)	14,81 (2,66)
	Me [LQ / UQ]	5,90 [4,7 / 10,9]	15,25 [14,4 / 16,25]	15,40 [14,30 / 16,80]
Ca/P	M (SD)	11,31 (8,52)	1,75 (0,32)	1,71 (0,30)
	Me [LQ / UQ]	1,52 [1,02 / 1,77 ^{1,2}]	1,79 [1,67 / 1,95 ^{1,3}]	1,78 [1,70 / 1,82 ^{2,3}]
Na	M (SD)	1,01 (0,73)	0,42 (0,33)	0,25 (0,18)
	Me [LQ / UQ]	0,90 [0,50 / 1,50]	0,40 [0,30 / 0,45]	0,30 [0,00 / 0,4]
S	M (SD)	0,22 (0,55)	0,44 (0,87)	0,27 (0,57)
	Me [LQ / UQ]	0,00 [0,00 / 2,60]	0,20 [0,00 / 0,50]	0,00 [0,00 / 2,20]
Cl	M (SD)	1,2 (0,89)	0,43 (0,17)	0,48 (0,2)
	Me [LQ / UQ]	1,00 [0,20 / 3,90]	0,43 [0,00 / 0,70]	0,50 [0,00 / 1,00]

Примечание. Группа А — группа с активным кариесом; группа N — группа с приостановившимся кариесом; группа Н — контрольная группа; С — углерод; О — кислород; Са — кальций; Р — фосфор; Са/Р — кальций-фосфорный молярный коэффициент; Na — натрий; S — сера; Cl — хлор; М — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Me — медиана; LQ — нижняя квартиль; UQ — верхняя квартиль
 Таблица 2 — Сравнение содержания химических элементов в поверхностном слое эмали интактной, при активном и приостановившемся кариесе зубов (в % по массе)*

Элементы	Группы сравнения						
	A_ O, C, легкие элементы	Ca	P	Ca / P	Na	Cl	S
A – N	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,001	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,001
A – Н	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,005	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,706
N – Н	p = 0,407	p = 0,524	p = 0,836	p = 0,323	p = 0,018	p = 0,167	p = 0,007

* — в соответствии с критерием Краскела–Уоллиса при $p < 0,05$

Содержание углерода, кислорода и других легких элементов было максимальным в поверхностном слое эмали при активном бесполом кариесе и превышало в 1,3–1,4 раза содержание углерода, кислорода и других легких элементов в поверхностном слое приостановившегося кариеса и интактной эмали (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,00$). Достоверных различий в содержании легких элементов в поверхностном слое эмали при приостановившемся кариесе и интактной эмали выявлено не было ($p = 0,41$) (таблицы 1 и 2).

Среднее содержание кальция в поверхностном слое эмали при приостановившемся бесполом кариесе сопоставимо с концентрацией кальция интактных участков эмали исследуемых зубов ($p = 0,52$). Содержание кальция в поверхностном слое эмали при активном бесполом кариесе ниже в 2,3 раза содержания кальция как в интактной эмали в соответствии с критерием Краскела–Уоллиса ($p = 0,00$), так и в поверхностном слое эмали при приостановившемся кариесе ($p = 0,00$) (таблицы 1 и 2).

Средняя концентрация фосфора в поверхностном слое эмали при приостановившемся бесполом кариесе сопоставима с концентрацией фосфора интактных участков эмали исследуемых зубов. Содержание фосфора в поверхностном слое эмали при активном кариесе ниже в 1,9–2,0 раза содержания фосфора как в интактной эмали, так и в поверхностном

слое эмали при неактивном кариесе (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$) (таблицы 1 и 2).

Соотношение кальций/фосфорного молярного коэффициента в поверхностном слое эмали при активном кариесе было достоверно ниже, чем при приостановившемся кариозном поражении и интактной эмали ($p < 0,005$) (таблицы 1 и 2). Различия в Са/Р молярном коэффициенте в поверхностных слоях приостановившегося кариеса и интактной эмали не достоверны ($p = 0,52$) (таблица 2).

При активном кариесе наблюдается достоверное увеличение содержания натрия, хлора и незначительное снижение содержания серы ($p < 0,001$) (таблицы 1 и 2).

Из вышеизложенного видно, что наиболее значимые изменения в химическом составе поверхностного слоя эмали наблюдаются в области активного кариозного поражения по сравнению с интактной эмалью. Происходит увеличение количества углерода, кислорода и других легких элементов, составляющих органическую основу эмали, а также натрия и хлора. Снижение содержания неорганических веществ указывает на преобладание процессов деминерализации и свидетельствует об интенсивных ионных замещениях минеральных компонентов. Это подтверждается уменьшением при активном кариесе, по сравнению с интактной эмалью, кальция на 56 %, фосфора — на 49 %. Аналогичную тенденцию наблюдали исследователи, изучающие химический состав эмали при кариесе [Ошибка! Источник

ссылки не найден., Ошибка! Источник
ссылки не найден., Ошибка! Источник
ссылки не найден., Ошибка! Источник
ссылки не найден., Ошибка! Источник
ссылки не найден., Ошибка! Источник

Изменения химического состава эмали, связанные с потерей минеральных компонентов гидроксиапатита из очага поражения, приводят к деструкции эмали не только на микро-, но и на макроуровне, что проявляется изменениями визуальных характеристик кариозного поражения в клинике. Так, при активном бесполом кариесе эмали вне зависимости от цвета (от белого до черного) поверхность кариозного поражения матовая (без блеска) при высушивании, шероховатая при зондировании. На микроуровне в рельефе эмали преобладают углубления, формируются микрополости (рисунок 1б, г, е).

Поверхностный слой приостановившегося бесполом кариеса эмали имеет схожее с интактной эмалью строение (рисунок 1а, в, д) и химический состав. Различия в содержании кальция и фосфора в поверхностном слое при-

остановившегося кариеса в сравнении с интактной эмалью статистически не достоверны ($p > 0,05$). Следовательно, в данный момент времени преобладают процессы реминерализации, такой кариес не требует лечения и при контроле пациентом факторов риска возникновения кариеса зубов может находиться в неактивном состоянии длительное время. Клинически выявляется кариозное пятно различного цвета (от белого до черного). Для пятна характерна блестящая при высушивании, гладкая при зондировании поверхность (рисунок 1а), что также соответствует, за исключением цвета, характеристикам неповрежденной эмали.

На сканирующих электронных микрофотографиях видно, что в области приостановившегося кариозного поражения эмаль имеет неровную поверхность, встречаются незначительные участки призматической эмали (рисунок 1д), в которых дифференцируются головки эмалевых призм, участки механического износа, присутствующие и в зоне интактной эмали (рисунок 1ж). Эрозивные ямки, микрополости, характерные для активного кариозного процесса, отсутствуют.



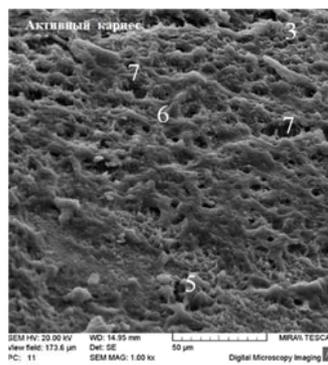
а



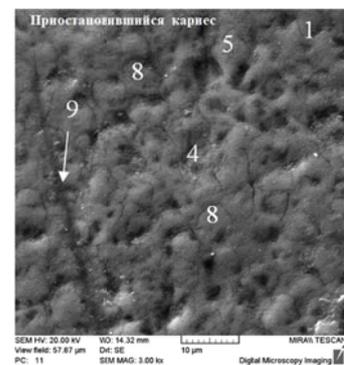
б



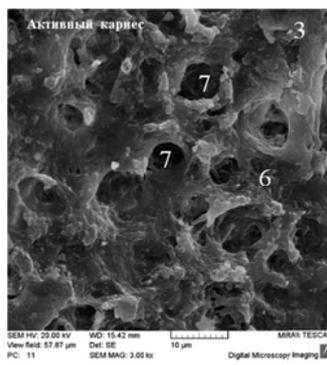
в



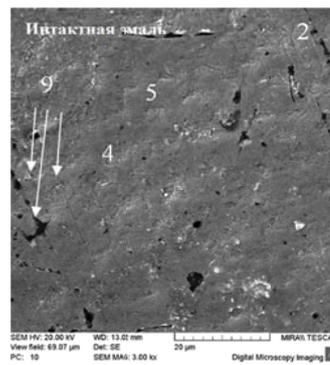
г



д



е



ж

1 — участок интактной эмали (контроль); 2 — неактивное бесполостное поражение эмали (приостановившийся кариес); 3 — активное бесполостное поражение эмали (активный кариес); 4 — углубления; 5 — возвышения; 6 — микрополости; 7 — эрозированные ямки, образовавшиеся в ходе деминерализации эмали; 8 — головки эмалевых призм; 9 — признаки механического износа.

Рисунок 1 — Поверхностный слой интактной эмали (1), приостановившегося бесполостного кариеса (2) (код 02 модификация системы ICDAS) и активного бесполостного кариеса (3) (код 02A модификация системы ICDAS) проксимальной поверхности моляра: а–б — цифровое фото; в–ж — СЭМ; в — приостановившийся бесполостной кариес эмали, увеличение $\times 1000$; г — активный бесполостной кариес эмали, увеличение $\times 1000$; д — приостановившийся бесполостной кариес эмали, увеличение $\times 3000$; е — активный бесполостной кариес эмали, увеличение $\times 3000$; ж — участок интактной эмали, увеличение $\times 3000$

Заключение

Выявлено увеличение углерода, кислорода и других легких элементов на 34 % в поверхностном слое эмали активных кариозных поражений в сравнении с интактной эмалью и поверхностным слоем эмали приостановившихся кариозных поражений ($p < 0,05$).

Выявлено снижение содержания кальция на 56 %, фосфора — на 49 %, соотношения Са/Р коэффициента — на 16 % в поверхностном слое эмали в области активных кариозных поражений в сравнении с интактной эмалью и поверхностным слоем эмали в области приостановившихся кариозных поражений ($p < 0,05$).

По химическому составу поверхностный слой интактной эмали и эмали в области приостановившегося бесполостного кариеса имеет сходное строение. Достоверных различий по содержанию углерода, кислорода, кальция, фосфора, хлора — не выявлено ($p > 0,05$).

Следовательно, в клинической практике врачу-стоматологу необходимо дифференцировать бесполостной кариес эмали на активный и приостановившийся (неактивный).

К сожалению, исключить факторы риска возникновения кариеса зубов невозможно, так как, в отличие от этиологического фактора, факторы риска всегда присутствуют.

Так, например, невозможно добиться полного отсутствия зубного налета на поверхности зубов, единственное, что мы можем

условиях развития кариозного процесса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук :14.01.14 / Ю. А. Ипполитов; Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко. Воронеж; 2012. 44 с.

9. Страх ОО. Клиническое обоснование минерализующего эффекта зубных паст при лечении начального кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21; ГОУВПО «Пермская государственная медицинская академия». Пермь; 2006. 28 с.

10. Buzalaf MAR. ed. *Fluoride and the Oral Environment*. Basel: Karger; 2011. 178 p.

11. Fejerskov O, Kidd EAM, Nyvad B, Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. doi:10.1038/sj.bdj.2009.374

12. Kunin AA, Evdokimova AY, Moiseeva NS. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J*. 2015;6(1). doi: 10.1186/s13167-014-0025-8.

13. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesion. *Caries Res*. 1999;33(4):252-60. doi:10.1159/000016526

делать — это контролировать его регулярной чисткой зубов, чтобы микроорганизмы, содержащиеся в этом налете, не успевали разрушить твердые ткани зуба. Углеводы необходимы, но при частом приеме (чаще 5–6 раз в сутки) углеводистой пищи это увеличивает риск развития кариеса зубов. Поэтому мотивация происходит по основным факторам риска с целью их контроля, чтобы они не успевали навредить твердым тканям зубов.

Активный бесполостной кариес эмали требует проведение лечебно-профилактических мероприятий согласно «Клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях Республики Беларусь» (№ 1245 от 26.12.2011 г.).

REFERENCES

1. Borovskij EV, Leont'ev VK. *Биология полости рта*. Москва, РФ: Медицинская книга; Н. Новгород, РФ: Изд-во НГМА; 2001. 304 с.
2. Леус ПА. *Кариес зубов. Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация*: учеб.-метод. пособие. Минск, РБ; БГМУ; 2007. 35 с.
3. Луцкая ИК. Механизмы развития начального кариеса. *Современная стоматология*. 2007;(2):16-20.
4. Луцкая ИК. Физиология зуба. *Современная стоматология*. 2007;(1):50-55.
5. Пустовойтова НН. Особенности клинического использования современных систем диагностики и оценки кариеса зубов. *Стоматологический журнал*. 2017;(3):179-86.
6. Пустовойтова НН, Кител ВВ, Казеко ЛА, Александрова ЛЛ. Ультроструктура поверхностного слоя эмали в зависимости от активности кариозных поражений. *Стоматологический журнал*. 2017;(3):220-26.
7. Пустовойтова НН, Казеко ЛА, Александрова ЛЛ. *Инструкция по применению метода определения активности кариозных поражений эмали*: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017. Минск, РБ: БГМУ; 2017. 9 с.
8. Ипполитов ЮА. *Разработка и оценка эффективности методов нормализации обменных процессов твердых тканей зуба в*
1. Borovskij EV, Leont'ev VK. *Biologija polosti rta*. Moskva, RF: Medicinskaja kniga; N. Novgorod, RF: Izd-vo NGMA; 2001. 304 p. (in Russ.).
2. Leus PA. *Karies zubov. Jetiologija, patogenez, jepidemiologija, klassifikacija: uceb.-metod. posobie*. Minsk, RB; BGMU; 2007. 35 p. (in Russ.).
3. Luckaja IK. *Mehanizmy razvitija nachal'nogo kariesa. Sovremennaja stomatologija*. 2007;(2):16-20 (in Russ.).
4. Luckaja IK. *Fiziologija zuba. Sovremennaja stomatologija*. 2007;(1):50-55. (in Russ.).
5. Pustovojtova NN. *Osobennosti klinicheskogo ispol'zovanija sovremennyh sistem diagnostiki i ocenki kariesa zubov. Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):179-86. (in Russ.).
6. Pustovojtova NN, Kitel' VV, Kazeko LA, Aleksandrova LL. *Ul'trastruktura poverhnostnogo sloja jemali v zavisimosti ot aktivnosti karioznyh porazhenij. Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):220-26. (in Russ.).
7. Pustovojtova NN, Kazeko LA, Aleksandrova LL. *Instrukcija po primeneniju metoda opredelenija aktivnosti karioznyh porazhenij jemali: utv. M-vom zdravooohranenii Resp. Belarus' 01.11.2017*. Minsk, RB: BGMU; 2017. 9 p. (in Russ.).
8. Pustovojtova NN. *Osobennosti klinicheskogo ispol'zovanija sovremennyh sistem diagnostiki i ocenki kariesa zubov. Stomatologicheskij zhurnal*. 2017;(3):179-86. (in Russ.).

9. Strah OO. Klinicheskoe obosnovanie mineralizujushhego jeffekta zubnyh past pri lechenii nachal'nogo kariesa: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.21 ; GOUVPO «Permskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija». Perm'; 2006. 28 p. (in Russ.).

10. Buzalaf MAR, ed. *Fluoride and the Oral Environment*. Basel: Karger; 2011. 178 p.

11. Fejerskov O, Kidd EAM, Nyvad B, Baelum V. *Dental caries: the disease and its clinical management*. 2nd ed., Oxford; Blackwell Munksgaard; 2008. 616 p. doi:10.1038/sj.bdj.2009.374

12. Kunin AA, Evdokimova AY, Moiseeva NS. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. *EPMA J*. 2015;6(1). doi: 10.1186/s13167-014-0025-8.

13. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesion. *Caries Res*. 1999;33(4):252-60. doi:10.1159/000016526.

Поступила 12.01.2018

УДК [616.71:615.38]–092.9 ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРЫС ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ИЗ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

В. И. Николаев, Д. А. Зиновкин, А. А. Третьяков

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

Цель: изучить влияние сыворотки крови человека на структуру синовиальной среды сустава крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на трех группах белых лабораторных крыс по 12 в каждой группе. Всем животным в левый коленный сустав вводилась сыворотка крови человека, в правый (контрольный) — 0,9 % NaCl. Животные первой группы были выведены из опыта через одну неделю после интраартикулярных инъекций, второй и третьей групп — также через неделю после двух- и трехкратных инъекций соответственно, интервал между инъекциями составлял одну неделю. Гистологические исследования коленных суставов крыс проведены по общепринятой методике.

Результаты. Патологических тканевых реакций в суставах крыс на введение сыворотки крови человека не установлено.

Заключение. Полученные данные указывают, что сыворотка крови обладает выраженным регенеративным потенциалом в отношении хрящевой ткани.

Ключевые слова: сыворотка крови, эксперимент, коленные суставы крыс.

ASSESSMENT OF THE POTENTIAL OF EXPERIMENTAL USE OF RATS TO STUDY THE CHONDROPROTECTIVE EFFICACY OF MEDICAL PRODUCTS FROM HUMAN BLOOD

V. I. Nikolayev, D. A. Zinovkin, A. A. Tretyakov

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to study the effect of human blood serum on the structure of the synovial environment of the rat's joint.

Material and methods. The experiment was performed on three groups of white laboratory rats, 12 in each group. All the animals were given injections of human blood serum into the left knee joint, and 0.9% NaCl into the right one (control). The animals of the first group were withdrawn from the experience one week after intra-articular injections, the second and third groups – also a week later, after two and three injections, respectively, the interval between the injections was one week. The histological examination of the knee joints of the rats was made according to the generally accepted procedure.

Results. No pathological tissue reactions to the introduction of human blood serum into the joints of the rats have been detected.

Conclusion. The obtained data indicate that blood serum has a pronounced regenerative potential in relation to cartilage tissue.

Key words: blood serum, experiment, knee joints of rats.

Введение

Остеоартроз (ОА) (в англоязычных научных публикациях — остеоартрит) является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов, характеризующимся дисбалансом синовиальной среды сустава: дегенерация суставного хряща, структурно-функциональные изменения синовиальной жидкости и скрыто протекающий умеренно

выраженный синовит [1, 2, 3].

В соответствии с действующими рекомендациями EULAR (2009), OARSI (2009) и ESCO (2016) при консервативном лечении ОА применяется внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты. Эффективность виско-супплементарной терапии основана на уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении функции сустава и общей положительной

оценке результата лечения пациентами [4, 5, 6].

В последние десятилетия клинические исследования показали эффективность внутрисуставного введения аутосыворотки и аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами при ОА. При этом у пациентов отмечено статистически значимое снижение болевого синдрома, улучшение функции суставов и качества жизни через 6 и 12 месяцев наблюдения [1, 7–10].

Адресная, внутрисуставная терапия ОА является актуальной проблемой современной артрологии. Разработки новых технологий лечения дегенеративных заболеваний суставов на основе аутосыворотки и аутоплазмы крови являются перспективными. Доклинические исследования медицинских изделий из крови человека предполагают использование в эксперименте лабораторных животных. Учитывая, что кровь человека является чужеродной тканью для лабораторных крыс, нами обоснована актуальность проведенного исследования.

Цель работы

Изучить влияние сыворотки крови человека на структуру синовиальной среды сустава крыс.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на 36 белых крысах обоего пола с массой 180–190 граммов. Животные были разделены равномерно на три группы. Левые коленные суставы были отнесены к основной группе исследования, и в них вводилась сыворотка крови (СК) человека, правые — к контрольной, в них вводился 0,9 % раствор NaCl. Животные первой группы выводились из опыта через одну неделю после однократного внутрисуставного введения указанных выше жидкостей. Крысы второй и третьей групп выводились из опыта через неделю, соответственно, после двух- и трехкратных введений СК человека и физиологического раствора. Инъекции проводились с недельным интервалом во всех группах животных. После выведения их из опыта проведен забор обоих коленных суставов как материал для гистологического исследования.

Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики.

Полученный материал фиксировали в 10 % растворе формалина, забуфференного по Лил-

ли (pH 7,34), в течение 48 часов. Декальцинация проводилась в растворе Histodecalc (Histoline, Италия). Гистологическая проводка проводилась в изопропиловом спирте, изопропиловом спирте-вазелине, вазелине-парафине, парафине, после чего материал заливался в гистологические блоки, из которых на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, Германия) получали гистологические срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике [11].

Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon eclipse 50i (Nikon, Япония) с использованием пакета морфометрических программ ImageJ (НИН, США) и NIS-Elements («Nikon», Япония).

Для оценки морфологических изменений использовались такие морфометрические параметры, как толщина губчатого вещества кости, толщина поверхности суставного хряща, толщина хряща метафиза и наличие хрящевой метаплазии костных балок эпифиза. Все измерения проводились в 5 неперекрывающихся полях зрения при увеличениях $\times 40$, $\times 100$ и $\times 400$ [12, 13].

Полученные числовые значения были представлены в виде медианы (25-го; 75-го перцентилей). Для сравнения групп на различных сроках эксперимента использовался тест Манна-Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Для статистического анализа и графического представления данных использовался пакет программ GraphPad Prism v. 7.04 (GraphPad Software inc., США).

Результаты и обсуждение

Через одну неделю после внутрисуставного введения исследуемых препаратов в контрольной и экспериментальной группах патологические изменения не наблюдались. Суставные поверхности и просвет сустава были нормального гистологического строения. Слой метафизарной хрящевой пластинки был без пролиферативных изменений. Воспалительные изменения отсутствовали.

Медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 825,1 (815,1; 836,5) мкм, в контрольной группе — 823,0 (811,3; 825,6) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ($p = 0,818$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1А.

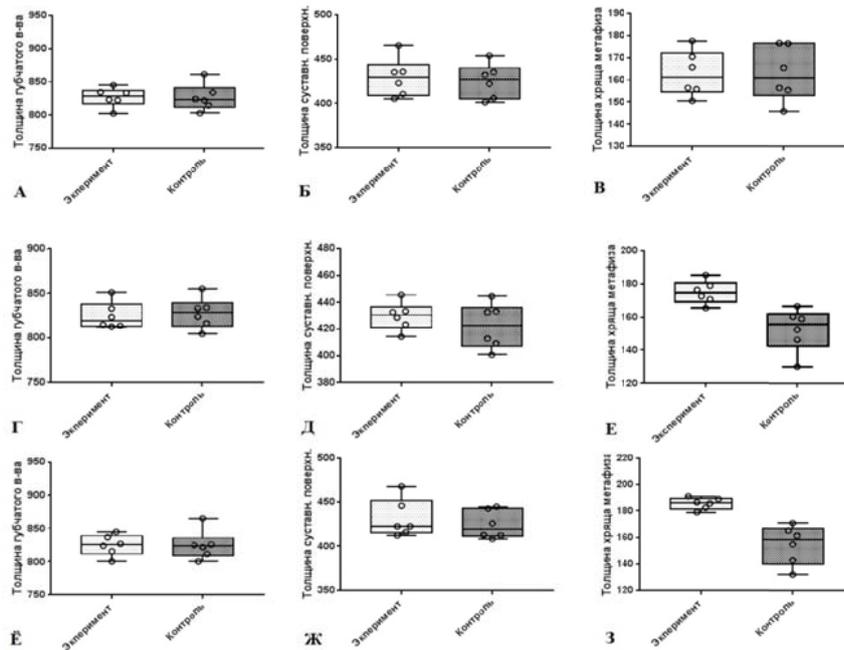


Рисунок 1 — Статистическая характеристика групп в зависимости от: А - толщины губчатого вещества на 1-й неделе эксперимента; Б — толщины суставной поверхности на 1-й неделе эксперимента; В — толщины хряща метафиза на 1-й неделе эксперимента; Г — толщины губчатого вещества на 2-й неделе эксперимента; Д — толщины суставной поверхности на 2-й неделе эксперимента; Е — толщины хряща метафиза на 2-й неделе эксперимента; Ё — толщины губчатого вещества на 3-й неделе эксперимента; Ж — толщины суставной поверхности на 3-й неделе эксперимента; З — толщины хряща метафиза на 3-й неделе эксперимента

Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 429,2 (410,5; 435,8) мкм, в контрольной группе — 427,3 (405,9; 430,3) мкм. Статистически значимые различия не выявлялись при сравнении групп ($p = 0,619$; рисунок 1Б)

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 161,1 (155,8; 170,4) мкм, в экспериментальной — 160,9 (155,4; 176,4) мкм. Тест Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,852$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1В. Хрящевая метаплазия не определялась ни в одном случае.

Микроскопическое исследование суставов животных, выведенных из эксперимента через неделю после двух интраартикулярных введений, также не выявило воспалительных

изменений (рисунок 2А). Хрящевая ткань суставных поверхностей не имела гистологически выявляемых отличий (рисунок 2Б). В экспериментальной группе в отличие от контрольной отмечалось утолщение пролиферирующего хряща метафиза (рисунок 2В) и появление отдельных единичных участков хрящевой метаплазии губчатого вещества кости у двух крыс (рисунок 2Г).

Патогистологическое исследование выявило, что медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 819,2 (813,6; 833,1) мкм, в контрольной группе данный показатель составил 828,8 (816,4; 834,2) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ($p = 0,515$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Г.

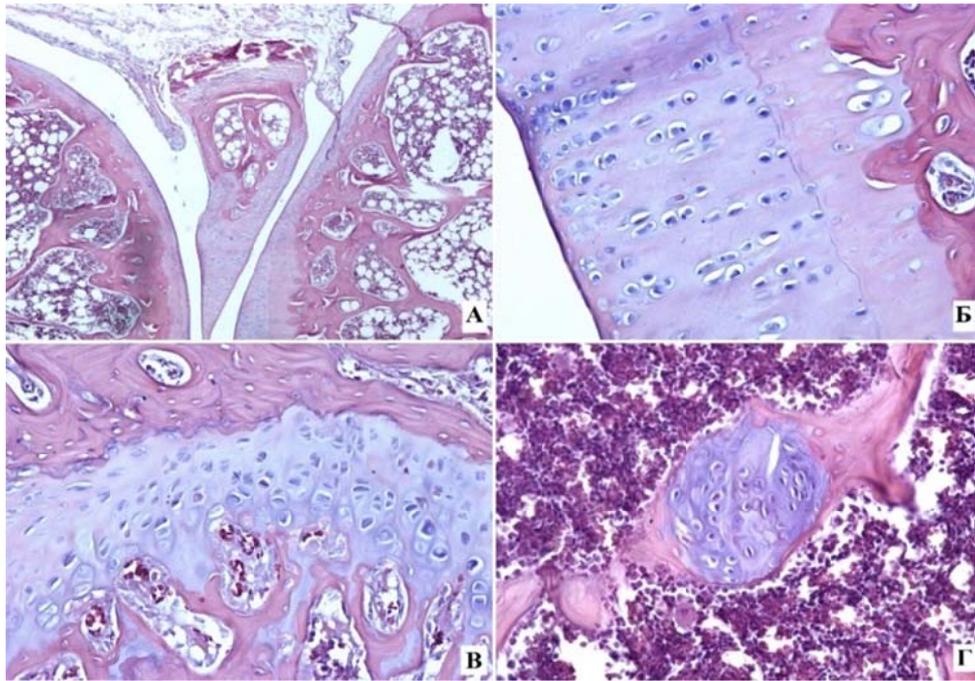


Рисунок 2 — Патоморфологические изменения в суставах: А — просвет сустава с мышечком и синовиальными оболочками. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 40$; Б — суставной хрящ. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 400$; В - хрящевая пластина метафиза. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 400$; Г — хрящевая метаплазия костной балки губчатой части кости. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 200$

Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 430,7 (423,4; 433,4) мкм, в контрольной группе — 422,7 (409,1; 433,1) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не выявлялись ($p = 0,517$; рисунок 1Д).

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 155,7 (146,4; 160,1) мкм, в экспериментальной — 174,5 (170,8; 178,9) мкм. Тест Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,182$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Е. Хрящевая метаплазия определялась в одном случае, что не указывало на наличие статистически значимых различий ($p = 0,324$).

В третьей группе экспериментальных животных патоморфологическое исследование выявило в экспериментальных суставах значительную пролиферацию и утолщение хрящевой метафизарной пластинки, появление очагов хрящевой метаплазии в костных балках губчатого вещества кости.

Медиана толщины губчатого вещества в экспериментальной группе составляла 825,1 (815,1; 834,5) мкм, в контрольной группе — 828,8 (814,3; 835,2) мкм. При сравнении групп по данному показателю статистически значимые различия не определялись ($p = 0,738$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 1Е.

Медиана толщины поверхности суставного хряща в экспериментальной группе была 422,3 (415,4; 445,7) мкм, в контрольной группе — 419,0 (412,1; 442,4) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не выявлялись ($p = 0,454$; рисунок 1Ж).

Медиана толщины хряща метафиза в контрольной группе составляла 158,1 (142,8; 165,2) мкм, в экспериментальной — 185,9 (182,3; 188,8) мкм. Тест Манна-Уитни выявил статистически значимые различия между группами ($p = 0,002$). Характеристика групп по данному параметру представлена на рисунке 13.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ermakov S, Beletskii A, Eismont O, Nikolaev V. Liquid Crystals in Biotribology. Springer; 2015. 211 p.
2. Котельников ГП, Ларцев ЮВ, Махова АН. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза. *Казанский медицинский журнал*. 2006;87(6):31-35.
3. Лукашенко ЛВ. Сурфактантное состояние синовиальной жидкости у больных гонартрозом. *Травма*. 2013;14(3):78-81.
4. Хитров НА. Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(7):499-502.
5. Загородний НВ, Карпович НИ, Скворцов ДВ. Клинико-биомеханическое обоснование внутрисуставной инъекционной терапии пациентов с гонартрозом. *Клиническая практика*. 2015;1(21):35-41.
6. Rivera F, Bertignone L, Grandi G. Effectiveness of intra-articular arinjections of sodium hyaluronate-chondroitin in sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol*. 2016;17(1):27-33.
7. Novochadov VV. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review). *Eur. J. Mol. Biotech*. 2013;1:28-37.
8. Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. *Ther. Adv. Muscu-loskelet Dis*. 2015;7(3):76-87.

9. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Citation: Bone Research*. 2016; 4 (15040):doi:10.1038/boneres.2015.40.

10. Демкин СА, Маланин ДА, Рогова ЛН, Демещенко МВ. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. *Травматология и ортопедия России*. 2014;3(73):52-59.

11. Князюк АС, Лызигов АН, Зиновкин ДА, Надьров ЭА, Бонцевич ДН. Влияние нового антибактериального шовного материала на течение раневого процесса в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;43(11):48-53.

12. Лызигов АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Зиновкин ДА, Михасев АМ. Модель токсического поражения печени у кроликов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;44(2):45-50.

13. Кабешев БО, Зиновкин ДА, Бонцевич ДН, Надьров ЭА. Влияние хирургического шовного материала, модифицированного наночастицами серебра, на течение воспалительного раневого процесса *in vivo* в условиях микробной контаминации. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;40(2):109-115.

14. Николаев ВИ, Зиновкин ДА. Перспективные возможности внутрисуставного введения лекарственного средства «Мукосат» при остеоартрозе. В: Лызигов АН ред. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель, РБ. УО «ГомГМУ»; 2016. С. 716-717.

15. Николаев ВИ, Ермаков СФ, Зиновкин ДА. Влияние хондроитин сульфата на трибологические характеристики суставного хряща. В: Адериха ВН ред. ПОЛИКОМТРИБ-2015 Тезисы докладов международной научно-технической конференции; 2015: Гомель, ИММС им В.А. Белого НАН РБ; 2015. 266 с.

Хрящевая метаплазия определялась в пяти случаях только в экспериментальной группе, что указывало на наличие статистически значимых различий ($p = 0,012$).

Заключение

Патоморфологические изменения, наблюдаемые в суставах, в которые вводили СК человека, схожи с изменениями при введении хондроитинсульфата [14, 15]. Полученные данные являются подтверждением того, что внутрисуставное введение СК человека не вызывает воспалительных реакций, обладает стимулирующим действием на хрящ метафизарной пластинки кости, а также вызывает хрящевую метаплазию губчатого вещества кости у экспериментальных животных, что указывает на его выраженный регенеративный потенциал в отношении хрящевой ткани.

REFERENCES

1. Ermakov S, Beletskii A, Eismont O, Nikolaev V. Liquid Crystals in Biotribology: Springer; 2015. 211 p.

2. Kotel'nikov GP, Larcev JuV, Mahova AN. Sravnitel'naja ocenka strukturnyh izmenenij tkanej sustava pri razlichnyh modeljah jeksperimental'nogo artroza. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2006;87(6):31-35. (in Russ.)

3. Lukashenko LV. Surfaktantnoe sostojanie sinovial'noj zhidkosti u bol'nyh gonartrozom. *Travma*. 2013;14(3):78-81. (in Russ.)

4. Hitrov NA. Sovremennye vozmozhnosti implantatov sinovial'noj zhidkosti pri osteoartroze. *Russkij medicinskiy zhurnal*. 2014;22(7):499-502. (in Russ.)

5. Zagorodnij NV, Karpovich NI, Skvorcov DV. Kliniko-biomechanicheskoe obosnovanie vnutrisustavnoj in#ekcionnoj terapii pacientov s gonartrozom. *Klinicheskaja praktika*. 2015;1(21):35-41. (in Russ.)

6. Rivera F, Bertignone L, Grandi G. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol*. 2016; 17 (1): 27-33.

7. Novochadov VV. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review). *Eur. J. Mol. Biotech*. 2013;1:28-37

8. Tiku ML, Sabaawy HE. Cartilage regeneration for treatment of osteoarthritis: a paradigm for nonsurgical intervention. *Ther. Adv. Muscu-loskelet Dis*. 2015;7(3):76-87.

9. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Citation: Bone Research*. 2016; 4 (15040): doi:10.1038/boneres.2015.40.

10. Demkin SA, Malanin DA, Rogova LN, Demeshchenko MV. Obogashennaja trombocitami autologichnaja plazma v lechenii pacientov s gonartrozom III stadii. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2014;3(73):52-59. (in Russ.)

11. Knjazjuk AS, Lyzikov AN, Zinovkin DA, Nadyrov JeA, Boncevic DN. Vlijanie novogo antibakterial'nogo shovnogo materiala na techenie ranevogo processa v jeksperimente. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;43(11):48-53. (in Russ.)

12. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Zinovkin DA, Mihasev AM. Model' toksicheskogo porazhenija pečeni u krolikov. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2015;44(2):45-50. (in Russ.)

13. Kabeshev BO, Zinovkin DA, Boncevic DN, Nadyrov JeA. Vlijanie hirurgicheskogo shovnogo materiala, modifitsirovannogo nanochasticami serebra, na techenie vospalitel'nogo ranevogo processa *in vivo* v uslovijah mikrobnnoj kontaminacii. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2014;40(2):109-115. (in Russ.)

14. Nikolaev VI, Zinovkin DA. Perspektivnye vozmozhnosti vnutrisustavnogo vvedenija lekarstvennogo sredstva «Mukosat» pri osteoartroze. V: Lyzikov AN red. Sbornik nauchnyh statej Respublikanskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 25-letiju osnovanija uchrezhdenija obrazovanija «Gomel'skij gosudarstvennyj medicinskiy universitet». Gomel', RB. UO «GomGMU»; 2016. P. 716-717. (in Russ.)

15. Nikolaev VI, Ermakov SF, Zinovkin DA. Vlijanie hondroitin sul'fata na tribologicheskie harakteristiki sustavnogo hrjashha. V: Aderiha VN red. POLIKOMTTRIB-2015 Tezisy докладов mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferencii; 2015: Belarusi; IMMS im V.A. Belogo NAN RB; 2015. 266 p. (in Russ.)

Поступила 04.05.2018

УДК 616.62-008.22-08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И ВЫБОРА МЕТОДА ТЕРАПИИ

Н. И. Симченко¹, Е. Е. Анашкина¹, Е. А. Каминский²

¹ Учреждение образования

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

² Государственное учреждение высшего профессионального образования

«Белорусско-Российский университет»,
г. Могилев, Республика Беларусь

Цель: создать математическую модель оценки мочеиспускания, используя данные жалоб пациента, параметры мочеиспускания, полученные при выполнении урофлоуметрии.

Материалы и методы. Для построения математической модели были использованы данные результатов урофлоуметрии и опроса 100 пациентов с теми или иными расстройствами мочеиспускания. Реализация алгоритма принятия решений выполнена при помощи поочередных условных блоков.

Результаты. Использование математической модели мочеиспускания позволяет ускорить постановку диагноза и выбрать эффективную терапию. В результате проверки введения данных урофлоуметрии 100 пациентов в созданную программу было получено совпадение диагнозов в 8 случаях из 10 (80 %), что позволяет предположить, что при дальнейшей разработке программы будет возможным использование этой математической модели для определения типа нарушения мочеиспускания, а при ее усовершенствовании — и для индивидуального подбора лекарственных препаратов в процессе лечения.

Заключение. Разработана математическая модель, описывающая параметры мочеиспускания пациента в норме и при различных видах патологии. На ее основе создана компьютерная программа, способная при дальнейшей разработке с высокой точностью определять вид нарушения мочеиспускания, что облегчит объективизацию постановки диагноза пациенту и обеспечит более раннее начало лечения.

Ключевые слова: математическая модель мочеиспускания, урофлоуметрия, нарушение мочеиспускания.

USE OF THE MATHEMATICAL MODEL FOR OBJECTIVIZING DIAGNOSTICS OF URGENT DISORDERS AND SELECTING METHOD OF THERAPY

N. I. Simchenko¹, K. E. Anashkina¹, E. A. Kaminsky²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²State Institution of Higher Professional Education «Belarusian-Russian University», Mogilev, Republic of Belarus

Objective. Creating a mathematical model for assessing urination using patient complaints data, urination parameters obtained by performing uroflowmetry.

Material and methods. To construct a mathematical model, data from the results of uroflowmetry and questionnaires of 100 patients with various disorders of urination were used. The implementation of the decision-making algorithm is carried out by means of alternate conditional blocks.

Results. Using a mathematical model of urination makes it possible to speed up the diagnosis and choose effective therapy. As a result of testing the introduction of the uroflowmetry data of 100 patients into the created program, we obtained a coincidence of diagnoses in 8 cases out of 10 (80 %), which gives us reason to believe that in the further development of the program, its application is possible, which will allow us to use the developed mathematical model to determine the type of urination disturbance. And with further improvement of the model, it is expected to be used for individual selection of medications during the treatment.

Conclusion. A mathematical model describing the parameters of the patient's urination in norm and under various types of pathology has been developed. On the basis of this mathematical model, a computer program has been created that, with further development, can determine with a high degree of accuracy the type of urination disturbance in order to facilitate the objectification of the diagnosis to the patient and a faster onset of early effective individual treatment.

Key words: mathematical model of urination, uroflowmetry, urination disturbance.

Введение

Развитие методов вычислительной математики и нарастание мощности компьютеров позволяют в наши дни выполнять точные расчеты в области динамики сложнейших живых и неживых систем с целью прогнозирования их поведения. Реальные успехи на этом пути зависят от готовности математиков и программистов к работе с данными, полученными традиционными для естественных и гуманитарных наук способами, таких как наблюдение, описание, опрос, эксперимент. В медицине часто возникают сложные проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов, которые еще находятся на стадии испытания. Морально врач обязан предложить своему пациенту наилучший из существующих препаратов, но только в том случае, если испытание лекарственного средства уже завершено. Сократить время, требуемое для получения окончательных результатов, позволяет применение правильно спланированных последовательных статистических испытаний. Этические проблемы при

этом не снимаются, однако такой математический подход несколько облегчает их решение.

Метод моделирования в медицине является средством, позволяющим устанавливать все более глубокие и сложные взаимосвязи между теорией и опытом. В последнее столетие экспериментальный метод в медицине начал наталкиваться на определенные границы: выяснилось, что целый ряд исследований невозможен без моделирования.

Любые формы нарушений мочеиспускания резко снижают качество жизни, создают психологические проблемы, что может привести к социальной изоляции человека. Нарушение функции нижних мочевых путей предрасполагают к появлению у пациентов других проблем со здоровьем, служат причиной существенного сокращения активности пациента [1]. Для практической медицины чрезвычайно важна разработка объективных способов оценки мочеиспускания, алгоритма обследования и оценки эффективности лечения на амбулаторном этапе.

В связи с этим возникает необходимость создания условий, при которых пациент с жалобами на нарушение мочеиспускания сможет получить квалифицированную помощь в медицинских учреждениях различного уровня [2]. Консультация уролога в нашей стране доступна в областных и крупных межрайонных центрах оказания помощи. Потому возникает проблема своевременной диагностики причин нарушения мочеиспускания и возможности коррекции этих нарушений врачами других специальностей. В связи с этим актуальным становится создание условий для автоматизированной оценки жалоб пациента и параметров мочеиспускания. И здесь на помощь специалистам может прийти математическая модель, благодаря которой можно будет оценить жалобы пациента, выявить параметры мочеиспускания, что даст воз-

можность определить диагноз и рекомендации по ведению пациента.

Математическая модель — приближенное описание объекта моделирования, выраженное с помощью математической символики. Под математическим моделированием будем понимать процесс установления соответствия данному реальному объекту некоторого математического объекта, называемого математической моделью, и исследование этой модели, позволяющее получать характеристики рассматриваемого реального объекта. Вид математической модели зависит как от природы реального объекта, так и задач исследования объекта и требуемой достоверности и точности решения этой задачи. Процесс создания математической модели отражен рядом важных и последовательных задач (рисунок 1) [5].



Рисунок 1 — Процесс создания математической модели

Требования к математической модели: адекватность — способность отображать заданные свойства объекта с погрешностью не выше заданной; точность — оценивается степенью совпадения значений параметров действительного объекта и рассчитанных на математических моделях; универсальность — характеризует полноту отображения в модели свойств реального объекта; экономичность — обычно характеризуется необходимыми затратами машинной памяти и времени. Иногда оценивается по количеству операций, необходимых при одном обращении к модели [3, 4].

Цель исследования

Создание математической модели оценки мочеиспускания, используя данные жалоб па-

циента, параметры мочеиспускания, полученные при выполнении урофлоуметрии.

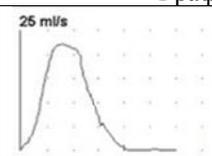
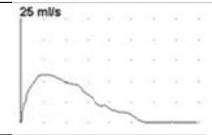
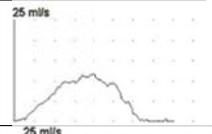
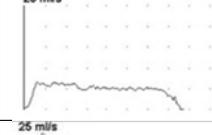
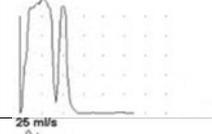
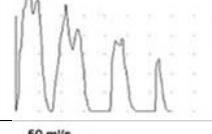
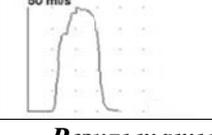
Материалы и методы

Для построения математической модели были использованы данные результатов урофлоуметрии и опроса 100 пациентов с различными расстройствами мочеиспускания. Данные были разделены на 5 групп, в каждую включены показатели 20 пациентов, у которых ранее были установлены причины нарушения мочеиспускания: инфравезикальная обструкция, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, детрузорно-сфинктерная диссинергия, гиперактивность детрузора. Контрольную группу составили данные 20 пациентов, не предъявлявших жалоб на расстройство моче-

испускания, с нормальными показателями урофлоуметрии. Параметры, учитываемые при анализе анамнеза пациентов включают: пол; возраст; количество мочеиспусканий за сутки; наличие/отсутствие императивных позывов к мочеиспусканию; наличие/отсутствие недержания мочи; наличие/отсутствие в анамнезе и в настоящее время острых воспалительных процессов нижних мочевых путей (острый цистит, острый уретрит, острый простатит и др.); наличие/отсутствие изменений в общем анализе мочи; предшествующие оперативные вме-

шательства на органах мочевыводящих путей; наличие/отсутствие сопутствующей гинекологической патологии. При оценке результатов урофлоуметрии учитывались следующие параметры: максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}), средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}), время достижения максимальной скорости (TQ_{max}), общее время мочеиспускания (T_{mict}), объем выделенной мочи (V_{tot}). При создании математической модели также оценивалось графическое отображение результатов урофлоуметрии (таблица 1).

Таблица 1 — Примеры результатов урофлоуметрии

График	Результат
	Норма
	Незначительная (субклиническая) инфравезикальная обструкция
	Склероз шейки мочевого пузыря
	Стриктура уретры
	Сфинктерно-детрузорная диссинергия
	Нарушение иннервации детрузора мочевого пузыря. Пики скорости связаны с напряжением передней брюшной стенки
	Сфинктерное недержание мочи

Результаты и обсуждение

Модель принятия решений основывается на наборе логических условий, истинность или ложность которых свидетельствует о наличии или отсутствии того или иного отклонения в мочеиспускании.

Исходя из того, что отклонений может быть несколько, при нахождении одного поиск остальных не заканчивается. Также возможно нахождение отклонений неизвестных программе. Это связано с разнообразием заболеваний, отражающихся на мочеиспускании, которых крайне много, и учесть все является сложной задачей.

В целом происходит поочередная проверка наличия отклонения по следующим тенденциям в графике:

- 1) отклонение пикового значения от значений слева и справа;
- 2) наличие пикового значения в самом начале мочеиспускания;
- 3) наличие большого числа значений, слабо отклоняющихся от пикового (поддержание пикового уровня на всем протяжении мочеиспускания);
- 4) наличие нескольких резких падений скорости (практически до нуля) и резких подъемов (с достижением значения, близкого к пиковому);

5) определенная величина пикового значения и времени ожидания.

Все эти тенденции в графике в той или иной мере соответствуют отклонениям в мочеиспускании. Также отмечаются показатели ниже нормальных в пиковой и средней скорости мочеиспускания. На основе всего этого и выносятся решение, носящее рекомендательный характер для врача. Реализация алгоритма принятия решений выполнена при помощи поочередных условных блоков. Большинство условий основано на поиске пикового значения и определения отношения пикового значения к значению слева и справа. Поэтому первым шагом алгоритма является непосредственный поиск максимального значения, выделение в отдельные переменные значений слева и справа от пика. После этого вычисляются некоторые статистические параметры: средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}) и объем мочи (V_{tot}). Следующим шагом является непосредственная проверка условий, дающих отклонения:

1) значения справа от пикового отклоняются на 20 %;

2) значения справа от пикового имеют значения, близкие к 0 и к пиковому, число пиков более 2, число падений к нулевой отметке больше 1 раза;

3) пиковое значение находится в первой четверти графика;

4) пиковое значение скорости превышает 40 мл/с, а время ожидания превышает 8 с;

5) максимальная скорость не превышает 20 мл/с;

6) средняя скорость не превышает 10 мл/с.

Данные цифры были установлены на основании анализа графиков, представленных в таблице 1. Если диагноз представляет собой пустую строку, это означает, что программа столкнулась с неизвестным случаем, о чем и будет сообщено врачу.

В качестве языка разработки был выбран объектно-ориентированный язык C#. Он был разработан в 2001 году инженерами компании «Microsoft» и может быть интегрирована с другими продукта-

ми Microsoft. Данный язык в рамках решаемой задачи предоставляет ряд преимуществ:

1. Возможность использования технологии WPF (Windows Presentation foundation), позволяющей при помощи языка разметки XAML (англ. eXtensible Application Markup Language) создавать клиентские приложения с расширенными возможностями взаимодействия с пользователем.

2. WPF поддерживает графический аппарат, в том числе и других технологий языка C# (например, Windows Forms), что делает возможным создание и построение графиков.

3. WPF не страдает от проблемы расширения экрана, и кнопка шириной 1 дюйм на обычном мониторе останется той же ширины и на мониторе с более высоким расширением, но будет более детализирована.

4. WPF использует графический ускоритель DirectX, оперирующей высокоуровневыми конструкциями (текстуры и градиенты), что позволяет отрисовывать элементы графики быстрее [6].

В данном случае имеется в виду система управления базами данных Microsoft SQL Server, позволяющая создавать базы данных и запросы к ним при помощи специального языка Transact-SQL (или же T-SQL). Так как оба продукта являются продуктами одной компании, в языке C# существует ряд инструментов для работы с базами данных в SQL Server, что заметно упрощает создание приложения.

Основным элементом программы является форма MainWindow, информация о которой хранится в двух файлах. XAML-файл будет содержать в себе разметку формы, расположение элементов управления (контролов), их размеры и свойства. CS-файл будет хранить логику формы, события контролов и формы и действия, связанные с этими событиями (рисунок 2).

На форме содержится 2 переключателя типа RadioButton для выбора пола, 6 полей типа TextBox для ввода значений, 5 элементов типа Label пояснительных записей о необходимом для введения наименовании, 2 кнопки типа Button для принятия введенных данных и запуска соответствующих событий, таблица типа DataGridView для просмотра введенных данных.

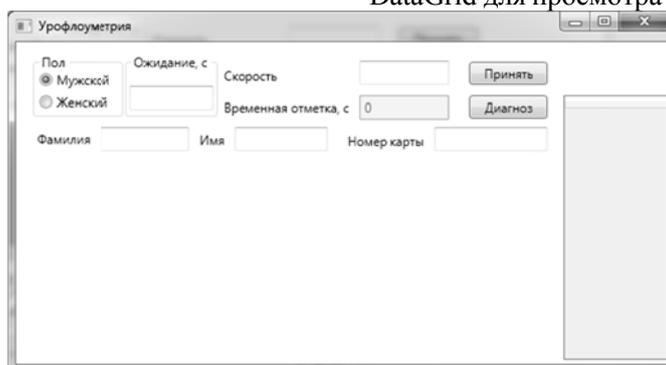


Рисунок 2 — Интерфейс программы

Для построения графика на форме используется инструмент Chart. Он позволяет создавать графики из массива значений по осям x и y, имеет широкие возможности по настройке поля построения графика, легенды и самих графиков.

CS-файл содержит следующие методы и обработчики событий формы MainWindow:

- `MainWindow1_Loaded`. Это событие загрузки формы. В нём происходит установление связи с базой данных, создание области построения и легенды графика.

- `Button_Click_1`. Обработка события при нажатии на кнопку считывания данных. Происходит считывание из полей для ввода времени ожидания, имени, фамилии и номера карты пациента, пола пациента, значения временной отметки и скорости мочеиспускания пациента. Данные о временной отметке и скорости вносятся в таблицу в правой части формы.

- `Button_Click_2`. Обработка события при нажатии на кнопку, подтверждающую полное введение данных. В зависимости от надписи на кнопке происходит либо очистка полей для ввода и таблицы на форме, либо построение графика дискретных значений и аппроксимирующих кривых Безье. Для построения кривых Безье происходит обращение к классу `Bezier`. Также в этом методе происходит обращение к хранимой процедуре в базе данных для добавления новой записи в таблицу БД.

- `Conclusion`. Этот метод делает анализ данных и на их основе вывод о возможности тех или иных отклонений в мочеиспускании, после чего выводит результат в диалоговом окне.

Кроме формы в программе еще существуют два класса, которые участвуют в функционировании программы: классы `Bezier` и `DataClass`.

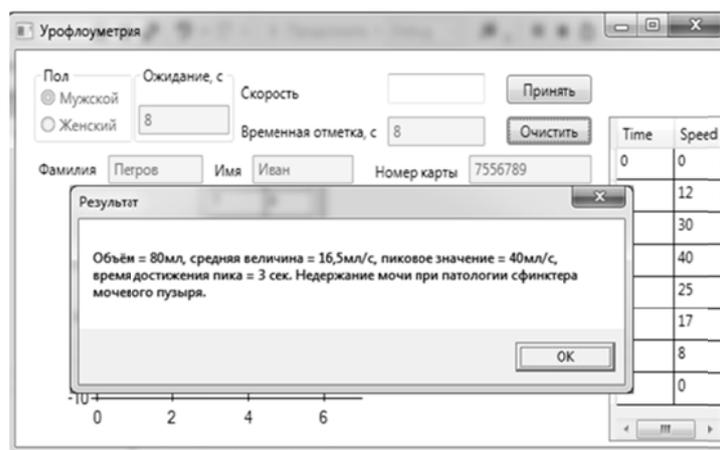


Рисунок 3 — Результаты обработки программой данных урофлоуметрии пациента

Использование математической модели мочеиспускания позволяет ускорить постановку диагноза и выбрать эффективную терапию.

В результате проверки введения данных урофлоуметрии 100 пациентов в созданную программу было получено совпадение диагнозов в 8 случаях из 10 (80 %), что позволяет предположить, что при дальнейшей разработке программы будет возможным использование этой математической модели для определения типа нарушения мочеиспускания, а при ее усовершенствовании — и для индивидуального подбора лекарственных препаратов в процессе лечения.

С помощью метода моделирования, используя одну базу данных, можно разработать множество различных моделей, по-разному интерпретировать исследуемую патологию и определить наиболее значимую из моделей для теоретического истолкования. Степень математизации научных исследований в медицине служит объективной характеристикой глубины

знаний об изучаемой патологии. Превращение медицины из неформализованной науки в точную открывает новые перспективы в объективизации диагноза и выборе оптимальной терапии с первых дней лечения, что также ведет к снижению затрат на лечение и его длительности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев ЮГ, Григорян ВА, Гаджиева ЗК. Расстройства мочеиспускания. Москва, 2006. 208 с.
2. Пушкарь ДЮ, Раснер ПИ, Щавелева ОБ. Современные возможности диагностики и лечения расстройств мочеиспускания. *Терапевт.* 2006;1:12-15.
3. Самарский АА, Михайлов АП. Математическое моделирование: Идеи. Методы. Примеры – 2 изд. испр. Москва, 2001. 320 с.
4. Кузнецов ВЛ. Математическое моделирование: учебное пособие. Москва, 2003. 120 с.
5. Попырин ЛС, Светлов КС, Беляева ГМ. Исследование систем теплоснабжения. Москва; 1989. 215 с.
6. Macdonald M. WPF: Windows Presentation Foundation in .NET 4.0 on C# 2010/Williams, 2011. 1024 p.

Выводы

1. Разработана математическая модель, описывающая параметры мочеиспускания пациента в норме и при различных видах патологии.

2. На основе разработанной математической модели создана компьютерная программа, способная при дальнейшей разработке с высокой точностью определять вид нарушения мочеиспускания для облегчения объективизации постановки диагноза пациенту и своевременному эффективному индивидуальному лечению.

REFERENCES

1. Aljaev JuG, Grigorjan VA., Gadzhieva ZK. Rasstrojstva mocheispuskanija. Moskva, 2006. 208 p.
2. Pushkar' DJu, Rasner PI, Shhaveleva OB. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lechenija rasstrojstv mocheispuskanija. *Terapevt.* 2006;1:12-15.
3. Samarskij AA, Mihajlov AP. Matematicheskoe modelirovanie: Idei. Metody. Primery – 2 izd. ispr. Moskva, 2001. 320 p.
4. Kuznecov VL. Matematicheskoe modelirovanie: uchebnoe posobie. Moskva, 2003. 120 p.
5. Popyrin LC, Svetlov KS, Belyayeva GM. Issledovaniye sistem teplosnabzheniya. Moskva; 1989. 215 p.
6. Macdonald M. WPF: Windows Presentation Foundation in .NET 4.0 on C# 2010/Williams, 2011. 1024 p.

Поступила 26.02.2018

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 796.012.1(476.2) (отред)

УДК 796.012.1(476.2)

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ПОЛА

Л. Г. Соболева¹, И. А. Атарик², Е. А. Шундикова²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение

«Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить особенности физической активности населения Гомельской области в зависимости от возраста и пола.

Материалы и методы. Методической основой исследования являлось выборочное единовременное наблюдение. В социологическом опросе приняли участие 1050 респондентов в возрасте от 18 до 60 лет и старше (370 мужчин, 680 женщин). На основе выполненного исследования была создана компьютерная база данных SPSS.Statistics.22. Для получения научно обоснованных результатов полученные данные подвергли статистическому анализу.

Результаты. Для населения, проживающего в различных районах Гомельской области, характерны определенные виды физических нагрузок: пешие прогулки (58,6 %), катание на велосипеде (22,9 %), бег (17,8 %). У 11,2 % респондентов время физической активности составляет менее 30 минут в день, причем наибольший удельный вес — у мужчин ($p < 0,01$). 69,4 % респондентов не посещают спортивные секции, причем это относится более всего к женщинам ($p < 0,01$).

Установлена обратная корреляционная связь между возрастом и видами аэробных нагрузок (пешие прогулки, катание на велосипеде, бег), ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: двигательная активность, физическая активность, вид физических нагрузок.

FEATURES OF PHYSICAL ACTIVITY OF THE POPULATION OF GOMEL REGION DEPENDING ON AGE AND GENDER

L. G. Soboleva¹, I. A. Atarik², E. A. Shundikova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to study features of physical activity of the population of Gomel region depending on age and gender.

Material and methods. The methodical basis of the study was selective one-time observation. 1050 respondents aged from 18 to 60 and older (370 men, 680 women) took part in a sociological poll. The computer database SPSS.Statistics.22 was made on the basis of the conducted study. To obtain scientifically substantiated results, the received data were subjected to the statistical analysis.

Results. The population residing in various districts of Gomel region are characterized by certain kinds of physical exercise: walking (58.6 %), cycling (22.9 %), jogging (17.8 %). 11.2 % respondents spend less than 30 minutes a day on physical activity, and the most of it – in men ($p < 0.01$). 69.4 % respondents do not attend any sport centers and it is more relevant for women ($p < 0.01$). An inverse correlation between the age and types of aerobic exercise has been determined (walking, cycling, jogging), ($r = -0.6$, $p < 0.05$).

Key words: motor activity, physical activity, kind of physical exercise.

Введение

Физическая активность играет важную роль в жизни как молодых, так и пожилых людей. Она влияет не только на фигуру и физическую форму, но и предотвращает многие болезни и недуги, а также способствует оздоровлению.

Регулярная физическая активность (и силовая, и аэробная) — одна из самых важных составляющих здорового образа жизни, которая способствует повышению качества жизни, ее продлению.

У людей с низким уровнем физической активности с возрастом значительно быстрее снижаются функциональная эффективность, внешняя привлекательность, качество жизни [4].

Особую значимость приобретает организация физической активности до 25-летнего возраста, в период профессионального становления молодого человека, когда предъявляются высокие требования не только к умственной деятельности, но и физической работоспособности [3].

Научно доказано, что длительное ограничение двигательной активности — гиподинамия — опасный антифизиологический фактор, разрушающий организм и приводящий к ранней нетрудоспособности и смерти [3]. И если у зрелого организма нарушения, вызванные гиподинамией, обратимы, то у растущего организма повреждающий эффект гиподинамии

ничем не компенсируется. Установлено, что гиподинамия особенно опасна на ранних стадиях онтогенеза и в период полового созревания. Она приводит к значительному снижению темпов роста организма и угнетению биохимических процессов, включая функции генетического аппарата клеток. Между тем гиподинамия становится преобладающим состоянием большинства представителей современного общества. Достижения современной цивилизации, создавая комфорт, обрекают человека на постоянный «мышечный голод», лишая его физической активности, необходимой для нормальной жизнедеятельности и здоровья [3].

В связи с этим изучение особенностей физической активности приобретает особую значимость и актуальность на современном этапе развития общества.

Материалы и методы

С целью изучения особенностей физической активности населения Гомельской области в зависимости от возраста и пола была разработана анкета, включающая 8 вопросов.

Методической основой исследования было выборочное единовременное наблюдение. В социологическом опросе приняли участие 1050 респондентов из различных регионов Гомельской области в возрасте от 18 до 60 лет и старше (370 мужчин, 680 женщин).

Таблица 1 — Распределение респондентов Гомельской области по возрасту и полу

Пол	Возраст (%)					Всего
	18–25	26–31	32–45	46–59	60 и старше	
Мужской	45,7	41,1	12,7	0,5	0	100,0
Женский	3,2	9,6	43,8	34,0	9,4	100,0

На основе выполненного исследования была создана компьютерная база данных SPSS.Statistics.22. Для получения научно обоснованных результатов подготовленные данные подвергли статистическому анализу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков. Выявление и изменение связи между изучаемыми признаками осуществлялось с применением методов непараметрической статистики. Для сравнения между собой распределения признаков использовали критерий соответствия χ^2

Пирсона. Различия признаков считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза $>95,5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

Согласно полученным данным установлено, что 58,6 % респондентов используют пешие прогулки как один из видов аэробных физических нагрузок, причем если респонденты Ельского района составляют наибольший удельный вес по этому показателю, то Ветковского — наименьший (соответственно, 7,8 и 2 %, $\chi^2 = 174,75$, $p < 0,01$). Среди респондентов в возрасте 26–31 год установлен наибольший удельный вес (31,4 %, $\chi^2 = 429,45$, $p < 0,01$).

Однако с возрастом количество респондентов, использующих пешие прогулки с целью укрепления своего здоровья, уменьшается ($r = -0,6$, $p < 0,05$). Существенных различий по полу не установлено.

Польза катания на велосипеде неоспорима. Это отличный способ дать телу необходимую нагрузку и самый распространенный вид кардиотренировки. Вместе с тем было выявлено, что только 22,9 % опрошенных катаются на велосипеде, при этом респонденты из Рогачевского и Лельчицкого районов составляют наибольший удельный вес (10,0 %, $\chi^2 = 98,81$, $p < 0,01$) по сравнению с респондентами Мозырского района. Следует отметить, что мужчины чаще катаются на велосипеде, чем женщины (соответственно, 91,7 и 8,3 %, $\chi^2 = 434,09$, $p < 0,01$). Наибольший удельный вес по данному показателю составляют респонденты в возрасте 18–25 лет (56,7 %, $\chi^2 = 484,79$, $p < 0,01$) по сравнению с другими возрастными категориями. Установлено, что число респондентов, катающихся на велосипеде, с возрастом уменьшается ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

Бег является самым простым и эффективным физическим упражнением, которое позволяет задействовать почти все части связочного и мышечного аппарата. Кроме того, полезную нагрузку во время бега получают и суставы. Бег усиливает кровообращение, способствует насыщению кислородом всех органов и тканей. Он тренирует сосудистую систему и предотвращает многие болезни сердца [1]. Однако нами было установлено, что бег как один из видов аэробной нагрузки выбирают только 17,8 % респондентов, причем респонденты Речицкого района составляют наибольший удельный вес (11,2 %, $\chi^2 = 82,77$, $p < 0,01$). Следует отметить, что мужчины уделяют бегу большее внимание, чем женщины (соответственно, 95,7 и 4,3 %, $\chi^2 = 364,72$, $p < 0,01$), а респонденты в возрасте 18–25 лет составляют наибольшее количество (66,8 %, $\chi^2 = 418,46$, $p < 0,01$). Также установлено, что с возрастом уменьшается удельный вес респондентов, которые занимаются бегом ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

Плавание — это уникальный вид спорта, которым может заниматься каждый человек вне зависимости от возраста и состояния здоровья. В большинстве случаев даже на любительском уровне оно является эффективным методом профилактики и даже лечения многих заболеваний. Однако было установлено, что занимаются плаванием только 7 % респондентов, чаще им увлекаются респонденты Рогачевского района — 16,2 % ($\chi^2 = 76,09$, $p < 0,01$). Мужчины составляют по данному показателю наибольший удельный вес по сравнению с женщинами (соответственно, 87,8 и 12,2 %, $\chi^2 = 96,51$, $p < 0,01$).

По возрасту статистически значимых различий не выявлено.

Отдают предпочтение фитнесу 10,4 % опрошенных, причем, если респонденты Хойникского района составляют наибольший удельный вес, то в Брагинском районе — наименьший (11,0 и 0,9 %, $\chi^2 = 50,57$, $p < 0,01$). Существенных различий по полу и возрасту не выявлено.

29,5 % опрошенных в Лельчицком районе занимаются настольным теннисом, что составляет наибольший удельный вес ($\chi^2 = 94,55$, $p < 0,01$), тогда как в Речицком — наименьший (2,3 %). Существенных различий по полу и возрасту не установлено.

Большим теннисом занимаются 40,0 % респондентов Наровлянского района, что составляет наибольший удельный вес ($\chi^2 = 60,05$, $p < 0,01$) по сравнению с респондентами Ветковского, Лоевского, Речицкого районов и г. Гомеля. Существенных различий по полу и возрасту не установлено.

Самбо и другими видами борьбы занимаются 22,2 % респондентов Рогачевского района, что составляет наибольший удельный вес ($\chi^2 = 38,66$, $p < 0,05$). Существенных различий по полу и возрасту не выявлено.

Респонденты Житковичского района составляют наибольший удельный вес по занятиям скандинавской ходьбой по сравнению с другими районами (34,6 %, $\chi^2 = 85,97$, $p < 0,01$). Существенных различий по полу и возрасту не выявлено.

Респонденты Кормянского района составляют наибольший удельный вес по занятиям йогой по сравнению с респондентами Гомельского, Добрушского, Жлобинского районов (соответственно, 25 и 4,2 %, $\chi^2 = 45,28$, $p < 0,05$). Существенных различий по полу и возрасту не установлено.

Оптимальная продолжительность аэробной нагрузки — 30 минут в день позволяет достичь состояния, когда организм работает эффективно, а сердце и легкие полностью удовлетворяют потребность всех органов в кислороде [5]. Однако нами были установлены существенные различия по времени физической активности ($\chi^2 = 380,66$, $p < 0,01$). У 11,2 % респондентов оно составляет менее 30 минут в день. Причем у мужчин удельный вес этого показателя наибольший (99,2 %, $\chi^2 = 331,77$, $p < 0,01$) по сравнению с женщинами (0,8 %). 15,3 % респондентов Лельчицкого района уделяют физической активности менее 30 минут в день, но даже такой показатель является относительно высоким по сравнению с респондентами Речицкого района (0,8 %). У 29,9 % опрошенных время физической активности составляет 30–60 минут в день, наибольший удельный вес — у респондентов Чечерского района (12,1 %), наименьший — Кормянского (1,3 %). 58,9 % опрошенных выделяют для фи-

зической активности более 60 минут в день, причем удельный вес женщин выше, чем мужчин (соответственно, 83,7 и 16,3 % $\chi^2 = 331,77$, $p < 0,01$). Отметим, что респонденты Наровлянского района и г. Гомеля составляют наибольший удельный вес по данному показателю (7,3 %). Существенных различий по возрасту не выявлено.

Спортивные игры можно с уверенностью назвать универсальным средством физического воспитания всех категорий населения. При занятиях в спортивных секциях достигаются такие цели, как формирование основ физической и духовной культуры личности, повышение ресурсов здоровья [2]. Однако нами было установлено, что только 30,6 % респондентов посещают спортивные секции, причем удельный вес мужчин по этому показателю выше, чем женщин (соответственно, 77,5 и 22,5 % $\chi^2 = 264,66$, $p < 0,01$). 12,2 % респондентов Речицкого района посещают спортивные секции 1–2 раза в неделю, что составляет наибольший удельный вес ($\chi^2 = 202,69$, $p < 0,01$) по сравнению с респондентами Добрушского, Октябрьского, Хойникского районов, где выявлен наименьший удельный вес (0,8 %). Респонденты Ельского района составляют наибольший удельный вес, посещая спортивные секции более 3 раз в неделю (12,0 %, $\chi^2 = 202,69$, $p < 0,01$). Отметим, что 69,4 % респондентов не посещают спорт

ляют респонденты в возрасте 18–25 лет (56,7 %, $\chi^2 = 484,79$, $p < 0,01$) по сравнению с другими возрастными категориями.

4. Респонденты Речицкого района чаще уделяют внимание бегу (11,2 %, $\chi^2 = 82,77$, $p < 0,01$). Причем мужчины составляют наибольший удельный вес, по сравнению с женщинами (соответственно, 95,7 и 4,3 %, $\chi^2 = 364,72$, $p < 0,01$). В возрастной категории 18–25 лет установлен наибольший процент (66,8 %, $\chi^2 = 418,46$, $p < 0,01$) по данному показателю.

5. Респонденты Рогачевского района чаще занимаются плаванием (16,2 %, $\chi^2 = 76,09$, $p < 0,01$), при этом мужчины составляют наибольший удельный вес, по сравнению с женщинами (соответственно, 87,8 и 12,2 %, $\chi^2 = 96,51$, $p < 0,01$).

6. У 11,2 % респондентов время физической активности составляет менее 30 минут в день. Причем мужчины демонстрируют наибольший удельный вес по этому показателю (99,2 %, $\chi^2 = 331,77$, $p < 0,01$) по сравнению с женщинами (0,8 %).

7. 69,4 % респондентов не посещают спортивные секции, причем женщины чаще, чем мужчины (соответственно, 85,6 и 14,4 % $\chi^2 = 462,66$, $p < 0,01$).

8. С возрастом уменьшается удельный вес респондентов, использующих пешие прогулки, катание на велосипеде, бег как один из видов аэробной нагрузки: ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Влияние бега на организм в целом [Электронный ресурс]. *RunnerClub*. [дата обращения: 2018 Янв 9]. Available from: <http://runnerclub.ru/health/polza-bega-kak-beg-vliyaet-na-organizm.html>.
 2. Мышьяков ВВ. Оздоровительное влияние занятий игровыми видами спорта на организм [Электронный ресурс]. *Гродно: Государственный университет им. Я. Купалы*. 2013 [дата обращения: 2017 Дек 12]. Available from: <http://diplomba.ru/work/49223>.
- ные секции, причем такое отношение больше характерно для женщин, чем для мужчин (соответственно, 85,6 и 14,4 % $\chi^2 = 462,66$, $p < 0,01$).

Выводы

1. По виду чаще используемых физических нагрузок, 1-е место занимают пешие прогулки (58,6 % респондентов), 2-е — катание на велосипеде (22,9 %), 3-е место — бег (17,8 %).
2. Пешие прогулки как один из видов аэробных физических нагрузок чаще используют респонденты Ельского района (7,8 %, $\chi^2 = 174,75$, $p < 0,01$). Причем респонденты в возрасте 26–31 год используют их чаще по сравнению с другими возрастными категориями (31,4 %, $\chi^2 = 429,45$, $p < 0,01$).
3. Респонденты Рогачевского и Лельчицкого районов чаще катаются на велосипеде (10,0 %, $\chi^2 = 98,81$, $p < 0,01$), при этом мужчины чаще, чем женщины (соответственно, 91,7 и 8,3 %, $\chi^2 = 434,09$, $p < 0,01$). Наибольший удельный вес по данному показателю состав-

REFERENCES

1. Klimov A. The influence of running on the body as a whole [Electronic resource]. *RunnerClub*. [data obrashcheniya: 2018 Yanv 9]. Available from: <http://runnerclub.ru/health/polza-bega-kak-beg-vliyaet-na-organizm.html>
2. Mysh'yakov VV. Wellness effects of playing sports on the body [Electronic resource]. *Grodno: Gosudarstvennyy universitet im. YA. Kupaly*. 2013 [data obrashcheniya: 2017 Dek 12]. Available from: <http://diplomba.ru/work/49223>.
3. Соколова ГЛ. Оптимальная двигательная активность и ее воздействие на здоровье и работоспособность [Электронный ресурс]. *Новосибирск: Государственный университет экономики и управления*. 2011 [дата обращения: 2018 Янв 12]. Available from: <https://www.webkursovik.ru/kartgotrab.asp?id=-155085>
4. Сорокина ЛЮ. Влияние физической активности на здоровье человека [Электронный ресурс]. *Рязань: Клиническая больница им. Н.А. Семашко*. 2016 [дата обращения: 2017 Дек 12]. Available from: <http://old.семашко62.рф/naucno-popularnye/terapiya/vlianie-fiziceskaa-aktivnosti-na-zdorove-celoveka>
5. Чистякова ИА. Нагрузка и отдых [Электронный ресурс] *Электронная библиотека студента*. [дата обращения: 2017 Дек 12]. Available from: <https://bibliofond.ru/view.aspx?id=864259>
3. Sokolova GL. Optimal motor activity and its effect on health and efficiency [Electronic resource]. *Novosibirsk: Gosudarstvennyy universitet ehkonomiki i upravleniya*. 2011 [data obrashcheniya: 2018 Yanv 12]. Available from: <https://www.webkursovik.ru/kartgotrab.asp?id=-155085>
4. Sorokina LYU. The effect of physical activity on human health [Electronic resource]. *Ryazan': Klinicheskaya bol'nica im. N.A. Semashko*. 2016 [data obrashcheniya: 2017 Dek 12]. Available from: <http://old.семашко62.рф/naucno-popularnye/terapiya/vlianie-fiziceskaa-aktivnosti-na-zdorove-celoveka>
5. Chistyakova IA. Load and rest [Electronic resource] *Elektronnaya biblioteka studenta*. [data obrashcheniya: 2017 Dek 12]. Available from: <https://bibliofond.ru/view.aspx?id=864259>

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.45-003.829-006.55

**ПИГМЕНТНАЯ (ЧЕРНАЯ) АДЕНОМА НАДПОЧЕЧНИКА:
ТРУДНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ***Т. В. Козловская¹, Л. А. Мартемьянова¹, Н. Н. Шибаяева², Д. Н. Пасконный³*¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр

экологии и радиационной медицины человека»,

г. Гомель, Республика Беларусь

³Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Черная (пигментная) аденома надпочечника является довольно редкой опухолью коркового слоя надпочечника. Она имеет черный внешний вид и содержит в цитоплазме клеток липофусцин. Дооперационная диагностика черной аденомы надпочечника затруднена, так как верификация данной опухоли основывается на гистологических признаках.

Представлен редкий случай случайно обнаруженной низкофункциональной черной аденомы правого надпочечника у женщины 52 лет.

Ключевые слова: пигментная аденома надпочечника, черная аденома надпочечника, опухоль надпочечника.

**PIGMENT (BLACK) ADRENAL ADENOMA:
DIFFICULTIES OF MORFOLOGICAL DIAGNOSIS***T. V. Kozlovskaya¹, L. A. Martemyanova², N. N. Shibayeva³, D. N. Paskonnyy³*¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus²Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Republic of Belarus³Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

Black (pigment) adrenal adenoma is a rather rare adenoma of the cortical layer of the adrenal gland. It has black or brown appearance and contains lipofuscin in its cell cytoplasm. Preoperative diagnosis of black adrenal adenoma is complicated as verification of the adenoma is based on histological features. The work presents a rare case of incidentally discovered non-functioning black adenoma of the right adrenal gland in a 52-year-old woman.

Key words: pigment adrenal adenoma, black adrenal adenoma, tumor of the adrenal gland.

Введение

Опухоли надпочечников считаются редкой патологией человека, однако с совершенствованием методов лабораторной и инструментальной диагностики частота выявления этих новообразований увеличивается с каждым годом. Согласно данным литературных источников, опухоли надпочечников размером 1 см и более в диаметре обнаруживают приблизительно у 1 % населения, а при аутопсии — в 7,3 % [1]. Первичные опухоли надпочечников сложны для диагностики из-за их разнообразных клинических проявлений. Трудности диагностики обусловлены сложным строением надпочечных желез, а также тем, что они секретируют несколько гормонов. Именно поэтому в ди-

агностике новообразований надпочечников клиничко-лабораторные данные имеют большое значение для морфолога.

Значительная часть опухолей надпочечников из-за различных эндокринных нарушений вызывает необратимые изменения в различных органах, к ним относятся расстройства водно-электролитного и жирового обмена, артериальная гипертензия и другие [2]. Выявление гормональной активности опухоли — одно из прямых показаний к хирургическому лечению независимо от ее размеров. Часть новообразований не проявляет видимой гормональной активности, их обнаруживают случайно при исследованиях, не связанных с диагностикой опухолей надпочечников, и условно называют инциденталомы надпочечников

[3]. Эта группа включает как доброкачественные, так и злокачественные опухоли.

Даже на современном уровне развития науки лабораторно-инструментальные методы исследования часто не позволяют верифицировать гормонально неактивные опухоли, диагноз может быть поставлен только при тщательном морфологическом исследовании, что определяет прогноз заболевания и дальнейшую тактику лечения. При морфологической диагностике опухолей надпочечников также нередко возникают трудности идентификации опухоли, определения ее биологического поведения, что является подтверждением необходимости применения дополнительных методик, включающих гистохимические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и даже молекулярно-генетические исследования. Но иногда даже использование самых современных методов морфологической диагностики не может прогнозировать биологическое поведение опухоли. Морфологические критерии злокачественности обсуждаются специалистами до настоящего времени [1, 4].

Только комплекс клинической, лабораторной и морфологической диагностики позволяет идентифицировать опухоль надпочечника, определить биологический потенциал адренокортикальных опухолей. Морфологическая диагностика с применением электронной микроскопии при изучении данных опухолей дает возможности дифференцировать их от других опухолевых процессов [5, 6].

Пигментная (синоним — «черная») аденома надпочечника является довольно редкой опухолью коркового слоя надпочечника. Данная опухоль была впервые описана в 1938 году Бакером, затем в 1953 году — Лутерсом. Согласно литературным данным, всего было описано около 100 случаев пигментных аденом, обнаруженных на аутопсии, и около 40 клинических случаев. Большая часть данных случаев клинически сопровождалась синдромом Кушинга. Однако в большинстве случаев независимо от функциональной активности гистологические показатели у данных аденом сходные. Опухоль чаще возникает из клеток ретикулярной зоны и/или из клеток, расположенных между ретикулярной и пучковой зонами коркового слоя надпочечника [5].

Макроскопически аденома представляет собой четко отграниченный узел. Крайне редко в одном надпочечнике встречаются два и более таких узлов. Иногда за пигментную аденому принимают макронодулярную гиперплазию, которая может имитировать данную опухоль. Важным показателем является наличие у аденомы более или менее выраженной капсулы.

Средний диаметр опухоли составляет 30–35 мм (в диапазоне от 5 до 60 мм) [6].

Под микроскопом данная опухоль напоминает адренокортикальную аденому надпочечника. Опухолевая паренхима может формировать альвеолярные, трабекулярные или альвеолярно-трабекулярные структуры, иногда формирует поля солидного типа. Подобно клеткам сетчатой зоны коры надпочечников большинство элементов паренхимы данной опухоли имеют компактную эозинофильную цитоплазму. Очагово в опухоли можно обнаружить комплексы светлых клеток, богатых липидами. Стромальные прослойки в опухоли тонкие, реже можно встретить разрастание стромальных прослоек с формированием в них сосудов синусоидального типа. Ядерный полиморфизм и выраженный гиперхроматоз ядер могут служить признаками злокачественности, однако данные признаки можно довольно часто встретить в доброкачественных вариантах данной опухоли. На приведенные выше признаки злокачественности необходимо обращать внимание лишь в тех случаях, когда в нескольких полях зрения встречаются фигуры митоза, особенно атипические. Темная окраска новообразования зависит преимущественно от избыточного содержания в ее клетках гранул липофусцина (липохрома) и нейромеланина, что зачастую вызывает трудности дифференциальной диагностики пигментной аденомы надпочечника с метастазом меланомы, особенно в практических бессимптомных, гормонально неактивных случаях. Довольно часто встречаются в гистологической структуре пигментной аденомы поля липоматозной и миелолипоматозной метаплазии, что вызывает трудности дифференциальной диагностики с миелолипомой. Данную форму опухоли следует дифференцировать от пигментированных узелков надпочечников, не имеющих морфологических признаков аденомы, то есть фиброзной капсулы [1, 7].

Случай из клинической практики

Пациентка О., 52 лет, обратилась на консультативный прием в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») с диагнозом: «Образование надпочечника? Опухоль забрюшинного пространства?». Была рекомендована госпитализация в ГУ «РНПЦ и ЭЧ» для оперативного лечения.

Рост пациентки — 150 см, вес — 90 кг. Индекс массы тела — 40,44. Наследственный и аллергический анамнез не отягощены. При поступлении пациентка жалоб не предъявляла.

Объективно при поступлении: в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушенные.

АД — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Диурез достаточный.

Анамнез заболевания: считает себя больной с осени 2014 года, когда обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на периодические тянущие, ноющие боли в правой поясничной области и недержание мочи. Участковым терапевтом было рекомендовано УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и консультация нефролога. На УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства было выявлено образование правого надпочечника. Пациентка была направлена на консультацию и плановое оперативное лечение в ГУ «РНПЦ и ЭЧ».

Осмотр нефролога от 09.04.2015 г. Диагноз: «Артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4. Ишемическая нефропатия. Хронический пиелонефрит, латентное течение. Недержание мочи».

Осмотр эндокринолога от 09.04.2015 г. Диагноз: «Кортикостерома правого надпочечника. Синдром Иценко-Кушинга. Ожирение 2-й степени».

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 07.04.2015 г. Печень: размеры увеличены. Правая доля: КВР — 16,8 см, ПЗР — 11,6 см. Контуры печени ровные. Капсула не утолщена. Паренхима: эхоструктура неоднородная, эхогенность повышена. Очаговые образования не определяются. Сосудистый рисунок обеднен. Воротная вена — 1,0 см. Желчный пузырь: размеры и форма в пределах нормы. Стенки не утолщены, не уплотнены. Внутрипросветные образования не определяются. Желчные протоки: общий и внутрипеченочные не расширены, дополнительные образования не определяются. Поджелудочная железа: размеры не увеличены. Контур неровный, четкий. Эхоструктура неоднородная. Эхогенность высокая. Вирсунгов проток не расширен. Образования не визуализируются. Селезенка: размеры не увеличены: 9,3×3,6 см. Структура однородная. Селезеночная вена в воротах проходима. Почки и надпочечники: положение в пределах нормы. Размеры в пределах возрастной нормы. Толщина паренхимы достаточная. Эхогенность паренхимы нормальная, эхоструктура однородная. Собирательная система обеих почек не расширена. В проекции верхнего полюса правой почки — гипозоногенное образование размером до 4,0 см с четким контуром. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства: в воротах печени и селезенки лимфатические узлы не определяются. Заключение: эхографические признаки жирового гепатоза, липоматоза поджелудочной железы, объемное образование правого надпочечника? Рекомендована компьютерная томография.

Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая от 07.04.2015 г. Пищевод свободно проходим, слизистая эластичная, розовая. Кардия смыкается хорошо. Желудок средних размеров, хорошо расправляется воздухом, содержит небольшое количество жидкости, слизи. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Складки нормотрофичны. Слизистая эластичная, умеренно гиперемирована, отечна. Пилорус сомкнут, свободно проходим. 12-перстная кишка проходима, слизистая эластичная, умеренно гиперемирована, отечна, в луковице определяются множественные плоские эрозии размером до 3 мм с «чистым» дном. Область БДС не изменена. Заключение: хронический гастрит. Эрозивный бульбит.

ЭКГ: по стандартной методике от 07.04.2015 г. Заключение: синусовый ритм, ЧСС — 62 в минуту. ЭОС — нормальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нагрузка на левый желудочек. Субэндокардиальные изменения в передне-боковой области левого желудочка, вероятно, обусловлены систолической перегрузкой.

Рентгенография грудной полости и черепа. В S6 справа определяется круглая тень диаметром 27 мм. Правый корень не структурирован. Синусы свободны. Тень сердца без особенностей. Рекомендована компьютерная томография.

При рентгенографии черепа в боковой проекции костных изменений не обнаружено.

МРТ-исследование гипофиза от 11.04.2015 г. Описание. Размеры гипофиза: Sag — 10 мм, Cor — 15 мм, вертикальный — 3 мм. При бесконтрастном исследовании — структура не изменена, дополнительных образований не выявлено. Воронка и хиазма не изменены. В околоселлярной области без особенностей.

Данные КТ-исследования (от 10.04.2015 г.): отмечается мозаичная пневматизация легких, в заднебазальных отделах легких — участки сниженной пневматизации. В средней доле правого легкого — небольшой участок фиброза. Инфильтративных и очаговых изменений в легких не отмечается. Средостение не расширено, не смещено, патологически увеличенных лимфоузлов в нем не определяется. Плевральные синусы свободны. В проекции правого надпочечника, визуализируемого на уровне сканирования, определяется объемное образование плотностью около 20 HU, размером не менее 2,5×3,5 см. Резко снижены (до 28 HU) денситометрические показатели печени — жировой гепатоз.

Операция: лапароскопическая адреналэктомия справа (14.04.2015 г.).

Макроскопически: опухоль округлой формы, мягко-эластической консистенции, диаметром 4 см, от светло-коричневого до темно-

коричневого, очагово — практически черного цвета. К опухоли прилежит фрагмент надпочечника размером 2,0×0,2 см, желтоватого цвета.

Микроскопически: паренхима: опухоль формирует трабекулярные, местами солидные, реже — альвеолярные структуры. Большинство клеток опухоли содержат коричневый пигмент

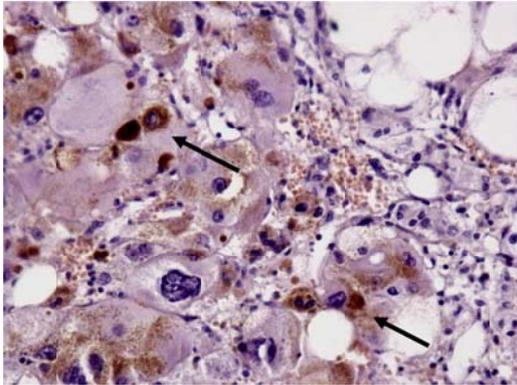


Рисунок 1 — Участок опухоли из полиморфных клеток, содержащих коричневый пигмент. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×400

(рисунки 1, 2). Местами встречаются комплексы из светлых клеток, богатых липидами (рисунок 3), а также очаги липоматозной или миелолипоматозной метаплазии (рисунок 4).

Заключение: морфологическая картина соответствует черной (пигментной) аденоме надпочечника.

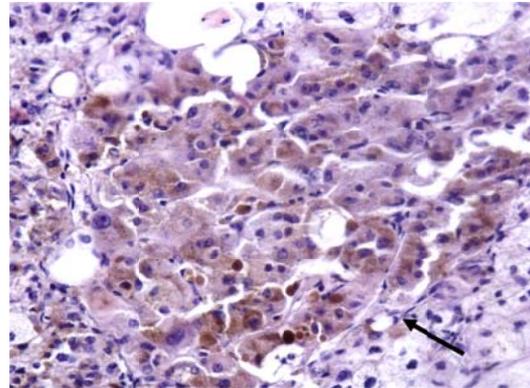


Рисунок 2 — Участок опухоли из полиморфных клеток, содержащих коричневый пигмент. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×100

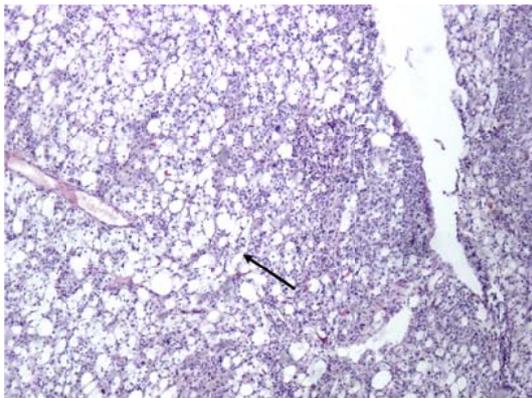


Рисунок 3 — Фрагмент опухоли, состоящий из светлых клеток, богатых липидами. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×100

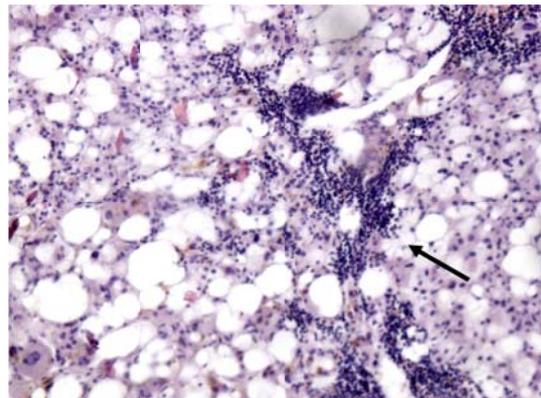


Рисунок 4 — Фрагмент опухоли с очагами липоматозной и миелолипоматозной метаплазии. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: ×100

Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай дает основания полагать, что распространенность данной опухоли в популяции может быть выше, чем принято считать в связи с многообразием клинических проявлений, а зачастую и бессимптомным течением. Также необходимо отметить трудности гистологической верификации и дифференциальной диагностики данной опухоли от других новообразований как доброкачественных, так и злокачественных. Анализ полученных данных показывает, что только комплексный клиничко-морфологический подход позволяет наиболее точно верифицировать диагноз опухолевых новообразований надпочечников. Клинические проявления и данные лабораторно-инструментальных исследований могут быть очень вариабельны, что может привести к их неверной трактовке и гипердиагностике как

адренокортикальных, так и опухолей мозгового слоя надпочечника. Даже на современном

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишнев ОД, Щеголев АИ. Патологическая анатомия опухолей надпочечников. Москва, РФ; 2005. 87 с.
2. Калинин АП, Майстренко НА, Ветшева ПС, ред. Хирургическая эндокринология. Санкт-Петербург: Питер Медиа; 2004. 960 с.
2. Хмельницкая НМ, Филипова ОВ. Опухоли надпочечника (к стандарту патологоанатомического исследования). Библиотека патологоанатома. Санкт-Петербург. 2011; 120. 35 с.
4. Tokunaga H, Miyamura N, Sasaki K, Yoshizato K, Itasaka M, Nakamaru K et al. Preclinical Cushing's syndrome resulting from black adrenal adenoma. *Horm Res.* 2004;62:60-66.
5. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5367-84.
6. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317-24.
7. Sung HP, Myeong-Jin K, Joo HK. Differentiation of Adrenal Adenoma and Nonadenoma in Unenhanced CT: New Optimal Threshold Value and the Usefulness of Size Criteria for Differentiation. *Korean J Radiol.* 2007;8(4):328-35.

уровне развития науки лабораторно-инструментальные методы исследования часто не позволяют выявить гормонально неактивные опухоли, диагноз может быть поставлен только при тщательном морфологическом исследовании, что и определит прогноз заболевания и дальнейшую клиническую тактику.

REFERENCES

1. Mishnev OD, Shhegolev AI. Patologicheskaja anatomija opuholej nadpocheknikov. Moskva, RF; 2005. 87 p. (in Russ.)
2. Kalinin AP, Majstrenko NA, Vetsheva PS, red. Hirurgicheskaja jendokrinologija. Sankt-Peterburg: Piter Media; 2004. 960 p. (in Russ.)

3. Hmel'nickaja NM, Filipova OV. Opuholi nadpocheknika (k standartu patologoanatomicheskogo issledovanija). Biblioteka patologoanatomata. Sankt-Peterburg. 2011; 120. 35 p. (in Russ.)

4. Tokunaga H, Miyamura N, Sasaki K, Yoshizato K, Itasaka M, Nakamaru K, et al. Preclinical Cushing's syndrome resulting from black adrenal adenoma. *Horm Res.* 2004;62:60-66.

5. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5367-84.

6. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317-24.

7. Sung HP, Myeong-Jin K, Joo HK. Differentiation of Adrenal Adenoma and Nonadenoma in Unenhanced CT: New Optimal Threshold Value and the Usefulness of Size Criteria for Differentiation. *Korean J Radio.* 2007;8(4):328-335.

Поступила 16.02.2018

УДК 616.98:578.828Н1V

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ НА ФОНЕ IV КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е. И. Романова¹, Е. Л. Красавцев¹, С. В. Тарасенко²

¹Учреждение образования

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

²Учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье описан клинический случай асимптомного течения генерализованного аспергиллеза на фоне ВИЧ-инфекции, диагностированного при аутопсии.

Ключевые слова: аспергиллез, ВИЧ-инфекция.

GENERALIZED ASPERGILLOSIS ASSOCIATED WITH CLINICAL STAGE IV OF HIV INFECTION

E. I. Romanova¹, E. L. Krasavtsev¹, S. V. Tarasenko²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

The article describes a clinical case of the asymptomatic course of generalized aspergillosis associated with HIV infection diagnosed at autopsy.

Key words: aspergillosis, HIV infection.

Введение

Известно, что вследствие приобретенного иммунодефицита развиваются вторичные патологические процессы, в том числе множественные, которые поражают различные органы и системы и проявляются в виде оппортунистических (преимущественно условно-патогенного генеза) инфекций и злокачественных опухолей. Одним из патогенных агентов являются грибы различных видов, в частности, мицелиальные грибы рода *Aspergillus*.

Эти грибы распространены в природе повсеместно. Потенциально патогенны 20 из 200 их известных разновидностей. Наибольшее значение имеют *A. fumigatus* (на его долю при-

ходится около 90 % заболеваний, вызываемых аспергиллами), *A. niger* (вызывает, в частности, инфекции слухового прохода, колонизирует открытые полости тела человека), *A. flavus* (вызывает колонизацию и инфекцию придаточных пазух носа). *A. terreus* и *A. nidulans*, *A. clavatus* и *A. niger* могут быть причиной аллергических состояний.

Риск возникновения инвазивной грибковой инфекции у пациентов обусловлен двумя группами факторов: а) факторы окружающей среды, б) факторы, относимые к состоянию пациента. Заражение происходит в основном ингаляционно, инкубационный период зависит от дозы ингалированного гриба и может колебаться, по

разным данным, от 15–20 мин до нескольких дней и недель. Инфицирование аспергиллами может проходить и через воду; так, описан случай заболевания ранее здорового ребенка, почти утонувшего (near-drowning) в пруду [1].

Вплоть до начала 1970-х годов аспергиллез являлся редким заболеванием и описан был недостаточно. Однако с увеличением интенсивности химиотерапии и введением в практику пересадки органов частота инвазивного аспергиллеза (ИА) увеличилась. Встречается ИА у пациентов онкологического профиля, часто на фоне трансплантации костного мозга, а также после операций на сердце, трансплантации солидных органов [2]. Частота ИА при остром лейкозе составляет 5–24,0 %, аллогенной трансплантации костного мозга — 4–9,0 %, аутологичной трансплантации костного мозга — 0,5–6,0 % [3].

В клинической практике инфекциониста аспергиллез встречается не часто, что позволило CDC исключить его из списка СПИД-индикаторных заболеваний в 1984 году. Так, в исследовании К. J. Pursell et al. [4] встречаемость аспергиллеза на стадии СПИДа составляет 0,05 %. Поэтому роль СПИДа в развитии этого заболевания дискуссионна. У многих пациентов с этим заболеванием существуют такие классические факторы риска, как нейтропения и гормональная терапия. Существует следующая классификация аспергиллеза [3, 5, 6]:

1) поверхностный — инфекции слухового прохода, роговицы глаза, а также первичное поражение кожи; показано, что придаточные пазухи носа могут быть первичным очагом в 10–15 % аспергиллезной инвазии;

2) неинвазивный — аллергический бронхит и аспергилломы у пациентов с предшествующим кавернообразующим легочным заболеванием (в первую очередь — с туберкулезом); установлено, что аллергический бронхолегочный аспергиллез может протекать в виде трех клинических вариантов: астмоподобного, инфильтративного и «классического» (сочетание бронхо-обструктивного и инфильтративного синдромов);

3) инвазивный — обнаруживаемый, как правило, у пациентов с нейтропенией; различают острую инвазивную и хроническую некротизирующую формы (которые могут протекать как локальное поражение легочной паренхимы, диффузное поражение легочной паренхимы, язвенный трахеобронхит); возможно развитие легочного кровотечения, а у больных с нейтропенией — спонтанного пневмоторакса;

4) генерализованный — с поражением легких, ЦНС, печени, почек, кожи; наблюдается у 30–40 % больных с ИА легких; поражение ЦНС в случае ИА происходит более чем в 50 % случаев и встречается чаще на фоне ВИЧ-

инфекции, чем при других иммунодефицитных состояниях.

Возможно, изолированное поражение отдельных органов при аспергиллезе может встречаться и у иммунокомпетентных лиц в виде кожных и параназальных форм [7].

Наиболее часто первым, а иногда и единственным симптомом аспергиллеза является рефрактерная к антибиотикам широкого спектра действия фебрильная нейтропеническая лихорадка в течение 5–7 дней. При первых же подозрительных симптомах у пациентов группы риска нужно думать об инвазивной грибковой инфекции.

Для диагностики заболевания используют серологический мониторинг и компьютерную томографию (КТ) грудной клетки. Клинические и томографические признаки ИА у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых на фоне других иммунодефицитных состояний. У пациентов со СПИДом встречается широкий спектр легочных поражений аспергиллезного генеза, включая хронические полостные образования, инвазивные и бронхиальные формы заболевания, что отличает их от пациентов из других групп риска [8].

Для дифференциальной диагностики между ИА и бактериальной пневмонией применяется бронхоальвеолярный лаваж, трансбронхиальная биопсия; описаны и рентгенологические особенности аспергиллеза. В исследованиях ИА, проведенных G. A. Kliasova et al. [9], культура возбудителя была выделена в 60,0–92,0 % случаев (*A. fumigatus* — 59,0–67,0 %, *A. flavus* — 26,5–29,0 %, *A. niger* — 4,0–6,5 %), серологически диагноз подтвержден у 28,0–54,0 % пациентов.

Одним из важных методов диагностики легочного аспергиллеза считается КТ, в ходе проведения которой выявляется широкий спектр изменений. Значительное количество работ посвящено изучению дифференциально-диагностических КТ-признаков аспергиллеза и кандидоза [10].

Длительность жизни пациентов после установления диагноза аспергиллеза различна. Это связано, видимо, с факторами окружающей среды (а значит, и неспецифической резистентностью пациентов), возможностями диагностики и лечения в различных регионах, которые меняются с течением времени.

Значительное число случаев аспергиллеза диагностируется только при аутопсии [4]. Так, по данным E. Artega Hernández et al. [11], при поражениях легких аспергиллы были идентифицированы как находки в полостных образованиях в 3,2 % случаев. У пациентов на фоне ВИЧ-инфекции встречаемость ИА точно не известна, и может быть большей, чем описы-

вается. Выявление возбудителя аспергиллеза у реанимационных пациентов является плохим прогностическим маркером и связано с высокой смертностью независимо от того, является ли процесс инвазионным либо это просто колонизация. Лечение и профилактика заболевания подробно описаны в работах Н.Н. Клишко [12] и в Рекомендациях Американского Общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза [13]. Лекарственная профилактика для пациентов группы высокого риска до сих пор не имеет стандартного решения. Меры иммунопрофилактики не разработаны.

Клинический случай

Пациентка М., 31 год, находилась в Гомельской областной инфекционной клинической больнице (ГОИКБ) с 11.09.17 по 16.10.17 г. При поступлении предъявляла жалобы на желтушность кожи и склер, увеличение в объеме живота, периферические отеки, снижение диуреза, кровоточивость десен, боли в правом подреберье, тремор, плохой сон, головокружение.

Анамнез заболевания: из анамнеза (выписка из амбулаторной карты) известно, что на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции находилась с 2002 года. Путь передачи - половой. Наблюдалась нерегулярно, неоднократно вызывалась на прием, в том числе и через РОВД. Состояла на учете в наркологическом диспансере по поводу синдрома зависимости от алкоголя. В 2006 году выявлен хронический вирусный гепатит смешанной В и С этиологии. Выполнялись биохимические исследования, УЗИ органов брюшной полости, назначались гепатопротекторы. В 2014 году была установлена 3-я клиническая стадия ВИЧ-инфекции, решением консилиума назначена АРТ. Приверженности к терапии не было, в 2016 изменена схема АРТ. Неоднократно проводились беседы о необходимости регулярного приема АРТ, гепатопротекторов. Неоднократно лечилась стационарно по поводу пневмонии, острого панкреатита, вторичного гнойного менингита, острой дисметаболической (алкогольной) энцефалопатии с серией генерализованных эпилептических приступов, В 2017 году диагностирован рак шейки матки, выписана из Гомельского областного клинического онкологического диспансера (ГОКОД) за нарушение больничного режима (самовольно ушла из стационара).

Последнее ухудшение наступило за две недели до госпитализации (обращение в филиал 11.09 2017 г.). Обратилась с жалобами на увеличение в объеме живота, желтушность кожи и склер. Последний раз употребляла алкоголь накануне обращения в поликлинику. Направлена в ГОИКБ с диагнозом: «Впервые выявленный цирроз печени смешанной этиологии (токсико-

метаболический + вирусный В и С), асцит, ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия».

Объективный осмотр: при поступлении состояние оценено как тяжелое за счет декомпенсированного цирроза печени, проявления портальной гипертензии (напряженный асцит, анасарка) геморрагического синдрома (элементы геморрагической сыпи на верхних и нижних конечностях), умеренно выраженных симптомов портосистемной энцефалопатии. Сознание ясное. Несколько заторможена, доступна продуктивному контакту. Очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика: глазные щели и зрачки D=S, реакция зрачков сохранена, легкая асимметрия лица, незначительная девиация языка влево, сухожильные и периостальные рефлексy — без четкой разницы сторон. Симптом Бабинского — отрицательный, чувствительность не нарушена. Менингеальный симптомокомплекс — отрицательный. В позе Ромберга неустойчива. Телосложение правильное, дефицит массы тела 5 %. При осмотре кожных покровов отмечается умеренно выраженная желтушность кожи и склер, ярко выраженные вторичные печеночные знаки (пальмарная эритема, сосудистые «звездочки»). Лицо отечно. На коже предплечий, голеней элементы геморрагической сыпи. С поступления замечен «печеночный» запах. Отмечается увеличение всех групп лимфоузлов. При аускультации дыхание везикулярное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. Гемодинамика при поступлении стабильна. Тоны сердца ритмичны, ясные. Живот увеличен в объеме за счет асцита, напряжен, чувствителен при пальпации. Печень не пальпируется из-за асцита. Выраженные периферические отеки.

При динамическом мониторинге за состоянием пациентки с первых дней отмечается прогрессирующая отрицательная динамика за счет нарастания симптомов печеночно-клеточной недостаточности, портосистемной энцефалопатии, гепато-ренального синдрома. Признаков дыхательной недостаточности не отмечалось. За время госпитализации дважды осматривалась неврологом, в связи с отрицательной динамикой неврологической симптоматики проводился дифференциальный диагноз между токсоплазмозом головного мозга, менингоэнцефалитом, генерализованной цитомегаловирусной инфекцией, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией (ПМЛ). Рекомендованное неврологом МРТ головного мозга проведено не было в связи с нетранспортабельностью пациентки.

14.09.2017 г. консультирована врачами КДК ВИЧ/СПИД: ранее применяемая схема АРТ (диданозин + ламивудин + эфавир, зидо-

лам + алувия) в связи с иммунологической неэффективностью и развитием анемии заменена на схему теноф и алувия.

28.09.2017 г. в связи с ухудшением состояния переведена в ОИТ и Р. За время нахождения в ОИТ и Р неоднократно осматривалась врачами консилиумами.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования: СД4 от 18.11.2016 г. — 23 кл/мкл, вирусная нагрузка (ВН) — 42320 копий РНК/мл. СД4 от 12.09.2017 г. — 13 кл/мкл, ВН — 3 288 000 копий РНК/мл.

Общий анализ крови 12.09.2017 г.: эритроциты — $3,8 \cdot 10^{12}/л$, Нв — 87 г/л, лейкоциты — $3,8 \cdot 10^9/л$, эозинофилы — 1 %, палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 69 %, моноциты — 6 %, лимфоциты — 19 %, СОЭ — 56 мм/ч.

Общий анализ крови 16.10.2017 г.: эритроциты — $2,32 \cdot 10^{12}/л$, Нв — 77 г/л, лейкоциты — $1,9 \cdot 10^9/л$, эозинофилы — 0 %, палочкоядерные — 5 %, сегментоядерные — 71 %, моноциты — 5 %, тромбоциты — $4 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 27 мм/ч.

Биохимический анализ крови 12.09.2017 г.: глюкоза — 4,6 ммоль/л, билирубин общ. — 89,0 мкмоль/л, прямой билирубин — 57,7 мкмоль/л, непрямой билирубин — 31,3 мкмоль/л, тимоловая проба — 39,4 ЕД, АЛТ — 39,4 Е/л, АСТ — 186,6 Е/л, щелочная фосфатаза — 490,7 Е/л, гамма-ГТП — 314,9 Е/л, альфа-амилаза — 93,4 Е/л, холестерин — 4,5 ммоль/л, бета-липопротеиды — 79 у.е., общий белок — 65,3 г/л, альбумин — 21,5 г/л, мочевины — 4,7 ммоль/л, креатинин — 73,4 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови 02.10.2017 г.: глюкоза — 8,7 ммоль/л, билирубин общий — 357,9 мкмоль/л, прямой билирубин — 308,8 мкмоль/л, непрямой — 49,1 мкмоль/л, тимоловая проба — 13,1 Е/л, АЛТ — 97,8 Е/л, АСТ — 79,0 Е/л, общий белок — 40,8 г/л, альбумин — 23,0 г/л, мочевины — 11,1 ммоль/л, креатинин — 235,8 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови 16.10.2017 г.: глюкоза — 7,5 ммоль/л, билирубин общий — 265,5 мкмоль/л, прямой билирубин — 169,4 мкмоль/л, непрямой билирубин — 96,6 мкмоль/л, АЛТ — 126,1 Е/л, АСТ — 173,1 Е/л, щелочная фосфатаза — 265,5 Е/л, альфа-амилаза — 447,4 Е/л, общий белок — 29,4 г/л, альбумин — 16,4 г/л.

Коагулограмма 12.09.2017 г.: ПТИ — 0,65, МНО — 1,69. 26.09.2017 г.: ПТИ — 0,57, МНО — 1,97; 16.10.2017 г.: ПТИ — 0,26, МНО — 5,25.

Общий анализ мочи 12.10.2017 г.: цвет — темная, слабо мутная, относительная плотность — 1030, билирубин — ++, уробилин — ++++, лейкоциты — 8–10, цилиндры гиалиновые — 0–1, слизь — ++.

Иммуноферментный анализ (ИФА): маркеры вирусных гепатитов: HBsAg — пол., ан-

тиHCV — пол., HBeAg — отр., антиHbcor tot — пол., антиHbcorIgM — отр., антиHBeAg — пол., антиHDV — отр., антиHDV — отр.; антитела к антигенам токсоплазм: IgM — отр, IgG — пол.; антитела к возбудителю сифилиса 12.09.2017 г. — отр.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ДНК вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барра не обнаружены.

Рентгенологическое исследование легких в передне-задней проекции 26.09.2017 г. ЭЭД = 0,015 мЗв: в легких инфильтративных теней не выявлено. Легочный рисунок обогащен, деформирован, локально сгущен в левой прикорневой зоне. Корни не расширены. Срединная тень смещена за счет поворота. Диафрагма — норма. Синусы прослеживаются.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек (амбулаторно) 07.09.2017 г.: печень увеличена в размерах: КВР правой доли — 185 мм, контуры неровные, структура неоднородная, диффузные изменения выраженные, экзогенность повышена значительно, воротная вена — 16–18 мм, желчный пузырь: длина — 84 мм, ширина — 37 мм, конкременты не лоцируются, стенки утолщены — 5–6 мм, поджелудочная железа не визуализируется, экранирована петлями кишечника. Селезенка увеличена, длина — 170 мм, ширина — 56 мм, обычной экоструктуры. Почки: чашечно-лоханочная система справа расширена: чашечки — 6 мм, лоханка — 26 мм, мочеточник в нижней трети — 6 мм. Чашечно-лоханочная система слева не расширена. Повышена экзогенность паренхимы обеих почек. В брюшной полости определяется умеренное количество свободной жидкости. Заключение: «Гепатоспленомегалия. Признаки цирроза печени. Портальная гипертензия. Асцит. Признаки пиелонефрита обеих почек».

От проведения фиброгастроуденоскопии пациентка отказалась.

Лечение основного и сопутствующих заболеваний проводилось в соответствии с отечественными и международными рекомендациями [14], комплексное лечение — по схемам интенсивной терапии. Однако проводимая интенсивная терапия оказалась безрезультатной и 16.10.2017 г. больная скончалась (на 36-й день нахождения в стационаре). Отправлена на аутопсию.

Клинический диагноз: «Цирроз печени смешанной этиологии (токсикометаболический, вирусный В, С). Стадия декомпенсации. Класс тяжести С по Чайлд–Пью. Портальная гипертензия III стадия, асцит, анасарка. Печеночно-клеточная недостаточность II–III степени. Портосистемная энцефалопатия II–III степени».

Осложнения основного диагноза: «Отек головного мозга».

Сопутствующий диагноз: «ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия (по классификации ВОЗ, 2012 г.). Генерализованная лимфаденопатия. Рецидивирующий орофарингеальный кандидоз. Дефицит массы тела 5 %. Кандиломатоз промежности. Заболевание шейки матки, инфильтративная форма. Вторичные изменения в подвздошных лимфоузлах».

Аутопсия от 16.10. 2017 г. Мозг: в правой и левой гемисферах в области базальных ядер с переходом на теменную область и область боковых желудочков определяются множественные очаги распада с вторичным геморрагическим пропитыванием, диаметром до 2,0 см, белесовато-желтого цвета. На остальном протяжении белое и серое вещество дифференцируется четко во всех отделах. В левой гемисфере мозжечка определяется очаг размягчения с вторичным геморрагическим пропитыванием, диаметром до 3 см. Легкие: в нижней и верхней доле левого легкого в области II и IX сегментов определяются очаги плотной консистенции на ощупь, темно-красного цвета, размерами 2,0 на 3,5 см и 4,0 на 3,0 см. В верхней доле правого легкого в области I и II сегментов определяется очаг плотной консистенции на ощупь, темно-красного цвета, размером 3,5 на 3,0 см. Печень каменистой консистенции, наружный край закруглен, масса 2200 г. Поверхность мелкобугристая, светло-коричневого цвета. На разрезе паренхима с формированием узлов-регенератов до 1,0 см, светло-коричневого цвета. Почки массой по 400 г, фиброзная капсула снимается легко. На разрезе слои почек слабо различимы, бледно-красного цвета с желтушным оттенком, мозговое вещество бледного цвета, пирамиды — красноватого. Селезенка массой 400 г, дряблой консистенции, капсула тонкая гладкая. Лимфатические узлы различных групп до 3,5 см в диаметре, мягкие, на разрезе серого цвета.

При микроскопическом исследовании в головном мозге, почках и легких наблюдается массивный рост грибов рода *Aspergillus*.

Патологоанатомический диагноз

Основной: «ВИЧ-инфекция, стадия 4 (по классификации ВОЗ, 2012 г): генерализованная лимфаденопатия и гиперспленизм (масса селезенки 400 г)». Вторичные заболевания:

1. Генерализованная микотическая инфекция (на гистологических срезах — грибы рода *Aspergillus*) с поражением легких, почек и головного мозга.

2. Злокачественное новообразование шейки матки, инфильтративная форма, правосторонний параметральный вариант (гистологически — плоскоклеточный рак), T2BN1M0G2.

Осложнение основного заболевания: синдром полиорганной недостаточности: отек легких, острая печеночно-почечная недостаточность. ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание): тромбоцитопения, расширение сосудов микроциркуляторного русла с формированием микротромбов, множественные мелкоочечные и мелкопятнистые кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки; острые язвы в области сфинктера привратника желудка, состоявшееся кровотечение. Полифакторная анемия. Острое общее венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Отек головного мозга. Кахексия.

Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит В и С, умеренной степени активности, фаза декомпенсации с формированием мелкоузлового цирроза печени. Класс тяжести С по Чайлд–Пью. Синдром портальной гипертензии: гепатоспленомегалия, портосистемная энцефалопатия. Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная кардиомиопатия, хронический индуративный панкреатит. Атеросклероз аорты.

На основании полученных данных сделано заключение о том, что на момент смерти у пациентки М. имело место тяжелое поражение головного мозга с разного размера очагами поражения во всех долях больших полушарий и мозжечке; заболевание сопровождалось отеком-набуханием головного мозга, мозговой комой; тяжесть состояния усугубила развившаяся двусторонняя очагово-сливная пневмония (по характеру очагов не исключается микотический компонент в ее генезе); эти состояния и привели к смерти пациентки.

Выводы

Описанный случай представляет клинический интерес с точки зрения сложности диагностирования грибковой составляющей в патологическом процессе головного мозга при ВИЧ-инфекции. Относительная редкость грибковых поражений легких, недостаточная настороженность рентгенологов при обследовании пациентов групп риска, многообразие и достаточно низкая специфичность рентгенологических признаков создают трудности в своевременной диагностике такого грозного осложнения, каким является ИА; поздняя же диагностика значительно ухудшает прогноз основного заболевания. Кроме того, поступление антимикотиков в очаг поражения часто затруднено в связи с низкой пенетрацией препаратов через ГЭБ и окклюзией сосудов ангиоинвазивными грибами [12]. В связи с этим ме-

дикаментозное лечение поражения ЦНС аспергиллезной этиологии было неуспешным во всех

ЛИТЕРАТУРА

1. Leroy P, Smismans A, Seute T. Invasive Pulmonary and Central Nervous System Aspergillosis After Near-Drowning of a Child: Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics*. 2006;118(2):509-13.
 2. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst. *Clin Inf Dis*. 2000;31:545-53.
 3. Bowden RA, Meyers JD. Infectious complications following marrow transplantation. *Plasma Thermal Transfusion Technology*. 1985;6:285-302.
 4. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D. Aspergillus species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):141-48.
 5. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:781-805.
 6. Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J*. 1991;84(7):822-27.
 7. Paula JS, Bryk AJr, Lauretti Filho A, Romão E. Secondary glaucoma associated with bilateral Aspergillus niger endophthalmitis in an HIV-positive patient: case report. *Arq Bra Oftalmol*. 2006;69(3):395-97.
 8. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):160-65.
 9. Kliasova GA, Petrova NA, Galstian GM. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients (engl. abstr.). *Ter Arkh*. 2003;75(7):63-68.
 10. Gotman LN, Iatsyk GA, Kliasova GA. Early computed tomography signs in diagnosis of some pulmonary mycoses in myelotoxic agranulocytosis (engl. abstr.). *Ter Arkh*. 2008;80(7):30-33.
 11. Arteaga Hernández E, de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML. Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases. (engl. abstr.) *Rev Iberoam Micol*. 1998;15(1):33-35.
 12. Клишко НН. Инвазивный аспергиллез у онкологических и гематологических больных. *Онкогематология*. 2006; 1-2:98-107.
 13. Масчан АА, Клясова ГА, Веселов АВ. Обзор рекомендаций Американского Общества по инфекционным болезням по лечению аспергиллеза. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*. 2008;10(2):133-70.
 14. Bartlett JB, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2005-2006 Edition. Baltimore: John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2006. 482 p.
- случаях. У пациентки М. имелись два тяжелых конкурирующих заболевания: ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия и декомпенсированный цирроз печени, при которых может развиваться поражение головного мозга. Пациентка не принимала антиретровирусную терапию, о чем свидетельствуют данные иммунограммы (CD4 — 13 кл/мкл и вирусная нагрузка — 3288000 копий/мл от 12.09. 2017 г.). На фоне глубокой иммуносупрессии, у нее развилась генерализован-

ная микотическая инфекция без характерной клинической симптоматики, что затруднило прижизненное установление диагноза. Выполнение МРТ не позволило бы провести этиологическую верификацию диагноза.

Учитывая неприверженность и отрицание терапии, отсутствие динамического наблюдения и коррекции лечения основного заболевания на протяжении нескольких лет, поражение жизненно важных органов и систем, смерть пациентки была непредотвратима.

REFERENCES

1. Leroy P, Smismans A, Seute T. Invasive Pulmonary and Central Nervous System Aspergillosis After Near-Drowning of a Child: Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics*. 2006;118(2):509-13.
2. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst. *Clin Inf Dis*. 2000;31:545-53.
3. Bowden RA, Meyers JD. Infectious complications following marrow transplantation. *Plasma Thermal Transfusion Technology*. 1985;6:285-302.
4. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D. Aspergillus species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):141-48.
5. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:781-805.
6. Singh N, Yu VL, Rihs JD. Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J*. 1991;84 (7):822-27.
7. Paula JS, Bryk AJr, Lauretti Filho A, Romão E. Secondary glaucoma associated with bilateral Aspergillus niger endophthalmitis in an HIV-positive patient: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(3):395-97.
8. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging*. 2007;22(2):160-65.
9. Kliasova GA, Petrova NA, Galstian GM. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients (engl. abstr.) *Ter Arkh*. 2003;75(7):63-68.
10. Gotman LN, Iatsyk GA, Kliasova GA. Early computed tomography signs in diagnosis of some pulmonary mycoses in myelotoxic agranulocytosis (engl. abstr.). *Ter Arkh*. 2008;80(7):30-33.
11. Arteaga Hernández E, de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML. Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases. (engl. abstr.) *Rev. Iberoam. Micol*. 1998;15(1):33-35.
12. Klimko NN. Invazivnyj aspergillez u onkologicheskikh i gematologicheskikh bol'nyh. *Onkogematologija*. 2006;1-2:98-107. (in Russ.)
13. Maschan AA, Klyasova GA, Veselov AV. Obzor rekomendacij Amerikanskogo Obshhestva po infekcionnym boleznyam po lecheniju aspergilljoza. *Klin Mikrobiol Antimikrob Himioter*. 2008;10(2):133-70. (in Russ.)
14. Bartlett JB, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2005-2006 Edition. Baltimore: John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group; 2006. 482 p.

Поступила 22.03.2018

УДК 616.24-002.5-055.2-053.2-036.22

ТРАНСМИССИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОТ МАТЕРИ К НЕСКОЛЬКИМ ДЕТЯМ В СЕМЬЕ

С. В. Гонянюк¹, И. В. Буйневич¹, В. А. Горбачева²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»,

г. Гомель, Республика Беларусь

Представлен случай выявления туберкулеза легких у женщины, явившейся источником инфекции для нескольких детей в семье. Клиническое наблюдение показывает связь высокой эпидемической значимости материнского туберкулеза с особенностями заболевания у женщины с социальными факторами риска при высоком паритете родов (быстрое прогрессирование с развитием массивного бактериовыделения при малосимтомном течении).

Ключевые слова: туберкулез у женщин репродуктивного возраста, материнский туберкулез, туберкулез у детей.

**TRANSMISSION OF TUBERCULOSIS
FROM MOTHER TO SEVERAL CHILDREN IN THE FAMILY**

S. V. Goponyako¹, I. V. Buinevich¹, V. A. Gorbacheva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

The article presents a case of lung tuberculosis in a woman who appeared to be a source of infection for several children in the family. The clinical case shows a connection of high epidemical significance of maternal tuberculosis with the disease features in a woman with social risk factors and high delivery parity (rapid progressing with massive bacterial excretion and low-symptomatic course).

Key words: tuberculosis in women of reproductive age, maternal tuberculosis, tuberculosis in children.

Введение

Туберкулез (ТБ) легких у молодых женщин имеет особое эпидемическое значение, что связано, прежде всего, с тесным контактом с детьми в семье [1]. Известно, что дети, особенно в возрасте до 5 лет, высоко восприимчивы к туберкулезной инфекции, а источником инфекции в большей части случаев оказывается кто-то из ближайшего окружения [2, 3, 4]. При подозрении на ТБ и выявлении заболевания у ребенка эпидемиологическое расследование является обязательным компонентом диагностического поиска и установление контакта с бактериовыделителем расценивается как один из важнейших диагностических критериев первичного ТБ [2, 3, 4]. Часто трансмиссия микобактерии туберкулеза (МБТ) происходит от матери [1, 2, 5], причем нередки ситуации, когда возникновение подозрения на ТБ у ребенка является обстоятельством, побуждающим провести обследование окружающих его взрослых членов семьи, таким образом, оказывается, что выявление ТБ у ребенка предшествует выявлению заболевания у того, кто явился источником инфекции [5].

Период первичного инфицирования МБТ сопряжен с высоким риском развития заболевания особенно при наличии дополнительных неблагоприятных факторов [2, 3, 4, 5]. Таким фактором может являться продолжающийся контакт с источником инфекции в случае невыявленного ТБ легких у матери [5].

Исследование клинических особенностей ТБ у молодых женщин показало, что, несмотря на достаточно благоприятную клиническую струк-

туру заболевания, методом прямой микроскопии МБТ в мокроте обнаруживается в 20 % случаев при ВИЧ-негативном статусе и в 70 % случаев — при ВИЧ-позитивном статусе [6]. Такие пациенты характеризуются высокой контагиозностью и наибольшей эпидемической опасностью [2, 5].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует крайне высокую эпидемическую значимость ТБ легких у молодых женщин, а также особенности выявления ТБ легких у детей и важность проведения эпидемиологического расследования.

Цель работы

Проанализировать случай заболевания ТБ легких у нескольких детей в семье и выявления ТБ с массивным бактериовыделением у их матери при проведении эпидемиологического расследования.

Клинический случай

Пациенты Д. 13 лет; А. 12 лет; М. 11 лет; К. 10 лет, Е. 8 лет, Д. 3 лет состояли на диспансерном учете у участкового педиатра по месту жительства в связи с социально опасным положением несовершеннолетних (согласно постановлениям Министерства образования Республики Беларусь от 28.07.2004 г. № 47, 14.07.2009 г. № 48, 25.07.2011 г. № 117). Воспитывались в многодетной (6 детей) неполной семье, в неблагоприятных жилищных и материальных условиях, мать не работала, злоупотребляла алкоголем, часто не проживала совместно с детьми (уход и воспитание осуществляла бабушка). Дети неоднократно изымались из семьи органами опеки, передавались в социально-педагогический центр. Иммунологиче-

ское обследование на ТБ было проведено всем шести детям одновременно в связи с наличием социальных факторов риска (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Рес-

публики Беларусь от 02.10.2015 г. № 977), выполнена внутрикожная проба Диаскинтест® (с рекомбинантным туберкулезным антигеном). Результаты обследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты иммунологических проб и обследования детей

Ребенок	Результаты иммунологических проб		Диагноз по результатам обследования
	Диаскин-тест®*	Тест Манту — анамнестические данные, туберкулиновый вираж	
Д. 13 лет	14 мм	Туберкулиновый вираж не зафиксирован, низкая нормергическая туберкулиновая чувствительность (поствакцинальная)	Инфильтративный ТБ верхних долей обоих легких, МБТ(-)
А. 12 лет	17 мм	Туберкулиновый вираж не зафиксирован, низкая нормергическая туберкулиновая чувствительность (поствакцинальная)	Очаговый ТБ верхних долей обоих легких, МБТ(-)
М. 11 лет	17 мм	Туберкулиновый вираж в 8 лет (сведений о диспансерном учете у фтизиатра нет)	Очаговый ТБ верхних долей обоих легких, МБТ(-)
К. 10 лет	15 мм	Туберкулиновый вираж в возрасте 5 лет, нарастание туберкулиновой чувствительности в возрасте 6 лет, гиперергическая туберкулиновая чувствительность в 7 лет (состояла на диспансерном учете у фтизиатра)	Очаговый ТБ верхних долей обоих легких, МБТ(-)
Е. 8 лет	14 мм	Туберкулиновый вираж не зафиксирован, низкая нормергическая туберкулиновая чувствительность (поствакцинальная)	Данных о наличии активного ТБ не выявлено
Д. 3 лет	14 мм	Туберкулиновый вираж не зафиксирован, низкая нормергическая туберкулиновая чувствительность (поствакцинальная)	Первичный туберкулезный комплекс справа, МБТ(-)

* — предыдущее иммунологическое обследование проводилось годом ранее, у всех детей был отрицательный результат пробы Диаскинтест®

Все дети вакцинированы БЦЖ в возрасте 3-4 дней (в роддоме), двое старших детей ревакцинированы БЦЖ в возрасте 7 лет, у всех детей имелись поствакцинальные рубчики размером 4-5 мм. Медицинских факторов риска развития активного ТБ никто из детей не имел. По результатам общеклинического и рентгенологического обследования (рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки) был выявлен ТБ легких у пяти из шести детей. Пациенты были изолированы в инфекционное отделение районной больницы, обследованы на ВИЧ-инфекцию (у всех ВИЧ-негативный статус), были проконсультированы фтизиопедиатром, после чего направлены на лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (г. Минск). Всем детям были проведены исследования мокроты методами прямой микроскопии, посева на плотные и жидкие питательные среды, ПЦР (XpertMTB/Rif) — бактериовыделение не было обнаружено ни у одного ребенка.

Эпидемиологическое расследование включало обследование контактов по месту учебы (101 человек), случаев ТБ выявлено не было.

По домашнему очагу туберкулезной инфекции обследованию подлежали двое взрос-

лых членов семьи (мать и бабушка). У бабушки данных о наличии ТБ выявлено не было.

У матери при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки были выявлены изменения, подозрительные на ТБ легких.

Пациентка Т. 39 лет, ранее ТБ не болела. На момент обследования предъявляет жалобы на кашель со слизистой мокротой, беспокоит в течение нескольких недель, за медицинской помощью не обращалась.

Anamnesis vitae: образование среднее, не работает, не замужем, имеет 6 детей, воспитывает совместно со своей матерью. В местах лишения свободы не была. В течение 8 лет состоит на диспансерном учете по поводу вирусного гепатита В и С. Злоупотребляет алкоголем, курит в течение многих лет (что считала причиной длительного кашля). Предыдущее рентгенологическое обследование проходила 5 месяцев назад, патологических изменений не выявлено.

По данным рентгенографического и томографического исследования органов грудной клетки: в проекции верхней доли правого легкого определяется неоднородная инфильтрация, средней интенсивности, с нечеткими контурами, на фоне которой визуализируется полость распада до 6 см в диаметре; с обеих сто-

рон, полисегментарно (S₃₋₆), определяются очаговые полиморфные тени малой и средней интенсивности с нечеткими контурами, размером до 8 мм. Корни легких неструктурны, правый корень и купол диафрагмы справа смещены вверх. Трахея несколько смещена в сторону поражения (вправо).

Результаты исследования мокроты: методом бактериоскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нильсену (двукратно), обнаружены кислото-устойчивые бактерии (+/+++); методом XpertMTB/Rif обнаружена МБТ, чувствительна к рифампицину. ИФА-ВИЧ — ре-

зультат отрицательный. Пациентка была госпитализирована во фтизиотерапевтическое отделение с целью изоляции и стационарного лечения.

Таким образом, выявление ТБ при иммунологическом обследовании с последующим рентгенологическим подтверждением у пяти из шести детей в семье предшествовало выявлению заболевания у матери. Обращает на себя внимание тот факт, что туберкулезный процесс в легких у женщины развился достаточно быстро. Данные рентгенологического исследования в динамике представлены на рисунках 1 и 2.

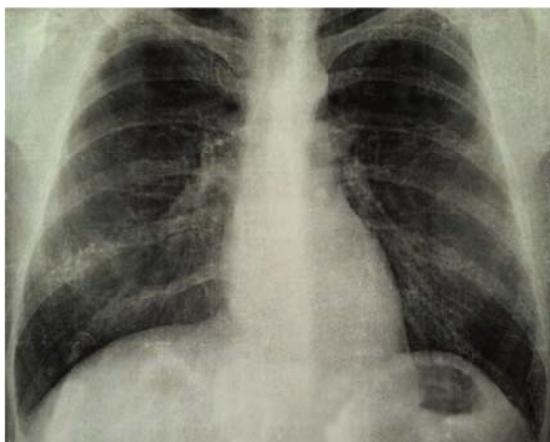


Рисунок 1 — Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки М.Т., выполненная за пять месяцев до выявления ТБ легких (инфильтрация в верхних отделах правого легкого отсутствует)

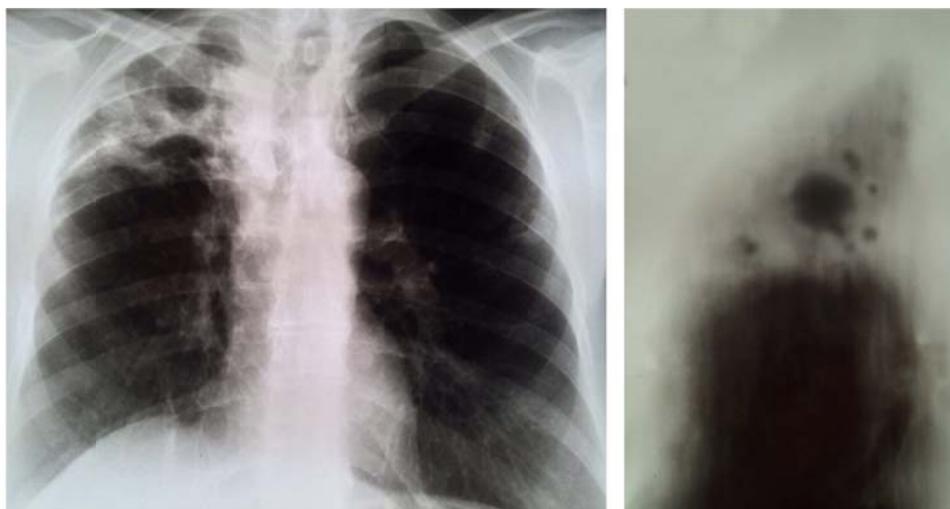


Рисунок 2 — Рентгенограмма органов грудной клетки и томограмма верхних отделов правого легкого пациентки М.Т. на момент выявления ТБ легких (определяется инфильтрация в верхних отделах правого легкого, полости деструкции размером до 6 см, очаги в левом легком)

На рентгенограмме, проведенной всего пятью месяцами ранее (при периодичности планового рентгенологического скрининга 1 раз в год), инфильтративные изменения отсутствовали, тогда как на момент выявления ТБ в легких определялся достаточно распространенный аффект, с выраженными деструктивными изменениями (о чем рентгенологически свидетельствуют большой размер полости, уменьшение пораженной

доли в объеме со смещением трахеи, корня легкого, купола диафрагмы в сторону поражения) и полисегментарным двухсторонним вовлечением.

Закономерно, что при таком объеме поражения имеет место массивное бактериовыделение, что сопряжено с высокой вероятностью трансмиссии МБТ, инфицированием окружающих, а при наличии дополнительных факторов риска (в данном случае социальных) — с

высоким риском развития активного ТБ у контактных лиц, особенно у детей. Временной интервал от момента предшествовавшего скринингового рентгенологического обследования матери до выявления у детей положительного результата пробы Диаскинтест®, свидетельствующего об активном размножении патогенной МБТ в организме, составил 3 месяца.

При анализе клинических форм ТБ легких у детей отмечено, что лишь у младшего 3-летнего ребенка развился ТБ первичного генеза (то есть на фоне первичного инфицирования МБТ). У остальных детей развились очаговый и инфильтративный ТБ легких — клинические формы вторичного ТБ, то есть имело место ре/суперинфицирование МБТ. Ревакцинация БЦЖ у старших детей, а также превентивные мероприятия, проводившиеся при наблюдении

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Tuberculosis in women [Электронный ресурс]. *Информ бюл ВОЗ*. [дата обращения: 2018 апрель 09]. Available from: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf?ua=1.

2. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Электронный ресурс]. Geneva: World Health Organization, 2014. [дата обращения: 2018 апрель 09]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1.

3. Кривонос ПС, Кривошеяева ЖИ, Морозкина НС, Скрягина ЕС, Буйневич ИВ, Некрасова ИИ. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей. Минск, Беларусь; 2012. 160 с.

4. Буйневич ИВ, Сверх ЖЕ, Горбачева ВА, Бутко СВ. Детский туберкулез в Гомельской области. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2018; 1 (55): 67-70.

5. Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual, 2nd ed. [Электронный ресурс]. World Health Organization; 2004. [дата обращения: 2018 апрель 09]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/WHO_HTM_TB_2004.329_por.pdf?sequence=4&isAllowed=y.

6. Гопоняко СВ, Буйневич ИВ, Бутко СВ. Лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза у женщин репродуктивного возраста. Сб. междунар. научно-практ. конф. «Проблемы ШЛУ-туберкулеза на современном этапе». Минск, Беларусь; 2017. С. 32-35.

одного из детей по поводу туберкулинового виража, нарастания и гиперергической туберкулиновой чувствительности, не предотвратили развития активного ТБ.

Примечательно, что подтвердить ТБ микробиологическими методами не удалось ни у одного из детей. В такой ситуации обнаружение источника туберкулезной инфекции и выявление у него бактериовыделения является

весомым аргументом в пользу ТБ у контактных детей. Помимо дифференциально диагностического значения выделение возбудителя позволяет определить спектр лекарственной чувствительности, что крайне важно в условиях высокой распространенности ТБ с первичной мультирезистентностью в нашем регионе.

Заключение

1. В данном клиническом случае у пациентки имелись социальные факторы риска развития активного ТБ (материальное неблагополучие, злоупотребление алкоголем). Дополнительным фактором, способствовавшим заболеванию, мог стать высокий паритет родов с короткими интергенетическими интервалами.

2. При наличии нескольких факторов риска ТБ у данной пациентки развивался быстро, с массивным бактериовыделением. В подобных случаях быстрое прогрессирование при малосимптомном течении может являться причиной позднего выявления ТБ.

3. Высокая вероятность развития ТБ у детей в семейном очаге обусловлена благоприятными условиями для трансмиссии МБТ (длительный тесный контакт), а в случае заболевания матери — также и наследственным отягощением по ТБ.

REFERENCES

1. World Health Organization. Tuberculosis in women. [Electronic resource]. *WHO information*. [cited 2018 April 09]. Available from: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tb_women_factsheet.pdf?ua=1.

2. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization, 2014. [cited 2018 April 09]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748eng.pdf?sequence=1>.

3. Krivonos PS, Krivosheyeva ZHI, Morozkina NS, Skryagina ES, Buynovich IV, Nekrasova II Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. Minsk, Belarus; 2012. 160 p. (in Russ.)

4. Buynovich IV, Sverzh ZHE, Gorbacheva VA, But'ko SV. Children's tuberculosis in Gomel region. *Problemy Zdorov'ya i Eekologii*. 2018; (55): 67-70. (in Russ.)

5. Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual [Electronic resource]. World Health Organization; 2004 [cited 2018 April 09]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/WHO_HTM_TB_2004.329_por.pdf?sequence=4&isAllowed=y.

6. Goponyako SV, Buynovich IV, But'ko SV. Drug resistance of tuberculosis pathogen in women of reproductive age. The materials of international scientific practical conferences «Problems of XDR-tuberculosis at the present stage». Minsk, Belarus; 2017. P. 32-35. (in Russ.)

Поступила 09.04.2018

УДК 616.5-006.441

БОЛЕЗНЬ ЛЕТЕРЕРА-СИВЕ

И. Ф. Шалыга¹, Г. В. Тищенко¹, Л. А. Мартемьянова¹,
С. Ю. Турченко¹, Ю. Н. Авижец²

¹Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,
г. Гомель, Республика Беларусь

В статье описан случай болезни Леттерера-Сиве (гистиоцитоза из клеток Лангерганса, гистиоцитоза X) у ребенка в возрасте 1 год, приведены собственные наблюдения с акцентом на макроскопическую и гистологическую картину поражения кожи. Отмечены трудности диагностики данного заболевания. При гистологическом исследовании в коже выявлены достоверные морфологические особенности болезни Леттерера-Сиве.

Ключевые слова: болезнь Леттерера-Сиве, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гистиоцитоз X, патоморфология.

LETTERER-SIWE DISEASE

¹I. F. Shalyga, ¹G. V. Tishchenko, ¹L. A. Martemyanova,
¹S. Yu. Turchenko, ²Yu. N. Avizhets

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Gomel, Republic of Belarus

The article describes a case of Letterer-Siwe disease (Langerhans cells histiocytosis, histiocytosis X) in a 1-year-old infant, presents the authors' own observations focusing on the macroscopic and histological picture of skin lesions. The work also notes difficulties of diagnosis of this disease. Reliable morphological features of Letterer-Siwe disease were revealed during the histologic examination of the skin.

Key words: Letterer-Siwe disease, Langerhans cells histiocytosis, histiocytosis X, pathology.

Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это клинически полиморфная группа заболеваний, основу которых составляют аккумуляция и клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса (тегированные как гистиоциты) и эозинофилов в очаге поражения с образованием рубцовой ткани. Исторически диагноз «гистиоцитоз» включал три клинически различных синдрома со схожей морфологической характеристикой: эозинофильную гранулему (болезнь Таратынова), синдром Хенда-Шюллера-Крисчена и болезнь Леттерера-Сиве. Эти формы могут взаимно переходить одна в другую, каждая из них имеет свои особенности течения и различные прогнозы.

Болезнь Абта-Леттерера-Сиве (острый системный прогрессирующий гистиоцитоз, детская форма злокачественного гистиоцитоза) — заболевание, характеризующееся образованием очагов разрастания атипических гистиоцитов в коже, костях, внутренних органах. Болезнь Леттерера-Сиве является одной из форм гистиоцитоза X (гистиоцитоз из клеток Лангенгарса).

Впервые клиника заболевания была описана Леттерером в 1924 г., а в 1933 г. Сиве высказал мнение, что это заболевание относится к ретикулоэндотелиозам с нарушением обмена веществ.

Болезнь Леттерера-Сиве является наиболее тяжелым вариантом гистиоцитоза из клеток Лангерганса, встречается преимущественно у детей раннего возраста и проявляется поражением различных органов и систем: костного мозга, кожи, печени, селезенки, центральной нервной системы, легких [1].

Болезнь Абта-Леттерера-Сиве проявляется в основном у детей первых лет жизни, в особенности до 6 месяцев, для нее характерно острое развитие: кожные высыпания на груди и в области позвоночника, гепатоспленомегалия, лихорадка, отиты, поражения легких и плоских костей.

Этиология заболевания неясна. Ряд ученых являются сторонниками его опухолевой природы, другие придают большое значение в развитии болезни вирусной инфекции. Из-за отсутствия генетических аномалий при гистиоцитозе X в настоящее время наиболее перспективной считается теория воспалительного генеза заболевания [2]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием.

Основой патогенеза болезни Леттерера-Сиве является пролиферация гистиоцитов, которые обозначают как «атипичные» из-за ряда особенностей морфологии и клеточного обмена, а именно, их способность к накоплению большого количества сложных липидов типа холестерина. В атипичных гистиоцитах найдены ультраструктурные маркеры: паракристаллические тельца X (икс). Эти тельца, также называемые четкоподобными структурами, описанные Бассе и Незелофом (F. Basset, C. Nezelof, 1965 г.), по своему ультратонкому строению напоминают миелин нервной ткани.

Цель работы

Изучить некоторые особенности морфологической диагностики болезни Леттерера-Сиве на примере случая из практики.

Патологическая анатомия

Для данного заболевания характерным признаком являются разрастания атипичных гистиоцитов, локализующихся в коже, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, вилочковой железе, печени, легких.

Кожные изменения при болезни Летерера-Сиве зачастую являются составляющей основного генерализованного заболевания. Поражение кожи происходит в основном у детей раннего возраста. Клиническая картина неспецифична. Заболевание может длительно протекать под масками экземы, себорейного дерматита. Наиболее часто поражается кожа волосистой части головы, туловища. При этом появляются папулезные высыпания беловатого или коричневатого-красного цвета, покрытые струпом, либо же процесс сопровождается изъязвлением. В зонах разрастания гистиоцитов нередко встречаются участки кровоизлияний и некроза, вследствие чего ткань на разрезе может иметь пестрый вид [3].

При гистологическом исследовании важным диагностическим моментом служит обнаружение атипичных гистиоцитов — клеток средних размеров, с овальной или неправильной формой ядра, с базофильным, нечетко очерченным ядрышком и слабо базофильной цитоплазмой, содержащей фагоцитированные включения. В зонах скопления атипичных гистиоцитов могут обнаруживаться гигантские многоядерные клетки, лимфоциты, эозинофилы и плазматические клетки. По данным литературных источников, интерлейкин-17А связан с формированием многоядерных клеток, тем не менее их наличие в биоптате не специфично и не характерно для гистиоцитоза Х [4]. В отдельных участках патологического очага определяются группы ксантомных клеток, появляющиеся из-за отложения в цитоплазме атипичных гистиоцитов нейтральных жиров и холестерина. По периферии очагов некроза встречаются скопления сегментоядерных лейкоцитов. Возможно образование тяжелой фиброзной ткани [5].

Существуют три уровня верификации диагноза:

— предположительный: характерная морфологическая картина в световом микроскопе при рутинной окраске;

— подтвержденный: типичный морфологический субстрат в сочетании с положительной окраской на АТФазу или белок S-100;

— заключительный: иммуногистохимическое выявление CD 1a или CD 207/ лангерина на поверхности гистиоцитов либо при ультраструктурном исследовании выявление гранул Бирбека [6].

Эпидемиология болезни Летерера-Сиве недостаточно изучена. Но частота встречаемости гистиоцитоза Х, по данным Большой Ме-

дицинской Энциклопедии, значительно реже лейкозов и лимфом и составляет 2–6 случаев на 1 миллион детского населения в год. Пик заболевания приходится на возрастную группу от 0 до 4 лет. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

Материалы и методы

Материал фиксировался в 10% растворе формалина с последующей стандартной гистологической проводкой. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Для изготовления иммуногистохимических препаратов использовались человеческие поликлональные антитела к Langerin/CD207 (производства LifeSpan BioSciences), мышинные моноклональные антитела к CD1a и кроличьи поликлональные антитела к S100 (оба – производства Dako).

Пациент С., возраст 1 год, направлен в детское хирургическое отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» из государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» после консультации дерматовенеролога для дифференциальной диагностики между саркоидозом кожи, гистиоцитозом и нейрофиброматозом. Рекомендована биопсия подкожных образований на голове и в области грудной клетки.

Из истории заболевания: болен в течение 2 недель, когда появились высыпания в виде папул на теле и на волосистой части головы. Подъема температуры тела не было. В контакте с инфекционными больными не был. Осмотрен на чесотку и педикулез. Выяснялась возможность наличия тениоза. Результаты отрицательные. Из перенесенных заболеваний отмечены ОРВИ.

Аллергоанамнез: крапивница на амоксициллин.

Наследственный анамнез не отягощен.

Родился от первой беременности, первых родов, в сроке 39 недель. Вес при рождении — 3800. Кормление: материнское молоко. Привит по возрасту.

Перенесенные операции: пункция костного мозга 4.10.2017 г.

При исследовании костномозгового пунктата: нормоклеточный костный мозг.

Трансфузионный анамнез не отягощен.

Объективный статус: общее состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, поведение активное. Физическое развитие среднее гармоничное. Состояние подкожного жирового слоя: нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Отеков нет.

Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритмичные, пульс — 115 в мин., АД — 100/60 мм рт. ст. Органы дыхания: ЧДД — 26 в

мин, одышки нет, обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания.

Органы пищеварения: живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена, не пальпируется, желчный пузырь безболезненный, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: Нв — 105 г/л, эр — 3,4 г/л, ЦП — 88.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, реакция кислая, прозрачная, белок — отр., лейкоциты — 0–2 в п/зрения, слизь+ — —.

Локальный статус: в области волосистой части головы и на лице видны высыпания в виде папул диаметром до 1 см, не смещаемые, при пальпации флюктуация не изменена. На коже туловища и конечностей образования до 1 см с мокнутием. Под общей анестезией 10.10.2017 г. проведена операция: иссечение участка кожи в области волосистой части головы размером 2×3 см и передней брюшной стенки — 3×4 см. Контроль гемостаза. Наложены швы, асептическая повязка.

Данные патологоанатомического исследования. Макроскопическое исследование: два кожных лоскута размерами 2×3 см и 3×4 см с подкожной клетчаткой, округлой формы, мягко-эластической консистенции образования диаметром до 1 см, светло-горчичного цвета на разрезе, с мелкоочечными кровоизлияниями. Микроскопическое исследование: в поверхностных отделах дермы диффузная выраженная эозинофильная инфильтрация (рисунок 3), с большим количеством гистиоцитов (рисунок 1), в том числе ксантоматозных (рисунок 5), отдельные из которых формируют гнездоподобные скопления. Встречаются единичные гигантские многоядерные клетки типа Тугона (рисунок 6). Клетки Лангерганса (рисунки 2, 4) овоидной формы, имеют светло-эозинофильную цитоплазму, просветлённые ядра с зазубренными контурами и мелкими ядрышками.

При иммуногистохимическом исследовании в дерме крайне выраженная положительная реакция на Langerin/CD207, выраженная положительная реакция на CD1a и слабopоложительная реакция на S100 (везде окрашиваются клетки Лангерганса) (рисунки 7, 8, 9).

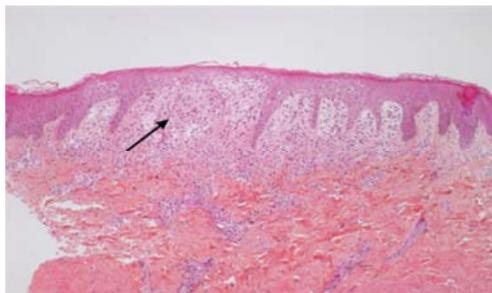


Рисунок 1 — Гистиоцитарный инфильтрат (указан стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×100

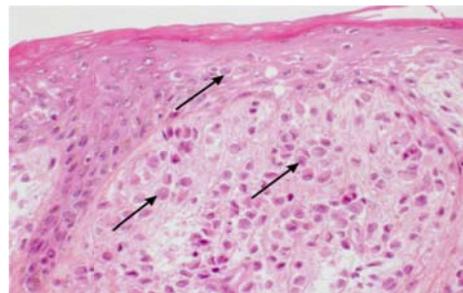


Рисунок 2 — Клетки Лангерганса (указаны стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×400

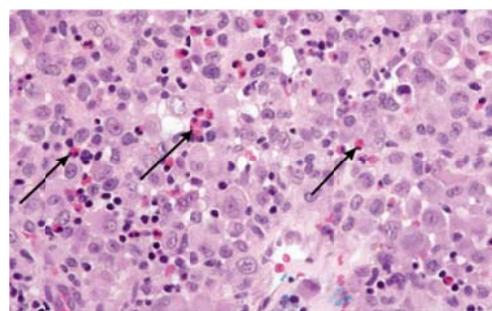


Рисунок 3 — Множественные эозинофилы (указаны стрелками) в виде рассеянной инфильтрации и скоплений. Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: ×400

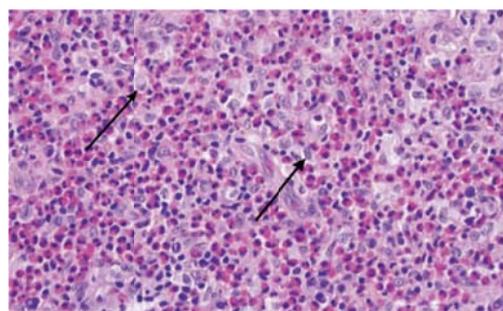


Рисунок 4 — Клетки Лангерганса (указаны стрелками). Окраска: (гематоксилин-эозин, увеличение: ×200

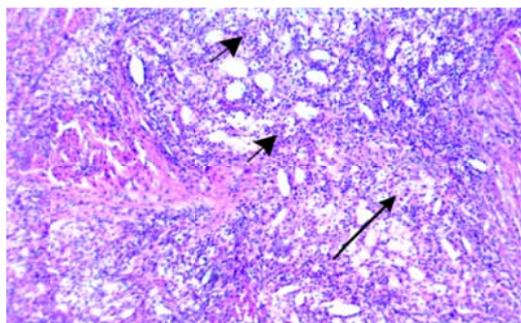


Рисунок 5 — Скопления эозинофилов (указаны короткими стрелками). Ксантоматозные гистiocиты с пенистой цитоплазмой (указаны длинной стрелкой). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 100$

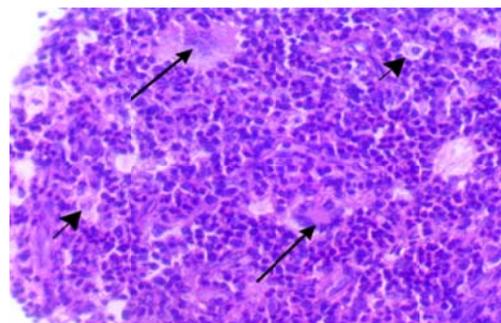


Рисунок 6 — Ксантоматозные гистiocиты (указаны короткими стрелками) и многоядерные гигантские клетки типа Тутона (указаны длинными стрелками). Окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 400$

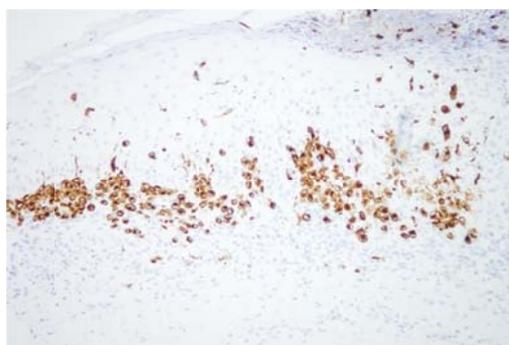


Рисунок 7 — Клетки Лангерганса с выраженной положительной реакцией на Langerin (CD207). Увеличение: $\times 100$

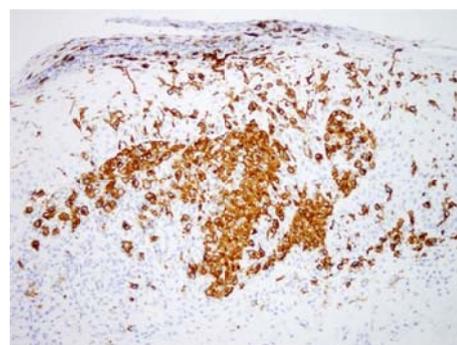


Рисунок 8 — Клетки Лангерганса с выраженной положительной реакцией на CD1a. Увеличение: $\times 100$

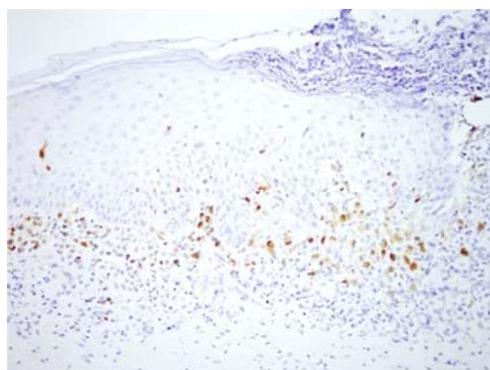


Рисунок 9 — Клетки Лангерганса со слабоположительной реакцией на S100. Увеличение: $\times 100$

Заключение

На основании вышеизложенных клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических и иммуногистохимических данных, с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов и тканей пациенту был выставлен следующий диагноз: «Болезнь Леттерера-Сиве». Описанное заболевание, по данным Большой Медицинской Энциклопедии, встречается значительно реже лейкозов и лимфом и составляет 2–6 случаев на 1 миллион детского населения в год.

Необходимо отметить, что для установки заключительного клинического диагноза ги-

стиоцитозов из клеток Лангерганса обязательным исследованием является иммуногистохимический метод с выявлением CD 1a или CD 207/лангерина.

Заболевание на ранних стадиях клинически проявляется исключительно в виде кожных поражений, протекая под масками дерматитов различной этиологии.

Но проведенное тщательное патологоанатомическое исследование, прицельное гистологическое и иммуногистохимическое исследование поражённых тканей позволило достоверно установить диагноз «Болезнь Леттерера-Сиве». В этой связи необходимость прове-

дения гистологического исследования с подтверждением ИГХ, приобретает особую актуальность. Учитывая различные клинические «маски», а порой и их сочетания, характерные

при протекании этой болезни, она может не распознаваться длительное время, что требует пристального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
2. Da Costa CE, Szuhai K, van Eijk R. No genomic aberrations in Langerhans cell histiocytosis as assessed by diverse molecular technologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:239-249.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2012. p.1392-1397.
4. Coury F, Annels N, Rivollier A, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med*. 2008;14(1):81-87.
5. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2013. vol.2. p. 1459-1461.
6. Folpe AL, Inwards CY. Bone and soft tissue pathology. Saunders: Elsevier, 2015. p. 437-441.

REFERENCES

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
2. Da Costa CE, Szuhai K, van Eijk R. No genomic aberrations in Langerhans cell histiocytosis as assessed by diverse molecular technologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:239-249.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2012. p.1392-1397.
4. Coury F, Annels N, Rivollier A, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med*. 2008;14(1):81-87.
5. Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. 4th ed. Saunders: Elsevier; 2013. vol.2. p. 1459-1461.
6. Folpe AL, Inwards CY. Bone and soft tissue pathology. Saunders: Elsevier, 2015. p. 437-441.

Поступила 25.04.2018

УДК 616.24-002.155: 615.331

ОПЫТ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

С. А. Точило, Ю. Г. Никифорова

Учреждение здравоохранения
«Могилевская областная больница»,
г. Могилев, Республика Беларусь

Цель: проанализировать собственный опыт и литературные данные применения целенаправленной антибактериальной терапии у пациента с тяжелой пневмонией и наличием синдрома полиорганной дисфункции (СПОД).

Материалы. Представлен клинический случай успешного лечения пациента с внегоспитальной пневмонией, сепсисом и СПОД, вызванных полирезистентными возбудителями. При лечении пациента применяли целенаправленную антибактериальную терапию.

Обсуждение. Проведен обзор литературных и собственных данных антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. У тяжелых пациентов с наличием полирезистентной флоры и СПОД целенаправленная антибактериальная терапия имеет следующие особенности: включает несколько препаратов, проводится курсами, часто сочетается с антимикотическими препаратами, антибактериальные препараты могут применяться ингаляционно. При контроле эффективности терапии существенную помощь оказывает оценка клинических данных, формулы крови, а также показателей прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина.

Заключение. Среди всех компонентов интенсивной терапии у пациента с внегоспитальной пневмонией, сепсисом и СПОД ведущую роль играет этиотропная терапия.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, сепсис, синдром полиорганной дисфункции, антибактериальная терапия.

EXPERIENCE OF TARGETED ANTIBACTERIAL THERAPY IN A PATIENT WITH MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME

S. A. Tochilo, Yu. G. Nikiforova

Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Objective: to analyze our own experience and literature data on the use of targeted antibacterial therapy in a patient with severe pneumonia and multiple organ dysfunction syndrome (MODS).

Materials. The work presents a clinical case of successful treatment of a patient with community-acquired pneumonia, sepsis, and MODS, caused by multidrug resistant pathogens. Targeted antibiotic therapy was used during the treatment of the patient.

Discussion. We have done a review of the literature and our own data on the antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. The targeted antibacterial therapy in severe patients having a multidrug-resistant flora and MODS has the following features: it includes several drugs, is administered by courses, is often combined with antimycotic drugs, antibacterial drugs can be used via inhalation. The evaluation of clinical data, blood counts, as well

as indicators of procalcitonin, C-reactive protein, and cholesterol provide substantial assistance during the monitoring of the therapy effectiveness.

Conclusion. Among all the components of intensive care in a patient with community-acquired pneumonia, sepsis, and MODS, etiotropic therapy plays a leading role.

Key words: community-acquired pneumonia, sepsis, multiple organ dysfunction syndrome, antibiotic therapy.

Введение

Несмотря на значительные успехи медицины, такая хорошо изученная нозологическая форма, как пневмония остается актуальной проблемой. В настоящее время заболеваемость пневмонией по-прежнему высока: в США — 4 млн в год, в Европе — более 3 млн [1–3]. Она является одним из распространенных заболеваний органов дыхания, составляя 315 случаев на 1000 населения [1–3]. Высокой остается и смертность при данной патологии — около 5 % [1–3]. Высокая заболеваемость внебольничными пневмониями является значимой проблемой и для Республики Беларусь.

Для тяжелой пневмонии характерно наличие остро инфекционного начала, дыхательной недостаточности, а также признаков сепсиса, септического шока. Эволюция взглядов на проблему сепсиса за последние годы рассматривает данный патологический процесс как инфекционный очаг в сочетании с полиорганной дисфункцией [4], что имеет место при любой тяжелой пневмонии. В связи с возрастающей заболеваемостью и тяжестью течения пневмоний назревает необходимость повышения эффективности лечения пациентов с этой патологией.

Цель исследования

Проанализировать собственный опыт и литературные данные применения целенаправленной антибактериальной терапии, у пациента с тяжелой пневмонией и наличием синдрома полиорганной дисфункции (СПОД).

Материалы и методы

Приводим клинический случай лечения пациента с пневмонией, сепсисом и СПОД. При анализе медицинской карты стационарного пациента применялись методы описательной статистики.

Пациент Б., 60 лет, масса тела 92 кг, рост 188 см. Поступил в отделение торакальной хирургии УЗ «Могилевская областная больница» 19.09.2015 г. с диагнозом: «Закрытая травма грудной клетки. Ушиб грудной клетки слева. Контур-Таблица 1 — Результаты бактериологических исследований пациента Б

Материал для исследования	Дата забора материала																
	21.09	23.09	25.09	28.09	30.09	02.10	05.10	07.10	09.10	12.10	16.10	19.10	21.10	23.10	26.10	28.10	
Кровь			3				3,5,6										
Мокрота	2	4	3,4	5,6	5	5	5	5	5	5	5	2,3	5,7	3	3	4	
Моча	1	1					3								3	3	
Отделяемое из носа		6		6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	5	
Отделяемое из рото-глотки				5		5	5	5,3	5,3	5	3	5,3		3,5	4	6	

Примечание. 1 — *Enterococcus faecalis*, 2 — *Klebsiella planticola*, 3 — *Klebsiella pneumoniae*, 4 — *Candida spp.*, 5 — *Pseudomonas aeruginosa*, 6 — *Acinetobacter spp.*, 7 — *Klebsiella terrigena*

зия нижней доли правого легкого. Пневмония».

Из анамнеза известно, что 16.09.2015 г. пациент упал и ударился о спинку кровати поясничной областью. В течение двух суток его беспокоили боль в поясничной области слева, общая слабость, повышение температуры тела до 38 °С. За медицинской помощью до 19.09.2015 г. не обращался.

В 14.20, учитывая ухудшение общего состояния пациента — снижение артериального давления до 80/60 мм рт. ст., одышку в покое до 30 дыханий в минуту, снижение сатурации до 80 %, выраженную общую слабость, повышение температуры тела до 38,7 °С, пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР).

При обследовании выявлены следующие изменения в лабораторных показателях: парциальное давление кислорода артериальной крови (PaO₂) — 68,6 мм рт. ст. при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) 21 %, индекс оксигенации (отношение PaO₂/FiO₂) — 326,6 мм рт. ст., лактат — 3,2 ммоль/л, АСТ — 103,4 Е/л, АЛТ — 38,7 Е/л, креатинин — 131 мкмоль/л, билирубин — 22,1 мкмоль/л, АЧТВ — 42,9 сек, лейкоциты — 5,2*10⁹/л (эозинофилы — 1 %, нейтрофилы палочкоядерные — 37 %, сегментоядерные — 52 %, лимфоциты — 6 %, моноциты — 4 %), тромбоциты — 56*10⁹/л, общий белок — 47,89 г/л, холестерин — 2,45 ммоль/л, прокальцитонин — 9,5 нг/мл, что свидетельствует о наличии у пациента синдрома полиорганной дисфункции. Степень выраженности СПОД по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) оценена в 6 баллов.

Пациенту при поступлении и в динамике проводились микробиологические исследования крови, мокроты, мочи, отделяемого из зева, носа. Результаты бактериологических исследований различных биологических сред приведены в таблице 1.

В первый час от поступления в ОАР пациенту назначена эмпирическая антибактериальная терапия: цефепим в дозе по 1000 мг через 8 часов, амикацин по 500 мг через 12 часов, метронидазол по 500 мг через 8 часов. Антибактериальные препараты вводились путем внутривенной непрерывной инфузии в течение 60 минут. 22.09.2015 г. получены результаты микробиологических исследований: *Klebsiella spp.* — чувствительные к меропенему, полимиксину, устойчивые к цефепиму, тобрамицину, ампициллину/сульбактаму, цiproфлоксацину, цефтриаксону, тикарциллину/клавуланату, *Enterococcus faecalis* — чувствительные к ванкомицину, линезолиду, устойчивые к амоксициллину,

амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цiproфлоксацину. Проведена смена антибактериальной терапии: назначены линезолид по 600 мг через 12 часов, имипенем/циластатин по 1000/1000 мг через 8 часов, колистин по 2 млн ЕД через 8 часов. Также при бактериологическом исследовании мокроты обнаружен рост грибов *Candida* — чувствительные к нистатину, кетоконазолу, амфотерицину В, клотримазолу, устойчивые к флуконазолу. С противогрибковой целью назначен вориконазол по 200 мг через 12 часов (после нагрузочной дозы по 400 мг через 12 часов в 1-е сутки приема). Температурная кривая пациента Б. и схема проводимой антибактериальной терапии представлены на рисунке 1.

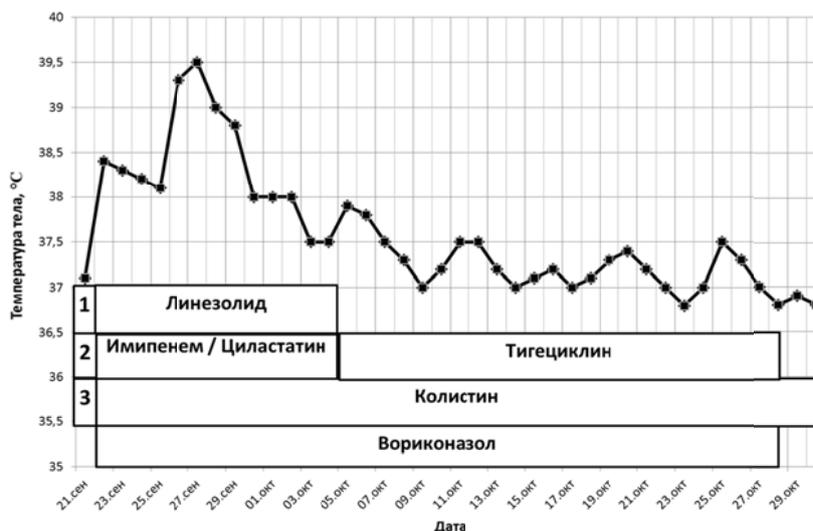


Рисунок 1 — Температурная кривая пациента Б. и схема проводимой антибактериальной терапии: 1 — цефепим; 2 — амикацин; 3 — метронидазол

Пациент был неоднократно осмотрен пульмонологом, выставлен диагноз: «Внегоспитальная правосторонняя пневмония, деструктивная (вызванная клебсиеллой), тяжелое течение. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности (церебральная, дыхательная, сосудистая, сердечная, энтеральная, эндокринная, иммунная)».

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось: увеличивались дозы симпатомиметиков, нарастала дыхательная недостаточность, вследствие чего 25.09.15 г. он был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Динамика клинико-лабораторных показателей, дозы вводимых симпатомиметиков и применяемые параметры ИВЛ представлена в таблице 2.

В дальнейшем состояние пациента оставалось крайне тяжелым: сохранялась правосторонняя полисегментарная деструктивная пневмония (по результатам рентгенологических исследований), полиорганная дисфункция (дыхательная, сердечно-сосудистая, энтеральная, эндокринная, иммунная, печеночная, почечная).

Учитывая клинические данные: отрицательную динамику состояния пациента (увеличение дозы титрования симпатомиметиков, снижение индекса оксигенации и усиление параметров аппаратной поддержки при проведении ИВЛ, сохраняющийся лейкоцитоз и гипертермию), а также положительные бактериологические исследования крови от 05.10.15 г. — вновь возникла необходимость замены антибактериальной терапии. Из крови получен рост *Klebsiella spp.* — чувствительные к полимиксину, тигециклину, умеренно-устойчивые к тикарциллину/клавуланату, устойчивые к тобрамицину, меропенему, цефепиму, цiproфлоксацину, ампициллину/сульбактаму, *Pseudomonas aeruginosa* — чувствительные к полимиксину, тобрамицину, умеренно-устойчивые к тикарциллину/клавуланату, устойчивые к меропенему, цефепиму, цiproфлоксацину, ампициллину/сульбактаму, *Acinetobacter spp.* — чувствительные к тобрамицину, полимиксину, тигециклину, устойчивые к цефтриаксону, ампициллину/сульбактаму, меропенему, триметоприму/

сульфаметоксазолу. К антибактериальной терапии добавлен тигециклин путем внутривенной инфузии по 50 мг каждые 12 часов после применения нагрузочной дозы 100 мг. С целью антиси-

нежной терапии продолжено внутривенное введение колистина. Также схема была дополнена ингаляционным введением колистина через небулайзер в дозе 1 млн ЕД каждые 8 часов.

Таблица 2 — Клинико-лабораторные показатели пациента Б., дозы вводимых симпатомиметиков и применяемые параметры ИВЛ

Дата	21.09.15 г.	28.09.15 г.	5.10.15 г.	12.10.15 г.	21.10.15 г.	28.10.15 г.
ЧСС, уд/мин	105,0 ± 9,6	100,6 ± 3,8	93,5 ± 5,6	89,8 ± 2,3	88,1 ± 3,6	82,5 ± 3,1
САД, мм рт. ст.	131,7 ± 9,8	99,8 ± 3,7	102,1 ± 4,1	105,5 ± 6,3	121,9 ± 9,4	123,9 ± 11,2
Симпатомиметики, мкг/кг/мин	—	Дофамин — 6,3 Норадреналин — 0,12	Дофамин — 8,5 Норадреналин — 0,17	Дофамин — 6,3 Норадреналин — 0,1	—	—
РаО ₂ , / FiO ₂ мм рт. ст.	318,6	243,2	175,7	327,5	371,1	393,8
Параметры ИВЛ	FiO ₂ , %	60	70	40	40	—
	РЕЕР, мбар	6	8	5	4	—
	I:E	1:1,5	1:1	1:1,5	1:2	—
	Рпод., мбар	18	20	18	16	—
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	11,5	22,6	21,9	18,9	10,4	5,9
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	56	449	445	415	203	269
С-реактивный белок (мг/л)	215,2	165,3	123,2	60,2	52,2	46,5
Прокальцитонин (нг/мл)	8,5	1,3	0,7	0,7	-	-
Холестерин (ммоль/л)	2,47	2,17	4,81	4,25	2,88	3,26

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений (средняя в течение суток), САД — систолическое артериальное давление (среднее в течение суток), РаО₂ — парциальное давление кислорода артериальной крови, FiO₂ — содержание кислорода во вдыхаемой смеси, РЕЕР — положительное давление в конце выдоха, I:E — соотношение вдоха к выдоху, Рпод. — давление аппаратной поддержки

С 08.10.15 г. отмечена положительная динамика состояния пациента клинически и по лабораторным методам исследования: стабилизация гемодинамики, уменьшение параметров аппаратной поддержки при ИВЛ, снижение лейкоцитоза, уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, нормализация количества

тромбоцитов и содержания холестерина (таблица 2). Также наблюдалось улучшение по результатам рентгенологических исследований: объем и интенсивность затенения в нижней доле правого легкого уменьшилась, сохраняется свободная жидкость в правой плевральной полости (рисунки 2–5).



Рисунок 2 — Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. от 19.09.15 г. Справа в нижней доле интенсивная без четких контуров инфильтрация, доля уменьшена в объеме. Слева — без особенностей

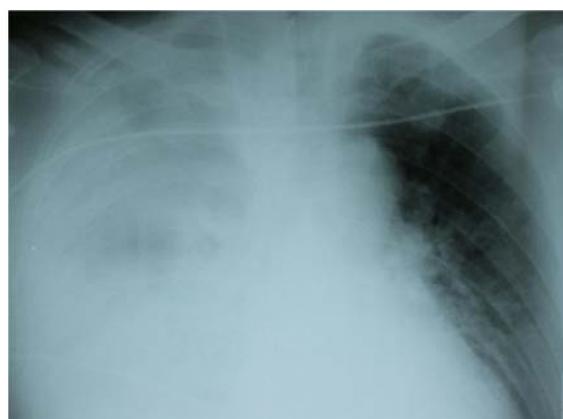


Рисунок 3 — Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. от 24.09.15 г. Справа легкое аппневматизировано, тень суммарная — за счет жидкости и инфильтратов. Справа — признаки венозного застоя малого круга кровообращения

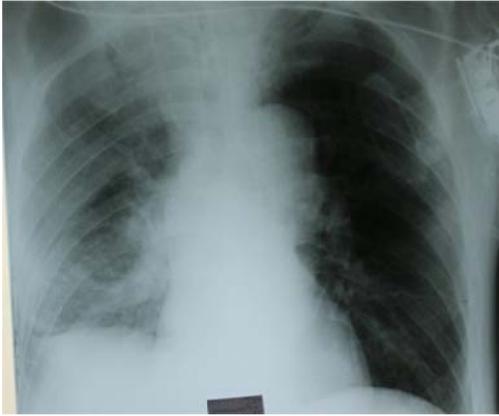


Рисунок 4 — Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. от 08.10.15 г. Интенсивность инфильтрации уменьшилась, возможны мелкие полости деструкции. Свободная жидкость в плевральной полости в небольшом количестве

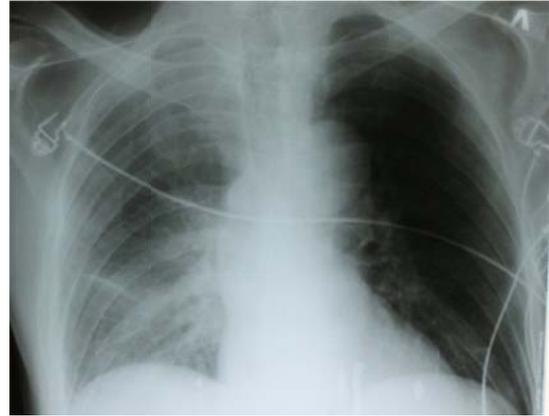


Рисунок 5 — Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б. от 10.11.15 г. Сзади паракостально выражены плевральные наложения (осумкование) и в верхнем отделе (задние отрезки 4-го, 5-го ребер) «окошки» с небольшими горизонтальными уровнями жидкости. В S6 рисунок межзубчатый, еще обильный

Искусственную вентиляцию легких проводили с 25.09.15 г. по 22.10.15 г. Пациент переведен в профильное отделение 30.10.15 г. Состояние в дальнейшем сохранялось удовлетворительным. Пациент выписан домой 12.11.15 г. Данный пациент был опрошен авторами 23.01.18 г. по телефону. В настоящее время обслуживает себя самостоятельно, в постороннем уходе не нуждается.

Обсуждение

Пневмонии — это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с наличием внутриальвеолярной экссудации. В литературных источниках описано более 100 микроорганизмов, которые способны вызывать внебольничные пневмонии [1–3]. Среди бактериальных возбудителей чаще встречаются пневмококк и гемофильная палочка (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), реже — микоплазма, хламидии, легионеллы, золотистый стафилококк, моракселла, грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) и другие. До 10–20 % случаев пневмонии имеют смешанную этиологию. Так и в представленном случае с пациентом Б. возбудителями пневмонии были *Klebsiella spp.* Из-за отсутствия надежных экспресс-методов идентификации флоры и ее чувствительности к препаратам антибактериальная терапия назначается эмпирически [2, 5, 6].

В настоящее время в качестве антибактериальной терапии для лечения внебольничных пневмоний используются β-лактамы анти-

биотики или их сочетание с макролидами при подозрении на возможность инфицирования внутриклеточными агентами или при тяжелом течении патологического процесса [6–8]. Вместо сочетания двух антибактериальных групп, приведенных выше, возможно применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) [6–8]. Сочетания β-лактамов с аминогликозидами и/или фторхинолонами чаще используются при абсцедировании. При подозрении на аспирацию назначаются препараты, активные в отношении грамотрицательной флоры и анаэробов [5, 6, 8].

Факторами, определяющими тяжесть течения пневмонии, являются: наличие дыхательной недостаточности, нестабильная гемодинамика, высокая гипертермия, лейкопения или выраженный лейкоцитоз, почечная дисфункция/недостаточность, спутанность сознания, многодолевое поражение, плеврит, абсцедирование [3]. При наличии 2–3 и более из перечисленных признаков течение пневмонии является тяжелым. В связи с вышесказанным антибактериальные препараты должны применяться внутривенно и в более ранние сроки. В таких ситуациях целесообразно назначать цефалоспорины III–IV поколения или аминопенициллины в сочетании с макролидами или фторхинолонами [6–8]. Данная ситуация наблюдается в описываемом клиническом случае: учитывая тяжесть состояния пациенту назначены антибактериальные препараты широкого спектра действия (цефепим, амикацин, метронидазол) внутривенно в течение 1 часа от поступления в ОАР.

Вместо сочетаний нескольких групп антибактериальных препаратов возможно применение моксифлоксацина или левофлоксацина

[6–8], обеспечивающих подавление наиболее широкого спектра патогенных микроорганизмов, вызывающих внебольничную пневмонию. Альтернативной терапией является назначение эртапенема [6–8], однако при проведении ИВЛ часто присоединяется госпитальная флора, в отношении которой данный препарат неактивен. Особую проблему представляет собой антибактериальная терапия внебольничной пневмонии при наличии полирезистентных возбудителей [4–6], что наблюдалось в рассматриваемом клиническом случае. Здесь особенно актуально применение тигециклина, учитывая очень широкий спектр антимикробной активности, включающий аэробы, анаэробы, грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, а также «атипичные» возбудители [9–12].

По результатам обзора литературы получена информация о проведении двух международных многоцентровых рандомизированных двойных-слепых исследований, в которых сравнивалась эффективность и безопасность тигециклина и левофлоксацина в лечении пациентов с внебольничной пневмонией [13]. Тигециклин сравнивался с левофлоксацином, так как последний является одним из препаратов выбора в лечении внебольничной пневмонии. В результате отмечено, что тигециклин и левофлоксацин показали высокую клиническую эффективность в лечении пневмонии. В исследовании тигециклина в сравнении с левофлоксацином во время лечения внебольничной пневмонии у пациентов, получавших тигециклин, чаще отмечались диспептические расстройства, а у пациентов, получавших левофлоксацин, чаще выявлялось увеличение печеночных ферментов.

Важным аспектом безопасности тигециклина является возможность его применения у

пациентов с полиорганной дисфункцией: он не требует коррекции дозы при почечной недостаточности и печеночной дисфункции (класс А и В по Чайлд-Пью) [14, 15]. Фармакологический профиль тигециклина позволяет назначать его пациентам с сопутствующими заболеваниями, требующими применения различных лекарственных препаратов, ввиду низкого потенциала лекарственных взаимодействий [14, 15].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности тигециклина. Его место, по литературным данным [12, 15] и рассматриваемому клиническому случаю, определяется возможностью использования при лечении не только осложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекций, а также внебольничной пневмонии у тяжелых пациентов с наличием резистентной флоры и полиорганной дисфункции.

Заключение

При наличии у пациента с пневмонией синдрома полиорганной дисфункции целенаправленная антибактериальная терапия имеет некоторые особенности:

1. Включает в себя несколько препаратов, перекрывающих весь спектр возбудителей заболевания с учетом чувствительности микрофлоры.
2. Проводится курсами, смена антибактериальных препаратов осуществляется по результатам бактериологических исследований.
3. Комплексная терапия часто сочетается с антимикотическими препаратами.
4. Антибактериальные препараты могут применяться ингаляционно.
5. При контроле эффективности терапии существенную помощь оказывает оценка клинических данных, формулы крови, а также показателей прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников АИ, Зайцев АА. Диагностика и антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии. *Военно-медицинский журнал*. 2015;336(4):16-25.
2. Круглякова ЛВ, Нарышкина СВ. Современные подходы к лечению внебольничных пневмоний (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(52):110-20.
3. Muller B. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
4. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
5. Молчанова ОВ, Сулейманов СШ, Островский АБ. Антибиотикотерапия тяжелой внебольничной пневмонии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009;54(3-4):29-31.
6. Mandell LA. et al. IDSA/ATS consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007;44(suppl.):527-72.
7. Карпов ИА с соавт. Антибактериальная терапия сепсиса: инструкция по применению утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.03.14 г., регистрационный № 001-0114. Минск, РБ: БелМАПО; 2014:14 с.
8. Lee JS. et al. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602.

REFERENCES

1. Sinopal'nikov AI, Zaytsev AA. Diagnosis and antimicrobial therapy of severe community-acquired pneumonia. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2015;336(4):16-25. (In Russ.)
2. Kruglyakova LV, Naryshkina SV. Modern approaches to the treatment of community-acquired pneumonia (literature review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014;(52):110-20. (In Russ.)
3. Muller B. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10.
4. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
5. Molchanova OV, Suleymanov SSH, Ostrovskiy AB. Antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2009;54(3-4):29-31. (In Russ.)
6. Mandell LA. et al. IDSA/ATS consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007;44(suppl.):527-72.
7. Karpov IA. with et al. Antibacterial therapy of sepsis: instruction for use approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on 12.03.14, registration number 001-0114. Minsk, Republic of Belarus: BelMAPO; 2014:14pp. (In Russ.)
8. Lee JS. et al. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602.

9. Горбич ЮЛ, Карпов ИА. Антибактериальная терапия инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*. *Здравоохранение*. 2013;(6):68-73.
10. Ni W et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(11): e3126.
11. Ni W et al. Tigecycline treatment experience against multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):107-16.
12. McKeage K, Keating G. Tigecycline In Community-Acquired Pneumonia. *Drugs*. 2008;68(18):2633-44.
13. Tanaseanu C et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(3):329-38.
14. Горбич ЮЛ, Карпов ИА, Соловей НВ, Левшина НН. Тигециклин (Tigecycline): возможности и перспективы применения. *Здравоохранение*. 2013;5:39-42.
15. Андреева ИВ, Стецюк ОУ, Козлов РС. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(2):127-45.
9. Gorbich YL, Karpov IA. Antibacterial therapy of infection caused by *Acinetobacter baumannii*. *Zdravookhraneniye*. 2013;(6):68-73. (In Russ.)
10. Ni W. et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(11):e3126.
11. Ni W. et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):107-16.
12. McKeage K, Keating G. Tigecycline In Community-Acquired Pneumonia. *Drugs*. 2008;68(18):2633-44.
13. Tanaseanu C. et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(3):329-38.
14. Gorbich YL, Karpov IA, Solovey NV, Levshina NN. Tigecycline (Tigecycline): opportunities and prospects of use. *Zdravookhraneniye*. 2013;(5):39-42. (In Russ.)
15. Andreyeva IV, Stetsyuk OU, Kozlov RS. Tigecycline: prospects for use in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010;12(2):127-45. (In Russ.)

Поступила 13.04.2018

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.155.15-008.851-056.7

СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СФЕРОЦИТОЗОМ

М. Н. Стародубцева^{1,2}, *Е. Ф. Мицура*³, *И. А. Челнокова*¹,
*А. Н. Кондрачук*¹, *Н. И. Егоренков*¹

¹Учреждение образования

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

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии НАН Беларуси»,

г. Гомель, Республика Беларусь

³Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить форму эритроцитов и структуру их поверхностного слоя, включающего мембрану и цитоскелет (актин-спектриновую сеть), у пациентов детского возраста с наследственным сфероцитозом.

Материалы и методы. В работе использовали методы оптической и атомно-силовой микроскопии.

Результаты. В крови пациентов с наследственным сфероцитозом обнаружено большое разнообразие форм эритроцитов, преобладающими из которых являются дискоциты, сфероциты и эхиноциты. На поверхности некоторых клеток присутствовали микровезикулы. Выявлена пространственная неоднородность структуры карт механических свойств поверхностного слоя клеток.

Заключение. Разнообразие свойств эритроцитов пациентов с наследственным сфероцитозом имеет место как на уровне форм клеток, так и на уровне структуры карт механических свойств их поверхностного слоя.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, эритроциты, цитоскелет, наследственный сфероцитоз.

STRUCTURAL DIVERSITY OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

M. N. Starodubtseva^{1,2}, *E. F. Mitsura*³, *I. A. Chelnokova*¹,
*A. N. Kondrachuk*¹, *N. I. Yegorenkov*¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

³Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Objective: to study the shape of erythrocytes and structure of their surface layer including the membrane and cytoskeleton (actin-spectrin network) in child patients with hereditary spherocytosis.

Material and methods. The methods of optic and atomic-force microscopy were used in the study.

Results. A variety of erythrocyte shapes with such prevalent types as discocytes, spherocytes, and echinocytes were revealed in the blood of the patients. The surface of certain cells contained microvesicles. The spatial heterogeneity of the structure of mechanical property maps of the cell surface layer was detected.

Conclusion. The diversity of erythrocyte features in patients with hereditary spherocytosis is present both at the level of the cell shapes and at the level of the structure of mechanical property maps of their surface layer.

Key words: atomic-force microscopy, erythrocytes, cytoskeleton, hereditary spherocytosis.

Введение

Гемолитические анемии (ГА) в детском возрасте по частоте распространения уступают только железодефицитным анемиям. Главным признаком ГА является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (менее 90 дней). Наследственный сфероцитоз (НС) является наиболее часто встречающейся формой гемолитических анемий в Европе. Распространенность НС порядка 1 случай на 5000 населения, но считается, что при учете более легких форм болезни может возрастать до 1 на 2000 [1–3]. НС встречается у большинства этнических групп и может проявиться в любом возрасте, легкие формы часто диагностируются у взрослых людей [4]. Несмотря на то, что НС в большинстве случаев протекает доброкачественно, вследствие интенсивного гемолиза с возрастом повышается риск избыточного накопления железа, что приводит к сахарному диабету, поражению печени, сердца, эндокринным аномалиям [4].

Типичными проявлениями наследственного сфероцитоза являются гемолитическая анемия, желтуха, образование камней в желчном пузыре и спленомегалия. Характерны для наследственного сфероцитоза также ретикулоцитоз и сниженная осмотическая стойкость эритроцитов. Тяжесть состояния определяется по уровням гемоглобина, билирубина, числу ретикулоцитов [5].

При НС повышено количество ретикулоцитов с или без анемии, объем эритроцитов (MCV, Mean Corpuscular Volume) в норме или снижен, а концентрация гемоглобина в них повышена (MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration). Показатель распределения эритроцитов по объему (RDW — red blood cell distribution width) увеличен [6]. Соотношение MCHC/MCV было предложено использовать для скрининга НС у новорожденных [7]. В диагностике НС используют различные модификации теста на осмотическую резистентность и основанный на проточной цитометрии тест с эозин-5-малеимидом [5, 6]. В качестве дополнительного метода исследования используют электрофорез белков мембраны в полиакриламидном геле (SDS-PAGE), который позволяет выявить дефект определенного структурного белка мембраны и цитоскелета [5, 6].

Для НС характерны дефекты структуры белков мембраны и цитоскелета и соответ-

ствующим им генов. Чаще всего имеет место нарушение структуры анкирина, спектрина (α или β), белка полос 3 и 4.2 [8]. Многие вопросы строения мембранного скелета эритроцитов еще требуют дальнейшего изучения [9].

Современным методом исследования структурно-механических свойств поверхности клеток является атомно-силовая микроскопия (АСМ). Оценка с помощью атомно-силового микроскопа структуры и механических свойств отдельных клеток дает важную информацию, дополнительную к их усредненным параметрам, получаемым при изучении клеточных популяций [10]. С помощью АСМ изучены особенности поверхности эритроцитов при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [11], выявлены существенные изменения мембран эритроцитов при НС после выполненной спленэктомии [12], что позволило авторам рекомендовать АСМ-метод для мониторинга эффективности лечения.

Цель исследования

Изучить с помощью оптической микроскопии и атомно-силовой микроскопии (контактный режим сканирования) форму клеток и структуру карт механических свойств микро-масштабных участков поверхности эритроцитов детей при наследственном сфероцитозе.

Материалы и методы

Образцы клеток. В работе исследованы эритроциты периферической крови 5 пациентов РНПЦ радиационной медицины и экологии человека с наследственным сфероцитозом (НС) с различными вариантами клинического течения (3 пациента с течением средней тяжести, из которых 1 обследовался после гемотрансфузии, и 2 — с тяжелым течением, из которых 1 — после спленэктомии). Венозную кровь забирали в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Эритроциты фиксировали глутаровым альдегидом (1 % раствор) в течение 15 минут (37 °C), отмывали три раза раствором Хэнкса и два раза дистиллированной водой, затем помещали на стеклянные пластины и высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Оптическая и атомно-силовая микроскопия.

Анализ морфологии эритроцитов проводили с помощью световой микроскопии. АСМ-исследования поверхности клеток проводили на атомно-силовом микроскопе «НТ-206» («Микротестмашины», Беларусь) в режиме записи

карт рельефа и карт латеральных сил при контактном методе сканирования иглой-зондом CSC38 («MikroMasch», Эстония): уровень В, коэффициент жесткости 0,03 Н/м (22 ± 5 °С, влажность 55 ± 10 %). Сканировали участки поверхности клеток размером от $1,5 \times 1,5$ мкм до 10×10 мкм с разрешением 256×256 пикселей и 128×128 пикселей на воздухе. Обработку АСМ-данных осуществляли с помощью программы «SurfaceExplore 1.3.11» («Микротест-машины», Беларусь) [5].

Статистический анализ данных. Размер выборки для оптической микроскопии составлял 400–1500 клеток для каждого пациента (образца крови). Размер выборки по разным формам клеток для атомно-силовой микроскопии составлял: дискоцитов — 15, сфероцитов — 25, эхиноцитов — 5 и кодоцитов — 4. Процентное содержание различных форм эритроцитов в образце крови и диаметр различных форм эритроцитов представляли в виде границ 95 % доверительного интервала. Сравнение средних значений различных выборок прово-

дили с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

У пяти пациентов с НС оценивались показатели общеклинического анализа крови: число эритроцитов (RBC, Ткл/л), уровень гемоглобина (HGB, г/л), гематокрит (HCT, %), средний объем эритроцитов (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, г/л), показатель распределения эритроцитов по объему (RDW, %) и число ретикулоцитов на 1000 эритроцитов (Rt, ‰).

Пациенты с НС различались по степени тяжести течения заболевания, которая определялась выраженностью анемического синдрома, уровнями билирубина и ретикулоцитов, а также по данным динамического наблюдения. Общие клинические показатели крови пациентов с НС, соответствующие дате взятия образцов для оптической и атомно-силовой микроскопии, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели клинического анализа крови

Образец	RBC, Ткл/л	HGB, г/л	HCT, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л	RDW, %	Rt ‰
Образец 1 (легкая степень тяжести)	4,1	116	32,4	78,9	28,3	359	16,0	86
Образец 2 (средняя степень тяжести)	3,4	109	29,0	84,5	31,7	375	17,5	264
Образец 3 (средняя степень тяжести)	3,95	116	39,3	101,0	29,3	322	12,3	176
Образец 4 (после гемотрансфузии)	4,29	103	28,8	67,1	23,9	356	22,7	72
Образец 5 (после спленэктомии)	5,4	149	39,4	72,5	27,5	379	13,4	29

В таблице 2 представлено соотношение форм эритроцитов в крови пациентов по данным световой микроскопии. В крови пациентов с НС значительно снижено содержание дискоцитов-нормоцитов: ниже 60 % при средней и тяжелой степени протекания болезни и ниже 70 % после гемотрансфузии и спленэк-

томии. При этом имеет место увеличение количества сфероцитов в крови пациентов с НС свыше 20 %, а после гемотрансфузии и спленэктомии — до 20 %. По данным световой микроскопии в образцах крови пациентов с НС также увеличено содержание стоматоцитов и эхиноцитов.

Таблица 2 — Содержание (%) различных форм эритроцитов в образцах по данным световой микроскопии

Образец	Сфероцит	Стоматоцит	Дискоцит-эхиноцит	Эхиноцит	Микроцит	Нормоцит
Образец 1	$49,11 \pm 0,34$	$4,84 \pm 0,76$	$5,28 \pm 0,65$	$0,73 \pm 0,26$	$1,16 \pm 0,49$	$38,87 \pm 0,19$
Образец 2	$30,16 \pm 1,12$	$13,80 \pm 1,17$	$10,19 \pm 0,45$	$2,65 \pm 0,42$	—	$43,19 \pm 2,02$
Образец 3	$23,31 \pm 3,99$	$8,12 \pm 0,59$	$2,92 \pm 0,75$	$9,09 \pm 1,05$	$2,73 \pm 0,43$	$53,83 \pm 3,22$
Образец 4	$10,67 \pm 1,03$	$3,30 \pm 0,47$	$9,61 \pm 1,01$	$9,01 \pm 0,82$	$4,89 \pm 0,49$	$62,51 \pm 1,74$
Образец 5	$17,20 \pm 1,41$	$2,68 \pm 0,80$	$12,20 \pm 0,92$	$4,11 \pm 1,01$	—	$63,73 \pm 2,13$

При проведении исследования клеток с помощью АСМ в популяции клеток эритроцитов

выявлены их следующие основные формы: дискоциты-нормоциты, сфероциты с различными

морфологическими индексами, эхиноциты с различными морфологическими индексами, кодоци-

ты, микроциты. Трехмерные АСМ-изображения форм эритроцитов представлены на рисунке 1.

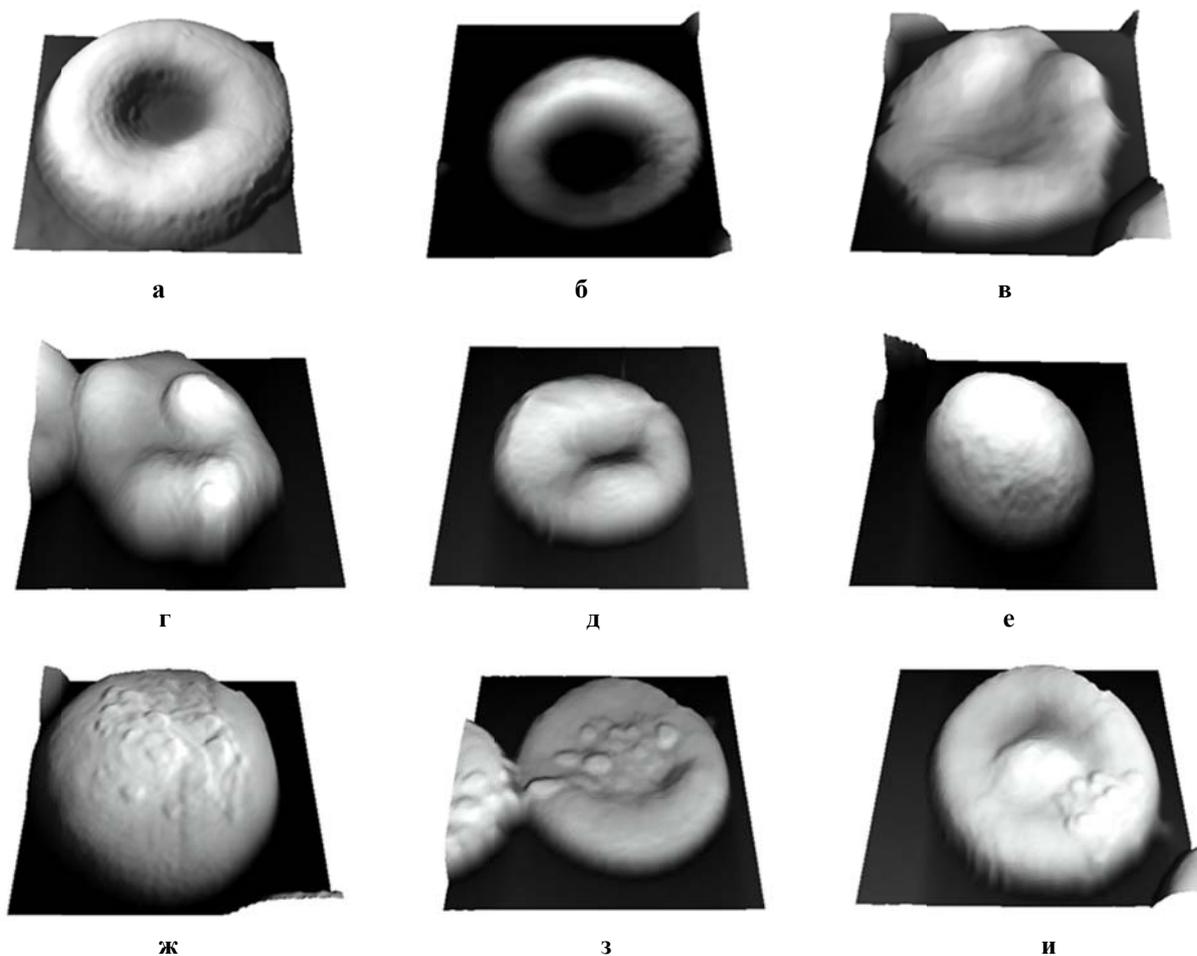


Рисунок 1 — АСМ-изображения (топография) эритроцитов разных форм:
 а — дискоцит-нормоцит (7,4×7,8 мкм), б — стоматоцит (10,7×10,7 мкм); в — дискоцит-эхиноцит (9,4×9,4 мкм), г — эхиноцит (7,2×7,2 мкм); д — микроцит-стоматоцит (7,6×7,6 мкм), е — сфероцит (7,6×7,6 мкм), ж — сфероцит с гранулами на поверхности (8,9×8,9 мкм), з — дискоцит с гранулами на поверхности (10,4×10,4 мкм), и — кодоцит (10,2×10,2 мкм), разрешение 128×128 пикселей

На поверхности некоторых клеток выявлены гранулоподобные структуры (рисунок 1, ж-и). Размер гранул равен 258 ± 32 нм ($n = 50$). На картах механических свойств (картах латеральных сил) поверхности гранул проявляется рисунок, характерный для поверхности эритроцитов, и который обусловлен структурой и свойствами мембранного скелета эритроцитов — актин-спектриновой сети (рисунок 2, е). Предположительно гранулами являются микровезикулы, образованные при отшнуровании от клетки части плазматической мембраны с подлежащим под ней цитоскелетом. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что диаметр сфероцитов с гранулами на поверхности ($D = 6,39 \pm 0,20$ мкм, $n = 58$), то есть в процессе везикуляции, существенно больше диаметра сфероцитов без гранул ($D = 5,88 \pm 0,16$ мкм, $n = 19$, $p < 0,05$), когда возможности для везикуляции исчерпаны.

Качественный анализ карт механических свойств микромасштабных участков поверхности различных форм клеток показывает разнообразие структур, что обусловлено пространственным разнообразием структур актин-спектриновой сети эритроцитов пациентов с НС (рисунок 2). Карта распределения механических свойств поверхности клеток может быть как мелко-зернистой, так и крупнозернистой как для разных форм эритроцитов, так и для форм эритроцитов, визуально не отличимых по световым фотографиям (рисунок 2, б, в, с). Неоднородность структуры цитоскелета эритроцитов пациентов с НС способствует образованию при механических воздействиях и стрессах локальных областей мембраны, способных отделяться от клетки с образованием микровезикул. Это согласуется с общепринятой гипотезой, согласно которой сфероциты при сфероцитозе образуются в результате отделения

части мембраны от клетки при прохождении ею селезенки, что уменьшает соотношение объема

к площади поверхности клетки, приближая форму клетки к идеальному шару [1].

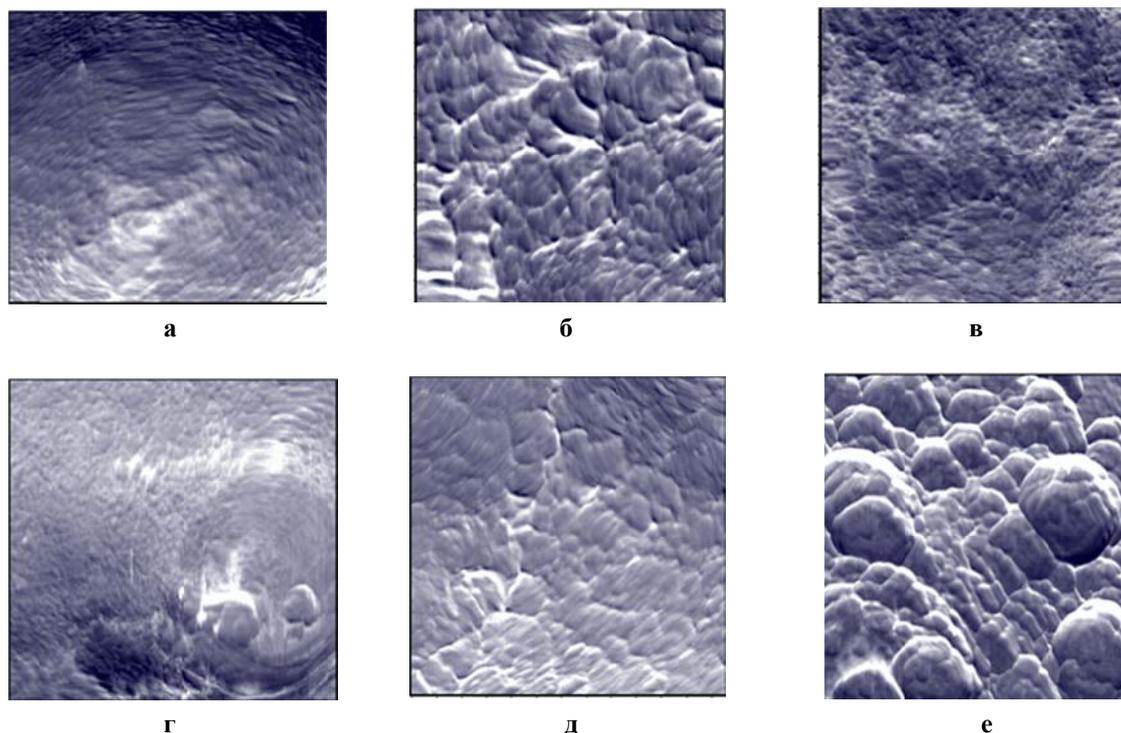


Рисунок 2 — Типичные карты латеральных сил участков поверхности эритроцитов пациентов с наследственным сфероцитозом:

а — дискоцит; б, в — сфероцит; г — эхиноцит 2; д — дискоцит-эхиноцит; е — сфероцит с гранулами. 2×2 мкм, 256×256 пикселей

Визуально неразличимые по структуре на световых микрофотографиях формы клеток отличаются по данным АСМ пространственной структурой карт механических свойств микромасштабных участков поверхности, при этом выявляется не только различие в размерах структурных элементов, но и их пространственная неоднородность (структура подмем-

бранного скелета — актин-спектриновой сети) в пределах одной клетки. Методом АСМ на поверхности клеток выявлены микровезикулы, образование которых сопровождается трансформацию дискоцитов в сфероциты при механических воздействиях на структурно-неоднородную сеть подмембранного скелета эритроцитов при НС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008Oct;372(9647):1411-26.
2. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect themembrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol*. 2004 Apr;41(2):118-41.
3. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali FG, Marcello AP, Vercellati C, et al. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic andclinical aspects. *Blood Transfus*. 2011 Jul;9(3):274-7.
4. Mahajan V, Jain SK. Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews*. 2016 Dec;17 (12) e697-e704.
5. King MJ, Garcon L, Hoyer JD, Iolascon A, Picard V, Stewart G, et al. International Council for Standardization in Haematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membranedisorders. *Int J Lab Hematol*. 2015 Jun;37(3):304-25.
6. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Dec;60(6):1349-62.
7. Christensen R, Yaish H, Henry E, Baer V, Bennett S. A simple method of screening newborn infants for hereditary spherocytosis. *J Appl Hematol*. 2013 Jun;4:27-32.
8. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016 Oct; 101(11):1284-1294.
9. Lux SE 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):187-99.

REFERENCES

1. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008Oct;372(9647):1411-26.
2. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis--defects in proteins that connect themembrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol*. 2004 Apr;41(2):118-41.
3. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali FG, Marcello AP, Vercellati C, et al. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic andclinical aspects. *Blood Transfus*. 2011 Jul;9(3):274-7.
4. Mahajan V, Jain SK. Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews*. 2016 Dec;17 (12) e697-e704.
5. King MJ, Garcon L, Hoyer JD, Iolascon A, Picard V, Stewart G, et al. International Council for Standardization in Haematology. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membranedisorders. *Int J Lab Hematol*. 2015 Jun;37(3):304-25.
6. Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Dec;60(6):1349-62.
7. Christensen R, Yaish H, Henry E, Baer V, Bennett S. A simple method of screening newborn infants for hereditary spherocytosis. *J Appl Hematol*. 2013 Jun;4:27-32.
8. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica*. 2016 Oct; 101(11): 1284-1294.
9. Lux SE 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):187-99.

10. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim CT, Suresh S. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. *MRS Bull.* 2010 May;35(5):382-388.

11. Tang J, Jiang C, Xiao X, Fang Z, Li L, Han L, et al. Changes in red blood cell membrane structure in G6PD deficiency: anatomic force microscopy study. *Clin Chim Acta.* 2015 Apr 15;444:264-70.

12. Li Y, Lu L, Li J. Topological structures and membrane nanostructures of erythrocytes after splenectomy in hereditary spherocytosis patients via atomic force microscopy. *Cell Biochem Biophys.* 2016 Sep;74(3):365-71.

10. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim CT, Suresh S. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. *MRS Bull.* 2010 May;35(5):382-388.

11. Tang J, Jiang C, Xiao X, Fang Z, Li L, Han L, et al. Changes in red blood cell membrane structure in G6PD deficiency: anatomic force microscopy study. *Clin Chim Acta.* 2015 Apr 15;444:264-70.

12. Li Y, Lu L, Li J. Topological structures and membrane nanostructures of erythrocytes after splenectomy in hereditary spherocytosis patients via atomic force microscopy. *Cell Biochem Biophys.* 2016 Sep;74(3):365-71.

Поступила 23.04.2018

РЕЦЕНЗИЯ

© А. Н. Лызиков, В. Н. Бортновский, 2018
УДК 614.876

Л. И. ИЛЬИН, И. П. КОРЕНКОВ, Б. Я. НАРКЕВИЧ

РАДИАЦИОННАЯ ГИГИЕНА. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 416 с. — ISBN 978-5-9704-4111-4

Учебник радиационной гигиены, подготовленный группой ученых (д.м.н., профессором, академиком РАН Л. А. Ильиным, д.б.н., к.т.н. профессором И. П. Коренковым, д.т.н., к.ф.-м.н., профессором Б. Я. Наркевичем), представляет собой переработанное и дополненное издание, которое стало доступно преподавателям и студентам медицинских вузов не только Российской Федерации, но и стран СНГ. Ценность этого учебного пособия заключается в том, что в нем обобщен огромный практический опыт по радиационной гигиене как важнейшей составной части радиационной медицины, и эти знания необходимы современному врачу независимо от профиля его деятельности.

Новый учебник содержит представленные в единой логической последовательности теоретические основы радиационной гигиены, радиобиологические закономерности и гигиенические принципы нормирования ионизирующего излучения (ИИ) и радиоактивных загрязнений, современные гигиенические требования при работе с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) и основы радиационной защиты населения.

Книга состоит из предисловия, трех частей, включающих 18 глав, в конце представлены выдержки из документов, регламентирующих основные направления и задачи государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности в стране, а также список рекомендуемой литературы (как общей, так и учебной и справочной).

Первую часть под названием «Теоретические основы радиационной гигиены» предваряет историческая справка, в которой приведены основные этапы формирования принципов защиты персонала и населения от вредного воздействия излучений различной природы и перечислены имена выдающихся ученых и специалистов, а также учреждений, внесших существенный вклад не только в отечественную, но и мировую науку.

Подробно и доступно освещены вопросы радиационной физики и радиобиологии, которые по сути являются основополагающими и необходимыми для понимания фундаменталь-

ных основ регламентации радиационного действия на человека. Отдельно рассмотрена такая сложная проблема, как реакция организма на воздействие излучения в малых дозах. Это представляется очень важным, так как до настоящего времени между учеными в области радиобиологии нет согласия в вопросе определения как самого понятия «малые дозы», так и в определении дозовых границ повреждающих эффектов ИИ, лежащих в основе нормирования. Показано, что фундаментальным понятием, которое может быть положено в основу нормирования радиационного фактора, является величина приемлемого риска. На основе теоретических предпосылок сформулированы принципы обеспечения радиационной безопасности, которые легли в основу законодательной и нормативной базы.

Во второй части — «Гигиена труда при работе с источниками ионизирующего излучения» рассмотрен широкий перечень вопросов, связанных с требованиями по обеспечению радиационной безопасности персонала практически во всех сферах народно-хозяйственной деятельности, где используются ИИИ, а также освещены вопросы, связанные с предупреждением и ликвидацией локальных радиационных аварий на различных производствах.

Глава «Гигиена труда при использовании ИИИ в медицине» в новом издании пополнилась сведениями об активно внедряемых в настоящее время диагностических и лечебных технологиях, таких как позитронно-эмиссионная томография, протонная, нейтронная терапия, интервенционная медицина.

Достаточно подробно изложены требования к архитектурно-планировочным решениям, организационным, техническим и санитарно-техническим мерам защиты медицинского персонала.

В этом издании впервые дана гигиеническая характеристика условий труда на предприятиях ядерно-топливного цикла, включая эксплуатацию промышленных и энергетических реакторов, что чрезвычайно актуально в связи со строительством и вводом в эксплуатацию Белорусской АЭС.

Третья часть учебника посвящена обеспечению радиационной безопасности населения. Здесь рассмотрены все основные источники облучения (природное, техногенное и медицинское) и оценен вклад каждого из них в суммарное облучение.

Наряду с традиционным изложением материала авторы выделяют специальные главы, характеризующие гигиенические проблемы потенциально опасных природных и техногенных ИИИ, а также вопросы организации и проведения мероприятий по ликвидации последствий радиационных аварий, предотвращению и минимизации возможных неблагоприятных последствий для населения и окружающей среды.

Важное место в учебнике занимает раздел, посвященный обеспечению радиационной безопасности пациентов при медицинском применении ИИИ. Показано, что среди всех ИИИ медицинское облучение находится на втором месте после природного и характеризуется достаточно высокой мощностью дозы, значительно превосходящей мощность последнего. В условиях потенциального роста уровня медицинского облучения большое значение при-

обретает профессиональная компетенция будущих врачей по вопросам построения системы радиационной защиты и снижения радиационных рисков здоровью медицинского персонала и пациентов.

Важным достоинством учебника является электронное приложение в виде комплекса тестовых заданий с ответами на вопросы, что позволяет поднять на новый качественный уровень самостоятельную работу студентов по изучению медицинской дисциплины.

Оценивая в целом труд авторов учебника, следует признать, что по широте освещенных в нем вопросов его можно рассматривать как руководство, предназначенное не только для студентов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, но и специалистов, получающих последипломное образование по радиационной гигиене.

*А. Н. Лызиков,
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАЕН.
В. Н. Бортновский,
кандидат медицинских наук,
доцент, член-корреспондент РАЕН*

Поступила 18.04.2018

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с **межстрочным интервалом** 18 пунктов (1,5 машинописных интервала) **в 2-х экземплярах**. Ширина поля слева $\frac{3}{4}$ 3 см, сверху и снизу $\frac{3}{4}$ 2,0 см, справа $\frac{3}{4}$ 1 см. Текстовый редактор $\frac{3}{4}$ Microsoft Word 97 и выше. Шрифт $\frac{3}{4}$ Times New Roman, 14.

4. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций $\frac{3}{4}$ **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое предоставило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

10. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

11. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм $\frac{3}{4}$ в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно $\frac{3}{4}$ TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особен-

ности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouverstyle (стиль Ванкувера), пример оформления библиографии на сайте. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;

- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации на **заимствование** (антиплагиат).

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.