

хранения
русъ



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Издается с сентября 2004 г.

№ 4 (58) 2018
(октябрь – декабрь)

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Главный редактор:

Лызиков Анатолий Николаевич

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна

**Председатель редакционной
коллегии:**

Воропаев Евгений Викторович

Ответственный секретарь:

Мицура Виктор Михайлович

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель

Телефоны:

заместителя главного редактора —

+375 232 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 18.12.2018. Формат 60×841/8.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 11,39. Уч.-изд. л. 12,46.
Тираж 150 экз. Заказ

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

- О. А. Иванцов**
Нарушение мозгового кровообращения как медико-социальная проблема 4
- Н. Ф. Бакалец, Л. А. Порошина**
Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии 9

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Н. А. Бонда, Л. В. Лагун, Д. В. Тапальский**
Этиологическая структура инфекций кровотока 15
- А. М. Юрковский, И. В. Назаренко, А. А. Лапковский**
Оценка риска возникновения синдрома боли в нижней части спины при лигаментозе задней длинной крестцово-подвздошной связки 20
- Ю. А. Лызикова, О. В. Осипкина, А. А. Зятков, Н. Н. Рубаник**
Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК 24
- Т. И. Балабанович, В. И. Шишко**
Роль синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии 30
- И. В. Григорьева, М. М. Скугаревская, М. Н. Трущенко, Т. А. Адамчук**
Взаимосвязь алекситимии и аффективно-личностных свойств у лиц с зависимостью от алкоголя 36
- В. В. Коваленко, Е. К. Шестерина, А. И. Балако**
Сравнительная анатомическая характеристика складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых людей 42
- Н. В. Хмара**
Модифицирующее влияние алкоголя на формирование враждебной позиции у пациентов с расстройствами шизофренического спектра 48

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- Д. В. Тапальский, К. М. Косенкова**
Антибактериальная активность экстракта *Nurogymnia physodes* и его комбинаций с антибиотиками в отношении энтерококков 52
- А. Н. Литвиненко, Д. А. Зиновкин, Т. С. Угольник**
Морфологические и морфометрические параметры ткани печени лабораторных животных после моделирования хронического стресса 56

- О. А. Даниленко, Е. Р. Макаревич**
Тактика хирургического лечения нестабильности сухожилия длинной головки бицепса 60

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- А. Н. Бараин, Т. М. Шаршакова, Г. Ф. Малиновский**
Организационные и клинические подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с анофтальмом 67
- Л. Г. Соболева, Т. М. Шаршакова, И. А. Атарик, Н. Г. Новак, Е. А. Шундикова**
Социально-психологические факторы, определяющие благополучие и жизненные ценности современной семьи (на примере семей Гомельской области) 71
- А. Н. Волченко, В. М. Мицура, Э. А. Мосунова, Т. В. Болдузева**
Динамика изменения отношения студентов медицинского вуза к лицам, живущим с ВИЧ (результаты проспективного исследования 2012–2018 гг.) 75

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Л. В. Кривицкая, Е. Л. Красавцев**
Поздний дебют сепсиса, вызванного *Streptococcus agalactiae* у ребенка 82

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, О. Ю. Баранов, А. А. Зятков, Н. А. Бонда, Э. Н. Платошкин, А. В. Воропаева, В. Н. Беляковский, С. Л. Ачинович, А. С. Шафорост, В. И. Зайцева**
Анализ канцерогенного потенциала *Helicobacter pylori* на основании определения степени фосфорилирования CagA-белка бактерии 86
- Э. А. Повелица, А. М. Шестерня, Е. Е. Анашкина, О. В. Пархоменко**
Способ мобилизации нижней надчревной артерии для реваскуляризирующих bypass операций полового члена 93
- И. М. Сквиря**
Новый способ квантифицированной оценки качества ремиссии алкогольной зависимости 99
- В. Н. Мартинков**
Сравнительный анализ метилирования генов, ассоциированных с онкопатологией молочной железы и предстательной железы, и диагностические возможности метода на его основе 103
- А. Н. Михайлов, А. М. Юрковский, И. В. Назаренко**
Алгоритм лучевой диагностики дистрофических поражений связок пояснично-крестцового отдела позвоночника при синдроме боли в нижней части спины: возможности сонографии 109

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- O. A. Ivantsov**
Cerebral circulation disorders as a medical and social problem 4

- N. F. Bakalets, L. A. Poroshina**
Metabolic syndrome as a risk factor for skin pathology 9

CLINICAL MEDICINE

- N. A. Bonda, L. V. Lagun, D. V. Tapalski**
Etiologic structure of bloodstream infections 15

- A. M. Yurkovskiy, I. V. Nazarenko, A. M. Lapkovskiy**
Risk assessment of the lower back pain syndrome in ligamentose of the long sacroiliac ligament 20

- Yu. A. Lyzikova, O. V. Osipkina,
A. A. Zyatkov, N. N. Rubanik**
The results of identification of microorganisms from the uterine cavity by means of the method of 16s rRNA gene fragment sequencing 24

- T. I. Balabanovich, V. I. Shyshko**
The role of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in stratification of the cardiovascular risk in patients with non-valvular atrial fibrillation associated with ischemic heart disease and/or arterial hypertension 30

- I. V. Grigorieva, M. M. Skugarevskaya,
M. N. Trushchenko, T. A. Adamchuk**
Interrelation of alexithymia and affective and personal properties in persons dependent on alcohol 36

- V. V. Kovalenko, E. K. Shesterina, A. I. Balako**
Comparative anatomic description of the mucosal folds of the duodendum in newborns and adults 42

- N. V. Hmara**
The modifying effect of alcohol on formation of a hostile position in patients with schizophrenia spectrum disorders 48

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- D. V. Tapalsky, K. M. Kosenkova**
Antibacterial activity of *Hypogymnia physodes* extract and its combinations with antibiotics against enterococci 52

- A. N. Litvinenko, D. A. Zinovkin, T. S. Ugolnik**
Morphologic and morphometric parameters of the liver tissue of laboratory animals after modeling of chronic stress 56

- O. A. Danilenko, E. R. Makarevich**
Tactics of surgical treatment of instability of the long head of biceps tendon 60

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- A. N. Barash, T. M. Sharshakova, G. F. Malinovskiy**
Organizational and clinical approaches to delivering health care to patients with anophthalmos 67

- L. G. Soboleva, T. M. Sharshakova, I. A. Atarik,
N. G. Novak, E. A. Shundikova**
Social and psychological factors determining welfare and life values of a modern family (by the example of families in Gomel region) 71

- A. N. Volchenko, V. M. Mitsura,
E. A. Mosunova, T. V. Bolduzeva**
Dynamics of changing attitude of medical students to people living with HIV (results of prospective study for 2012–2018) 75

CLINICAL CASE

- L. V. Krivitskaya, E. L. Krasavtsev**
Late debut of sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* in an infant 82

NEW TECHNOLOGIES

- E. V. Voropaev, O. V. Osipkina, O. Yu. Baranov,
A. A. Zyatkov, N. A. Bonda, E. N. Platoshkin,
A. V. Voropaeva, V. N. Belyakovskiy, S. L. Achinovich,
A. S. Shafroost, V. I. Zaitseva**
Analysis of the carcinogenic potential of helicobacter pylori based on determination of the degree of phosphorylation of the CagA protein bacteria 86

- E. A. Povelitsa, A. M. Shesternya,
E. E. Anashkina, O. V. Parhomenko**
A method of mobilization of the lower epigastric artery for bypass penile revascularization surgery 93

- I. M. Skvira**
A new method of quantified evaluation of the quality of remission from alcohol dependence 99

- V. N. Martinkov**
Comparative analysis of methylation of genes associated with breast cancer and prostate cancer, and the diagnostic potential of the method on its basis 103

- A. N. Mihailov, A. M. Yurkovskiy, I. V. Nazarenko**
Algorithm of radiological diagnostics of dystrophic damage to ligaments of the lumbosacral spine in the lower back pain syndrome: the potential of sonography 109

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.831-005:301

**НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА***О. А. Иванцов***Учреждение образования****«Гомельский государственный медицинский университет»****г. Гомель, Республика Беларусь****Учреждение****«Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»****г. Гомель, Республика Беларусь**

В статье представлены научные данные зарубежных и отечественных исследователей, занимающихся изучением нарушений мозгового кровообращения. Рост случаев заболевания и тяжесть исходов свидетельствуют о том, что данная патология является в настоящее время не только медико-социальной, но и экономической проблемой.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, инфаркт мозга, смертность, инвалидность.

The article presents scientific data of overseas and national researchers engaged in the study of cerebral circulation disorders. Growing incidence rate of the disease and severity of outcomes indicate that currently this pathology is not only a medical and social, but also an economic problem.

Key words: cerebrovascular pathology, cerebral circulation disorder, stroke, cerebral infarct, mortality, disability.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 4-9**Cerebral Circulation Disorders as a Medical and Social Problem****O.A. Ivantsov**

Цереброваскулярная патология — актуальная медицинская и социальная проблема. Цереброваскулярные заболевания занимают в мире второе место среди всех причин смерти и являются главной причиной инвалидизации взрослого населения. Основное место среди них принадлежит инсультам, которые каждый год поражают от 5,6 до 6,6 млн. человек и уносят 4,6 млн. жизней.

В Республике Беларусь ежегодно регистрируется не менее 30 тыс. случаев, летальность при которых достигает 35 %. В стране наблюдается рост показателей первичной инвалидности вследствие мозгового инсульта (с 6375 в 2002 г. до 9459 в 2014 г. (В. Б. Смычек и др., 2015)).

Смертность от цереброваскулярных заболеваний находится на третьем (после заболеваний сердца и опухолей всех локализаций) месте и достигает в экономически развитых странах 11–12 % [21]. По данным ВОЗ, в 2002 г. в мире от инсульта умерли около 5,5 млн. человек.

В ближайшие десятилетия эксперты ВОЗ прогнозируют дальнейшее увеличение количества мозговых инсультов. В частности, к 2020 г. количество заболеваний инсультом в мире по

их расчетам возрастет на 25 % (до 7,6 млн. человек в год), что обусловлено старением населения планеты и ростом распространенности в популяции факторов риска мозговых инсультов [9].

Прогнозируется рост смертности от инсульта до 6,7 млн. в 2015 г. и до 7,8 млн. в 2030 г. в случае, если не будет предпринято никаких активных глобальных мер по борьбе с этой эпидемией. Инсульт объявлен заболеванием-катастрофой в Индии, Южной Африке, Испании и во всех странах Латинской Америки. В Южной Африке это — убийца номер один для людей старше 50 лет.

Вместе с тем заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах — от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Невысокую заболеваемость отмечают в странах Северной и Центральной Европы (0,38–0,47 на 1000 населения). В целом в Европе в среднем частота инсульта составляет около 200 случаев на 100 тыс. населения, более половины из них приводят к инвалидности. Инсульт занимает второе место в «бремени болезней» в Европе и представляет собой 6,8 % из потерянных лет жизни (DALY), болезнь Альцгеймера и другие

виды постинсультной деменции занимают пятое место (3 %) [16, 19]. Инсульт является причиной 12 % всех смертей в Англии. На него приходится 6 % общебольничных затрат и 4,6 % от всех затрат национальной системы здравоохранения Шотландии [2].

В США частота инсульта среди жителей европеоидной расы составляет 1,38–1,67 на 1000 населения, около 550 тыс. человек ежегодно переносят инсульт, около 150 тыс. человек умирают от этого заболевания, не менее 3 млн. человек, перенесших инсульт, имеют выраженный в различной степени неврологический дефицит.

Высокая заболеваемость отмечается и в Восточной Европе. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составила $3,48 \pm 0,21$, смертность от инсульта — $1,17 \pm 0,06$ на 1000 населения в год. Ежегодно в России более 450 тыс. человек переносят инсульт. В крупных мегаполисах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки. Ежегодная смертность от инсульта в России — одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30 % (смертность составила 41 на 100 тыс. населения). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6 %, а в течение года умирает примерно половина заболевших. Основной вклад в заболеваемость инсультом в России вносит инфаркт мозга (общая заболеваемость — 1,98 на 1000 жителей), частота которого в 4 раза выше частоты геморрагического инсульта (0,50 на 1000 жителей) [32]. Авторы отмечают изменение соотношения частоты ишемических и геморрагических инсультов в сторону увеличения кровоизлияний в мозг и предполагают, что наблюдаемый в настоящее время рост геморрагических инсультов связан с увеличением числа пациентов с артериальной гипертензией. Очень показательна сравнительная статистика, свидетельствующая, что за последнее десятилетие XX века в Москве количество инсультов ежегодно увеличивалось на 5–6 %, в то время как количество пациентов с инфарктом сердца оставалось относительно стабильным. К концу 1999 г. «на каждый случай инфаркта миокарда приходилось два инсульта» [33]. По данным Н. В. Верещагина и З. А. Суслиной, в Москве в 2000 г. с инсультом госпитализировано пациентов больше, чем с инфарктом миокарда. Госпитализация пациентов с инсультом составила 26 на 10 тыс. населения, а с инфарктом миокарда — 22 на 10 тыс. населения [14, 29, 30]. В г. Рязани в 2002 г. первое место среди причин смерти заняли це-

реброваскулярные болезни (30,5 %), второе — ишемическая болезнь сердца (27,6 %), третье — злокачественные образования (16,7 %) [35]. Исследования В. П. Берснева с соавторами показывают, что в Санкт-Петербурге ежегодно переносят инсульт около 20 тыс. человек [36].

В Республике Беларусь заболеваемость инсультом в течение последних лет колеблется в районе 296 случаев на 100 тыс. населения [9], а по данным эпидемиологических исследований удельный вес случаев инсульта у лиц трудоспособного возраста достигает 23,7 % [19].

Традиционно наиболее опасным для мужчин в плане заболевания инсультом считается возраст от 60 до 69 лет (частота инсультов — 21,9 на 1000) и от 50 до 59 лет (частота инсультов — 16,5 на 1000); для женщин — возраст 80 лет и старше (частота инсультов — 56,0 на 1000) [11]. Это обусловлено гендерными различиями гормонального статуса, которые влияют на реализацию факторов риска развития инсультов, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, кардиогенная патология и другие.

Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения во всем мире и накладывает особые обязательства на членов семьи пациента, значительно снижая их трудовой потенциал, является тяжелым социально-экономическим бременем для общества [8, 9].

Около 10 % инсультов оказываются сравнительно легкими и заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций уже в первые недели заболевания. В остальных случаях у выживших пациентов сохраняется в той или иной степени выраженный неврологический дефект, зачастую приводящий к стойкой инвалидизации и полной потере трудоспособности. До 15 % пациентов, перенесших инсульт, остаются до конца жизни прикованными к постели.

Социально-экономическое значение мозгового инсульта обусловлено и тем, что он является причиной стремительного роста расходов на медицинскую помощь в стационарных условиях.

Цереброваскулярные заболевания с учетом расходов на лечение и медицинскую реабилитацию, а также потерь в сфере производства наносят огромный ущерб экономике. В экономически развитых странах (США, Великобритания, Нидерландах и др.) на оказание медицинской помощи при мозговом инсульте приходится около 3–4 % всех расходов на здравоохранение [14]. В Финляндии 6,1 % всех расходов на здравоохранение и медико-социальную помощь приходится на пациентов с инсультом [14]. В Великобритании годовые суммарные общественные затраты (прямые и косвенные), связанные с оказанием помощи пациентам с

инсультом, оцениваются в 8,9 млрд. фунтов стерлингов [13]. Годовые затраты на лечение и уход на одного пациента, перенесшего инсульт, в Германии достигают 109 тыс. евро [12]. В США стоимость 1 случая лечения инсульта, в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения, составляет от \$3300 до \$23800. Прямые и косвенные расходы на каждого пациента на протяжении его жизни после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения составляют от 55 до 73 тыс. долларов в год [24]. Общие годовые расходы, отражающие этапное лечение острого мозгового инсульта как события, долгосрочное лечение, профилактику и социальный уход составили около \$65,5 млрд.

Стоимость законченного случая оказания стационарной помощи при мозговом инсульте в странах Евросоюза составила €3813. [14]. В Великобритании средняя стоимость лечения в стационаре пациентов с мозговым инсультом составила \$10241, в том числе с субарахноидальным кровоизлиянием — \$23777 (длительность лечения — 11,5 дня), внутримозговым кровоизлиянием — \$10241 (длительность лечения — 7,5 дня), ишемическим инфарктом мозга — \$5837 (длительность лечения — 5,9 дня), транзиторной ишемической атакой — \$3350 (длительность лечения — 3,4 дня) [13].

В Германии средние затраты, относимые на законченный случай оказания помощи при мозговом инсульте, составляют €3500. При этом средние расходы на лечение пациента с геморрагическим инсультом (€5080) в 1,5 раза выше, чем расходы на лечение пациента с ишемическим инсультом (€3480) и в 1,7 раза выше таковых на лечение пациента с транзиторной ишемической атакой (€3020). Средние затраты на лечение пациента в день составили €370 и колебались в зависимости от рассматриваемых подгрупп пациентов от €340 до €490 (в среднем €370 в день). Тяжесть инсульта соответствовала длительности лечения и применяемых видов медицинской помощи. Средняя длительность лечения в группе геморрагического инсульта была выше (12 дней), чем ишемического инсульта (10 дней) [12]. Стоимость 1 случая лечения инсульта в Испании (10,9 дня) составила \$3624, в США (10,7 дня) — \$4408, в Японии (33 дня) — \$6887. На увеличение стоимости (от 2 до 3 раз) пролеченного пациента в стационаре в значительной степени оказывали влияние и такие факторы, как присоединение вторичной инфекции и сопутствующая антибиотикотерапия [13, 18]. Во Франции стоимость законченного случая оказания стационарной помощи при мозговом инфаркте составила €2967, при кровоизлияниях — €3483, при транзиторной ишемической атаке — €1799 соответственно (средняя длительность пребыва-

ния в стационаре — 23 дня). При этом около 81 % пациентов в острой фазе получали лечение в палатах интенсивной терапии [20].

Через год после выписки пациентов стоимость мозгового инсульта, по данным социологического опроса, составила в подострой фазе — 41 %, в фазе восстановительного лечения — 30 %, амбулаторного наблюдения — 29 %. При этом медикаментозные расходы были наименее дорогой частью оказания медицинской помощи (14 %).

В Германии средняя длительность пребывания пациента с инсультом в палате интенсивной терапии составила 3 дня. В то же время использование мероприятий интенсивной терапии и реанимационного обеспечения приводило к увеличению затрат на лечение пациента в острой фазе инсульта в среднем на 30 % в сравнении с лечением в обычной палате круглосуточного наблюдения [12].

В структуре себестоимости законченного случая оказания стационарной помощи при инсульте переменные затраты (зарботная плата персонала, питание, медикаменты) составили около 68 %, постоянные расходы (на мягкий инвентарь, амортизацию оборудования, общеучрежденческие и пр.) — 32 %. Затраты были соотнесены с результатами лечения пациентов при выписке не только по показателям госпитальной летальности, но и оценки неврологического дефицита и повседневной жизненной активности в балльных шкалах (modified Rankin Scale, index Barthel) [17].

В клинике инсульта основное внимание уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, зависимостью пациента в быту от помощи окружающих. Психические расстройства, возникающие у значительного числа пациентов после инсульта, оказывают на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию едва ли не больший эффект, чем неврологический дефицит. Распространенность деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта среди перенесших его составляет 32 %, а спустя 12 месяцев — 26 %. На долю сосудистого поражения головного мозга можно отнести лишь 57 % случаев постинсультной деменции, тогда как на долю нейродегенеративных заболеваний и смешанной деменции — по меньшей мере, треть ее случаев. Когнитивные нарушения связаны не только с инсультом, но и с сопутствующим сосудистым или дегенеративным поражением мозга; они замедляют процесс функционального восстановления после инсульта и служат неблагоприятным прогностическим признаком.

Как показывают исследования, ежегодные расходы на лечение пациентов с сосудистой деменцией в США составили \$6797, на лечение с болезнью Альцгеймера — \$3748 [16].

Более высокие затраты на деменцию, сопровождающуюся психическими расстройствами, обусловлены необходимостью обеспечения длительного социального ухода, контроля лечения в условиях круглосуточного стационара, которые не отражены в существующей системе возмещения в Германии.

Показано, что средние общие расходы на одну госпитализацию пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга без сопутствующих психических расстройств и для пациентов с психическими нарушениями существенно (в 1,5 раза) отличались (€5142 против €7663).

В России (2007 г.) стоимость лечения одного пациента, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составила 127 тыс. рублей в год, а в целом непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смерти, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, обходятся государству в 304 млрд. рублей в год. По прогнозам ВОЗ, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин могла составить 8,2 трлн. рублей. Расходы на лечение пациентов с сосудистой патологией мозга доходят до 20 % всех затрат на здравоохранение России.

По данным исследования, проведенного Н. С. Барашковым (2010), прямые затраты на стационарное лечение на одного пациента в остром периоде ишемического инсульта составили 22004 руб. (\$734,5), для геморрагического инсульта — 32538 руб. (\$1085), для преходящего нарушения мозгового кровообращения — 14526 руб. (\$ 484) [3]. В первые 6 месяцев после выписки пациента, перенесшего инсульт, из стационара в среднем на услуги и препараты требовалось около 42645 рублей (\$1336,8). В структуре затрат пролеченного пациента с мозговым инсультом стоимость диагностических мероприятий составила 25 %, стоимость лечения — 23 %, стоимость пребывания в стационаре — 52 %. Стоимость последующих 6 месяцев лечения в среднем составила 13561 рубль (\$425,1). В целом на лечение пациента каждые 6 месяцев требуется около 9996,69 рублей (\$313,4) [3].

Таким образом, оценки, даже основанные лишь на поддающихся экономическому учету данных, свидетельствуют о чрезвычайно высоком бремени инсульта для здравоохранения [11]. Это говорит о необходимости подробного изучения сложившейся системы организации медицинской помощи пациентам с данной патологией, разработки инновационных медико-организационных технологий для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией с одновременным снижением расходов на их лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдей ГМ. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Неврология и нейрохирургия. Вост. Европа*. 2012;2:11-3.
2. Авдей ГМ. Цереброваскулярная патология и инсульт. Сообщение 1. *Мед новости*. 2008;3:18-9.
3. Барашков НС. Клинико-экономические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией [автореферат диссертация]. Ульяновск, РФ; 2010.
4. Белов ЮВ. Клинико-диагностические аспекты больных с асимптомным поражением сонных артерий и пациентов с клиникой недостаточности мозгового кровообращения. *Журн Ангиол и Сосуд Хирургии*. 2002;8(2):65-71.
5. Белов ЮВ. Нейрокогнитивные и психоэмоциональные расстройства у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий в послеоперационном периоде после каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и Сердечно-Сосуд Хирургия*. 2015;8(4):37-42.
6. Белоусов ЮБ. Вторичная профилактика инсульта. *Журн Неврологии и Психиатрии им СС Корсакова. Инсульт*. Прил к журн. 2004;10:10-7.
7. Бокерия ЛА. Успехи и проблемы российской кардиохирургии. *Здравоохранение*. 2012;3:24-33.
8. Борисов АВ. Инсульт: современные представления о факторах риска, лечении и профилактике. *Мед Новости*. 2005;4:4-7.
9. Бритов АН. Контроль артериальной гипертензии в профилактике инсультов. *Клин Медицина*. 2002;6:53-7.
10. Быков АТ. Инсульт: необходим приоритет стратегии эффективной профилактики и реабилитации. Сообщение 1. *Мед Журн*. 2013;1:4-7.
11. Васильченко НИ. Дифференцированная оценка реабилитационного потенциала и программы реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт [автореферат диссертации]. Минск; РБ: БелМАПО; 2016.
12. Васильченко НИ. Оценка психологической составляющей реабилитационного потенциала у пациентов с мозговым инсультом. *Укр Вісн Мед-Соц Експертизи*. 2015;3:22-6.
13. Варакин ЮЯ. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;2:4-10.
14. Верещагин НВ. Гетерогенность инсульта в клинической практике. *Нервные болезни*. 2004;1:19-20.
15. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Мартынов МЮ. Церебральный инсульт: проблемы и решения. *Вестн РАМН*. 2003;7(11):44-8.
16. Евзельман МА. Эффективность работы отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Журн Неврологии и Психиатрии им СС Корсакова. Инсульт*. Прил. к журн. 2006;16:60-6.
17. Ковальчук ВВ. Инсульт: эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи. *Неврол. журн*. 2006;11(6):46-50.
18. Константинов БА. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с асимптомным стенозом сонных артерий. *Журн Хирургии им НИ Пирогова*. 2002;5:4-6.
19. Кулеш СД. Эпидемиология инсульта в различных регионах мира *Здравоохранение*. 2007;12:16-20.
20. Кулеш СД. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности. Гродно; РБ: ГрМУ; 2012.
21. Левин ОС. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2007;8:29-34.
22. Лихачев СА, Астапенко АВ, Сидорович ЭК. Диагностика и лечение инсульта / РНПЦ неврологии и нейрохирургии. – Минск, РБ; 2008. 70 с.
23. Парфенов ВА. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Рус Мед Журн*. 2005;13(12):819-22.
24. Растяните Д. Медицинская помощь при церебральном инсульте в Каунасе. *Журн Неврол и Психиатр им СС Корсакова. Инсульт*. Прил к журн. 2005;15:67-72.
25. Семак АЕ. Проблема мозговых инсультов и пути ее решения. *Мед Новости*. 2002;1:3-7.
26. Сулина ЗА. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2008. 288 с.
27. Сулина ЗА. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы Клин и Эксперим Неврологии*. 2007;1(2):22-8.

28. Смычек ВБ. Анализ показателей инвалидности вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь. *Неврология и Нейрохирургия в Беларуси*. 2011;4:112-9.
29. Смычек ВБ. Методика количественной оценки реабилитационного потенциала у пациентов с мозговым инсультом. *Здравоохранение*. 2012;6:67-71.
30. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (Российский согласительный документ). *Ангиол и Сосуд Хирургия*. 2013;19(2):1-72.
31. Кулеш СД. Эпидемиология мозгового инсульта: Результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I. *Здравоохранение*. 2009;1:31-5.
32. Фейгин ВЛ. Комментарий на статью З.А. Суслиной и Ю.А. Варакина «Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводит итоги. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии*. 2007;1(3):33-5.
33. Шинкин СБ, Симонова ГИ, Пилипенко ПИ. Результаты эпидемиологического мониторинга инсульта в Сибири (данные проекта ВОЗ MONICA). *Бюллетень СО РАМН*. 2006;4:31-4.
34. Шмидт ЕВ, Макинский ЕВ. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность. *Журнал Невропатологии и Психиатрии имени СС Корсакова*. 1979;79(4):427-32.
35. Шопогене Д, Растяните Д. Динамика выживаемости после инсульта. *Терапевт Архив*. 2005;10:44-9.
36. Шопогене Д. Исходы поражения больших первым церебральным инсультом в Каунасе. *Журнал Неврологии и Психиатрии имени СС Корсакова*. Инсульт. Прил. к журн. 2007;19:63-5.
37. Яхно НН, Виленский БС. Инсульт как медико-социальная проблема. *Рус Мед Журн*. 2005;13(12):807-15.
38. Andrew J, Peter M. Underestimation of the Early Risk of Recurrent Stroke. *Stroke*. 2004;35:1925-29.
39. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terent A. High Incidence Rates of Stroke in Orebro, Sweden: Further Support for Regional Incidence Differences within Scandinavia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:161-8.
40. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):391-3.
41. Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke*. 2002;33:153-6.
42. Dodel RC. Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care in Germany. *Value health*. 2004;2(7):144-52.
43. Eisenblatter D, Heinemann L. Community based stroke incidence trends from the 1970s through the 1980s in East Cermany. *Stroke*. 1995;26(6):919-3.
44. Elkind VS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin. Neurol*. 1998;18:429-40.
45. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*. 1996;347(9015):1591-93.
46. Evers SM, Ament AJ, Blaauw G. Economic evaluation in stroke research: A systematic review. *Stroke*. 2000;5(31):1046-53.
47. Epstein D, Mason A, Manca A. The hospital cost of care for stroke in nine European countries. *Health Economics*. 2008;17(1):21-31.
48. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. *Stroke*. 2001;32:63-7.
49. Marini C, Russo T, Baldassarre M. Stroke incidence and seasonality in a population-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):45.
50. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000;31:1588-1601.
- ehndarterektomii. *Kardiologiya i Serdechno-Sosud Hirurgiya*. 2015;8(4):37-42. (in Russ.)
6. Belousov YUB. Vtorichnaya profilaktika insul'ta. *ZHurn Nevrologii i Psihiatrii im SS Korsakova*. Insul't. Pril k zhurn. 2004;10:10-7. (in Russ.)
7. Bokeriya LA. Uspexhi i problemy rossijskoj kardiohirurgii. *Zdravoohranenie*. 2012;3:24-33. (in Russ.)
8. Borisov AV. Insul't: sovremennye predstavleniya o faktorah riska, lechenii i profilaktike. *Med Novosti*. 2005;4:4-7. (in Russ.)
9. Britov AN. Kontrol' arterial'noj gipertonii v profilaktike insul'tov. *Klin Medicina*. 2002;6:53-7. (in Russ.)
10. Bykov AT. Insul't: neobhodim prioritet strategii ehffektivnoj profilaktiki i reabilitacii. *Soobshchenie I. Med ZHurn*. 2013;1:4-7. (in Russ.)
11. Vasil'chenko NI. Differencirovannaya ocenka reabilitacionnogo potenciala i programmy reabilitacii pacientov, perenesshih mozgovoj insul't [avtoreferat dissertacii]. Minsk; RB: BelMAPO; 2016. (in Russ.)
12. Vasil'chenko NI. Ocenka psihologicheskoy sostavlyayushchej reabilitacionnogo potenciala u pacientov s mozgovym insul'tom. *Ukr Visn Med-Soc Ekspertizi*. 2015;3:22-6. (in Russ.)
13. Varakin YUYA. EHpidemiologicheskie aspekty profilaktiki narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005;2:4-10. (in Russ.)
14. Vereshchagin NV. Geterogenost' insul'ta v klinicheskoy praktike. *Nervnye bolezni*. 2004;1:19-20. (in Russ.)
15. Gusev EI, Skvorcova VI, Martynov MYU. Cerebral'nyj insul't: problemy i resheniya. *Vestn RAMN*. 2003;7(11):44-8. (in Russ.)
16. Evzel'man MA. EHffektivnost' raboty otdeleniya dlya bol'nyh s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya. *ZHurn Nevrologii i Psihiatrii im SS Korsakova*. Insul't. Pril. k zhurn. 2006;16:60-6. (in Russ.)
17. Koval'chuk VV. Insul't: ehpidemiologiya, factory riska i organizaciya medicinskoj pomoshchi. *Nevrol. zhurn*. 2006;11(6):46-50. (in Russ.)
18. Konstantinov BA. Otdalyonnye rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh s asimptomnym stenozom sonnyh arterij. *ZHurn Hirurgii im NI Pirogova*. 2002;5:4-6. (in Russ.)
19. Kulesh SD. EHpidemiologiya insul'ta v razlichnyh regionah mira *Zdravoohranenie*. 2007;12:16-20. (in Russ.)
20. Kulesh SD. Mозgovoj insul't: kompleksnyj analiz regional'nyh ehpidemiologicheskikh dannyh i sovremennye podhody k snizheniyu zabolevaemosti, invalidnosti i smertnosti. Grodno; RB: GrMU; 2012. (in Russ.)
21. Levin OS. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya: mekhanizmy razvitiya i podhody k lecheniyu. *Trudnyj pacient*. 2007;8:29-34. (in Russ.)
22. Lihachev SA, Astapenko AV, Sidorovich EHK. Diagnostika i lechenie insul'ta / RNPC nevrologii i nevrohirurgii. – Minsk, RB; 2008. 70 s.
23. Parfenov VA. Vtorichnaya profilaktika ishemiceskogo insul'ta. *Rus Med ZHurn*. 2005;13(12):819-22. (in Russ.)
24. Rastyanite D. Medicinskaya pomoshch' pri cerebral'nom insul'te v Kaunase. *ZHurn Nevrol i Psihiat im SS Korsakova*. Insul't. Pril k zhurn. 2005;15:67-72. (in Russ.)
25. Semak AE. Problema mozgovyh insul'tov i puti ee resheniya. *Med Novosti*. 2002;1:3-7. (in Russ.)
26. Suslina ZA. Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moskva, RF: MEDpress-inform; 2008. 288 s. (in Russ.)
27. Suslina ZA. EHpidemiologicheskie aspekty izucheniya insul'ta. *Vremya podvodit' itogi. Annaly Klin i EHksperim Nevrologii*. 2007;1(2):22-8. (in Russ.)
28. Smychek VB. Analiz pokazatelej invalidnosti vsledstvie mozgovogo insul'ta v Respublike Belarus'. *Nevrologiya i Neirohirurgiya v Belarusi*. 2011;4:112-9. (in Russ.)
29. Smychek VB. Metodika kolichestvennoj ocenki reabilitacionnogo potenciala u pacientov s mozgovym insul'tom. *Zdravoohranenie*. 2012;6:67-71. (in Russ.)
30. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami brahiocentral'nyh arterij (Rossijskij soglasitel'nyj dokument). *Angiol i Sosud Hirurgiya*. 2013;19(2):1-72. (in Russ.)
31. Kulesh SD. EHpidemiologiya mozgovogo insul'ta: Rezul'taty populyacionnogo registra Grodno. *Soobshchenie I. Zdravoohranenie*. 2009;1:31-5. (in Russ.)
32. Fejgin BJI. Kommentarij na stat'yu Z.A. Suslinoj i YU.YA. Varakina «EHpidemiologicheskie aspekty izucheniya insul'ta. *Vremya podvodit' itogi. Annaly Klin i EHksperim Nevrologii*. 2007;1(3):33-5. (in Russ.)

REFERENCES

33. SHishkin SB, Simonova GI, Pilipenko PI. Rezultaty ehpidemiologicheskogo monitorirovaniya insulta v Sibiri (dannye proekta VOZ MONICA). Byulleten' SO RAMN. 2006;4:31-4. (in Russ.)
34. SHmidt EV, Makinskij EV. Mozgovoj insult. Zabolevaemost' i smertnost'. ZHurn Nevropatologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova. 1979;79(4):427-32. (in Russ.)
35. SHopagene D, Rastyaniye D. Dinamika vyzhivaemosti posle insulta. Terapevt Arhiv. 2005;10:44-9. (in Russ.)
36. SHopagene D. Iskhody porazheniya bol'nyh pervym cerebral'nym insultom v Kaunase. ZHurn Nevrologii i Psihiatrii imeni SS Korsakova. Insult. Pril. k zhurn. 2007;19:63-5. (in Russ.)
37. YAho HH, Vilenskij BS. Insult kak mediko-social'naya problema. Rus Med ZHurn. 2005;13(12):807-15. (in Russ.)
38. Andrew J, Peter M. Underestimation of the Early Risk of Recurrent Stroke. *Stroke*. 2004;35:1925-29.
39. Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terent A. High Incidence Rates of Stroke in Orebro, Sweden: Further Support for Regional Incidence Differences within Scandinavia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:161-8.
40. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):391-3.
41. Derox L, Adeleine P, Nighoghossian N. Factors influencing early admission in a French stroke unit. *Stroke*. 2002;33:153-6.
42. Dodel RC. Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care in Germany. *Value health*. 2004;2(7):144-52.
43. Eisenblatter D, Heinemann L. Community based stroke incidence trends from the 1970s through the 1980s in East Cermany. *Stroke*. 1995;26(6):919-3.
44. Elkind VS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin. Neurol*. 1998;18:429-40.
45. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*. 1996;347(9015):1591-93.
46. Evers SM, Ament AJ, Blaauw G. Economic evaluation in stroke research: A systematic review. *Stroke*. 2000;5(31):1046-53.
47. Epstein D, Mason A, Manca A. The hospital cost of care for stroke in nine European countries. *Health Economics*. 2008;17(1):21-31.
48. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke. *Stroke*. 2001;32:63-7.
49. Marini C, Russo T, Baldassarre M. Stroke incidence and seasonality in a population-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(3):45.
50. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke*. 2000;31:1588-1601.

Поступила 27.11.2018

УДК 616-098:616.5

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА КОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ

Н. Ф. Бакалец, Л. А. Порошина

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

В статье описаны патогенетические факторы метаболического синдрома и заболевания кожи, которые наиболее часто ассоциируются с ним, приведены данные о лечении метаболического синдрома.

Ключевые слова: дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, псориаз, ограниченная склеродермия, позднее акне, красная волчанка, липоидный некробиоз, черный акантоз, красный плоский лишай, кольцевидная гранулема, гидраденит, фурункул, кандидоз.

The article describes pathogenetic factors of metabolic syndrome and skin diseases that are most often associated with it, gives data on treatment of metabolic syndrome.

Key words: dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, hypertension, psoriasis, localized scleroderma, morphea, acne, lupus erythematosus, lipoid necrobiosis, black acanthosis, lichen planus, annular granuloma, hidradenitis, furuncle, candidosis.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 9-15

Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Skin Pathology

N.F. Bakalets, L.A. Poroshina

В современной медицине метаболический синдром (МС) является междисциплинарной проблемой и интересует врачей различных специальностей. МС характеризуется как комплекс патогенетически взаимосвязанных состояний: увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемия, нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальная гипертензия [1]. Актуальность проблемы МС обусловлена его широким распространением: он встречается приблизительно у 20–25 % населения, а в возрасте после 60 лет — до 45 %. Согласно иссле-

дованиям, проведенным Американской ассоциацией диабета, в последние годы отмечается устойчивый рост МС среди людей молодого возраста [2]. У пациентов с МС высок риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, расстройств эндокринной системы. Так, при МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается в 4 раза, а смертность от ИБС — в 3 раза [2]. У пациентов с МС риск развития сахарного диабета в 2,5 раза выше по сравнению с группой без МС [1]. Закономерно увеличивается и распространенность поражения органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, в развитии которых играют роль как ге-

динамические нарушения, так и каскад метаболических и гуморальных изменений.

Известны несколько основных групп диагностических критериев МС [3]. Группа критериев, сформулированная ВОЗ (1999, 2004), включает инсулинорезистентность или нарушение толерантности к глюкозе (обязательный критерий), индекс массы тела более 30 кг/м^2 или отношение окружности талии к окружности бёдер более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин, артериальную гипертензию, дислипидемию, альбуминурию. В 2005 г. Международная диабетическая федерация представила новую редакцию определения МС, где принципиально новой позицией стало утверждение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС [4]. В настоящее время для диагностики МС используют критерии АНА/ННВLI (Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови) 2009 года [5]: 1) абдоминальное ожирение (для жителей Европы окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин); 2) снижение в крови уровня липопротеидов высокой плотности (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин или проводимое по этому поводу специфическое лечение); 3) повышение триглицеридов (1,7 ммоль/л и более или проводимое по этому поводу специфическое лечение); 4) повышение АД (до 130/85 мм рт. ст. и выше или проведение антигипертензивной терапии); 5) повышенные уровни глюкозы натощак (5,6 ммоль/л и более, или нарушение толерантности к глюкозе, или прием сахароснижающих препаратов). МС диагностируется при наличии любых трех из вышеприведенных критериев. Важно, что наличие ожирения не является сейчас обязательным критерием для диагностики МС.

В развитии МС играют роль не только генетическая предрасположенность (мутации гена инсулинового рецептора, лептина, полиморфизм гена фактора некроза опухолей, генетическая предрасположенность к ожирению), но и внешние факторы и определенные особенности образа жизни (избыточное потребление жира и снижение физической активности, употребление различных медикаментозных средств, способных вызвать нарушение углеводного обмена, увеличение количества стрессовых ситуаций в жизни пациентов). Висцеральная жировая ткань обладает активным нейро-гуморальным влиянием на другие системы. Адипоциты продуцируют адипоцитокينات (адипонектин, лептин, липокалин-2, ретинол-связывающий белок, резистин), фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1, 6, 8, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ангиотензин II, трансформирующий фактор роста. Эти вещества суще-

ственно влияют на развитие инсулинорезистентности. При резистентности тканей к инсулину β -клетки островков Лангерганса компенсаторно увеличивают секрецию инсулина. Гиперинсулинемия является причиной дисфункции эндотелия [6], которая влечет за собой атеросклеротическое поражение сосудов и генерализованные расстройства функции гладкомышечных структур многих органов и систем [7]. Одним из факторов, повреждающих эндотелий, является дислипидемия с повышением содержания в плазме крови липопротеидов низкой плотности, транспортирующих холестерин в клетки, и снижение содержания липопротеидов высокой плотности, осуществляющих отток холестерина в печень, где он катаболизируется до желчных кислот [7].

При МС происходят митогенные процессы: роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов [8]. На фоне гиперинсулинемии повышается активность симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов, повышается продукция эндотелием вазоконстрикторных веществ, в частности, эндотелина-1, тромбоксана А-2, снижается синтез оксида азота и простаглицлина, оказывающих вазодилатирующие эффекты. Стимуляция инсулином локальной ренин-ангиотензиновой системы сосудов вызывает рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и способствует развитию процессов ремоделирования (гипертрофия мышечной оболочки сосудов, уменьшение внутреннего диаметра), что является фактором нарушения микроциркуляции и стабилизации повышенного уровня АД. Лептин, адипонектин, интерлейкины-1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли- α непосредственно индуцируют развитие хронического субклинического воспаления, дезадаптивной тканевой гипертрофии и фиброгенеза в органах-мишенях [8, 9]. Toll-подобные рецепторы адипоцитов позволяют им немедленно реагировать на попадающие патогены, что способствует продукции иммунорегуляторных цитокинов [10]. Повышение активности симпатико-адреналовой системы, развитие инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия и нарушение кровотока на уровне микроциркуляторного русла с развитием воспалительных сдвигов, транспортных нарушений, стимуляция фиброобразования — звенья одной цепи, лежащие в основе патофизиологии поражения органов-мишеней при МС. Наиболее часто МС ассоциируется с такой патологией, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, синдром поликистозных яичников, неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз, желчекаменная болезнь, злокачественные

новообразования (рак молочной железы, предстательной железы, кишечника, эндометрия), синдром ночного апноэ, подагра, депрессия [1, 7]. С МС могут быть связаны также и заболевания кожи: псориаз, склеродермия, красный плоский лишай, позднее акне, дискоидная красная волчанка, липоидный некробиоз, черный акантоз, бактериальные и грибковые заболевания кожи. Общими патогенетическими звеньями метаболического синдрома и кожных заболеваний являются хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушение равновесия между реактивными формами кислорода и антиоксидантами, наличие Toll-подобных рецепторов адипоцитов, которые немедленно реагируют на попадающие антигены, что способствует продукции иммунорегуляторных цитокинов. Активация и/или повреждение эндотелия способствует развитию иммунных, соединительнотканых реакций, иммунодепрессия ведет к развитию инфекций [7, 9].

Псориаз — хронический дерматоз, у которого наиболее четко прослеживается ассоциация с МС. У псориаза и МС имеется ряд общих патогенетических составляющих. Это — хроническое воспаление, окислительный стресс, наличие Toll-подобных рецепторов жировой ткани [10]. Значение адипокинов в формировании воспаления при МС и псориазе обсуждается исследователями [11]. У пациентов с МС преобладает инверсный или экссудативный псориаз. При псориазе и псориатическом артрите отмечается сочетание с такими коморбидными состояниями, как МС (при среднетяжелом и тяжелом псориазе, псориатическом артрите выявляется у половины пациентов), сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, нарушения сердечной проводимости, дислипидемия, признаки субклинического атеросклероза, ожирение по абдоминальному типу, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника, повышенная тревожность и депрессия [10, 12]. У пациентов со среднетяжелым, тяжелым и осложненным псориазом отмечается повышение значения стандартного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со среднепопуляционными показателями [10, 13].

Ограниченная склеродермия представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется поражением кожи (реже слизистых оболочек) в виде воспалительных очагов с фиброно-атрофическими изменениями. Активация фиброобразования, дисфункция эндотелия, изменения микроциркуляции, нарушения липидного и углеводного обмена, окислительный стресс являются общими звеньями патогенеза

при склеродермии и МС. Активация и повреждение эндотелиальных клеток сосудов, по видимому, способствует развитию иммунных реакций в соединительной ткани и проявлению клинических признаков склеродермии. Нарушение метаболизма холестерина и повышенная атерогенность сыворотки крови пациентов могут усугублять сосудистые расстройства при ограниченной склеродермии, учитывая, что по данным ряда авторов у пациентов со склеродермией наблюдается атерогенный профиль липидов и субклинический атеросклероз [14, 15]. Изменения микроциркуляции ведут к усугублению местной гипоксии при ограниченной склеродермии и, соответственно, к прогрессированию фиброза. Хроническое воспаление ведет к патологическому образованию активных форм кислорода, формированию оксидативного стресса, что инициирует фиброз, сосудистые поражения, обуславливает повышенную восприимчивость к аутоиммунным реакциям [16].

Имеются данные о более высоком содержании фактора фон Виллебранда, межклеточных молекул адгезии при бляшечной форме склеродермии [17]. Описано сочетание ограниченной склеродермии с сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией [18]. Некоторые авторы отмечают повышенный риск сердечно-сосудистых событий, а также более высокую встречаемость метаболического синдрома у пациентов со склеродермией относительно общей популяции [15].

Акне (угревая болезнь) — наиболее распространенное заболевание кожи в пубертатном периоде проявляется в возрасте 12–24 лет. Заболеваемость угревой болезнью в старших возрастных группах, классифицируемое как позднее акне, в последние годы растет. У женщин в отличие от подростков на развитие и течение болезни влияют такие факторы, как синдром поликистозных яичников, бесплодие, МС [19]. Было выявлено влияние особенностей диеты на течение акне. Продукты со значительным содержанием углеводов, увеличивая уровень гликемической нагрузки, влияют на концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора 1, что в свою очередь ведет к повышению концентрации андрогенов в плазме крови. Гиперандрогения является одним из патогенетических факторов развития угревой болезни, приводит к гиперсекреции кожного сала, формированию фолликулярного гиперкератоза, гиперплазии сальных желез и появлению угрей [20].

Липоидный некробиоз — хронический дерматоз, относящийся к группе локализованных липоидозов кожи, характеризующийся появлением восковидных бляшек оранжевого или желтого-красного цвета с четкими границами на передней поверхности голени, стоп.

С течением времени может происходить изъязвление и рубцевание кожных высыпаний. Выявлена высокая корреляция липоидного некробиоза с сахарным диабетом, а также имеются данные о такой сопутствующей патологии, как артериальная гипертензия, МС, стенокардия, неинфекционный гепатит [21].

Красный плоский лишай — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, которое характеризуется зудящими мономорфными высыпаниями блестящих, фиолетового цвета полигональных папул с сетчатой поверхностью на сгибательной поверхности конечностей, в области крестца, на слизистой оболочке рта. У пациентов отмечается несомненная связь развития болезни с гипертензией и сахарным диабетом. Сочетание красного плоского лишая и нарушение углеводного обмена достигает 37 %. У пациентов с красным плоским лишаем слизистых оболочек выявляется атерогенная дислипидемия [22]. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая слизистых оболочек, которая возникает у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, определяется как синдром Гриншпана — Вилаполя — Диаса — Потекаева.

Кольцевидная гранулема проявляется в виде плотных дермальных папул цвета кожи или слегка эритематозных, расположенных кольцевидно, с преимущественной локализацией поражения на тыле кистей и стоп, реже — в области крупных суставов или других участков кожи. Заболевание может протекать в виде единичных очагов или приобретать распространенный или генерализованный характер. Генерализованная кольцевидная гранулема ассоциирована в большинстве случаев с различными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом, тиреоидитом, злокачественными опухолями, липоидным некробиозом, гиперхолестеринемией [23]. Было установлено, что атерогенная дислипидемия чаще встречается при генерализованных формах, чем при локализованных [24].

Пациенты с дискоидной красной волчанкой имеют липидные нарушения, в частности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности и повышенный риск атеросклероза [24].

Черный акантоз (*acanthosis nigricans*), или пигментно-сосочковая дистрофия кожи характеризуется ворсинчато-бородавчатыми разрастаниями и гиперпигментацией кожи с локализацией в области подмышечных впадин, паховых складок, на веках, губах, слизистых оболочках, конечностях, шее, животе. Черный акантоз является редким заболеванием и часто расценивается как маркер инсулинорезистентности. Повышение уровня инсулина в крови пациентов ведет к активации кератиноцитов и вытеснению инсулиноподобного фактора роста-1 из

инсулиноподобных рецепторов, что приводит к пролиферации фибробластов. Заболевание часто сочетается с поликистозом яичников, злокачественными новообразованиями [25].

Наиболее частыми формами пиодермий у пациентов с МС являются фурункулез, гидраденит. Фурункулез у пациентов с сахарным диабетом протекает тяжело и длительно. Также часто ассоциируется с МС гнойный гидраденит. Провоцирующими факторами являются ожирение и сахарный диабет [26].

Из грибковых поражений кожи при МС наиболее часто развивается кандидоз, обычно вызываемый *Candida albicans*. Заболевание проявляется зудящими белесовато-красными очагами мацерированного эпителия с поверхностными трещинами и эрозиями. Вокруг основного очага часто появляются «отсевы». Поражения преимущественно локализируются в области слизистых половых органов и крупных складок кожи. Кандидоз может являться «сигнальным симптомом» сахарного диабета [27].

Комплекс лечения МС включает следующие принципы: модификация образа жизни, лечение ожирения, коррекция инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена, терапия артериальной гипертензии и дислипидемии, применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

Изменение образа жизни — основа успешного лечения МС. Диета пациента с МС должна обеспечивать снижение массы тела, не усугублять обменные нарушения, не провоцировать повышение артериального давления. Голодание при МС противопоказано, так как является стрессовым фактором и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии. Калорийность пищи в сутки не должна быть более 1500 ккал. Принимать пищу необходимо часто, малыми порциями, исключить прием пищи не менее чем за полтора часа до отхода ко сну. До 50–60 % пищевой ценности рациона должны составлять сложные углеводы с низким гликемическим индексом (богатые пищевыми волокнами цельнозерновые продукты, овощи, фрукты). Продукты с высоким гликемическим индексом (кондитерские изделия, сладкие напитки, мелкие крупы) следует исключить из рациона питания. Общее количество жиров не должно превышать 30 % от общей калорийности. Каждый прием пищи должен включать адекватное количество белка для обеспечения насыщения и стабилизации гликемии. Рекомендовано употребление овощей и фруктов не менее 500 г в день, рыбы — не менее двух раз в неделю. Прием пищевой соли следует ограничить до 5 г в сутки. Алкоголь необходимо ограничить или исключить из рациона. Для снижения риска сердечно-сосудистых и

онкологических осложнений рекомендуется отказаться от табакокурения.

Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность. Программа физической активности составляется после обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Для достижения терапевтического эффекта необходимо ежедневно практиковать физические упражнения при доступе свежего воздуха: интенсивную ходьбу в течение как минимум 30 минут, делать небольшие пробежки, ездить на велосипеде, ходить на лыжах, 2–3 раза в неделю посещать бассейн.

Необходимо добиваться снижения массы тела. При лечении МС удовлетворительным результатом может считаться снижение массы на 10–5 % в первый год лечения, на 5–7 % — на второй год и отсутствие рецидивов прибавки массы тела в дальнейшем. Пациенты не всегда могут придерживаться низкокалорийной диеты и регулярной физической активности. В этих случаях показана лекарственная терапия ожирения [28]. Показаниями к фармакотерапии при ожирении являются индекс массы тела более 30 кг/м² или более 27 кг/м² при сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также наличием факторов риска или ассоциированных заболеваний (дислипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия). Для длительного лечения ожирения применяют препараты орлистат и сибутрамин [28].

Степень выраженности нарушений углеводного обмена при МС колеблется от минимальной (нарушенная гликемия натощак и толерантность к глюкозе) до развития сахарного диабета 2 типа. В случае МС влияющие на углеводный обмен лекарственные препараты должны назначаться не только при наличии сахарного диабета, но и при менее тяжелых нарушениях углеводного обмена [28]. Для уменьшения инсулинорезистентности препаратом первого ряда в лечении МС является метформин. Препарат повышает чувствительность тканей к инсулину, подавляет глюконеогенез в печени, снижает соотношение связанного инсулина к свободному, подавляет окисление жиров и образование свободных жирных кислот, снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, повышает уровень липопротеинов высокой плотности, способствует стабилизации или снижению массы тела, снижает гипергликемию, не вызывая гипогликемий. Также применяют тиазолидиндионы (пиоглитазон и розиглитазон), ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза), препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид,

глюренорм). При наличии гипергликемии и неудовлетворительном эффекте от пероральных сахароснижающих препаратов должна быть назначена инсулинотерапия [28].

Всем пациентам необходимо поддерживать целевой уровень артериального давления: менее 140/90 мм рт. ст. — для общей популяции пациентов, менее 130/80 мм рт. ст. — при развитии сахарного диабета 2 типа [29]. При выборе антигипертензивного препарата у пациентов с МС нужно учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен, чувствительность тканей к инсулину, уровень мочевой кислоты крови.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии у пациентов с МС. Эта группа препаратов достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность [30]. Их применение ведет к снижению инсулинорезистентности и улучшению гликемического контроля. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента обладают высоким антигипертензивным и органосохраняющим действием, не оказывают отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены, оказывают вазопротективное, нефропротективное действие, корректируют эндотелиальную дисфункцию, благоприятно воздействуют на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз. Антагонисты рецепторов I типа ангиотензина II способствуют снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией, обладают нефропротективным действием, снижают уровень мочевой кислоты (лозартан). У данной группы препаратов отсутствует негативное воздействие на углеводный и липидный обмены, препараты ведут к коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза, повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. Применение диуретиков у пациентов с МС ограничено из-за развития таких побочных эффектов, как снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией, повышение гликемии, неблагоприятное влияние на липидный профиль, нарушение обмена мочевой кислоты, развитие гипокалиемии. Препаратом, который в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска, является тиазидоподобный диуретик — индапамид, обладающий в том числе и вазодилатирующими свойствами. Антагонисты кальция обладают целым рядом преимуществ, обосновывающих их применение у пациентов с МС. Препараты ведут к снижению инсулинорезистентности, не оказывают отрицательного воздействия на углеводный, липидный, пуриновый обмены, обладают вазопротективным, нефропротективным, антиатеросклеротическим действием, препятствуют развитию эндотелиальной дисфункции. Применение агониста II-имидазо-

линовых рецепторов моксонидина приводит к коррекции центральной гиперсимпатикотонии, тормозит высвобождение норадреналина, снижает периферическое сопротивление. Моксонидин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшает гликемический контроль. При назначении β-адреноблокаторов пациентам с МС следует учитывать, что эта группа препаратов отрицательно влияет на углеводный и липидный обмен. У пациентов с МС целесообразно применение только небиволола или карведилола в составе комбинированной терапии в малых дозах.

Препаратами первого ряда в лечении дислипидемии у пациентов с МС являются статины, применяемые для снижения уровня атерогенных липидов и уменьшения частоты осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме основного липидснижающего эффекта (снижение концентрации холестерина в крови, снижение уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, повышение содержания липопротеинов высокой плотности) статины оказывают множествоплейотропных эффектов (антитромботический, коррекция эндотелиальной дисфункции, антипролиферативный, противовоспалительный, иммунодепрессивный, антиаритмический). При изолированной гипертриглицеридемии или гипертриглицеридемии тяжелой степени препаратами выбора являются фибраты. Они также снижают уровень мочевой кислоты, фибриногена, улучшают чувствительность тканей к инсулину [31].

Таким образом, МС часто является коморбидной патологией при вышеописанных дерматозах. Ранняя диагностика, своевременное комбинированное лечение могут помочь в контроле многих ассоциированных заболеваний, в том числе и у пациентов с кожной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глуткина НВ, Пырочкин ВМ. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиологические аспекты. *Журн ГрГМУ*. 2012;2:15-19.
2. Черняев АА, Демидов АА, Прокопенко НА. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как маркеров эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2016;3:173.
3. Щупакова АН, Лагутчев ВВ, Коневалова НЮ, Литвяков АМ. Лептин, свободный инсулин и компоненты метаболического синдрома у больных с хронической абдоминальной ишемией, обусловленной атеросклерозом. *Мед Панорама*. 2006;3:37-41.
4. Ройтберг ГЕ, Ушакова ТИ, Шархун ОО, Дорош ЖВ. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. *Кардиология*. 2012;52(10):45-50.
5. Критерии диагностики метаболического синдрома. Новости кардиологии. [Электронный ресурс]. Справочные материалы; 2015. [Дата обращения: 2018 Октябрь 10]. Available from: <http://kardionews.ru/index.php/spravochnye-materialy/shkali-i-testy/item/1813-kriterii-diagnostiki-metabolicheskogo-sindroma>.
6. Monti LD, Piatti PM. Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram. *Herz*. 2005;30(1):48-54. doi:10.1007/s00059-005-2638-0
7. Красильников АВ, Азин АЛ. Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы. *Практ Медицина*. 2011;6(54):31-35.
8. Гинзбург ЕБ, Соснова ЕА. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома. *Архив Акушерства и Гинекологии им ВФ Снегирева*. 2015;2(4):36-37.
9. Донцов АВ. Маркеры субклинического воспаления при метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца. *Науч Вестник БелГУ. Серия Медицина Фармация*. 2014;4(175):62-64.
10. Лыкова СГ, Спицына АВ, Моржанаева МА. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния. *Дальневосточный Мед Журн*. 2017;1:93-98.
11. Донцова Е, Новикова ЛА. Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса у больных псориазом с различной степенью тяжести процесса и метаболическим синдромом. *Кремлевская Медицина. Клин Вестн*. 2018;1:45-48.
12. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J EADV*. 2013;27:1387-404. doi:10.1016/S0001-7310(12)70001-7.
13. Lin HW, Wang KH, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(3):495-501. doi:10.1016/j.jaad.2010.01.050.
14. Романенко КВ. Эндотелиальная функция сосудов у больных с ограниченной склеродермией разных форм. *Украинский Журн Дерматологии Венерологии Косметологии*. 2014;2(53):58-62.
15. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argypoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(4):326-9. doi:10.3109/03009741003605648.
16. Тлиш ММ, Сорокина НВ. Общая антиоксидантная активность крови больных ограниченной склеродермией и ее коррекция. *Сарат Науч Мед Журн*. 2017;13(3):640-43.
17. Попов КА. Особенности биохимических показателей крови при сочетанном течении сахарного диабета 2 типа с дерматологическими заболеваниями. *Национальное Здоровье*. 2017;(1-2):112-18.
18. Порошина ЛА, Бакалец НФ, Свентицкая АЛ. Коморбидность ограниченной склеродермии и метаболического синдрома. В кн.: Панкратов ОВ, ред. Традиции и инновации в дерматовенерологии и косметологии: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Посвященной 70-летию образования кафедры дерматовенерологии и косметологии БелМАПО. Минск, РБ: БелМАПО; 2016. с. 114-18.
19. Рудакова АВ. Акне у женщин, особенности патогенеза и клинических проявлений. *Бюллетень Мед Интернет-Конференций*. 2017;7(6):963. doi: <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11129>.
20. Горячкина МВ, Белоусова ТА. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. *РМЖ*. 2012;22:1153-58.
21. Кочет КА. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. *Дерматология та Венерология*. 2017; 4 (78):47-51.
22. Сурдина ЭД, Кручина-Богданов ИВ, Силян АВ, Малахова МЯ, Родионов ГГ, Каспина АИ. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: корреляционные отношения между показателями оксидативных изменений в слизистой оболочке и нарушениями жирнокислотного состава крови больных. *Вестн СЗГМУ им III Мечникова*. 2016;8(3):62-67.
23. Хлебникова АН, Молочкова ЮВ, Эмирбекова МВ. Множественная кольцевидная гранулема. *Рос Журн Кожных и Венерических Болезней*. 2015;4:20-23.
24. Шеной Ч, Шеной ММ, Рао ГК. Нарушение липидного обмена при дерматозах. [Электронный ресурс]. Дерматология. Национальный сервер дерматологии. 2016. [дата обращения: 2018 Октябрь 8]. <http://www.dermatology.ru/translation/narushenie-lipidnogo-obmena-pri-dermatozakh>.
25. Снарская ЕС, Кочубеева ПА. Черный акантоз. *Рос Журн Кожных и Венерических Болезней*. 2015;5:15-17.
26. Лыкова СГ, Немчанинова ОБ, Позднякова ОН, Решетникова ТБ, Спицына АВ, Махновец ЕН, Петренко ОС. Кожные маркеры сахарного диабета. *Клин Медицина*. 2016;94(12):902-07. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-12-902-907.
27. Мерцалова ИБ. Болезни кожи при сахарном диабете. *Лечащий Врач*. 2010;7:56-59.
28. Адашева ТВ, Демичева ОЮ. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии. *Лечащий Врач*. 2010;3:24-28.
29. Рунихин АЮ, Рагозин АК, Ткачева НА. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. *Рос Мед Журн*. 2016;9:579-84.
30. Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in

Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *SPN Cardiol.* 2013;6:478-597. doi: 10.1155/2013/478597.

31. Швец НИ, Бенца ТМ. Современные подходы к лечению метаболического синдрома. *Крымский Терапевт Журн.* 2011;2 (17):8-12.

REFERENCES

1. Glutkina NV, Pyrochkin VM. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: pathophysiological aspects. *Zhurn GrGMU.* 2012;2:15-19 (in Russ.)

2. Chernyaev AA, Demidov AA, Prokopenko NA. Lipid peroxidation and antioxidant protection as markers of endogenous intoxication in metabolic syndrome. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya.* 2016;3:173. (in Russ.)

3. Shchupakova AN, Lagutchev VV, Konevalova NYu, Litvyakov AM. Leptin, free insulin and components of the metabolic syndrome in patients with chronic abdominal ischemia due to atherosclerosis. *Med Panorama.* 2006;3:37-41. (in Russ.)

4. Roytberg GE, Ushakova TI, Sharkun OO, Dorosh ZhV. An integrated approach to the diagnosis of metabolic syndrome in clinical practice. *Kardiologiya.* 2012;52(10):45-50. (in Russ.)

5. Criteria for the diagnosis of metabolic syndrome. *News of cardiology.* [Electronic resource]. Reference materials; 2015. [Date of appeal: 2018 October 10]. Available from: <http://kardionews.ru/index.php/spravochnye-materialy/shkaly-i-testy/item/1813-kriterii-diagnostiki-metabolicheskogo-sindroma>.

6. Monti LD, Piatti PM. Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram. *Herz.* 2005;30(1):48-54. doi: 10.1007/s00059-005-2638-0

7. Krasil'nikov AV, Azin AL. Metabolic syndrome: pathogenesis and geriatric aspects of the problem. *Prakt Meditsina.* 2011;6(54):31-35. (in Russ.)

8. Ginzburg EB, Sosnova EA. Perekisnoe okislenie lipidov i razvitiye metabolicheskogo sindroma. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im VF Snegireva.* 2015;2(4):36-37. (in Russ.)

9. Dontsov AV. Markers of subclinical inflammation in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Nauch Vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2014;4(175):62-64. (in Russ.)

10. Lykova SG, Spitsyna AV, Morzhanaeva MA. Metabolic syndrome and psoriasis as comorbid conditions. *Dal'nevostochnyy Meditsinskiy Zhurn.* 2017;1:93-98. (in Russ.)

11. Dontsova E, Novikova LA. Comparative characteristics of indicators of oxidative stress in patients with psoriasis with varying degrees of severity of the process and metabolic syndrome. *Kremlevskaya Meditsina. Klin Vestn.* 2018;1:45-48. (in Russ.)

12. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV.* 2013;27:1387-1404. doi: 10.1016/S0001-7310(12)70001-7.

13. Lin HW, Wang KH, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):495-501. doi: 10.1016/j.jaad.2010.01.050.

14. Romanenko KV. Endothelial vascular function in patients with limited scleroderma of various forms. *Ukrainskiy Zhurn Dermatologii Venerologii Kosmetologii.* 2014;2(53):58-62. (in Russ.)

15. Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, Fanis S, Argypoulou MI, Drosos AA. Subclinical atherosclerosis in scleroderma

patients. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):326-9. doi:10.3109/03009741003605648.

16. Tlish MM, Sorokina NV. Total antioxidant activity of the blood of patients with limited scleroderma and its correction. *Sarat Nauch-Med Zhurn.* 2017;13(3): 640-43. (in Russ.)

17. Popov KA. Features of biochemical blood parameters in the combined course of type 2 diabetes with dermatological diseases. *Natsional'noe Zdorov'e.* 2017;(1-2):112-18. (in Russ.)

18. Poroshina LA, Bakalets NF, Sventitskaya AL. Comorbidity of limited scleroderma and metabolic syndrome. *Traditsii i innovatsii v dermatovenerologii i kosmetologii: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Posvyashchennoy 70-letiyu obrazovaniya kafedry dermatovenerologii i kosmetologii BelMAPO.* Minsk, RB: BelMAPO; 2016. p. 114-18. (in Russ.)

19. Rudakova AV. Acne in women, features of pathogenesis and clinical manifestations. *Byulleten' meditsinskih internet-konferentsiy.* 2017;7(6):963. doi: <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11129>. (in Russ.)

20. Goryachkina MV, Belousova TA. Modern ideas about the pathogenesis, clinic and treatment of acne in women. *RMZh.* 2012;22:1153-58. (in Russ.)

21. Kochet KA. Features of epidemiology and clinical manifestations in patients with lipoid necrobiosis. *Dermatologiya ta venerologiya.* 2017;4(78):47-51. (in Russ.)

22. Surdina ED, Kruchina-Bogdanov IV, Silin AV, Malakhova MYa, Rodionov G G, Kaspina AI. Lichen planus of the oral mucosa: the correlation relationship between indicators of oxidative changes in the mucosa and impaired fatty acid composition of the blood of patients. *Vestn SZGMU im II Mechnikova.* 2016;8(3):62-67. (in Russ.)

23. Khlebnikova AN, Molochkova YuV, Emirbekova MV. Multiple annular granuloma. *Rosy Zhurn Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney.* 2015;4:20-23. (in Russ.)

24. Shenoy Ch, Shenoy MM, Rao GK. Disturbance of lipid metabolism in dermatoses. [Electronic resource]. *Dermatology. National Dermatology Server.* 2016. [data obrashcheniya: 2018 October 8]. <http://www.dermatology.ru/translation/narushenie-lipidnogo-obmen-pri-dermatozakh>.

25. Snarskaya ES, Kochubeeva PA. Acanthosis nigricans. *Ros Zhurn Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney.* 2015;5:15-17. (in Russ.)

26. Lykova SG, Nemchaninova OB, Pozdnyakova ON, Reshetnikova TB, Spitsyna AV, Makhnovets EN, Petrenko OS. Skin markers of diabetes. *Klin Meditsina.* 2016;94(12):902-07. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-902-907. (in Russ.)

27. Mertsalova IB. Diseases of the skin in diabetes. *Lechashchiy Vrach.* 2010;7:56-59. (in Russ.)

28. Adasheva TV, Demicheva OYu. Metabolic syndrome - the basis of pathogenetic therapy. *Lechashchiy vrach.* 2010;3:24-28. (in Russ.)

29. Runikhin AYu, Ragozin AK, Tkacheva NA. Treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Ros med zhurn.* 2016;9:579-84. (in Russ.)

30. Ong HT, Ong LM, Ho JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *SPN Cardiol.* 2013;6:478-597. doi: 10.1155/2013/478597.

31. Shvets NI, Bentsa TM. Modern approaches to the treatment of metabolic syndrome. *Krymskiy Terapevt Zhurn.* 2011;2(17):8-12. (in Russ.)

Поступила 13.11.2018

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.1-022-02

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА

Н. А. Бонда¹, Л. В. Лагун², Д. В. Тапальский²

¹Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить этиологическую структуру бактериемий при различных патологических состояниях.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов 4548 исследований крови на стерильность от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, инфекциями мочевыделительной системы, эндокарди-

том, ожогами, злокачественными новообразованиями, лихорадкой неясной этиологии, сепсисом. Культуральное исследование крови проводилось традиционным бактериологическим методом либо с использованием автоматического гемокультиватора.

Результаты. Выделено 477 клинически значимых гемокультур. Грамположительные микроорганизмы по частоте выделения преобладали над грамотрицательными, а фунгемия наблюдалась значительно реже (4,4 %). При использовании автоматизированного метода высеваемость микробов в 1,5 раза выше, чем при использовании традиционной двухфазной среды (соответственно, 14,7 и 9,5 %). Оценена этиологическая структура микроорганизмов, выделенных в качестве гемокультуры при различных нозологических формах.

Заключение. Выявлено преобладание коагулазо-негативных стафилококков у пациентов с лихорадкой неясной этиологии (53,7 %), инфекциями нижних дыхательных путей (39,5 %), эндокардитом (31,4 %), ожогами (30,5 %) по сравнению с другими нозологическими формами. Энтеробактерии выделялись с большей частотой при бактериемии у больных со злокачественными новообразованиями (30,0 %) и инфекциями мочевыделительной системы (29,4 %), грамотрицательные неферментирующие бактерии — с наибольшим удельным весом в выделенной гемокультуре на фоне ожоговой болезни (31,6 %) и инфекций мочевого пузыря (29,4 %), энтерококки — с большей частотой при бактериемии у пациентов с эндокардитом (23,5 %).

Ключевые слова: инфекции кровотока, бактериемия, гемокультиватор.

Objective: to assess the etiological structure of bacteremia in various pathological conditions.

Material and methods. To check blood sterility, we analyzed results of 4548 blood tests of patients with lower respiratory tract infections, urinary tract infections, endocarditis, burns, cancer, fever of unknown etiology, sepsis. Cultural blood analysis was performed by means of the traditional bacteriological method or using an automated hemocultivator.

Results. We isolated 477 clinically significant blood cultures. Gram-positive microorganisms prevailed over gram-negative in terms of the isolation rate, and fungemia was observed considerably most rarely (4.4%). Microbial inoculation found by the automated method was 1.5 times as high as that found by the traditional two-phase medium (14.7 and 9.5%, respectively). The etiological structure of microorganisms isolated as blood cultures in various nosological forms was assessed.

Conclusion. We have revealed the prevalence of coagulase-negative staphylococci in patients with fever of unknown etiology (53.7 %), lower respiratory tract infections (39.5 %), endocarditis (31.4 %), burns (30.5 %) compared to other nosological forms. Enterobacteria were isolated with higher frequency in bacteremia in patients with malignant tumors (30.0 %) and urinary system infections (29.4 %), and gram-negative non-fermenting bacteria — with the highest specific weight in the isolated hemoculture associated with burn disease (31.6 %) and urinary system infections (29.4 %), enterococci — with greater frequency in bacteremia in patients with endocarditis (23.5 %).

Key words: bloodstream infections, bacteremia, hemocultivator.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 15-20

Etiologic Structure of Bloodstream Infections

N.A. Bonda, L.V. Lagun, D.V. Tapalski

Введение

Инфекции кровотока — одна из сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется ростом количества пациентов с данной патологией, высокой летальностью и значительными экономическими затратами, связанными с лечением [1–5].

Меняющиеся эпидемиологические закономерности отражают не только появление новых возбудителей инфекций кровотока, но и рост резистентности патогенов к противомикробным препаратам. Таксономическая структура выделенных патогенов зависит от профиля стационара и принятых стандартов терапии основного заболевания и инфекционных осложнений в каждом конкретном лечебном учреждении.

В научных многоцентровых исследованиях приводятся данные, что среди этиологических агентов инфекций кровотока в 23–65 % случаев были выявлены грамположительные бактерии, главным образом — коагулазо-негативные стафилококки. Частота выделения грамотрицательных бактерий при бактериемии составляла

от 25 до 76 % с преобладанием штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae* и неферментирующих бактерий. В этиологической структуре инфекций кровотока значительно реже встречались грибы (1,7–9,1 %), среди которых наибольший удельный вес составляли штаммы *Candida spp.* [2, 3, 5–7].

Важно проводить постоянный мониторинг этиологической структуры возбудителей инфекций кровотока и их резистентности к антимикробным препаратам в целях адекватной и своевременной антимикробной терапии тяжелых инфекций.

Таким образом, в последние годы все большую актуальность приобретает исследование крови на стерильность. Постепенно этот вид микробиологического исследования выходит на первое место по востребованности в клинической практике. В случае сепсиса у пациента скорость проведения микробиологической диагностики является решающим фактором, поскольку каждый час задержки эффективного лечения существенно снижает выживаемость

больных [8, 9]. Основные этапы культурально-го исследования крови: инкубация посевов, выделение чистой культуры возбудителя, его идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Выделение гемокультуры является одним из самых трудоемких и дорогостоящих исследований в микробиологии [10].

В настоящее время используют ручные и автоматизированные методы получения гемокультур. Традиционные ручные методы предполагают использование бифазных систем, состоящих из жидкой питательной среды и плотной агаровой среды, прикрепленной к стенке флакона. Низкая чувствительность ручных методик и длительное время, требуемое для выявления положительных гемокультур, обусловлены сложностью и неоднозначностью визуальной оценки. Наличие микробного роста оценивается визуально по помутнению среды, гемолизу, газообразованию, изменению цвета эритроцитарного осадка.

В автоматических системах используются специальные флаконы с питательной средой, на дне которых находится индикаторный диск, изменяющий свой цвет при увеличении концентрации углекислого газа. Комплекс состоит из термостата для флаконов с встроенным механизмом встряхивания и регистрационного блока. Флаконы размещены в ячейках, содержащих светоизлучающие и считывающие диоды для регистрации микробного роста. Преимуществом автоматической системы является постоянный контроль роста микроорганизма. При традиционном исследовании оценка микробного роста проводится один раз в сутки, в автоматических системах — каждые 10 минут [10].

Цель исследования

Оценить этиологическую структуру бактериемий при различных патологических состояниях.

Материалы и методы

Проанализированы результаты 4548 исследований крови на стерильность, выполненных на протяжении четырех лет (январь 2011 г. — декабрь 2014 г.) на базе микробиологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Микробиологическому исследованию подвергалась кровь от пациентов с признаками заболеваний микробной этиологии, находящихся на стационарном лечении в восьми лечебных учреждениях г. Гомеля. Обследуемые пациенты были со следующими нозологическими формами: инфекции нижних дыхательных путей ($n = 76$), инфекции мочевыводительной системы ($n = 51$), термические и химические ожоги ($n = 95$), злокачественные новообразования ($n = 60$), эндокардит ($n = 51$),

лихорадка неясной этиологии ($n = 82$), септические состояния ($n = 62$).

Культуральное исследование крови проводилось традиционным бактериологическим методом с использованием двухфазной системы HiCombi (HiMedia, Индия), состоящей из 20 мл агара и 40 мл бульона, либо с использованием автоматического гемокультиватора BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Франция), флаконы с активированным углем BacT/ALERT FA, FN, PF. Посев крови во флаконы и инкубацию выполняли в соответствии с инструкциями производителей. Идентификацию выделенных гемокультур проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK2 Compact 97 (bioMérieux, Франция) либо с использованием ручных коммерческих тест-систем API 20E (энтеробактерии) и API 20NE (грамотрицательные неферментирующие бактерии).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Microsoft Office Excel 2007, а также пакета статистического анализа данных StatisticaPlus 2005, пакета программ «Statistica» for Windows 6.0 («StatSoft», США). Для оценки различия частоты встречаемости признаков использован χ^2 -критерий Пирсона в четырехпольных таблицах и соответствующий ему уровень значимости. Статистически значимыми считали результаты при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 4548 исследований крови классическим бактериологическим методом выполнено 3666 (80,6 %), с использованием автоматического бактериологического анализатора BacT/ALERT 3D — 882 (19,4 %) исследования. Всего выделено 477 клинически значимых гемокультур. Показатели частоты выделения из крови различных видов микроорганизмов представлена в таблице 1.

В структуре возбудителей инфекции кровотока грамположительные микроорганизмы по частоте выделения преобладали над грамотрицательными бактериями (соответственно, 57,9 и 37,7 %, $p < 0,0001$). Фунгемия наблюдалась значительно реже: высеваемость грибов рода *Candida* составила 4,4 %.

Среди грамотрицательных неферментирующих бактерий значительный удельный вес составили штаммы *Acinetobacter spp.* (64,1 %). Из энтеробактерий преобладали штаммы *K. pneumoniae* (70 %), штаммы *E. coli* были выделены в 30 % случаев.

Общая высеваемость составила 10,5 %, однако при использовании автоматизированного метода она в 1,5 раза выше, чем при использовании традиционной двухфазной среды (соответственно, 14,7 и 9,5 %, $p < 0,01$). До-

полнительно оценено время инкубации с момента внесения крови во флаконы до обнаружения признаков бактериального роста и выполнения посева на плотную питательную среду. Для традиционной методики выделения гемокультуры оно составило в среднем 4,2 суток (4,5 суток для грамположительных бактерий, 3,5 суток для грамотрицательных бактерий, 4,6 суток для грибов), при использовании автоматического культивирования в аппарате VacT/ALERT 3D — 1,5 суток (1,6 суток для грамположительных бактерий, 1,3 суток для грамотрицательных бактерий, 1,3 суток для грибов). Таким образом, использование автоматического гемокультуратора по сравнению с

традиционной методикой позволило на 2–3 суток сократить сроки проведения микробиологического исследования для всех выделяемых культур микроорганизмов ($p < 0,05$).

В общей структуре состояний, при которых назначалось исследование крови на стерильность, преобладали термические и химические ожоги (19,9 %), лихорадка неясной этиологии (17,1 %), инфекции нижних дыхательных путей (15,9 %), септические состояния (13 %) и злокачественные новообразования (12,6 %). Сведения об этиологической структуре микроорганизмов, выделенных в качестве гемокультуры при различных нозологических формах, представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Этиологическая структура инфекции кровотока

Выделенные из крови микроорганизмы	n, абс.	%
Коагулазо-негативные стафилококки (<i>S. epidemidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. saprophyticus</i>)	153	32,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	62	13,0
Стрептококки	9	1,9
Энтерококки (<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>)	52	10,9
Энтеробактерии (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>)	90	18,9
Грамотрицательные неферментирующие бактерии (<i>A. baumannii</i> , <i>A. lwoffii</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	90	18,9
Грибы рода <i>Candida</i>	21	4,4

Таблица 2 — Этиологическая структура бактериемий у пациентов с различными патологическими состояниями

Патологические состояния	Частота выделения гемокультуры микроорганизмов, %					
	<i>S. aureus</i> (n = 62)	КНС (n = 153)	энтерококки (n = 52)	энтеробактерии (n = 90)	ГОНФБ (n = 90)	другие группы микробов (n = 30)
Термические и химические ожоги, n = 95	12,6	30,5	3,2	12,6	31,6	9,5
Эндокардит, n = 51	21,6	31,4	23,5	15,7	0,0	7,8
Лихорадка неясной этиологии, n = 82	11,0	53,7	2,4	12,2	11,0	9,7
Инфекции нижних дыхательных путей, n = 76	11,8	39,5	10,5	23,7	11,8	2,6
Инфекции мочевыделительной системы, n = 51	5,9	17,6	13,7	29,4	29,4	3,9
Злокачественные новообразования, n = 60	11,7	21,7	16,7	30,0	18,3	1,7
Сепсис, n = 62	17,7	19,4	16,1	14,5	25,8	6,5

Примечание. КНС — коагулазо-негативные стафилококки, ГОНФБ — грамотрицательные неферментирующие бактерии.

В этиологической структуре бактериемий у пациентов с различными патологическими состояниями среди всех штаммов стафилококков (n = 215) наибольший удельный вес составили коагулазо-негативные стафилококки (71,2 %). Отмечено значимое преобладание коагулазо-негативных стафилококков у пациентов с лихорадкой неясной этиологии (53,7 %), инфекциями нижних дыхательных путей (39,5 %), инфекционным эндокардитом (31,4 %), с термическими и химическими ожогами (30,5 %)

по сравнению с другими патологическими состояниями ($p < 0,05$). Полученные нами данные по этиологической структуре бактериемий в целом коррелируют с результатами аналогичных исследований, проведенных в США, Китае, Италии, Саудовской Аравии, Финляндии [2, 3, 6, 11–13]. Учитывая факт постоянного присутствия коагулазо-негативных стафилококков в составе нормальной микрофлоры кожи и их низкую патогенность для человека, важной является грамотная интерпретация по-

лученных результатов для дифференциации между истинной бактериемией и контаминацией крови кожной микрофлорой при проведении венепункции.

В этиологической структуре бактериемий при ожоговой болезни грамотрицательные неферментирующие бактерии не преобладают, но чаще высеваются по сравнению с другими нозологическими формами.

У пациентов с эндокардитом отмечаются значительные различия в выделенной гемокультуре штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий с доминированием грамположительных бактерий (76,5 %), что является статистически значимым ($p < 0,0001$). Выявлено, что энтерококки с наибольшей частотой были выделены в гемокультуре от пациентов с эндокардитом (23,5 %) по сравнению с другими представленными нозологическими формами ($p < 0,01$).

У пациентов с сепсисом наибольший удельный вес составили стафилококки (37,1 %) в сравнении со всеми другими группами микроорганизмов ($p < 0,05$). Кроме того, частота выделения грамотрицательных неферментирующих бактерий при данной патологии составила 25,8 %.

Энтеробактерии выделялись чаще при бактериемии у больных с онкопатологией (30 %) и инфекциями мочевыделительной системы (29,4 %) по сравнению с другими нозологическими формами ($p < 0,05$). В видовом составе гемокультуры у пациентов со злокачественными новообразованиями преобладали *K. pneumoniae* (77,8 %). Однако в ряде исследований отмечена ведущая роль грамположительных кокков и *E. coli* при бактериемиях на фоне онкологических заболеваний [3, 14, 15]. Различия в этиологической структуре могут быть связаны с иными локализацией и типом патологического процесса у исследованных пациентов. У пациентов с инфекциями мочевыделительной системы в гемокультуре из энтеробактерий наибольший удельный вес составили штаммы *E. coli* (80 %).

В этиологической структуре возбудителей бактериемий, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыделительной системы, отмечено доминирование штаммов грамотрицательных бактерий в сравнении с частотой выделения штаммов грамположительных бактерий (соответственно, 58,8 и 37,3 %, $p < 0,0001$), что соответствует современным литературным данным [2, 4, 5, 16].

Заключение

В структуре возбудителей инфекции кровотока грамположительные микроорганизмы, среди которых доминировали коагулазо-негативные стафилококки, по частоте выделения преобладали над грамотрицательными, а фунгемия наблюдалась значительно реже (4,4 %).

Оценена этиологическая структура бактериемии на фоне различных патологических состояний, при этом выявлено преобладание коагулазо-негативных стафилококков у пациентов с лихорадкой неясной этиологии (53,7 %), инфекциями нижних дыхательных путей (39,5 %), эндокардитом (31,4 %), ожогами (30,5 %) по сравнению с другими нозологическими формами ($p < 0,05$). Частое обнаружение в гемокультурах коагулазо-негативных стафилококков требует проведения оценки качества забора крови для микробиологического исследования в лечебных учреждениях и адекватной интерпретации полученных результатов для исключения ложной бактериемии, связанной с внешней контаминацией.

По сравнению с другими представленными патологическими состояниями энтеробактерии выделялись с большей частотой при бактериемии у больных со злокачественными новообразованиями (30 %) и инфекциями мочевыделительной системы (29,4 %), $p < 0,05$, грамотрицательные неферментирующие бактерии — с наибольшим удельным весом в выделенной гемокультуре на фоне ожоговой болезни (31,6 %) и инфекций мочевыделительной системы (29,4 %), энтерококки — с большей частотой при бактериемии у пациентов с эндокардитом (23,5 %), $p < 0,01$.

Показана большая эффективность и скорость выполнения микробиологического исследования при использовании автоматической системы для гемокультуривирования в сравнении с традиционной ручной методикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hernández-Roca JJ, Garcia-Vazquez E, Hernandez A, Canteras M, Herrero JA, Cascales E, Mené-Fenór E, Gómez-Gómez J. Bacteraemia at a second level hospital: epidemiological study, analysis of prognostic factors associated to mortality and economic cost estimation. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26(2):119-27.
2. Wisplinghoff W, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.
3. Babay HA. Bacterial isolates from fatal cases of bloodstream infections at a university hospital in Central, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2007;28(2):231-35.
4. Wu JN, Gan TE, Zhu YX, Gao JM, Ji CH, Wu YH, Lv B. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *J Zhejiang Uni Sci B.* 2015;16(1):70-77.
5. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1866-71.
6. Chen HB, Zhao CJ, Wang H, Cao B, Xu XL, Chu YZ, Hu ZD, Zhuo C, Hu BJ, Liu WE, Liao K, Zhang R, Zeng J, Wang Y, Luo YP, Wang ZW, Liu YM, Chen X, Tian B, Su DH, Zhou CM, Zou MX, Guo PH, Zhou HW, Jin Y. An analysis of resistance of nosocomial infection pathogens isolated from 13 teaching hospitals in 2011. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013;52(3):203-12.
7. Каргальцева НМ, Кочеровец ВИ, Иванов АМ. Полимикробность гемокультур – современная тенденция в этиологии инфекции кровотока. *Практ Медицина.* 2012;1(56):56-61.

8. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004;32:858-73.
9. Kumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006;34:1589-96.
10. Багирова НС, Дмитриева НВ. Микробиологическая диагностика бактериемии: пособие для врачей. Москва, РФ; 2004. 35 с.
11. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: new insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):330-39.
12. Huttunen R, Attman E, Aittoniemi J, Outinen T, Syrjanen J, Karki T. Nosocomial bloodstream infections in a Finnish tertiary care hospital: a retrospective cohort study of 2175 episodes during the years 1999-2001 and 2005-2010. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(1):20-26.
13. Mitt P, Adamson V, Loivukene K, Lang K, Telling K, Paro K, Rõõm A, Naaber P, Maimets M. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect*. 2009;71(4):365-70.
14. Kwon JC, Kim SH, Choi JK, Cho SY, Park YJ, Park SH, Lee DG, Yoo JH. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections in hematology wards: one year experience at the catholic blood and marrow transplantation center. *J Infect Chemother*. 2013;45(1):51-61.
15. Багирова НС. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. *Клин Онкогематол*. 2015;8(2):191-200.
16. Gohel K, Jojera A, Soni S, Gang S, Sabnis R, Desai M. Bacteriological profile and drug resistance patterns of blood culture isolates in a tertiary care nephrourology teaching institute. *Biomed Res Int*. 2014;15:37-47.
1. Hernández-Roca JJ, García-Vazquez E, Hernandez A, Canteras M, Herrero JA, Cascales E, Mené-Fenore E, Gómez-Gómez J. Bacteraemia at a second level hospital: epidemiological study, analysis of prognostic factors associated to mortality and economic cost estimation. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(2):119-27.
2. Wisplinghoff W, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.
3. Babay HA. Bacterial isolates from fatal cases of bloodstream infections at a university hospital in Central, Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2007;28(2):231-35.
4. Wu JN, Gan TE, Zhu YX, Gao JM, Ji CH, Wu YH, Lv B. Epidemiology and microbiology of nosocomial bloodstream infections: analysis of 482 cases from a retrospective surveillance study. *J Zhejiang Uni Sci B*. 2015;16(1):70-77.
5. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, Ribeiro J, Girão E, Correa L, Guerra C, Brites C, Pereira CA, Carneiro I, Reis M, de Souza MA, Tranchesi R, Barata CU, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1866-71.
6. Chen HB, Zhao CJ, Wang H, Cao B, Xu XL, Chu YZ, Hu ZD, Zhuo C, Hu BJ, Liu WE, Liao K, Zhang R, Zeng J, Wang Y, Luo YP, Wang ZW, Liu YM, Chen X, Tian B, Su DH, Zhou CM, Zou MX, Guo PH, Zhou HW, Jin Y. An analysis of resistance of nosocomial infection pathogens isolated from 13 teaching hospitals in 2011. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(3):203-12.
7. Kargalceva NM, Kochevov VI, Ivanov AM. Polimikrobnost gemokultur – sovremennaja tendencija v jetiologii infekcii krovotoka. *Prakt medicina*. 2012;1(56):56-61. (in Russ.)
8. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004;32:858-73.
9. Kumar A. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006;34:1589-96.
10. Багирова НС, Дмитриева НВ. Микробиологическая диагностика бактериемии: пособие для врачей. Москва, РФ; 2004. 35 с. (in Russ.)
11. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis due to staphylococci and enterococci: new insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):330-39.
12. Huttunen R, Attman E, Aittoniemi J, Outinen T, Syrjanen J, Karki T. Nosocomial bloodstream infections in a Finnish tertiary care hospital: a retrospective cohort study of 2175 episodes during the years 1999-2001 and 2005-2010. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(1):20-26.
13. Mitt P, Adamson V, Loivukene K, Lang K, Telling K, Paro K, Rõõm A, Naaber P, Maimets M. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect*. 2009;71(4):365-70.
14. Kwon JC, Kim SH, Choi JK, Cho SY, Park YJ, Park SH, Lee DG, Yoo JH. Epidemiology and clinical features of bloodstream infections in hematology wards: one year experience at the catholic blood and marrow transplantation center. *J Infect Chemother*. 2013;45(1):51-61.
15. Багирова НС. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. *Клин Онкогематол*. 2015;8(2):191-200. (in Russ.)
16. Gohel K, Jojera A, Soni S, Gang S, Sabnis R, Desai M. Bacteriological profile and drug resistance patterns of blood culture isolates in a tertiary care nephrourology teaching institute. *Biomed Res Int*. 2014;15:37-47.

Поступила 20.10.2016

УДК 617.559-009.7:616.728.136.14-007.17
ОЦЕНКА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ ПРИ ЛИГАМЕНТОЗЕ ЗАДНЕЙ ДЛИННОЙ КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ СВЯЗКИ

А. М. Юрковский¹, И. В. Назаренко¹, А. А. Лапковский²

¹Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь
²Учреждение здравоохранения
«Гомельская городская клиническая больница № 2»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель. Определить критические для возникновения синдрома боли в нижней части спины размеры пространства под задней длинной крестцово-подвздошной связкой.

Материал и методы. Площадь подсвязочного пространства под задней длинной крестцово-подвздошной связкой была определена у 50 пациентов без клинических проявлений синдрома боли в нижней части спины (возрастной диапазон 18–58 лет).

Результаты. Установлено, что у пациентов без синдрома боли в нижней части спины площадь подсвязочного пространства соответствовала уровню 0,89 (0,68; 1,0) см² и более, у пациентов с пальпаторно определяемой болью — 0,62 (0,5; 0,7) см², $p < 0,0034$.

Заключение. Риск возникновения синдрома боли в нижней части спины будет наиболее высоким при площади подсвязочного пространства менее 0,6 см².

Ключевые слова: боль в нижней части спины, задняя длинная крестцово-подвздошная связка, сонография.

Objective. To determine the size of the area under the back long sacroiliac ligament that is critical for occurrence of the lower back pain syndrome.

Material and methods. The area under the posterior long sacroiliac ligament was determined in 50 patients without clinical manifestations of the lower back pain syndrome (the age range was 18–58 years).

Results. It has been found that the area under the posterior long sacroiliac ligament in patients without the lower back pain syndrome corresponded to a level of 0.89 or more (0.68; 1.0) cm², in patients with palpable pain — 0.62 (0.5; 0.7) cm², $p < 0.0034$.

Conclusion. The risk of occurrence of the lower back pain syndrome will be the highest when the area under the posterior long sacroiliac ligament is less than 0.6 cm².

Key words: lower back pain, long dorsal sacroiliac ligament, sonography.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 20-24

Risk Assessment of the Lower Back Pain Syndrome in Ligamentose of the Long Sacroiliac Ligament

A.M. Yurkovskiy, I.V. Nazarenko, A.M. Lapkovskiy

Введение

Возникновение синдрома боли в нижней части спины (синдром БНЧС) связывают с функциональными и дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Структурами, способными в случае их функциональной перегрузки или повреждения инициировать синдром БНЧС, являются связки пояснично-крестцового отдела позвоночника, в частности, задняя длинная крестцово-подвздошная связка (болезненность при пальпации в зоне проекции указанной связки отмечена у 42 % пациенток с послеродовой тазовой болью, у 44 % женщин и 47 % мужчин с неспецифическим синдромом БНЧС) [1]. Однако указанный признак может встречаться не только у пациентов с патологически измененной задней длинной крестцово-подвздошной связкой (ЗДКПС), но и у пациентов, не имеющих клинических проявлений ЗДКПС-индуцированного синдрома БНЧС (так, в одном из исследований незначительная болезненность отмечена у 19 % пациентов, а интенсивная боль — у 2 %) [2].

В чем причина столь значительного количества ложноположительных результатов, достоверно не известно. Можно лишь предположить, что подсвязочное пространство у пациентов с ложноположительными результатами недостаточно для беспроблемного смещения (при пальпации и/или провокационном тесте) проходящих в нем боковых ответвлений задних крестцовых нервов и сопровождающих их сосудов [1, 3].

Однако, чтобы подтвердить или же опровергнуть это предположение, нужны данные о площади подсвязочного пространства у пациентов, не имеющих клинических проявлений синдрома БНЧС, и тех, у кого пальпаторно определяется боль в области ЗДКПС. Это, как представляется, позволит определить пороговые значения площади подсвязочного пространства, при которых вероятность возникновения синдрома БНЧС (при перенапряжении и/или повреждении ЗДКПС) будет очень высокой.

Цель исследования

Определить критические для возникновения синдрома боли в нижней части спины размеры пространства под задней длинной крестцово-подвздошной связкой.

Материал и методы

Толщина и площадь подсвязочного пространства ЗДКПС были определены у 50 пациентов без клинических проявлений синдрома боли в нижней части спины (возрастной диапазон 18–58 лет).

Критерии включения пациентов в группу с предположительно нормальным подсвязочным пространством ($n = 25$): отсутствие локальной боли по ходу связки при пальпации и/или при проведении провокационного теста; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии или гипестезии в корешковых дерматомах.

Критерии включения пациентов в группу с предположительно малым подсвязочным пространством ($n = 25$): локальная боль по ходу связки при пальпации (положительный «finger test») и/или при проведении провокационного теста; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии или гипестезии в корешковых дерматомах [5].

Сонография проводилась на ультразвуковом сканере «Mindray DC 7» (использовались датчики с диапазоном частот 8–10 МГц) согласно описанной нами методике [6]. Измерения толщины ЗДКПС (в средней трети) и площади подсвязочного пространства проводились независимо друг от друга двумя специалистами по единой схеме [2].

Статистический анализ: оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка; в случае распределения количественных показателей, отличавшегося от нормального, 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 ($M \pm SD$); для сравнения морфометрических параметров

контрлатеральных связок использовался U-тест Манна-Уитни; для оценки чувствительности, специфичности и прогностической ценности признака применялся ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Оценка морфометрических параметров

Статистически значимых различий ($p > 0,44$) между параметрами площади правой и левой

стороны у пациентов, не имевших клинических проявлений синдрома БНЧС, выявлено не было (рисунок 1).

При сравнении параметров подвязочного пространства бессимптомной и симптоматической стороны были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0034$): $0,8 (0,68; 1,02) \text{ см}^2$ и $0,62 (0,5; 0,73) \text{ см}^2$ соответственно (рисунок 2).

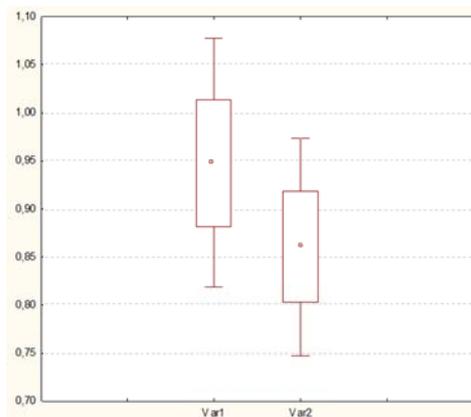


Рисунок 1 — Сопоставление площади подвязочного пространства левой и правой стороны: var.1 — левая сторона, var.2 — правая сторона

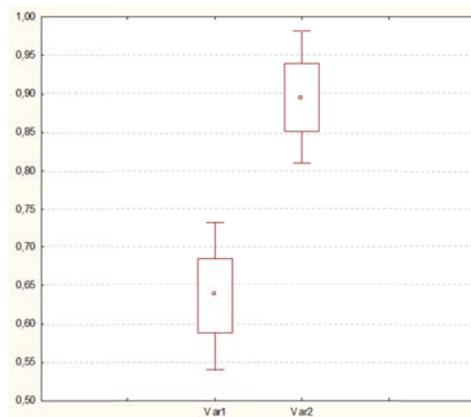


Рисунок 2 — Сопоставление площади подвязочного пространства симптоматической и бессимптомной стороны: var.1 — симптоматическая сторона (болезненность ЗДКПС при пальпации), var.2 — бессимптомная сторона (отсутствие боли при пальпации)

Оценка силы взаимосвязи между возрастом и площадью подвязочного пространства не выявила статистически значимой корреляции. Аналогичный результат был получен и при оценке силы взаимосвязи площади подвязочного пространства и ИМТ.

Оценка диагностической значимости критерия «площадь подвязочного пространства»

Проведено сопоставление данных пальпаторного исследования с результатами морфометрии подвязочного пространства (таблица 1, рисунок 3).

Таблица 1 — Специфичность и чувствительность критерия «площадь подвязочного пространства» в зависимости от его величины

Критерий	Чувствительность		Специфичность	
	Чувствительность	95 % ДИ	Специфичность	95 % ДИ
$\leq 0,50 \text{ см}^2$	40,0	16,3–68,0	100,00	91,0–100,0
$\leq 0,60 \text{ см}^2$	46,7	21,3–73,4	89,7	75,8–97,1
$\leq 0,65 \text{ см}^2$	53,3	26,6–78,7	82,1	66,5–92,5
$\leq 0,70 \text{ см}^2$	78,6	49,2–95,3	70,0	53,4–83,4

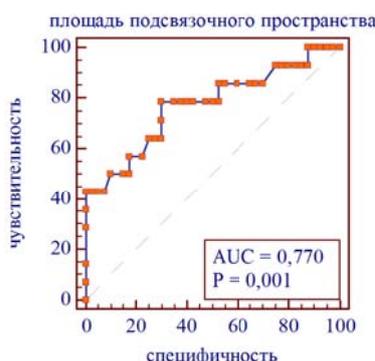


Рисунок 3 — Результаты оценки качества прогностической модели (AUS), основанной на использовании критерия «площадь пространства под ЗДКПС» $< 0,7 \text{ см}^2$

Волокна ЗДКПС крепятся снаружи, сверху и снизу от 3-го и 4-го задних крестцовых отверстий, а также в области латерального гребня на этом же уровне (иногда волокна доходят до S_V). К поверхности подвздошной кости волокна ЗДКПС крепятся к верхней задней ости и частично к сопредельным с ней участкам подвздошной кости. В ЗДКПС можно выделить три части: место прикрепления к верхней задней ости, место прикрепления к S_{III} и середину связки — участок, соответствующий промежутку между 2-м и 3-м задними крестцовыми отверстиями (медиально) и апоневрозом большой ягодичной мышцы (латерально) [1].

Краниальная и каудальная части ЗДКПС имеют одинаковую морфологию, в средней же трети связка сливается с апоневрозом мышцы выпрямляющей спину, апоневрозом большой ягодичной мышцы и глубоким фасциальным листком. Образующийся при этом фасциально-лигаментозный слой подобно тенту прикрывает боковые ответвления задних крестцовых нервов (S1, S2, S3) и сосудов, проходящих в подлежащем слое жировой и рыхлой соединительной ткани [1, 7, 8]. Поэтому напряжение от апоневроза мышцы, выпрямляющей спину, а

также большой и средней ягодичных мышц вполне может быть передано на связку и далее через жировую и рыхлую соединительную ткань на указанные нервы и сосуды [1].

Последнее означает, что у пациентов с аномально малым (то есть менее 0,6 см²) подсвязочным пространством боль в области ЗДКПС может возникнуть не только при лигаментозе [2, 5], но и при перенапряжении связки (например, при натяжении гомолатеральной крестцово-бугорной связки, сокращении гомолатеральной мышцы, выпрямляющей спину, контрнутации крестца) [1]. Именно это и подтверждают приведенные выше данные, согласно которым у пациентов с аномально малым подсвязочным пространством значительно чаще при пальпации отмечалась боль в области ЗДКПС, чем у пациентов с подсвязочным пространством более 0,8 см² (причем даже тогда, когда признаки лигаментоза отсутствовали) (рисунок 4).

Впрочем, описанная выше особенность объясняет не только случаи ложноположительных результатов, но и случаи ЗДКПС-индуцированного синдрома БНЧС, не сопровождающегося диагностически значимым (то есть более 20 % [2]) утолщением связки (рисунок 5).

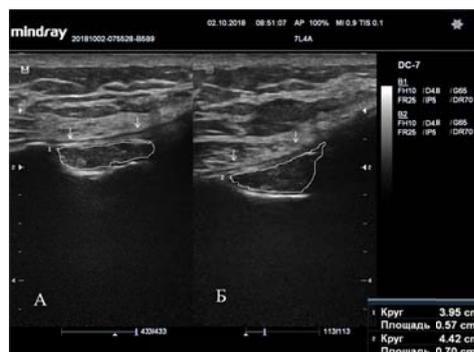


Рисунок 4 — Сонограмма ЗДКПС (обозначены стрелками) и подсвязочного пространства (обведено пунктирной линией): А — аномально малое пространство под левой ЗДКПС (площадь 0,52 см²), связка не изменена, пальпация связки болезненна; Б — подсвязочное пространство 0,7 см², связка не изменена, пальпация безболезненна

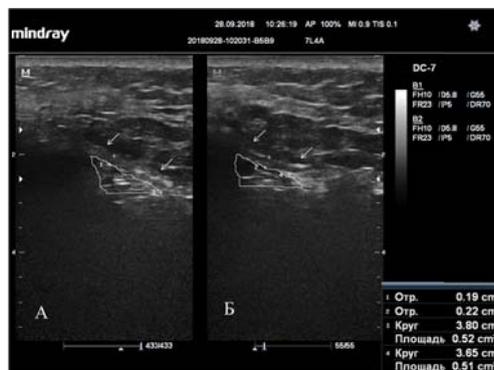


Рисунок 5 — ЗДКПС-индуцированный синдром БНЧС справа. Сонограмма ЗДКПС (обозначены стрелками) и подсвязочного пространства (обведено пунктирной линией): А — аномально малое пространство под левой ЗДКПС (площадь 0,52 см²), связка дистрофически изменена (нечеткость контуров, исчезновение фибриллярной текстуры, незначительное утолщение), незначительная боль при пальпации; Б — подсвязочное пространство 0,51 см², связка дистрофически изменена (нечеткость контуров, исчезновение фибриллярной текстуры, утолщена относительно контрлатеральной на 16 %), выраженная боль в области ЗДКПС

Пациенты, имеющие аномально малое подвязочное пространство и, как следствие, ограниченную смещаемость, расположенных под средней третью ЗДКПС нервов и сосудов, имеют основания быть отнесенными к группе риска по синдрому БНЧС.

Заключение

Риск возникновения синдрома БНЧС будет наиболее высоким при значениях площади подвязочного пространства менее 0,6 см².

Причиной возникновения болевого синдрома у пациентов с аномально малым подвязочным пространством может быть не только уменьшение подвязочного пространства, вызванное лигаментозом, но и перенапряжение ЗДКПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Юрковский АМ, Назаренко ИВ. Симптом утолщения задней длинной крестцово-подвздошной связки у пациентов с синдромом боли в нижней части спины. *Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа*. 2018;3:400-06.
3. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Сонография задних крестцово-подвздошных связок: топографо-анатомические и методические аспекты. *Журнал ГрГМУ*. 2014;3:12-16.
4. LeGoff V, Berthelot J-M, Maugars Y. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1014-17.
5. Михайлов АН, Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Рыбин ИА. Сонография в оценке выраженности дистрофических изменений задней длинной крестцово-подвздошной связки: сонографические и гистологические сопоставления. *Медицина*. 2014;4:3-7.
6. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Сонография задних крестцово-подвздошных связок: топографо-анатомические и методические аспекты. *Журн ГрГМУ*. 2014;3:12-6.
7. McGrath C, Jeffery R, Stringer JR. The dorsal sacral rami and branches: sonographic visualisation of their vascular signature. *Intern. J Osteopathic Med* 2012;15(1):3-12. doi.org/10.1016/j.ijosm.2011.09.002.
8. McGrath C, Nicholson H, Hurst P. The long posterior sacroiliac ligament: a histological study of morphological relations in the posterior sacroiliac region. *Joint Bone Spine*. 2009;76(1):57-62. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.02.015.

REFERENCES

1. YUrkovskij AM, Achinovich SL, Latysheva VYA. Svyazki, associirovannye s krestcovo-podvzdoshnym sochleneniem: anatomicheskij bazis dlya lucheвого diagnosta. *Problemy Zdorov'ya i Ekhkologii*. 2013;4:67-2
2. YUrkovskij AM, Nazarenko IV. Simptom utolshcheniya zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svyazki u pacientov s sindromom boli v nizhnej chasti spiny. *Nevrologiya i Neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2018;3:400-06.
3. YUrkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Sonografiya zadnih krestcovo-podvzdoshnyh svyazok: topografo-anatomicheskie i metodicheskie aspekty. *Zhurn GrGMU*. 2014;3:12-6.
4. LeGoff V, Berthelot J-M, Maugars Y. Ultrasound assessment of the posterior sacroiliac ligaments. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):1014-17.
5. Mihajlov AN, Jurkovskij AM, Achinovich SL, Rybin IA. Sonografija v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmenenij zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie сопоставления. *Medicina*. 2014;4:3-7.
6. Jurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Sonografija zadnih krestcovo-podvzdoshnyh svyazok: topografo-anatomicheskie i metodicheskie aspekty. *Zhurn GrGMU*. 2014;3:12-6.
7. McGrath C, Jeffery R, Stringer JR. The dorsal sacral rami and branches: sonographic visualisation of their vascular signature. *Intern. J Osteopathic Med*. 2012;15(1):3-12. doi.org/10.1016/j.ijosm.2011.09.002.
8. McGrath C, Nicholson H, Hurst P. The long posterior sacroiliac ligament: a histological study of morphological relations in the posterior sacroiliac region. *Joint Bone Spine*. 2009;76(1):57-62. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.02.015.

Поступила 04.10.2018

УДК 618.14:579]:575

РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПОЛОСТИ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА СЕКВЕНИРОВАНИЯ ФРАГМЕНТА ГЕНА 16S РРНК

Ю. А. Лызикова, О. В. Осипкина, А. А. Зяцьков, Н. Н. Рубаник

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

Цель: с использованием метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК идентифицировать микроорганизмы, присутствующие в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы. С помощью метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК выполнена идентификация микроорганизмов, присутствующих в биоптате эндометрия у 56 пациенток. Дополнительно проведена идентификация смешанных бактериальных культур, полученных при субкультивировании биоптатов эндометрия.

Результаты. Методом секвенирования определен вид микроорганизмов в смешанной бактериальной культуре у 18 (32,1 %) пациенток, в ткани эндометрия — у 30 (53,6 %) пациенток. Преобладающими родами микроорганизмов в биоптате эндометрия являются *Lactobacillus spp.*, выявленные у 10 (33,3 %) пациенток, и *Staphylococcus spp.*, определенные у 9 (30 %) пациенток. С помощью иммуногистохимического исследования хронический эндометрит диагностирован у 26 (86,7 %) пациенток с положительными результатами секвенирования в ткани эндометрия. У пациенток с хроническим эндометритом в ткани эндометрия преобладает Гр(+) кокковая флора ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,05$), у пациенток без хронического эндометрита — лактобактерии ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,01$). Видовой состав микроорганизмов в цервикальном канале и эндометрии в 17 (56,7 %) случаях не совпадает.

Заключение. Определение вида микроорганизма с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК в ткани эндометрия является высокоинформативным методом диагностики и его целесообразно использовать для выявления воспалительных заболеваний эндометрия при нарушениях репродуктивной функции.

Ключевые слова: секвенирование, хронический эндометрит.

Objective: to identify microorganisms present in the biopsy material of the endometrium using the method of 16s rRNA gene fragment sequencing.

Material and methods. Using the method of 16s rRNA gene fragment sequencing, we identified the microorganisms present in the endometrial biopsy material in 56 patients. Additionally, identification of mixed bacterial cultures obtained during subculturing of the endometrial biopsy material was carried out.

Results. The sequencing method was used to determine the type of microorganisms in mixed cell culture in 18 (32.1 %) patients and in the endometrial tissue in 30 (53.6 %) patients. The predominant microorganisms in the biopsy material of the endometrium are *Lactobacillus spp.*, detected in 10 (33.3 %) patients and *Staphylococcus spp.*, revealed in 9 (30 %) patients. Based on the immunohistochemical examination, chronic endometritis was diagnosed in 26 (86.7 %) patients with positive sequencing results in the endometrial tissue. Gr+cocci dominate in patients with chronic endometritis ($\chi^2 = 3.98$; $p = 0.05$), Lactobacilli — in patients without chronic endometritis ($\chi^2 = 6.35$; $p = 0.01$). The species composition of microorganisms in the cervical canal and endometrium were not identical in 17 (56.7%) cases.

Conclusion. Determination of the type of microorganisms by means of the method of 16s rRNA gene fragment sequencing in the endometrial tissue is a highly informative diagnostic method and it is expedient to use it to detect inflammatory diseases of the endometrium in cases of reproductive malfunction.

Key words: sequencing, chronic endometritis.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 24-30

The Results of Identification of Microorganisms from the Uterine Cavity by Means of the Method of 16s Rrna Gene Fragment Sequencing

Yu.A. Lyzikova, O.V. Osipkina, A.A. Zyatkov, N.N. Rubanik

Введение

Одной из важнейших задач современной медицины является изучение микробиома человека. Нормальная микрофлора половых органов разнообразна и представлена аэробами, факультативными и строгими анаэробами. Любое изменение в составе микробиома половых путей приводит к развитию воспалительных заболеваний [1, 2, 3].

Хроническое воспаление эндометрия в большинстве случаев протекает бессимптомно, клинически проявляясь бесплодием и невынашиванием беременности. Так, хронический эндометрит считают причиной неудач ЭКО в 30 % случаев, идиопатического первичного бесплодия и повторных выкидышей — в 28 % [4, 5]. Учитывая высокую частоту хронического воспалительного процесса в полости матки, остаются актуальными вопросы диагностики возбудителя. Как правило, определение возбудителя производится в материале, полученном из цервикального канала [6, 7]. В то же время результаты оценки персистирующих в слизистой оболочке матки и во влагалище микроорганизмов противоречивы. Так, при оценке бактериальных сообществ из эндометрия и влагалищного содержимого у одних и тех же пациенток состав микрофлоры был различным [8]. Поэтому представляет интерес определение возбудителя непосредственно в очаге поражения.

Достижения в области исследования метабенома позволили создать новый метод диагностики, при котором с помощью секвенирования фрагмента гена 16s рРНК возможно определить набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце, и установить их видовую принадлежность [8]. Появление новых методов диагностики позволяет оценить

видовой состав возбудителей непосредственно в эндометрии, что позволит улучшить эффективность лечебных мероприятий.

Цель исследования

С использованием метода секвенирования фрагмента гена 16s рРНК идентифицировать микроорганизмы, присутствующие в биоптатах эндометрия.

Материалы и методы

В исследование включено 56 пациенток репродуктивного возраста, у которых проводилась аспирационная биопсия эндометрия. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, патология репродуктивной функции, прегравидарная подготовка, информированное согласие на аспирационную биопсию. Биопсию эндометрия у пациенток проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь). Для определения НК-лимфоцитов в эндометрии 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.

Молекулярно-генетический анализ материала из цервикального канала проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» (Австралия).

Использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы», «АмплиСенс Chlamydia trachomatis», «Амплисенс Mycoplasma genitalium», «Амплисенс Trichomonas vaginalis», «Амплисенс Neisseria gonorrhoeae».

Выделение ДНК из биоптатов эндометрия проводили с применением готовых коммерческих наборов согласно инструкции производителя. В качестве положительного контроля использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Параллельно выполняли субкультивирование биоптатов эндометрия с последующей идентификацией полученных смешанных культур.

Биоптат эндометрия помещали в стерильную транспортную пробирку, содержащую 1 мл бульона с сердечно-мозговой вытяжкой (BD, США) и стеклошарики, и транспортировали в микробиологическую лабораторию в термоконтейнере с поддержанием температуры 28–35 °С. Выполняли гомогенизацию образцов путем 2-минутного вортексирования транспортных пробирок (вортекс V-1 plus, «Biosan», Латвия).

Предварительную инкубацию выполняли в течение 18–24 часов при температуре 35 °С. После инкубации из пробирки отбирали 200–300 мкл бульонной культуры, переносили в криопробирку и замораживали при температуре –20 °С для проведения дальнейших молекулярных исследований. Кроме того, сразу после инкубации проводили посев 100 мкл содержимого транспортной пробирки на чашку (90 мм) с шоколадным агаром, содержащим ростовые добавки (Chocolate agar + PolyViteX, bioMérieux, Франция). Посевы инкубировали 18–24 часа при 35 °С.

При наличии видимого роста на поверхности питательной среды с помощью пластико-

вой петли (1 мкл) проводили отбор совокупности колоний различных морфотипов, и переносили их для отмывки от внеклеточных экзополисахаридов в пробирку с 1 мл деионизированной воды (общий объем бактериальных культур 0,5–2,0 мкл на пробирку). Выполняли суспендирование бульонной культуры с помощью вортексирования, микробные клетки осаждали центрифугированием 10 000 оборотов в минуту в течение 5 минут, тщательно удаляли супернатант. Осадок, содержащий отмывые микробные клетки, ресуспендировали в 200 мкл ТЕ-буфера («Амплисенс», РФ) и замораживали при температуре –20 °С до проведения дальнейших молекулярных исследований.

Выделение ДНК проводили с применением готовых коммерческих наборов согласно инструкции производителя. В качестве положительного контроля использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853).

Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «PalmCycler» фирмы «Corbett Research» (Австралия). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Для визуализации полученных результатов использовали видеосистему фирмы «Bio-Rad» (США) GelDocXR, для переноса изображения на компьютер и регистрации протоколов использовали программу «QuantiOne». Структура праймеров (синтезированы «Праймтех», Беларусь) приведена в таблице 1. Программа амплификации: начальная денатурация 95 °С — 3 мин, денатурация 95 °С — 30 с, отжиг 55 °С — 25 с, элонгация 72 °С — 50 с (в течение 35 циклов).

Таблица 1 — Структура праймеров, используемых для выявления фрагмента гена 16S рРНК бактерий, и ориентировочный размер ампликона

Название праймера, пробы	Нуклеотидная последовательность	Размер фрагмента, п.н.
МЕТ-прямой	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG	~ 900
МЕТ-обратный	CCGTC AATTCCTTTRAGTTT	

По результатам ПЦР-анализа, направленного на выявление бактериальной ДНК, для каждого исследованного образца был получен электрофоретический спектр ампликонов, характеризующийся наличием нескольких фракций в диапазоне около 900 пар нуклеотидов, что свидетельствовало о содержании генетического материала более чем одного вида микроорганизмов.

Для идентификации микроорганизмов использовали метод секвенирования по Сэнгеру. Очистку ампликонов и продуктов секвенирующей реакции проводили с применением коммерческих наборов согласно инструкции производителя. Электрофоретическое разделение флюоресцентно-меченых продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью гене-

тического анализатора ABI PRISM 310 фирмы «Applied Biosystems» (США), используя реагенты той же фирмы. Анализ полученных результатов проводили при помощи программ-

ного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 («Applied Biosystems», США). Электрофореграмма в качестве иллюстрации приведена на рисунке 1.

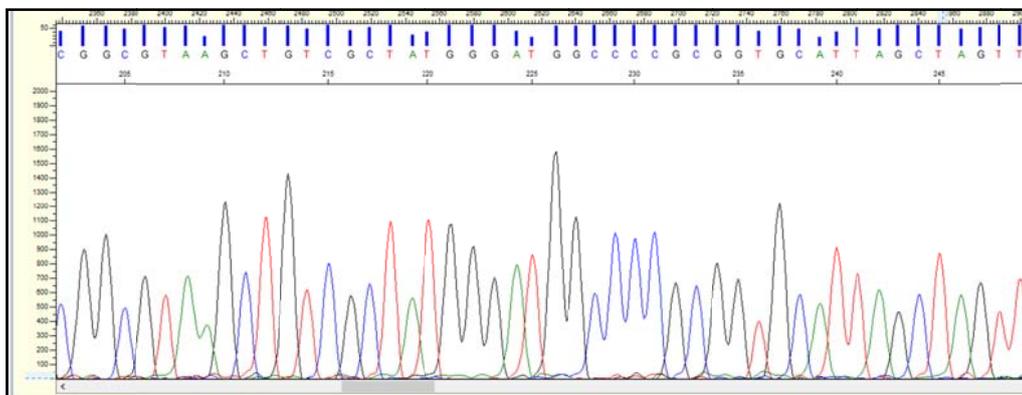


Рисунок 1 — Электрофореграмма нуклеотидной последовательности фрагмента гена 16S рРНК *Lactobacillus crispatus*

Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

При анализе качественных признаков в группах сравнения использован непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего обследовано 56 пациенток репродуктивного возраста. С помощью секвенирования определены микроорганизмы в смешанной бактериальной культуре у 18 (32,1 %) пациенток, в ткани эндометрия — у 30 (53,6 %) пациенток.

Для 30 образцов аспиратов эндометрия, в которых удалось амплифицировать фрагмент гена 16S рРНК бактериальных патогенов, субкультивирование на шоколадном агаре позволило выявить микробный рост только в 18 образцах (60 %), в 12 (40 %) — микробный рост на питательных средах отсутствовал. Несовпадающие результаты отмечались прежде всего при прямом обнаружении в биоптатах ДНК различных видов лактобацилл (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*), которые требуют особых условий культивирования и поэтому, как правило, не выявлялись в полученных на шоколадном агаре смешанных культурах.

Среди 30 пациенток с положительными результатами секвенирования в ткани эндометрия у 26 (86,7 %) пациенток была патология репродуктивной функции, 4 (13,3 %) были здоровы и проходили обследование для прегравидарной подготовки. Среди патологии репродукции преобладало бесплодие — 20 (66,7 %), у 3 (10 %) была замершая беременность, у 1

(3,3 %) — самопроизвольный выкидыш. Хронический эндометрит по результатам иммуногистохимического исследования был выявлен у 26 (72,2 %) пациенток с положительными результатами секвенирования в ткани эндометрия.

Среди 26 пациенток с отрицательными результатами секвенирования в ткани эндометрия у 12 (46,2 %) была патология репродуктивной функции, у 10 (38,5 %) — бесплодие, у 2 (7,7 %) невынашивание беременности. С помощью иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия хронический эндометрит был выявлен у 10 (38,5 %) пациенток.

Таким образом, среди пациенток с выявленными микроорганизмами в ткани эндометрия признаки хронического эндометрита диагностированы в 2,3 раза чаще, чем у пациенток с отрицательными результатами секвенирования ($\chi^2 = 14,10$, $p = 0,0002$).

Преобладающими родами микроорганизмов в биоптате эндометрия являются *Lactobacillus spp.*, выявленные у 10 (33,3 %) пациенток и *Staphylococcus spp.*, определенные у 9 (30 %) пациенток. *Streptococcus spp.* и *Atopobium spp.* в полости матки встречались с одинаковой частотой — 4 (13,3 %). *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Morganella spp.*, *Prevotella spp.* выявлялись с частотой 1 (3,3 %). Обращает на себя внимание отсутствие амплификации возбудителя у 4 (15,38 %) пациенток при проведении секвенирования в смешанной бактериальной культуре. С помощью исследования биоптата эндометрия в этих случаях определены микроорганизмы: *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Morganella morganii*.

В большинстве случаев (33,3 %) в ткани эндометрия определены лактобактерии [9]. Лактобактерии являются представителями нормальной микрофлоры влагалища. В биотопе здоровых женщин преобладают *Lactobacillus crispatus*, в то время как *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus crispatus* ассоциированы с развитием дисбиотических нарушений [10, 11]. Среди многообразия лактобактерий особенное место отводится *Lactobacillus iners*, которая способствует гибели других лактобактерий и размножению анаэробных микроорганизмов. Данный вид лактобактерий не препятствует, а предрасполагает к заселению половых путей патогенной флорой, кроме этого *Lactobacillus*

iners способна катализировать процессы, приводящие к преждевременной родовой деятельности [5]. Вид *Lactobacillus iners* является труднокультивируемым микроорганизмом, поскольку очень изменчив по морфологическим свойствам. *Lactobacillus iners* определена у 1 (3,3 %) пациентки с положительным результатом секвенирования в ткани эндометрия, *Lactobacillus crispatus* — у 5 (16,7 %).

У пациенток с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита в ткани эндометрия преобладает кокковая флора — 44,4 %, у пациенток без признаков хронического эндометрита в 42,8 % случаях выявлены лактобактерии ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2 — Сводные результаты амплификации и секвенирования фрагмента гена 16s рРНК в биоптатах эндометрия пациенток

Идентифицированный микроорганизм	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 36)	Пациентки без хронического эндометрита (n = 14)	Статистическая значимость различий между группами
<i>Lactobacillus spp.</i>	4 (16,7 %)	6 (42,8 %)	$\chi^2 = 6,35$; $p = 0,01$
Гр(+) кокки	16 (44,4 %)	2 (14,3 %)	$\chi^2 = 3,98$; $p = 0,05$
Бактериальный патоген	6 (16,7 %)	—	$\chi^2 = 2,65$; $p = 0,10$
Отрицательный результат	10 (27,8 %)	6 (42,9 %)	$\chi^2 = 1,05$; $p = 0,30$

Слизистая влагалища является входными воротами для возбудителей урогенитальной инфекции, видовой состав микрофлоры которой способствует или препятствует распространению инфекции. Учитывая преимущественно восходящий путь

распространения микроорганизмов в полость матки, оценены результаты молекулярно-генетического анализа материала из цервикального канала у пациенток с положительными результатами, полученными при секвенировании (таблица 3).

Таблица 3 — Результат идентификации микроорганизмов с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК в биоптатах эндометрия и материале из цервикального канала методом ПЦР

№ п/п	Микроорганизм, определенный методом секвенирования в биоптате эндометрия	Микроорганизм, определенный методом ПЦР в цервикальном канале
1.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Не обнаружен
2.	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
3.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
4.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
5.	<i>Prevotella timonensis</i>	Не обнаружен
6.	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
7.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
8.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
9.	Гетерогенная матрица, сложность дифференцировки	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
10.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
11.	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Ureaplasma spp.</i>
12.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
13.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
14.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
15.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Не обнаружен
16.	<i>Staphylococcus aureus</i>	Не обнаружен
17.	<i>Lactobacillus jensenii</i>	Не обнаружен
18.	Гетерогенная матрица, сложность дифференцировки	Не обнаружен
19.	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>

Окончание таблицы 3

№ п/п	Микроорганизм, определенный методом секвенирования в биоптате эндометрия	Микроорганизм, определенный методом ПЦР в цервикальном канале
20.	<i>Morganella morganii</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
21.	<i>Corynebacterium sp.</i>	Не обнаружен
22.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	Не обнаружен
23.	<i>Lactobacillus crispatus</i> (<i>Lactobacillus casei</i>)	Не обнаружен
24.	<i>Streptococcus cristatus</i> , <i>Streptococcus oralis</i> , <i>Streptococcus tigurinus</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
25.	<i>Lactobacillus crispatus</i>	Не обнаружен
26.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Не обнаружен
27.	<i>Lactobacillus crispatus</i>	Не обнаружен
28.	<i>Lactobacillus iners</i>	Не обнаружен
29.	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
30.	<i>Atopobium vaginae</i>	Не обнаружен

У 13 (43,3 %) пациенток с положительными результатами секвенирования в ткани эндометрия в цервикальном канале ДНК патогенных микроорганизмов не выявлено, у 4 (13,3 %) пациенток отмечено совпадение вида микроорганизма в цервикальном канале и в полости матки. Таким образом, исследование материала из цервикального канала в 17 (56,7 %) случаях не позволяет определить микроорганизм в полости матки.

Выводы

1. Преобладающими видами микроорганизмов в ткани эндометрия, определенными методом секвенирования фрагмента гена 16s рРНК, являются *Lactobacillus spp.*, выявленные у 10 (33,3 %) пациенток, и *Staphylococcus spp.*, определенные у 9 (30,0 %) пациенток. Видовой состав микроорганизмов в цервикальном канале и эндометрии в 17 (56,7 %) случаях не совпадает.

2. Иммуногистохимические признаки хронического эндометрита выявлены у 72,2 % пациенток с положительным результатом секвенирования в ткани эндометрия ($\chi^2 = 12,08$, $p = 0,0002$).

3. У пациенток с хроническим эндометритом в ткани эндометрия преобладает Гр(+) кокковая флора ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,05$), у пациенток без хронического эндометрита — лактобактерии ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,01$).

Заключение

Определение вида микроорганизма методом секвенирования фрагмента гена 16s рРНК в ткани эндометрия является высокоинформативным методом диагностики и его целесообразно использовать для выявления воспалительных заболеваний эндометрия, при бесплодии, невынашивании беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Lamont RF, Jack DS, Sobel, Akins R. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533-549.
- Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S, Fielder TL, Morgan MT, Balkus JE, McClelland RS, Fredericks DN, Marrazzo JM. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis*. 2015;42(9):475-481.

tionship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis*. 2015;42(9):475-481.

3. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-39.

4. Буштырева ИО, Буштырев ВА, Барина ВВ, Кузнецова НБ. Микробиом женской репродуктивной системы: вопросов больше, чем ответов. *Гл Врач*. 2018;3(62):49-52.

5. Маринкин ИО, Трунченко НВ, Волчек АВ, Агеева ТА, Никитенко Е.В., Макаров К.Ю., Кулешов ВМ, Омигов ВВ, Айдугулова СВ. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и Гинекология*. 2018;2:65-72.

6. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskienė A, Marcinkute A, Pleckaityte M. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):394.

7. Ling Z, Liu X, Chen X, Zhu H, Nelson KE, Xia Y, Li L, Xiang C. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microbial Ecology*. 2011;61(3):704-14.

8. Virtanen S, Kalliala I, Nieminen P, Salonen A. Comparative analysis of vaginal microbiota sampling using 16S rRNA gene analysis. *PLoS One*. 2017;12(7): doi: 10.1371/journal.pone.0181477.

9. Будилковская ОВ. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраста. *Журн Акушерства и Женских Болезней*. 2016;4:34-43.

10. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, Corfield A, Millar M. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol*. 2004;42(2):713-17.

11. Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:112-14.

REFERENCES

1. Lamont RF, Jack DS, Sobel, Akins R. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533-549.

2. Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S, Fielder TL, Morgan MT, Balkus JE, McClelland RS, Fredericks DN, Marrazzo JM. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis*. 2015;42(9):475-481.

3. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-39.

4. Bushtyрева ИО, Bushtyrev VA, Barinova VV, Kuznecova NB. Mikrobiom zhenskoy reproduktivnoy sistemy: voprosov bol'she, chem otvetov. *Gl Vrach*. 2018;3(62):49-52. (in Russ.)

5. Marinkin IO, Trunchenko NV, Volchek AV, Ageeva TA, Nikitenko E.V., Makarov KJu, Kuleshov VM, Omigov VV, Ajdagulova SV. Markery vospalenija v normal'nom i tonkom jendometrii pri hronicheskom jendometite. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018;2:65-72. (in Russ.)

6. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskienė A, Marcinkute A, Pleckaityte M. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):394.

7. Ling Z, Liu X, Chen X, Zhu H, Nelson KE, Xia Y, Li L, Xiang C. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microbial Ecology*. 2011;61(3):704-14.

8. Virtanen S, Kalliala I, Nieminen P, Salonen A. Comparative analysis of vaginal microbiota sampling using 16S rRNA gene analysis. *PLoS One*. 2017;12(7): doi: 10.1371/journal.pone.0181477.

9. Budilovskaja OV. Sovremennyye predstavleniya o laktobacillah vlagalishha zhenshin reproduktivnogo vozrasta. *Zhurn Akusherstva i Zhenskikh Boleznj*. 2016;4:34-43. (in Russ.)

10. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, Corfield A, Millar M. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol*. 2004;42(2):713-17.

11. Mane A, Kulkarni S, Ghate M, Risbud A, Thakar M. HIV-1 RNA shedding in the female genital tract is associated with reduced quantity of Lactobacilli in clinically asymptomatic HIV-positive women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:112-14.

Поступила 12.11.2018

УДК 616.24-008.44-036-06:616.12-008.313.2]:[616.12-008.331.1+616.12-005.4]
**РОЛЬ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА
 В СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ
 С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ
 БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И/ИЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Т. И. Балабанович, В. И. Шишко

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Цель. Оценить роль синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) в стратификации кардиоваскулярного риска (КВР) по шкале PROCAM у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 158 пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ в возрасте $55,8 \pm 8,01$ года (69,62 % мужчин). На основании клинико-инструментальных данных все обследованные были разделены на 4 клинические группы в зависимости от наличия СОАГС и его степени тяжести. У всех пациентов рассчитывался суммарный КВР по шкале PROCAM.

Результаты. В изучаемой субпопуляции пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ частота выявления случаев СОАГС составила 72,78 %. Пациенты группы 2 характеризовались более высоким суммарным баллом по рискометру PROCAM в сравнении с группой 1 (47 (39; 53) против 39 (33; 50) соответственно; $p < 0,01$). Встречаемость АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД) и дислипидемии была выше в группе пациентов с наличием СОАГС средней и тяжелой степени в сравнении с группой пациентов без такового синдрома ($p < 0,01$). Наиболее сильные положительные корреляционные связи были выявлены между значениями риска по шкале PROCAM и показателями индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) и индекса гипоксемии (ИГ) у пациентов исследуемой выборки ($r = 0,341$ и $r = 0,289$ соответственно; $p < 0,01$).

Заключение. Выявлена высокая распространенность СОАГС среди пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ. Сам факт наличия СОАГС и нарастание тяжести течения данного синдрома увеличивает риск сердечно-сосудистых событий (ССС) по оценочной шкале PROCAM у пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ. Проведенное исследование подтверждает необходимость введения в практику методик верификации СОАГС у «аритмических» пациентов с целью более точного определения данного риска и прогноза у обследуемых лиц.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, кардиореспираторный мониторинг, оценка кардиоваскулярного риска, шкала PROCAM.

Objective. To evaluate the role of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) in stratification of the cardiovascular risk (CVR) by the PROCAM scale in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) associated with ischemic heart disease (IHD) and/or arterial hypertension (AH).

Material and methods. 158 patients aged 55.8 ± 8.01 (69.62 % males) with non-valvular AF associated with IHD and/or AH were included into the study. Based on the results of clinical and instrumental data, the study subjects were divided into 4 groups according to presence of OSAHS and the degree of its severity. The total CVR score was calculated by the PROCAM scale in all the patients.

Results. In the study subpopulation of the patients with non-valvular AF associated with IHD and/or AH, the frequency rate of OSAHS was 72.78 %. The higher total PROCAM number was more characteristic for the second group of the patients compared to those of the first group (47 (39; 53) vs. 39 (33; 50) respectively; $p < 0.01$). Occurrence of AH, IHD, chronic heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM) and dyslipidemia was higher in moderate and severe OSAHS patients than in non-OSAHS patients ($p < 0.01$). The strongest positive correlation links were found between the risk values by the PROCAM scale and indices of the apnea/hypopnea and hypoxemia parameters in the patients of the sample group ($r = 0.341$ and $r = 0.289$ respectively; $p < 0.01$).

Conclusion. High prevalence of OSAHS in patients with non-valvular AF associated with IHD and/or AH has been revealed. The presence of OSAHS itself and growing severity of the course of this syndrome lead to higher CVR by the evaluation PROCAM scale in patients with non-valvular AF associated with IHD and/or AH. The per-

formed study has confirmed the necessity to introduce the methods of OSAHS verification into practice in AF patients for the purpose of more accurate diagnosis of the present risk and prognosis in patients under examination.

Key words: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, cardiorespiratory monitoring, risk factors, cardiovascular risk assessment, PROCAM scale.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 30-36

The Role of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome in Stratification of the Cardiovascular Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Associated with Ischemic Heart Disease and/or Arterial Hypertension

T.I. Balabanovich, V.I. Shyshko

Введение

ФП является самой частой формой нарушений ритма сердца с распространенностью 1–2 % среди взрослого населения. По литературным данным, около 33,5 млн человек во всем мире страдают ФП, и ежегодно фиксируется около 5 миллионов новых впервые диагностируемых случаев данной аритмии, а к 2060 г. прогнозируется двукратное увеличение количества пациентов с ФП [1–3].

Наличие ФП у пациента достоверно чаще ассоциировано не только с более частым развитием тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, но и с повышением риска сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с неревматическими заболеваниями сердца общая летальность в 2 раза ниже по сравнению с таковыми пациентами с сопутствующей ФП. Риск летального исхода наиболее высок при постоянной форме ФП, хотя при пароксизмальной форме летальность увеличивается в 1,5–2 раза. Абсолютный риск развития инсульта при ФП составляет до 5 % в год, но этот показатель может возрасти двадцатикратно — в зависимости от возраста пациента и сопутствующих недугов (АГ, СД, ХСН и другое) [4–7].

Новый эпидемиологический тренд — ФП и СОАГС — занимает умы многих исследователей-медиков по всему миру. По европейским данным распространенность СОАГС составляет около 5–7 % среди взрослого населения общей популяции, встречаясь в 4–6 раз чаще у мужчин, и имеет тенденцию к увеличению с возрастом [8]. Удельный вес данного синдрома при ФП достаточно высок и колеблется в среднем диапазоне от 21 до 81 % [9–12]. Так, согласно данным F. M. Szymanski и соавт., распространенность СОАГС значительно выше в группе пациентов с ФП (встречаемость между 32–49 %), чем в общей популяции польского населения [10]. В отдельных работах отмечено, что у больных с постоянной или персистирующей формой ФП СОАГС выявляется в 80,6 % случаев [12].

Сегодня СОАГС выступает в роли коморбидного заболевания, потенциально усугубляющего течение ФП и повышающего риск тромбоэмболических и сердечно-сосудистых

осложнений. Так, A. Platek и соавторы установили, что у пациентов с ФП и сопутствующим СОАГС риск ССС существенно выше, чем у больных ФП без нарушений дыхания во сне (НДС) ($2,1 \pm 1,1$ против $1,4 \pm 1$; $p < 0,0001$). У пациентов с данным типом аритмии была обнаружена линейная связь между тяжестью СОАГС и увеличением показателя по шкале неблагоприятных коронарных событий MACE (Major Adverse Coronary Events) ($r = 0,369$; $p < 0,0001$) [13]. K. Archontogeorgis с коллегами показал, что уровень общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании европейской модели SCORE и Фрамингемской шкалы достоверно выше в группе некардиологических пациентов с СОАГС, чем у индивидуумов без такового синдрома ($p < 0,001$). При этом более тяжелое течение СОАГС характеризовалось более неблагоприятным профилем риска [14]. Тем не менее до настоящего времени шкалы по стратификации риска (шкала SCORE, Фрамингемская шкала, Шеффилдская шкала и другие) не рассматривают апноэ во сне в качестве дополнительного фактора риска в прогнозировании ССС.

Цель исследования

Оценить роль СОАГС в стратификации КВР по шкале PROCAM у пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ.

Материалы и методы

В стационарных условиях учреждений здравоохранения «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» и «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 158 пациентов, страдающих неклапанной ФП, среди которых 87 (55,06 %) пациентов с пароксизмальной формой аритмии (пар), 52 (32,91 %) — с персистирующей формой (пер) ФП, 19 (12,03 %) — с постоянной формой (пост). В их числе было 110 (69,62 %) мужчин и 48 (30,38 %) женщин. Средний возраст составил $55,8 \pm 8,01$ года. У 144 (91 %) пациентов основным диагнозом была ИБС; стенокардией напряжения I–II функционального класса (СН ФК I–II) страдали 62 (39,24 %) пациента. У 142 (90 %) из 158 пациентов выявлена АГ.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов с ФП от 30 до 70 лет и наличие

информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: ФП на фоне органических клапанных пороков сердца, ИБС выше СН ФК II, ХСН выше IIА стадии (NYHA ФК III–IV), острый или перенесенный инфаркт миокарда, острый миокардит и перикардит, анамнез кардиохирургического вмешательства, некоронарогенные заболевания миокарда, нарушение мозгового кровообращения на момент обследования и в предшествовавшие 6 месяцев, анамнез кардиохирургического вмешательства, декомпенсированный СД, некорригированная функция щитовидной железы, другая тяжелая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких, активный воспалительный процесс любой локализации, злокачественные новообразования, предположительная связь между наличием ФП и алкогольными эксцессами, краниофациальная и ЛОР-патология, требующие хирургической коррекции, прием психотропных средств (бензодиазепиновых снотворных, барбитуратов, транквилизаторов), отказ пациента или его низкая приверженность к участию в исследовании.

Всем исследуемым проводили физикальное исследование (анализ жалоб, анамнез, врачебный осмотр) и антропометрию (измеряли окружности шеи (ОШ), вычисляли индекс массы тела (ИМТ)), а также определяли офисный уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Сбор жалоб и анамнеза дополняли тестированием по Эпвортской шкале дневной сонливости с целью оценки выраженности дневной сонливости.

Диагноз ФП устанавливался на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и утвержденных национальных клинических протоколах (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 года, № 59). Всем пациентам проведена стратификация риска тромбэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc. В крови натощак определяли уровень общего холестерина и показатели липидного спектра крови. Суммарный КВР острых ССС на ближайшие 10 лет был рассчитан для каждого пациента по прогностической модели PROCAM в режиме онлайн-калькулятора (Cardiovascular Risk PROCAM Score Calculator) с учетом следующих факторов: возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда у родственников первой степени родства, САД, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), статус курения, наличие СД). Согласно градации риска по модели PROCAM

низким считается риск менее 20 % (< 53 баллов), высоким — более 20 % (≥ 53 баллов).

Верификация диагноза СОАГС осуществлялась на основании результатов кардиореспираторного мониторинга (КРМ) с использованием программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-04» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия). Регистрировали: 3 динамических отведения электрокардиограммы, реопневмограмму, актограмму, дополнительно во время сна — ороназальный поток воздуха и уровень сатурации кислорода в крови (SpO_2). Обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения «КТ Result 2», при этом автоматический анализ дополнялся визуальным врачебным контролем. Оценивалось наличие эпизодов апноэ — прекращения дыхания в течение 10 с и более, гипопноэ — уменьшение ороназального потока и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 50 %, сопровождающихся снижением насыщения крови кислородом не менее чем на 4 %, при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры. В дальнейшем рассчитывался ИАГ — сумму эпизодов гипопноэ и апноэ, регистрируемых за один час сна; также определялся ИГ, отражающий количество десатураций в час. По современным представлениям, диагноз СОАГС устанавливался при значениях ИАГ более 5 эпизодов в час (эпиз./ч) сна с выделением следующих степеней тяжести СОАГС: легкая — $5 < 15$ эпиз./ч, умеренная — $15 < 30$ эпиз./ч, тяжелая — $ИАГ \geq 30$ эпиз./ч (согласно международной классификации Американской академии медицины сна, 2005 год).

Формирование сравниваемых групп проводилось с учетом имеющихся НДС. Группа 1 — 43 (27,23 %) пациента без нарушений дыхания во сне. Группа 2 — 115 (72,78 %) пациентов с СОАГС. С целью оценки роли тяжести НДС в прогнозировании сердечно-сосудистых событий сформированы следующие подгруппы: подгруппа 2а — 33 (28,7 %) пациента с легкой формой СОАГС; подгруппа 2б — 43 (37,39 %) пациента с умеренной формой СОАГС; подгруппа 2в — 39 (33,91 %) пациентов с тяжелой формой.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 с предварительной проверкой на нормальность распределения с помощью гистограммы распределения. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей. Для оценки различий между двумя независимыми группами применен непараметрический U-тест Манна-Уитни. Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного

анализа Краскела-Уоллиса. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 115 (72,78 %) пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ установлен диагноз СО-АГС. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу (во всех группах преобладали мужчины) и возрасту. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Мужской пол, n (%)	29 (67,44 %)	81 (70,43 %)	нд
Возраст, лет	53,6 ± 9,94	56,6 ± 7,04	нд
ИМТ, кг/м ²	28 (25,6; 32,1)	32,18 (29,4; 35,6)	< 0,01
ОШ, см	40 (36; 42)	43 (40; 44)	< 0,01
CHA2DS2-VASc, %	3,2 (1,3; 3,2)	3,2 (2,2; 4)	< 0,05
Шкала Эпворт, балл	6 (4; 9)	7 (5; 10)	нд

Примечание: нд — недостоверные межгрупповые различия.

Достоверных межгрупповых различий в отношении отягощенного семейного анамнеза по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (12 (27,91 %) против 35 (30,43 %); $p > 0,05$), никотиновой зависимости (6 (13,95 %) против 25 (21,74 %); $p > 0,05$) и степени выраженности дневной сонливости по шкале Эпворт (6 (4; 9) и 7 (5; 10); $p > 0,05$) не выявлено. Последний факт демонстрирует неполноту выявления апноэ во сне лишь только по феномену избыточной дневной сонливости и необходимость верификации диагноза с помощью

инструментальных методик. Медиана уровня офисного значения САД для группы 1 составила 135 (125; 140) мм рт. ст., для группы 2 — 140 (135; 150) мм рт. ст. ($< 0,01$); медиана уровня офисного значения ДАД составила, соответственно, 80 (80; 90) мм рт. ст. и 90 (80; 90) мм рт. ст. ($< 0,01$). По нозологической характеристике (ИБС, АГ, форма ФП) группа 1 и группа 2 между собой не различались. Различий межгрупповых по частоте встречаемости инсульта и СД выявлено не было. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Клиническая характеристика исследуемых групп по нозологическим формам

Показатель	Критерий	Группа 1	Группа 2	p
СД, n (%)	—	1 (2,33 %)	14 (12,17 %)	нд
Инсульт, n (%)	—	3 (6,98 %)	11 (9,57 %)	нд
АГ, n (%)	Нет	8 (18,6 %)	8 (6,96 %)	нд
	I ст.	7 (16,28 %)	14 (12,17 %)	
	II ст.	28 (65,12 %)	93 (80,87 %)	
ИБС, n (%)	Нет ИБС	7 (16,28 %)	7 (6,09 %)	нд
	К-з	25 (58,14 %)	57 (49,57 %)	
	СН ФК I	4 (9,3 %)	11 (9,57 %)	
	СН ФК II	7 (16,28 %)	40 (34,78 %)	
ХСН, n (%)	Нет	7 (16,28)	4 (3,78)	< 0,05
	ФК I	22 (51,16 %)	57 (49,57 %)	
	ФК II	14 (32,56 %)	54 (46,96 %)	
Форма ФП, n (%)	Пар	30 (69,77 %)	57 (49,57 %)	нд
	Пер	11 (25,58 %)	41 (35,65 %)	
	Пост	2 (4,65 %)	17 (14,78 %)	

Примечание: нд — недостоверные межгрупповые различия.

Отмечено достоверное межгрупповое различие в средней оценке риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc: 3,2 (2,2; 4) % в группе 2 против 3,2 (1,3; 3,2) % в группе 1 ($p < 0,05$).

Распределение пациентов с учетом показателя степени тяжести СОАГС показало, что в изучаемой популяции пациентов с неклапанной ФП количество с легкой формой СОАГС составило 20,89 %, с умеренной — 27,23 % и с тяжелой — 24,68 %. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в общей популяции клинически значимые дыхательные расстройства отмечаются у 24 % мужчин и 9 % женщин

в возрасте от 30 до 60 лет. Приведенные данные подтверждают высокий удельный вес СОАГС среди пациентов с ФП.

Установлено, что затяжные формы (пер и пост) ФП преобладали среди пациентов подгрупп 2б и 2в в сравнении с пациентами группы 1 и подгруппы 2а ($p < 0,01$). Также достоверно чаще в анамнезе пациентов подгрупп 2б и 2в встречалась АГ II степени ($p < 0,01$) и СН ФК II ($p < 0,05$) в сравнении с группой 1 и подгруппой 2а.

Анализ периода ночного сна в ходе однократного КРМ выявил в группе 2 достоверно более высокие показатели ИАГ, ИГ, чем у пациентов группы 1. Данные КРМ представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели КРМ у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
ИАГ, эпиз./ч	4 (2; 4)	23 (13; 36)	< 0,01
minSpO ₂ , %	89,3 (87,7; 91)	85,5 (82,6; 87,4)	< 0,01
mSpO ₂ , %	94,1 (93,4; 95,1)	93,4 (92,1; 94,5)	< 0,01
maxSpO ₂ , %	95,5 (94,8; 96,6)	95,6 (94,8; 96,3)	нд
Средняя minSpO ₂ , %	91,4 (90,5; 92,2)	89,9 (88,3; 90,9)	< 0,01
ИГ/ч	0 (0; 2)	14 (4; 22)	< 0,05

Примечание: нд — недостоверные межгрупповые различия.

При сравнительном анализе результатов липидного спектра у пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 выявлялось достоверное повышение уровня ХС-ЛПНП (3,7 (2,9; 4,3) против 2,9 (2,2; 3,9) соответственно; $p < 0,01$) и ТГ (1,87 (1,4; 2,46) против 1,6 (1; 2,1) соответственно; $p < 0,05$) в крови, несмотря на отсутствие достоверной разницы в показателях ОХС (5,6 (4,98; 6,4) против 5,8 (4,9; 6,1) соответственно; $p > 0,05$) и ХС-ЛПВП (1,04 (0,98; 1,29) против 1,2 (1; 1,45) соответственно; $p > 0,05$) в исследуемых группах. Отмечается достоверная положительная корреляционная связь между ИАГ и ХС-ЛПНП ($r = 0,352$; $p < 0,01$), и ТГ ($r = 0,247$; $p < 0,01$), а также между ИГ и ХС-ЛПНП ($r = 0,279$; $p < 0,01$), и ТГ ($r = 0,257$; $p < 0,01$). Упомянутые наблюдения согласуются с научными сведениями других авторов о клиническом проявлении дислипотеидемии у пациентов, страдающих ФП, ассоциированной с СОАГС. Причиной тому могут служить такие ключевые события СОАГС, как хроническая

интермиттирующая гипоксия, оксидативный стресс и системное воспаление.

Подсчет КВР по шкале PROCAM показал, что пациенты группы 2 имеют более высокий суммарный балл по данному рискометру в сравнении с группой 1 (47 (39; 53) против 39 (33; 50) соответственно; $p < 0,05$). И как следствие, при переводе баллов в процент риска удельный вес пациентов, имеющих высокую степень риска по шкале PROCAM, был достоверно больше в группе 2 в сравнении с группой 1 (32,17 % против 16,28 % соответственно; $p < 0,05$). При этом в группе 1 преобладали пациенты с низким КВР (83,72 % против 67,83 % соответственно; $p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении с учетом степени тяжести коморбидного СОАГС выявлено, что среди пациентов выборки по мере нарастания ИАГ увеличивался удельный вес пациентов с высоким суммарным КВР по шкале PROCAM ($p < 0,01$). Показатели градации КВР по шкале PROCAM у пациентов исследуемых групп и подгрупп с учетом степени тяжести НДС представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Удельный вес пациентов с учетом степени тяжести СОАГС и наличия высокого суммарного КВР по шкале PROCAM

Риск	Группа			
	группа 1 (n = 43)	подгруппа 2а (n = 33)	подгруппа 2б (n = 43)	подгруппа 2в (n = 39)
< 20 % (n = 114)	36 (83,72 %)	27 (81,82 %)	31 (72,09 %)	20 (51,28 %)
≥ 20 % (n = 44)	7 (16,28 %)	6 (18,18 %)	11 (27,91 %)	19 (48,72 %)

Также проведена оценка корреляций показателей КРМ со значением суммарного КВР по шкале PROCAM: установлены положительные корреляционные связи между КВР и ИАГ ($r = 0,327$; $p < 0,01$) и ИГ ($r = 0,292$; $p < 0,01$), а также отрицательная корреляция обнаружена между КВР и минимальной SpO_2 ($r = -0,243$; $p < 0,01$) и средней минимальной SpO_2 ($r = -0,208$; $p < 0,01$).

Таким образом, наличие СОАГС у пациентов с ФП увеличивает риск ССС по оценочной шкале, что может быть обусловлено многогранностью патогенеза данного синдрома. Сердцевиною его составляет хроническая интермиттирующая гипоксия и гипоксемия, запускающие каскад патофизиологических реакций, которые значительно ускоряют наступление сердечно-сосудистых осложнений, таких как атеросклероз, миокардиальная ишемия, АГ, аритмии и инсульт. При анализе данных X.Wang и соавт. показали, что увеличение показателя ИАГ на 10 стандартных отклонений приводит к возрастанию риска развития ССЗ на 17 % [15]. У пациентов с ФП выявленный случай скрытого или нераспознанного СОАГС средне-тяжелой степени должен становиться объектом лечения, в противном случае ухудшается прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений, становится сомнительной возможность удержания синусового ритма.

Выводы

1. Пациенты с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ, ассоциированной с СОАГС, характеризуются более высоким суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений по оценочной шкале PROCAM, что может быть обусловлено прогрессивным течением патофизиологического процесса, приводящего к поражению сердечно-сосудистой системы при СОАГС.

2. Выявлена тенденция нарастания КВР в исследуемой субпопуляции пациентов при нарастании выраженности НДС и гипоксии.

3. Верификация НДС представляет особую значимость у лиц с ФП на фоне ИБС и/или АГ, учитывая высокую встречаемостью СОАГС в данной субпопуляции и преобладание затяжного течения ФП (персистирующая и постоянная формы) у пациентов с СОАГС, а также с целью назначения патогенетической СиПАП-терапии (русская транслитерация англоязычной аббревиатуры CPAP — continuous positive airway pressure).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014 Feb;129(8):837-47. doi: 10.1161/circulationaha.113.005119.
2. Акоюян СГ, Коростовцева ЛС, Вареницына СЮ, Семенов АП, Бочкарев МВ, Свиричев ЮВ. Нарушения дыхания во сне у больных с фибрилляцией предсердий. *Вестн Аритмологии*. 2017;90:39-40.

3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.

4. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and metaanalysis. *Eur Heart J*. 2016 May;37(20):1591-602. doi: 10.1093/eurheartj/ehw007.

5. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018 Oct. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehy622.

6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2803-17. doi:10.1093/eurheartj/ehm358.

7. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M, Cangemi R, Tanzilli G, Lip GY, Pignatelli P, Violi F. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016 Mar;11(2):199-204. doi: 10.1007/s11739-015-1326-1.

8. Шамшева ДС. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. *Лечб Дело*. 2014;1:4-16.

9. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Sleep Med Clin*. 2017 Mar;12(1):99-105. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.10.009.

10. Szymański FM, Platek AE, Karpiński G, Koźluk E, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol Pol*. 2014;72(8):716-24. doi: 10.5603/KP.a2014.0070.

11. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Dendale P, Sanders P, Heidbuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018 Aug;107(8):617-631. doi: 10.1007/s00392-018-1248-9.

12. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, Macedo D, Silva R, Tufik S, De Paola AA. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009 Feb;10(2):212-6. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.007.

13. Platek AE, Szymanski FM, Filipiak KJ, Dudzik-Plocica A, Krzowski B, Karpinski G. Stratification of cardiovascular risk in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea – validity of the 2MACE score. *Sleep Breath*. 2017 Sep;21(3):601-606. doi: 10.1007/s11325-017-1469-6.

14. Archontogeorgis K, Voulgaris A, Nena E, Strepela M, Karailidou P, Tzouveleki A, Mouemin T, Xanthoudaki M, Steiropoulos S, Froudarakis ME, Steiropoulos P. Cardiovascular risk assessment in a cohort of newly diagnosed patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2018 Mar;2018:6572785. doi: 10.1155/2018/6572785.

15. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013 Nov;169(3):207-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.088.

REFERENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014 Feb;129(8):837-47. doi: 10.1161/circulationaha.113.005119.
2. Akobjan SG, Korostovceva LS, Varenicyna SJu, Semenov AP, Bochkarev MV, Svirjaev JuV. Narusheniya dyhaniya vo sne u bol'nyh s fibrilliaciej predserdij. *Vestnik Aritmologii*. 2017;90:39-40. (in Russ.)
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.
4. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and metaanalysis. *Eur Heart J*. 2016 May;37(20):1591-602. doi: 10.1093/eurheartj/ehw007.

5. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018 Oct. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehy622.
6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2803-17. doi:10.1093/eurheartj/ehm358.
7. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M, Cangemi R, Tanzilli G, Lip GY, Pignatelli P, Violi F. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Intern Emerg Med*. 2016 Mar;11(2):199-204. doi: 10.1007/s11739-015-1326-1.
8. Shamsheva DS. Sindrom obstruktivnogo apnoje sna: sovremennoe sostojanie problemy. *Lecheb Delo*. 2014;1:4-16. (in Russ.)
9. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Sleep Med Clin*. 2017 Mar;12(1):99-105. doi: 10.1016/j.jsmc.2016.10.009.
10. Szymański FM, Płatek AE, Karpiński G, Koźluk E, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol Pol*. 2014;72(8):716-24. doi: 10.5603/KP.a2014.0070.
11. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Dendale P, Sanders P, Heidbuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018 Aug;107(8):617-631. doi: 10.1007/s00392-018-1248-9.
12. Braga B, Poyares D, Cintra F, Guilleminault C, Cirenza C, Horbach S, Macedo D, Silva R, Tufik S, De Paola AA. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009 Feb;10(2):212-6. doi: 10.1016/j.sleep.2007.12.007.
13. Płatek AE, Szymanski FM, Filipiak KJ, Dudzik-Płocica A, Krzowski B, Karpinski G. Stratification of cardiovascular risk in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea – validity of the 2MACE score. *Sleep Breath*. 2017 Sep;21(3):601-606. doi: 10.1007/s11325-017-1469-6.
14. Archontogeorgis K, Voulgaris A, Nena E, Strepela M, Karailidou P, Tzouveleki A, Mouemin T, Xanthoudaki M, Steiropoulos S, Froudarakis ME, Steiropoulos P. Cardiovascular risk assessment in a cohort of newly diagnosed patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2018 Mar;2018:6572785. doi: 10.1155/2018/6572785.
15. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013 Nov;169(3):207-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.088.

Поступила 30.10.2018

УДК 616.89-008.44+616.895]:616.89-008.441.13

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЕКСИТИМИИ И АФФЕКТИВНО-ЛИЧНОСТНЫХ СВОЙСТВ У ЛИЦ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ АЛКОГОЛЯ

И. В. Григорьева, М. М. Скугаревская, М. Н. Трущенко, Т. А. Адамчук

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр психического здоровья»
г. Минск, Республика Беларусь

Цель: определить взаимосвязь алекситимии и аффективно-личностных свойств у лиц с зависимостью от алкоголя.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 41 пациент с синдромом зависимости от алкоголя. В работе с этими пациентами применялся метод комплексной медицинской реабилитации лиц с синдромом зависимости от алкоголя и расстройствами настроения. Использовались методики: Торонтская шкала алекситимии (TAS-20); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги; шкала безнадежности Бека; «Шкала экзистенции» А. Лэнгле; методика «Уровень субъективного контроля» (УСК); шкала диагностики расстройств биполярного спектра (BSDS).

Результаты. Алекситимия у лиц с синдромом зависимости от алкоголя по шкале «трудности оценки чувств» прямо взаимосвязана с тревогой, со шкалой безнадежности по Беку ($R = 0,55$; $p = 0,02$), что показывает увеличение дистанцированности по отношению к самому себе при зависимости от алкоголя, выявлены обратные взаимосвязи всех шкал алекситимии с субшкалами методики «Шкала экзистенции», наличие прямой связи шкалы безнадежности Бека с субшкалами «трудности идентификации чувств» ($R = 0,56$; $p = 0,022$) и «внешне-ориентированное мышление» ($R = 0,57$; $p = 0,02$). Таким образом, выраженное негативное отношение к собственному будущему зависимых лиц прямо связано с невозможностью идентифицировать собственные чувства.

Заключение. У лиц с синдромом зависимости от алкоголя выявлен высокий показатель алекситимии, который имеет взаимосвязи с тревогой, депрессией, экзистенциальной осознанностью, уровнем субъективного контроля. Применение комплексной медицинской реабилитации эффективно в плане снижения алекситимии, аффективных расстройств, повышения осознанности и самовыражения собственных чувств у зависимых от алкоголя лиц.

Ключевые слова: алекситимия, аффективно-личностные свойства, алкогольная зависимость, депрессия, комплексная медицинская реабилитация.

Objective: to define interrelation of alexithymia and affective and personal properties in persons dependent on alcohol.

Material and methods. 41 patients with alcohol dependence syndrome were under observation. The method of complex medical rehabilitation was applied during work with patients with alcohol dependence syndrome and disturbance of mood. The following techniques were used: the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20); the Hospital scale of anxiety and a depression (HADS); the Beck Hopelessness Scale; the Existence Scale by A. Längle; the Level of Subjective Control (LSC); the Scale of diagnostics of frustration of a bipolar range (BSDS).

Results. Alexithymia in patients with alcohol dependence syndrome is directly interconnected with anxiety as per the Difficulties in Emotion Regulation Scale, with the Beck Hopelessness Scale ($R = 0.55$; $p = 0.02$), which

shows growing self-dissociation in alcohol dependent persons, reveals interrelations of all the alexithymia scales with the subscales of the Existence Scale technique, indicates a direct link of the Beck Hopelessness Scale with the subscales of the Difficulties in Emotion Regulation Scale ($R = 0.56$; $p = 0.022$) and “externally focused thinking” ($R = 0.57$; $p = 0.02$). Thus, expressed negative attitude of dependent persons to their own future is directly connected with inability to identify their own feelings.

Conclusion. Alcohol dependent persons reveal a high rate of alexithymia, which has interrelations with anxiety, depression, existential sensibleness, level of subjective control. Application of complex medical rehabilitation is effective in respect of decreasing the alexithymia rate and affective disorders, increasing consciousness and self-expression of feelings in persons dependent on alcohol.

Key words: alexithymia, affective and personal properties, alcohol dependence, depression, complex medical rehabilitation.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 36-41

Interrelation of Alexithymia and Affective and Personal Properties in Persons Dependent on Alcohol

I.V. Grigorieva, M.M. Skugarevskaya, M.N. Trushchenko, T.A. Adamchuk

Введение

Особым фактором риска в возникновении зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) является алекситимия [1–6], которая характеризуется неспособностью к словесному выражению испытываемых эмоций, вербализации чувств, их идентификации и рефлексии, отражая функциональную особенность нервной системы индивида [7]. Алекситимические нарушения характерны для пациентов с аддиктивными заболеваниями и встречаются у половины из них, а также являются причиной низких результатов терапевтической помощи и часто сочетаются с тревожностью, депрессивной симптоматикой [8].

По мнению Д. В. Зайцева и Ю. В. Селивановой, личность с алекситимичными чертами часто характеризуется специфическим дисбалансом, при котором эмоции в основном проявляются в контексте зависимости, а не в реальной жизни [9]. Это дает основание считать, что у лиц с алекситимией способом разрешения подавленных эмоций служит развитие алкогольной зависимости для снятия заблокированных эмоциональных проявлений.

Как показано С. В. Ильинским, после прохождения реабилитационной программы лицами с зависимостью от ПАВ возможно улучшение эмоционального состояния за счет повышения осознанности. Так, им отмечено усиление состояния фрустрации, агрессивности и проявлений депрессивного характера у лиц с зависимостью от ПАВ после прохождения реабилитации [10].

Неясным остается вопрос взаимосвязи алекситимии с аффективно-личностными характеристиками лиц с аддикцией, однако исследования на тему взаимосвязи депрессии и алекситимии есть за рубежом (J. Ciarrochi (2008), F. Farges, M. Speranza, G. Loas, F. Perez-Diaz, J. L. Venisse, P. Jeammet (2014), J. R. Mayer (1996)), в России и Республике Беларусь (О. Г. Шпаковская, А. В. Копытов

(2014), И. Г. Малкина-Пых (2009), В. В. Калинин (2004)) [11–16].

Взаимосвязь нарушения обработки эмоциональной информации у зависимых от ПАВ лиц с межличностными взаимодействиями изучалась С. Kornreich, P. Philippot, M. L. Foisy, S. Blairy, E. Raynaud, B. Dan, U. Hess, X. Noël, I. Pelc, P. Verbanck (2002) [17]. Отмечено, что способность эмоциональной идентификации выражения лица является важным компонентом благоприятных социальных взаимодействий. Лица с синдромом зависимости от алкоголя обладали более низкой точностью распознавания эмоций по сравнению с контрольной здоровой выборкой.

Лица с синдромом зависимости от алкоголя и алекситимией характеризуются уменьшенной способностью идентифицировать и вербализовать собственные чувства, внешне-ориентированным когнитивным изучением реальности, трудностью определения у себя состояния грусти, гнева и страха и сложностью прогнозирования своего эмоционального состояния (Porcelli et al., 2004) [18].

Зарубежные исследования С. I. Velasco, I. Fernández, D. Páez, M. Campos (2006) показали взаимосвязь отсутствия алекситимии с адаптивным профилем преодоления стресса, который детерминирует степень эмоциональной ясности, способность идентифицировать чувства и оказывать помощь в эмоциональном регулировании. Ими подчеркивается взаимосвязь алекситимии и неадаптивного копинга (копинг избегания, принятия и беспомощности и эмоционального торможения) с высоким воспринимаемым стрессом, низкой социальной поддержкой и очень низкими уровнями позитивного воздействия и высоким уровнем негативного воздействия [19].

Описанием взаимосвязи эмоционального опыта и самооценки алекситимии занимались американские исследователи Rachel V. Aaron, Matthew A. Snodgrass, Scott D. Blain, Sohee

Park (2018). Они обнаружили, что алекситимия обусловлена усиленной тенденцией сообщать о переживании «без эмоций», уменьшением негативной эмоциональной гранулярности (точное распознавание своего эмоционального состояния) и диалектики пережитых эмоций. У здорового населения алекситимия связана со снижением осознания эмоциональных состояний и уменьшением диалектики и гранулярности отрицательных (но не положительных) эмоций [20].

Этими исследователями была определена специфика механизмов выраженности алекситимии: она ассоциировалась с переживанием «без эмоций» после вызывающих воспоминания видео, была связана со снижением сложности негативных эмоций (alexithymia associated with reduced complexity of negative emotions), ею не задеты комплексные положительные эмоции (complexity of positive emotions intact in alexithymia), алекситимическая субшкала является предиктором различных подмножеств эмоциональных переменных (alexithymia subscales predicted by distinct subsets of emotional variables). Высокий уровень алекситимии в личностной структуре лиц, злоупотребляющих алкоголем, является одним из психологических факторов для преодоления проблемы душевного дефицита и коррекции внутренних проблем в сфере чувств и эмоций и способствует развитию алкогольной зависимости [20].

Проведенные исследования показали актуальность изучения алекситимии и ее связи с аффективно-личностными свойствами у лиц с зависимостью от алкоголя и особенно тех лиц, которые находятся в условиях изоляции для проведения комплексной медицинской реабилитации.

Цель работы

Определить взаимосвязь алекситимии и аффективно-личностных свойств у лиц с зависимостью от алкоголя в условиях лечебно-трудового профилактория для выявления терапевтических мишеней и проведения комплексной медицинской реабилитации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты с синдромом зависимости от алкоголя во время их пребывания в лечебно-трудовом профилактории (ЛТП). Группа, где применялся метод комплексной медицинской реабилитации, состояла из 41 человека в возрасте от 21 до 60 лет. Пациенты были протестированы до и после реабилитации.

Метод комплексной медицинской реабилитации лиц с синдромом зависимости от алкоголя и расстройствами настроения (МКТАР) включал: фармакотерапию, психотерапию, психокоррекцию и трудотерапию.

В исследовании использовались следующие методики:

1. Торонтская шкала алекситимии (TAS-20, 2009 г.) [20].
2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги [21].
3. Шкала безнадежности Бека [22].
4. «Шкала экзистенции» А. Лэнгле [23].
5. Методика «Уровень субъективного контроля» (УСК) [24].
6. Шкала диагностики расстройств биполярного спектра (BSDS) [25].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «IBM SPSS Statistics 21». Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В процессе интервью и тестирования был выявлен высокий уровень проявлений алекситимии у 80 % лиц с синдромом зависимости от алкоголя, который проявлялся в трудностях, связанных с вербализацией собственных эмоций и телесных ощущений.

У лиц основной группы по результатам статистического анализа (коэффициент R-Спирмена) выявлены следующие корреляции между алекситимией и аффективно-личностными свойствами (таблица 1).

Алекситимия по шкале «трудности оценки чувств» прямо взаимосвязана с тревогой ($R = 0,53$; $p = 0,03$), что показывает сложности в оценке эмоциональных проявлений, которые повышают выраженность тревожного состояния у лиц до начала участия в комплексной реабилитации. Также с тревогой имеет взаимосвязь общая шкала алекситимии ($R = 0,54$; $p = 0,04$), где при возрастании тревожности увеличивается в целом показатель алекситимии. При этом общий показатель алекситимии прямо взаимосвязан со шкалой безнадежности по Беку ($R = 0,55$; $p = 0,02$), что показывает увеличение дистанцированности по отношению к самому себе, фиксацию на каких-то мыслях при возрастании алекситимии (таблица 1).

Установлено наличие прямой связи шкалы безнадежности Бека с субшкалами «трудности идентификации чувств» ($R = 0,56$ $p = 0,022$) и «внешне-ориентированное мышление» ($R = 0,57$, $p = 0,02$). То есть выраженное негативное отношение к собственному будущему, а также возможности самоубийства на основе мыслей о будущем прямо связаны с невозможностью идентифицировать собственные чувства, алекситимией. Таким образом, у лиц с зависимостью от алкоголя до проведения комплексной реабилитации выявлено наличие взаимосвязи невозможности выражения чувств и негативного отношения к будущему, а также ориентация на внешнее соответствие мнению референтной группы.

Таблица 1 — Взаимосвязь алекситимии и аффективно-личностных характеристик у пациентов основной группы до применения метода комплексной медицинской реабилитации (R-Спирмена)

Переменные	Трудности идентификации чувств		Трудности оценки чувств		Внешне-ориентированное мышление		Tas-20 (алекситимия)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Шкала безнадежности Бека	0,56	0,022			0,57	0,02	0,55	0,02
HADS			0,53	0,03			0,54	0,04
«Самодистанцирование — SD»			-0,51	0,04				
«Самотрансценденция — ST»							-0,51	0,04
«Свобода — F»			-0,50	0,04				
«Персональность — P»			-0,51	0,04				
«Экзистенциальность — E»			-0,52	0,04				
«Общий показатель экзистенции — G»			-0,50	0,04				
«Ио — общая интернальность»					-0,52	0,03	-0,51	0,03
«Ин — интернальность в области неудач»					-0,54	0,03		

Были выявлены обратные взаимосвязи всех шкал алекситимии с субшкалами методики «Шкала экзистенции». Так, видно, что при возрастании «трудности оценки чувств» уменьшается «самодистанцирование — SD» ($R = 0,51$, $p = 0,04$), выражающееся в способности увидеть свою субъективную роль в сложившейся ситуации и отделить себя от другого. Это может выступать как комплекс сформированной защитной реакции, где «замороженные» эмоции помогают трезво оценить ситуацию.

Также субшкала «трудности оценки чувств» коррелирует с субшкалой «свобода — F» ($R = 0,50$, $p = 0,04$), где при возрастании сложности оценки чувств уменьшается способность решаться, делать выбор из всех возможных вариантов. Это же возрастание трудности оценки чувств связано с субшкалой «персональность — P» ($R = 0,51$, $p = 0,043$), которая в свою очередь включает подшкалы «самодистанцирование — SD» и «самотрансценденция — ST» и подразумевает уменьшение как чувствования, так и восприятия. Другими словами, наличие трудностей в оценке собственных чувств является помехой в открытом восприятии мира и себя самого.

Субшкала «трудности оценки чувств» коррелирует с субшкалой «экзистенциальность — E» ($R = 0,50$, $p = 0,04$), которая образуется из суммы показателей «свобода — F» и «ответственность — V» и подразумевает способность решительно и ответственно идти в мир, включаться в жизнь. Так, наличие обратной взаимосвязи между данными субшкалами указывает на отсутствие способности осознанного включения в жизнь, что влечет за собой трудности в оценке собственных чувств.

Субшкала трудности оценки чувств обратно взаимосвязана с субшкалой «исполненность — G» ($R = 0,50$, $p = 0,04$), которая образуется из суммы показателя «персональность — P» и

показателя «экзистенциальность — E», следовательно, отсутствие ответственной включенности в жизнь, осмысленности может быть причиной либо следствием трудностей в оценке собственных чувств.

Обнаружены обратные взаимосвязи методики оценки алекситимии с методикой «Уровень субъективного контроля». Установлены корреляции между субшкалами «Ио-общая интернальность» ($R = 0,52$, $p = 0,03$) и «Ин-интернальность в области неудач» ($R = 0,54$, $p = 0,03$) с «внешне-ориентированным мышлением». Таким образом, низкому уровню субъективного контроля в области неудач соответствует «внешне ориентированное мышление», что очень логично, поскольку лица с низким уровнем субъективного контроля не видят связи между своими действиями и значимыми событиями. Они считают, что причина происходящих событий оказывается вовне.

Результаты корреляционного анализа после прохождения комплекса медицинской реабилитации приведены в таблице 2. Видно, что имеющие место взаимосвязи до реабилитации между алекситимией по субшкале «трудности оценки чувств» с другими аффективно-личностными свойствами у лиц с алкогольной зависимостью после реабилитации не обнаружены. После реабилитации изменяется характер и направление связей между алекситимией (субшкалы опросника TAS-20) и личностно-аффективными свойствами.

После проведения комплексной реабилитации обратные сильные связи обнаружены у субшкалы «трудности идентификации чувств» и шкал методики «Шкала экзистенции», а также умеренные обратные связи субшкалы «трудности идентификации чувств» и подшкал методики «Уровень субъективного контроля». Таким образом, мы можем говорить, что изме-

нился характер сложностей в выражении собственных чувств от описания до идентифика-

ции, или распознавания в сравнении с предыдущим этапом.

Таблица 2 — Взаимосвязь алекситимии и аффективно-личностных характеристик у пациентов основной группы после проведения комплекса медицинской реабилитации (R-Спирмена)

Переменные	Трудности идентификации чувств		Внешне ориентированное мышление		Тas-20 (алекситимия)	
	R	p	R	p	R	p
Шкала диагностики расстройств биполярного спектра	0,7	0,01			0,7	0,01
HADS						
«Самодистанцирование — SD»						
«Самотрансценденция — ST»	-0,75	0,001	-0,56	0,023	-0,76	0,001
«Свобода — F»	-0,81	0,001	-0,513	0,042	-0,8567	0,001
«Ответственность — V»					-0,67	0,005
«Персональность — P»	-0,67	0,004			-0,70	0,003
«Экзистенциальность — E»	-0,74	0,001			-0,77	0,001
«Общий показатель экзистенции — G»	-0,78	0,001			-0,73	0,001
«Ию — общая интернальность»	-0,78	0,001				
«Ин — интернальность в области неудач»						
«Им — интернальность в области межличностных отношений»	-0,6	0,011	-0,57	0,02	-0,65	0,006
«Ид — интернальность в области достижений»	-0,6	0,009	-0,53	0,03	-0,6	0,01

Также стала очевидной взаимосвязь алекситимии и осмысленности существования. Алекситимия у данной группы лиц соответствует внутренней закрытости миру (окружающей действительности), сопряжена с отсутствием жизненных смыслов.

Обратные умеренные связи обнаружены между шкалой «внешне ориентированное мышление» и субшкалами «Им — интернальность в области межличностных отношений» ($R = 0,57$; $p = 0,02$), «Ид — интернальность в области деловых отношений» ($R = 0,53$; $p = 0,03$). То есть, если до проведения реабилитации фокус субъективного контроля был не определен, то после проведения реабилитации он сдвинулся в сторону межличностных и деловых отношений.

Существенным отличием в корреляциях после проведения комплексной реабилитации является взаимосвязь общей шкалы TAS-20 и шкалы диагностики расстройств биполярного спектра ($R = 0,7$; $p = 0,01$), чего не наблюдалось до проведения реабилитации. Таким образом, после проведения комплексной реабилитации проявления алекситимии связаны уже не с ощущением безнадежности и тревоги, а с возможностью возникновения расстройств биполярного спектра. Наблюдается существенное изменение эмоционального фона лиц с алкогольной зависимостью — от тревожного, до эмоционально неустойчивого (эмоциональные колебания), что в условиях данного исследования является положительной динамикой, поскольку мо-

жет быть следствием большего осознания собственных эмоциональных переживаний и появившейся способностью использовать собственные эмоции в качестве важных символов.

Заключение

У лиц с синдромом зависимости от алкоголя выявлен высокий показатель алекситимии, который имеет взаимосвязи с тревогой, экзистенциальной осознанностью, уровнем субъективного контроля.

Применение комплексной медицинской реабилитации показывает наличие изменений направленности и характера взаимосвязей между алекситимией и аффективно-личностными свойствами: после проведения комплексной реабилитации связь алекситимии с тревогой замещается эмоциональными колебаниями, которые связаны с повышением осознанности собственных чувств, а также сменой локуса с неопределенности и неудач на построение межличностного взаимодействия и достижения. Это напрямую отражает хорошую эффективность метода комплексной медицинской реабилитации аффективной сферы у лиц с зависимостью от алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доддс ЛМ. Психическая беспомощность и психология аддикции. В кн. : Даулинга С, ред. Психология и лечение зависимого поведения. Москва, РФ; 2004. с. 151-64.
2. Игумнов СА, Замогильный СИ, Николкина ЮА. Алекситимия как фактор риска развития аддиктивного поведения молодежи. Психическое здоровье человека XXI: сб. науч. ст; 2016 Окт. 7-8; Москва, РФ; 2016 с. 49-51.

3. Плоткин ФБ. Алекситимия: общая концепция, роль в формировании и поддержке аддикции, подходы к психотерапии. *Теория и Практика Психотерапии*. 2015;9:40-53.
4. Смаджа К. Оперативная жизнь. Психоаналитические исследования. М, РФ; 2014. 256 с.
5. Тархан АУ. Нейропсихологические механизмы алекситимии и ее связь с алкогольной анозогнозией. *Обзорные Психиатрии и Мед Психологии им ВМ Бехтерева*. 2013;1:71-9.
6. Тархан АУ, Ерошин СП. Роль алекситимии в развитии эмоциональных и невротоподобных расстройств при алкогольной зависимости. *Обзорные психиатрии и Мед Психологии им ВМ Бехтерева*. 2013;4:51-7.
7. Илюк ДР, Громько ДИ, Берно-Беллекур ИВ. Характеристика эмоциональных расстройств у зависимых от психоактивных веществ. *Вест СПбГУ*. 2011;11(2):155-63.
8. Зайцев ДВ, Селиванова ЮВ. Психосоциальные аспекты взаимосвязи алекситимии и аддикции у молодежи. *Изв Саратовского Философия. Психология. Педагогика*. 2017;17(1):62-6.
9. Ильинский СВ. Психологические особенности лиц, прошедших комплексную реабилитацию от алкогольной зависимости. *Вест Самарской Гуманит Академ Сер Психология*. 2016;1:88-99.
10. Ciarrochi J, Patrick CL, Heaven, Supavadeeprasit S. The link between emotion identification skills and socio-emotional functioning in early adolescence: A two year longitudinal study. *J of Adoles*. 2008;31:564-81.
11. Farges F, Corcos M, Speranza M, Loas G, Perez-Diaz F, Venisse JL, Lang F, Bizouard P, Halfon O, Flament M, Jeammet P. Alexithymia, depression and drug addiction. *Encephale*. 2014;30:201-11.
12. Mayer JD. Emotional intelligence and the identification of emotion. *Intelligence*. 1996;22:89-113.
13. Шпаковская ОГ, Копытов АВ. Роль алекситимии в формировании психосоматических расстройств и зависимых форм поведения *Мед Журн* 2014;4:31-8.
14. Малкина-Пых ИГ. Об одном возможном методе психологической коррекции алекситимии. *Сиб Мед Журн*. 2009;86(3):99-107.
15. Калинин ВВ. Мозговая асимметрия и психопатологическая симптоматика. Нейропсихиатрический подход. Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматия под ред. Н.Н. Боголепова. 2004;594-09.
16. Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noël X, Pelc I, Verbanck P. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol*. 2002;37:394-400.
17. Porcelli P, Affatati V, Bellomo A, De Carne M, Todarello O, Taylor GJ. Alexithymia and psychopathology in patients with psychiatric and functional gastrointestinal disorders. *Psychotherapy and psychosomatic*. 2004;73:84-91.
18. Velasco C, Fernández I, Páez D, Campos M. Perceived emotional intelligence, alexithymia, coping and emotional regulation. *Psicothema*. 2006;18:89-94.
19. Rachel V, Snodgrass MA, Blain SD, Park S. Affect labeling and other aspects of emotional experiences in relation to alexithymia following standardized emotion inductions. *Psychiatry research*. 2018;262:115-23.
20. Тэйлор ГД, Квилти ЛК, Бэгби РМ. Надежность и факториальная валидность русской версии 20-пунктовой Торонтской шкалы алекситимии. *Соц и Клин Психиатрия*. 2012;22(3):20-5.
21. Смулевич АБ. Депрессии в общей медицине. Москва, РФ; 2001. 782 с.
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mosk J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
23. Майнина ИН, Васанов АЮ. Стандартизация методики «Шкала экзистенции» А. Лэнгле, К. Орглер. *Психол Журн*. 2010;31(1):87-99.
24. Машков ВН. Дифференциальная психология человека. СПб, Питер; 2008. 288 с.
25. Фетискин НИ, Козлов ВВ, Мануйлов ГМ. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. Издательство Института Психотерапии; 2005. 490 с.
2. Igumnov SA, Zamogil'nyj SI, Nikol'kina YUA. Aleksitimiya kak faktor riska razvitiya addiktivnogo povedeniya molodezhi. Psihicheskoe zdorov'e cheloveka XXI: sb. nauch. st; 2016 Okt.7-8; Moskva, RF; 2016 p. 49-51. (in Russ.)
3. Plotkin FB. Aleksitimiya: obshchaya koncepciya, rol' v formirovanii i podderzhanii addikcii, podhody k psihoterapii. *Teoriya i Praktika Psihoterapii*. 2015;9:40-53. (in Russ.)
4. Smadzha K. Operaturnaya zhizn'. Psihoanaliticheskie issledovaniya. M, RF; 2014. 256 p. (in Russ.)
5. Tarkhan AU. Neyropsikhologicheskiye mekhanizmy aleksitimii i yeye svyaz' s alkogol'noj anozognoziyey. *Obozreniye Psikhiiatrii i Med Psikhologii im VM Bekhtereva*. 2013, p. 71-9. (in Russ.)
6. Tarhan AU, Eroshin SP. Rol' aleksitimii v razvitiu ehmocional'nyh i nevrozopodobnyh rasstrojstv pri alkogol'noj zavisimosti. *Obozrenie Psihiiatrii i Med Psihologii im VM Bekhtereva*. 2013;4:51-7. (in Russ.)
7. Ilyuk DR, Gromyko DI, Berno-Bellekur IV. Harakteristika ehmocional'nyh rasstrojstv u zavisimyh ot psihioaktivnyh veshchestv. *Vest SPbGU*. 2011;11(2):155-63. (in Russ.)
8. Zajcev DV, Selivanova YUV. Psihosocial'nye aspekty vzaimosvyazi aleksitimii i addikcii u molodezhi. *Izv Sarat un-ta. Ser Filosofiya. Psihologiya. Pedagogika*. 2017;17(1):62-6. (in Russ.)
9. Il'inskij SV. Psihologicheskie osobennosti lic, proshedshih kompleksnuyu reabilitaciyu ot alkogol'noj zavisimosti. *Vest Samar-skoy Gumanit Akad Ser Psihologiya*. 2016;1:88-99. (in Russ.)
10. Ciarrochi J, Patrick CL. Heaven, Supavadeeprasit S. The link between emotion identification skills and socio-emotional functioning in early adolescence: A two year longitudinal study. *J of Adoles*. 2008;31:564-81.
11. Farges F, Corcos M, Speranza M, Loas G, Perez-Diaz F, Venisse JL, Lang F, Bizouard P, Halfon O, Flament M, Jeammet P. Alexithymia, depression and drug addiction. *Encephale*. 2014;30:201-11.
12. Mayer JD. Emotional intelligence and the identification of emotion. *Intelligence*. 1996, P. 89-113.
13. SHpakovskaya OG, Kopytov AV. Rol' aleksitimii v formirovanii psihosomaticheskikh rasstrojstv i zavisimyh form povedeniya *Med Zhurnal* 2014;4:31-8. (in Russ.)
14. Malkina-Pyh IG. Ob odnom vozmozhnom metode psihologicheskoy korrekcii aleksitimii. *Sibirskij Med Zhurnal*. 2009;86(3):99-107. (in Russ.)
15. Kalinin VV. Mozgovaya asimmetriya i psihopatologicheskaya simptomatika. Nejrropsihiatricheskij podhod. Funkcional'naya mezhpolutsharnaya asimmetriya: hrestomatiya pod red. N.N. Bogolepova. 2004;594-09. (in Russ.)
16. Kornreich C, Philippot P, Foisy ML, Blairy S, Raynaud E, Dan B, Hess U, Noël X, Pelc I, Verbanck P. Impaired emotional facial expression recognition is associated with interpersonal problems in alcoholism. *Alcohol*. 2002;37:394-400.
17. Porcelli P, Affatati V, Bellomo A, De Carne M, Todarello O, Taylor GJ. Alexithymia and psychopathology in patients with psychiatric and functional gastrointestinal disorders. *Psychotherapy and psychosomatic*. 2004;73:84-91.
18. Velasco C, Fernández I, Páez D, Campos M. Perceived emotional intelligence, alexithymia, coping and emotional regulation. *Psicothema*. 2006;18:89-94.
19. Rachel V, Snodgrass MA, Blain SD, Park S. Affect labeling and other aspects of emotional experiences in relation to alexithymia following standardized emotion inductions. *Psychiatry research*. 2018;262:115-23.
20. Tehjlor GD, Kvilti LK, Behgbi RM. Nadezhnost' i faktori-al'naya validnost' russkoj versii 20-punktovoj Torontskoj shkaly aleksitimii. *Soc i Klin Psihiiatriya*. 2012;22(3):20-5. (in Russ.)
21. Smulevich AB. Depressii v obshchej medicine. Moskva, RF; 2001. 782 p. (in Russ.)
22. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mosk J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71
23. Majnina IN, Vasanov AYU. Standartizaciya metodiki «SHkala ehkzistencii» A. Lehngle, K. Orgler. *Psihol Zhurn*. 2010;31(1):87-99. (in Russ.)
24. Mashkov VN. Differencial'naya psihologiya cheloveka. SPb, Piter; 2008. 288 p. (in Russ.)
25. Fetiskin NP, Kozlov VV, Manujlov GM. Social'no-psihologicheskaya diagnostika razvitiya lichnosti i malyh grupp. Izdatel'stvo Instituta Psihoterapii; 2005. 490 p. (in Russ.)

REFERENCES

УДК 611.342:611.018.73]-053.3-053.8

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СКЛАДОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
НОВОРОЖДЕННЫХ И ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ****В. В. Коваленко, Е. К. Шестерина, А. И. Балако****Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: выявить отличительные особенности строения складок слизистой оболочки каждой части двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых людей.

Материал и методы. Проведено сравнительное анатомическое и морфометрическое исследование складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки 40 новорожденных и 93 взрослых людей в возрасте от 31 до 75 лет.

Результаты. Получены новые сведения об общих признаках и отличительных особенностях строения складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых людей.

Заключение. Усложнение рельефа слизистой оболочки в каждой части двенадцатиперстной кишки, выражающееся в изменении качественных и количественных характеристик ее складок, следует рассматривать как морфологическое проявление адаптации к изменившемуся типу питания в условиях внеутробной жизни. Общие признаки макроскопического строения складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых людей являются отражением общего плана строения рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, складки слизистой оболочки, морфометрические параметры, новорожденные, взрослые.

Objective: to reveal distinctive features of the structure of the mucosal folds of each part of the duodenum in newborns and adults.

Material and methods. We have performed a comparative anatomic and morphometric study of the folds of the duodenal mucosa of 40 newborns and 93 adults aged 31–75.

Results. We have obtained new data on general signs and distinctive features of the structure of the folds of the duodenal mucosa in newborns and adults.

Conclusion. Complicated relief of the mucous membrane in each part of the duodenum expressed in changes of qualitative and quantitative characteristics of its folds should be considered as a morphological manifestation of adaptation to the type of food having changed in the conditions of extrauterine life. General signs of the macroscopical structure of the folds of the duodenal mucosa of newborns and adults are reflexion of the general plan of the structure of the relief of the human duodenal mucosa.

Key words: duodenum, folds of mucous membrane, morphometrical parameters, newborns, adults.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 42-47

Comparative Anatomic Description of the Mucosal Folds of the Duodendrum in Newborns and Adults

V.V. Kovalenko, E.K. Shesterina, A.I. Balako

Введение

Складки двенадцатиперстной кишки создают картину нормального анатомического рельефа ее слизистой оболочки и являются основными ориентирами в ходе эндоскопических исследований [1–4]. Сравнительное изучение особенностей строения указанных структур у новорожденных и взрослых людей, включающее определение их качественных и количественных характеристик, особенностей взаиморасположения, динамики морфометрических показателей в каждой части двенадцатиперстной кишки позволит установить характер морфогенетических преобразований, происходящих в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в период внеутробной жизни и выявить общий план строения ее рельефа. Это в свою очередь даст возможность установить при-

знаки анатомической вариабельности описываемых структур и тем самым избежать затруднений в ходе дифференциации патологии и вариантов анатомической нормы, что будет способствовать повышению качества трактовки результатов эндоскопических исследований.

Цель исследования

Выявить отличительные особенности строения складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых людей.

Материал и методы

В качестве материала для анатомического исследования использовалась нефиксированная двенадцатиперстная кишка 40 новорожденных и 93 взрослых людей в возрасте от 31 до 75 лет, смерть которых наступила от причин, не связанных с патологией двенадцатиперстной кишки. Расчет мощности исследова-

ния проводился с использованием t-критерия. С помощью разработанного нами способа определения размеров складок двенадцатиперстной кишки на статичных изображениях (удостоверение на рационализаторское предложение № 2/16 от 14.01.2016 г., БГМУ) проведено морфометрическое исследование складок каждой части двенадцатиперстной кишки с последующей статистической обработкой полученных данных с использованием программ «Microsoft Excel – 2007» и «Statistica, 10.0 for Windows». Для компактного описания данных применялась описательная статистика — представление результатов с помощью различных агрегированных показателей: среднего значения (M) и ошибки среднего (m), стандартного отклонения (σ). Так как значения количественных признаков соответствовали за-

кону нормального распределения (определялось по критерию Шапиро-Уилки), оценка достоверности их различий проводилась с использованием теста Стьюдента. Анализ достоверности различий качественных признаков проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона [5].

Результаты и обсуждение

В результате исследования аутопсийного материала новорожденных установлено, что складки ампулы двенадцатиперстной кишки (ДПК) представляют собой незначительно выраженные, продольно или поперечно ориентированные выпячивания слизистой оболочки валикообразной формы. В некоторых случаях они имеют форму бугорковидных возвышений (рисунок 1а, б). При растяжении кишечной стенки складки сглаживаются либо исчезают.

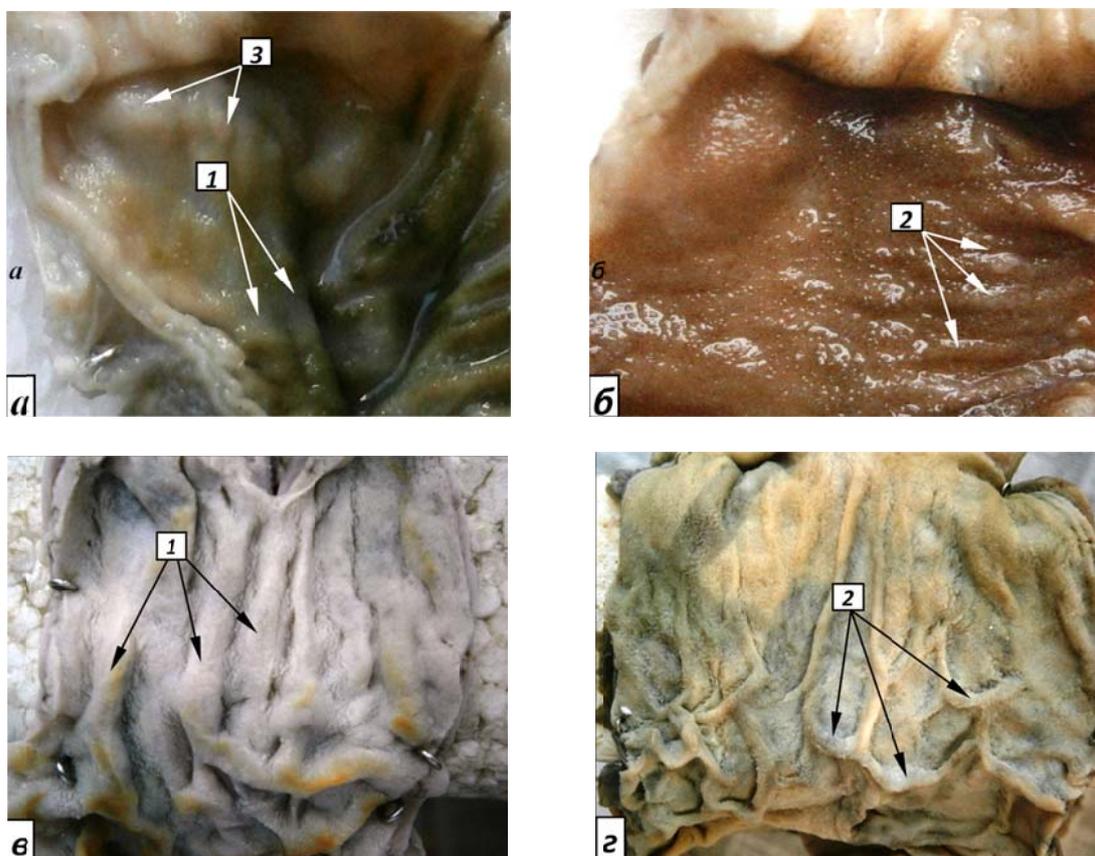


Рисунок 1 — Рельеф слизистой оболочки ампулы двенадцатиперстной кишки новорожденных (а, б) и взрослых (в, г) людей:

1 — продольно ориентированные складки; 2 — поперечно ориентированные складки; 3 — бугорковидные складки

Частота регистрации складок слизистой оболочки в ампуле ДПК новорожденных составляет 35 % от общего числа наблюдений. При этом в 20 % случаев для них характерно продольное либо близкое к нему направление, а в 15 % они ориентированы поперечно.

У взрослых лиц складки ампулы двенадцатиперстной кишки регистрируются в 75,3 % случаев, что статистически значимо ($\chi^2 = 19,5$;

$p < 0,05$) больше, чем у новорожденных. Они располагаются либо попарно, либо в виде параллельных одиночных продольно ориентированных тяжей. Иногда эти складки соединяются между собой (как анастомозами) с помощью поперечно или косо расположенных коротких складочек (рисунок 1в, г). При растяжении стенки кишки складки сглаживаются, но не исчезают.

Результаты изучения морфометрических параметров складок ампулы двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что средние значения количества, ширины и высоты складок ампулы ДПК взрослых людей статистически значимо ($p = 0,032; 0,003; 0,001$ соответственно) больше, чем у новорожденных.

В нисходящей части двенадцатиперстной кишки новорожденных круговые складки имеют вид тонких, ориентированных поперечно и соприкасающихся между собой валикообразных тяжей. Межскладчатые промежутки очень узкие или отсутствуют (рисунок 2а).

У взрослых людей в отличие от новорожденных круговые складки нисходящей части ДПК располагаются на некотором удалении друг от друга, формируя различные по ширине межскладчатые промежутки. Отличительной особенностью является наличие многочисленных про-

дольно или косо ориентированных коротких складочек, залегающих между круговыми складками и соединяющих их между собой, наподобие анастомозов. В литературных источниках эти складки обозначаются как «дополнительные» по отношению к складкам Керкринга [4, 6]. Дополнительные складки определяются в виде коротких ответвлений, расположенных под тем или иным углом по отношению к круговым складкам и соединяющих их между собой в единую крупноячеистую сеть (рисунок 2б).

В двенадцатиперстной кишке новорожденных «дополнительные» складки не выявляются (рисунок 2а). Вероятно, их формирование происходит в течение последующих периодов постнатального онтогенеза.

Данные о количестве и морфометрических характеристиках круговых складок нисходящей части двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Характеристики складок ампулы двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых лиц, М (σ)/число наблюдений

Исследуемые группы	Количество складок	Ширина складок, мм	Высота складок, мм
Новорожденные	3 (0,9)/40	0,9 (0,2)/14	0,6 (0,2)/14
Взрослые	6 (1,5)/93	2,5 (1,0)/70	1,8 (0,6)/70
p	0,032	0,003	0,001

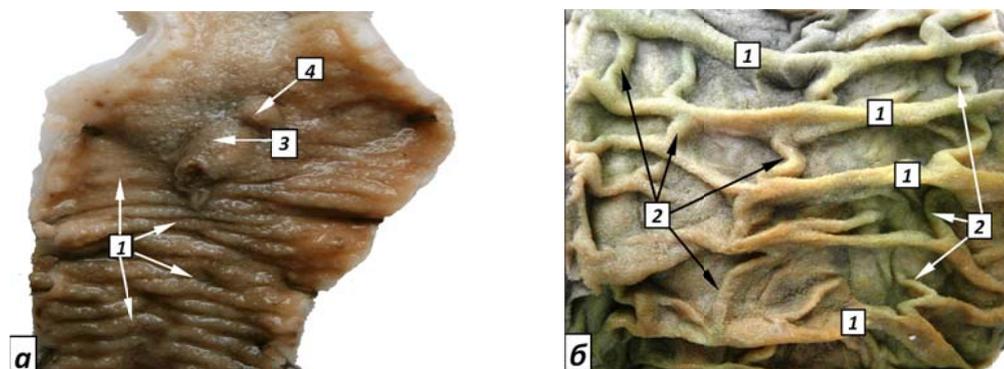


Рисунок 2 — Рельеф слизистой оболочки нисходящей части двенадцатиперстной кишки новорожденного (а) и взрослого (б) человека:

1 — круговые складки слизистой оболочки; 2 — дополнительные складки;

3 — большой сосочек двенадцатиперстной кишки; 4 — малый сосочек двенадцатиперстной кишки

Таблица 2 — Характеристики круговых складок нисходящей части двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых лиц, М (σ)/число наблюдений

Исследуемые группы	Количество круговых складок	Ширина складок, мм	Высота складок, мм
Новорожденные	14 (3,4)/40	1,0 (0,2)/40	1,4 (0,3)/40
Взрослые	34 (6,6)/93	2,0 (0,6)/93	3,4 (1,1)/93
p	0,041	0,038	0,043

Статистический анализ показал, что средние значения количества, ширины и высоты круговых складок нисходящей части ДПК взрослых индивидов статистически значимо ($p = 0,041; 0,038; 0,043$) превышают аналогичные показатели новорожденных.

Круговые складки горизонтальной и восходящей частей двенадцатиперстной кишки новорожденных представляют собой параллельные, поперечно расположенные валикообразные выпячивания слизистой оболочки, которые либо разделены узкими межскладчаты-

ми промежутками, либо плотно прилежат друг к другу (рисунок 3 а).

У взрослых индивидов круговые складки горизонтальной и восходящей частей ДПК имеют вид тонких тяжей серповидной формы: каждая из них более высокая в отделах, соответствующих медиальной полуокружности кишки, и более низкая на ее передней и задней стенках. В 100 % наблюдений на всем протяжении горизонтальной и восходящей частей ДПК в межскладчатых промежутках видны многочисленные дополнительные складки, которые в виде коротких мостиков соединяют

основания смежных круговых складок. При пассивном расправлении последних дополнительные складки натягиваются наподобие уздечек и ограничивают их экскурсию в проксимальном направлении (рисунок 3б).

Отличительной чертой рельефа горизонтальной и восходящей частей ДПК взрослых людей является черепицеобразное взаиморасположение круговых складок (вышележащая складка накладывается на нижележащую, прикрывая ее почти до середины), чему способствуют их серповидная форма, а также наличие дополнительных складок (рисунок 3в).

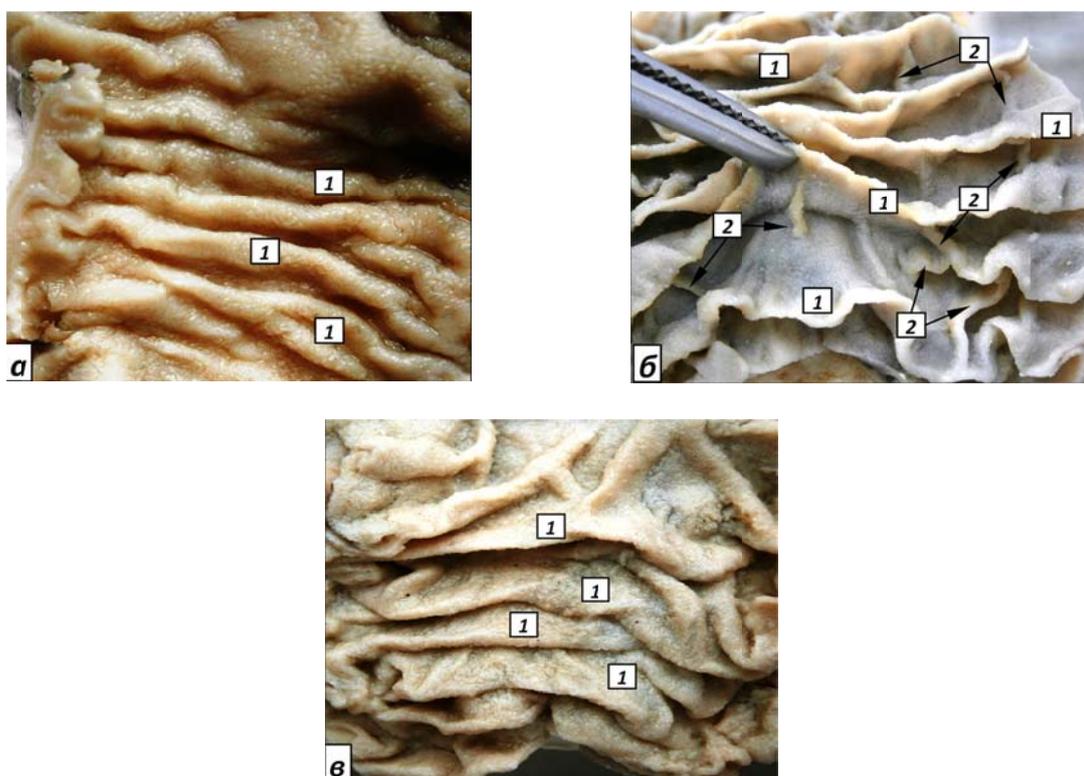


Рисунок 3 — Рельеф слизистой оболочки горизонтальной и восходящей частей двенадцатиперстной кишки новорожденного (а) и взрослого (б, в) человека: 1 — круговые складки; 2 — дополнительные складки

Данные о количестве и морфометрических параметрах круговых складок горизонтальной

и восходящей частей двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Характеристики круговых складок горизонтальной и восходящей частей двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых лиц, М (σ)/число наблюдений

Исследуемые группы	Количество круговых складок	Ширина складок, мм	Высота складок, мм
Новорожденные	11 (2,0)/40	0,7 (0,1)/40	2,7 (0,6)/40
Взрослые	20 (3,9)/93	1,1 (0,2)/93	5,8 (1,0)/93
p	0,024	0,047	0,017

Статистический анализ показал, что средние значения количества, ширины и высоты указанных складок у взрослых людей статистически значимо ($p = 0,0024; 0,047; 0,017$) больше, чем у новорожденных.

В соответствии с Международной анатомической терминологией [7] в двенадцатиперстной кишке различают круговые складки и одну продольную складку, расположенную в ее нисходящей части. Согласно данным лите-

ратурных источников, круговые складки имеют поперечное по отношению к длиннику кишки направление и располагаются во всех ее частях за исключением ампулы, складки которой направлены продольно [2, 3, 8, 9]. По нашим данным, в ампуле ДПК новорожденных складки имеют не только продольное, но и поперечное направление, а у взрослых людей они также могут быть косыми и соединять продольно направленные складки между собой. Частота

обнаружения складок в ампуле ДПК взрослых лиц вдвое выше, чем у новорожденных.

В количестве складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (круговых и складок ампулы) новорожденных и взрослых лиц выявляется определенная закономерность: больше всего их в нисходящей части, несколько меньше в горизонтальной и восходящей частях и минимальное число складок обнаруживается в ампуле ДПК (рисунок 4).

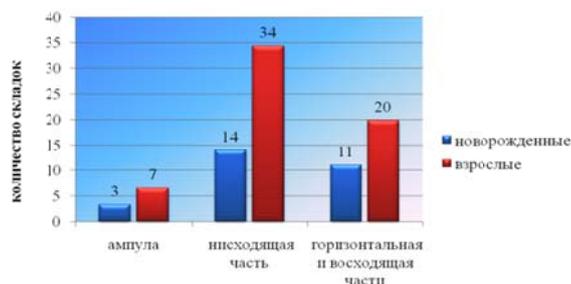


Рисунок 4 — Количество складок в различных частях двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых лиц

При этом у взрослых людей в каждой из частей двенадцатиперстной кишки количество складок примерно вдвое больше, чем у новорожденных, что также свидетельствует об образовании новых складок в период постнатального онтогенеза.

Превалирование ширины и высоты складок ампулы и круговых складок остальных частей двенадцатиперстной кишки у взрослых людей по сравнению с новорожденными объясняется продолжающимся ростом кишечной стенки (рисунки 5 и 6).

У взрослых лиц наиболее широкие и низкие складки регистрируются в ампуле, а максимально

узкие и высокие — в горизонтальной и восходящей частях ДПК. У новорожденных наибольшей шириной характеризуются складки ампулы и нисходящей части ДПК, а минимальной высотой — только складки ампулы. Наиболее высокие складки слизистой оболочки у новорожденных, как и у взрослых, регистрируются в горизонтальной и восходящей частях двенадцатиперстной кишки. Иными словами, в обеих исследуемых группах динамика морфометрических показателей складок слизистой оболочки ДПК по направлению от привратника к тощей кишке характеризуется увеличением высоты с одновременным уменьшением ширины (рисунок 7).

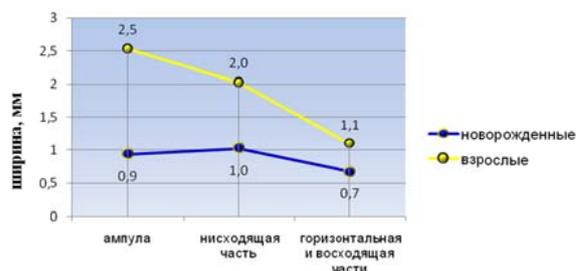


Рисунок 5 — Ширина складок в различных частях двенадцатиперстной кишки у новорожденных и взрослых лиц

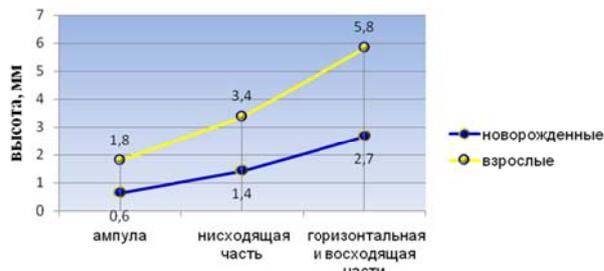


Рисунок 6 — Высота складок в различных частях двенадцатиперстной кишки у новорожденных и взрослых лиц

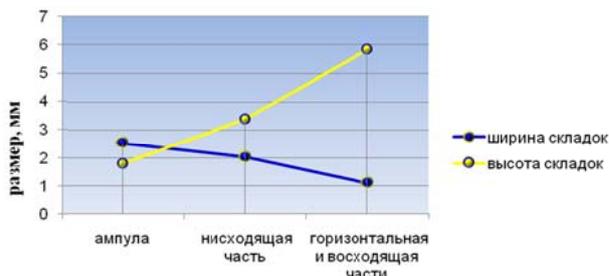


Рисунок 7 — Динамика ширины и высоты складок на протяжении двенадцатиперстной кишки у новорожденных и взрослых лиц

У взрослых индивидов во взаимоотношениях круговых и дополнительных складок слизистой оболочки ДПК прослеживается определенная система. Так, в нисходящей части, соединяясь между собой, они формируют единую сеть, которая, вероятно, обеспечивает временную задержку и более плотное взаимодействие кишечного содержимого с желчью и секретом поджелудочной железы во время перистальтики.

В горизонтальной и восходящей частях дополнительные складки соединяют между собой круговые по типу уздечек, ограничивающих подвижность последних в краниальном направлении. Возможно, такие анатомические особенности препятствуют антиперистальтскому продвижению химуса в просвете ДПК.

Заключение

1. Формирование складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки продолжается после рождения ребенка по мере взросления организма, на что указывает более высокая частота регистрации складок в ампуле ДПК ($p < 0,05$), а также большие значения количества, ширины и высоты складок слизистой оболочки во всех отделах двенадцатиперстной кишки у взрослых индивидов по сравнению с новорожденными ($p < 0,05$).

2. Рельеф слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки взрослых индивидов в отличие от новорожденных имеет более сложную системную организацию, которая характеризуется следующими признаками:

— круговые и дополнительные складки нисходящей части соединяются между собой и образуют единую сеть;

— круговые складки горизонтальной и восходящей частей обладают серповидной формой и черепицеобразным взаиморасположением, дополнительные складки выполняют фиксирующую функцию по отношению к круговым. Данные особенности являются морфологическим выражением адаптации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки к изменившемуся типу питания в условиях внеутробной жизни.

3. Строение рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки новорожденных и взрослых индивидов характеризуется рядом общих признаков:

— складки ампулы отличаются преимущественно продольным направлением, наименьшим количеством, максимальной шириной и минимальной высотой;

— в нисходящей части количество круговых складок наибольшее;

— круговые складки горизонтальной и восходящей частей обладают максимальной высотой и минимальной шириной;

— по направлению от привратника к тощей кишке высота круговых складок увеличивается, а ширина уменьшается (краниокаудальный градиент).

Эти признаки являются отражением общего плана строения рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович ВБ. Рентгендиагностика заболеваний пищевода, желудка, кишечника: руководство для врачей. Москва, РФ: Медицина; 1987. 400 с.
2. Маев ИВ, Самсонов АА. Болезни двенадцатиперстной кишки. Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2005. 512 с.
3. Нечипай АМ, Будзинский АА, Коваленко ТВ, Кузьмин АИ. Эндоскопическая анатомия двенадцатиперстной кишки при отсутствии признаков оперативных вмешательств. *Рос Журн Гастроэнтерологии Гепатологии Колопроктологии*. 2002;5:72-7.
4. Власова ЕВ, Ахтемийчук ЮТ, Ахтемийчук ОВ. Изучение анатомии двенадцатиперстной кишки (ультразвуковое исследование). *Морфология*. 2006;4:34.
5. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: МедиаСфера; 2002. 312 с.
6. Логинов АС, Парфенов АИ. Болезни кишечника: рук-во для врачей. Москва, РФ: Медицина; 2000. 632 с.
7. Колесников ЛЛ. Международная анатомическая терминология (с официальным списком русских эквивалентов) = Terminologia Anatomica. Москва, РФ: Медицина; 2003. 424 с.
8. Назаров ВЕ, Солдатов АИ, Лобач СМ, Гончарик СБ, Солоницын ЕГ. Эндоскопия пищеварительного тракта. Москва, РФ; 2002. с. 63-8.
9. Русанов ГА. Хирургическая анатомия двенадцатиперстной кишки. В кн: Максименков АН. Хирургическая анатомия живота. Москва, РФ: Медицина; 1972. с.248-96.

REFERENCES

1. Antonovich VB. Rentgenodiagnostika zaboлевanij pishhevoda, zheludka, kishchnika: rukovodstvo dlya vracheij. Moskva, RF: Medicina; 1987. 400 p. (in Russ.)
2. Maev IV, Samsonov AA. Bolezni dvenadcatiperstnoj kishki. Moskva, RF MEDpress-inform; 2005. 512 p. (in Russ.)
3. Nechipaj AM, Budzinskij AA, Kovalenko TV, Kuzmin AI. Endoscopicheskaya anatomia dvenadcatiperstnoj kishki pri otsutstvii priznakov operativnyh vmeshatelstv. *Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii*. 2002;5:72-7. (in Russ.)
4. Vlasova EV, Ahtemijchuk YuT, Ahtemijchuk OV. Izuchenie anatomii dvenadcatiperstnoj kishki (ultrazvukovoe issledovanie). *Morphologia*. 2006; 4:34.
5. Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2002. 312 p. (in Russ.)
6. Loginov AS, Parfenov AI. Bolezni kishchnika: rukovodstvo dlya vracheij. Moskva, RF: Medicina; 2000. 632 p. (in Russ.)
7. Kolesnikov LL. Mezhdunarodnaya anatomicheskaya terminologia (s oficialnym spiskom russkih ehkvivalentov) = Terminologia Anatomica. Moskva, RF: Medicina; 2003. 424 p. (in Russ.)
8. Nazaron VE, Soldatov AI, Lobach SM, Goncharik SB, Solonicyan EG. Endoscopia pishhevaritelnogo trakta. Moskva, RF; 2002. p. 63-8. (in Russ.)
9. Rusanov GA. Hirurgicheskaya anatomia dvenadcatiperstnoj kishki. V kn: Maksimenkov AN. Hirurgicheskaya anatomia zhivota. Moskva, RF: Medicina; 1972. p.248-96. (in Russ.)

УДК 616.895.8-056.83-008.444.9

**МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ВРАЖДЕБНОЙ ПОЗИЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА***Н. В. Хмара***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: изучить влияние алкоголя на формирование враждебной позиции пациентов, страдающих шизофренией.

Материал и методы. Проведено сравнительное, поперечное, одномоментное исследование лиц с шизофренией до 5 лет болезни в период с 2015 по 2017 гг. Использовались следующие методы оценки: враждебный атрибутивный стиль — шкала AIHQ (D. R. Combs et al., 2007), скрининг на употребление алкоголя — шкала ASSIST (R. Humeniuk et al., 2008), степень выраженности психопатологических симптомов — шкала PANSS (S. Kay, L. Opler, 1986).

Результаты. У группы с невысоким «уровнем риска» проблемного употребления алкоголя выявлялись наименьшие показатели по субшкалам PANSS «Параноидная воинственность» и «PANSS-Hostility». Сравнение психометрических показателей по шкале AIHQ у лиц, страдающих шизофренией, показало, что при увеличении количества и частоты потребления алкоголя наблюдается увеличение индексов злости и обвинения в преднамеренных ситуациях.

Заключение. Полученные данные позволяют предполагать наличие модифицирующего влияния количественных параметров употребления алкоголя на формирование враждебной позиции у лиц, страдающих шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, алкоголь, модифицирующее влияние, враждебный атрибутивный стиль, бредовый синдром.

Objective: to study the effect of alcohol on formation of a hostile position in patients suffering from schizophrenia.

Material and methods. A comparative, cross-sectional, one-stage study of persons suffering from schizophrenia up to 5 years over 2015–2017 has been performed. The following evaluation methods were used: hostile attributive style — the AIHQ scale (D. R. Combs et al., 2007), screening for alcohol use — the ASSIST scale (R. Humeniuk et al., 2008), severity of psychopathological symptoms — the PANSS scale (S. Kay, L. Opler, 1986).

Results. The group with a low «risk level» of problematic alcohol use revealed the lowest indices by the PANSS «Paranoid Militancy» and «PANSS-Hostility» subscales. The comparison of psychometric parameters by the AIHQ Scale among persons suffering from schizophrenia has revealed that an increase in the amount and frequency of alcohol consumption leads to an increase of indices of anger and accusations in deliberate situations.

Conclusion. The obtained data make it possible to assume presence of the modifying effect of quantitative parameters of alcohol use on formation of a hostile position in persons suffering from schizophrenia.

Key words: schizophrenia, alcohol, modifying effect, hostile attributive style, delusional syndrome.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 48-52

The Modifying Effect of Alcohol on Formation of a Hostile Position in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders

N.V. Hmara

Введение

Одно из самых распространенных сочетаний шизофрении с другими психическими расстройствами — это сопутствующая зависимость от психоактивных веществ (ПАВ). Коморбидность патологий может достигать до 50 % у лиц с шизофренией, при этом алкогольная зависимость (АЗ) в этой группе составляет около 25 % [1]. Согласно исследованию С. Spencer и соавт. (2002), пациенты с шизофренией употребляют алкоголь как для улучшения настроения и сна, так и по социальным причинам: «легче общаться с другими людьми», «что-то делать с другими» «под влиянием друзей». Ряд

пациентов использует алкоголь, чтобы уменьшить галлюцинации, путаницу мыслей и побочные эффекты от лекарств [2]. В ходе исследований было установлено, что у таких пациентов усложнение симптоматики ведет к увеличению употребления алкоголя, а мотивация употребления алкоголя для уменьшения психотических и негативных симптомов наиболее сильно коррелирует с формированием АЗ в будущем и вредными последствиями в настоящем. Одним из самых грозных сопутствующих проявлений коморбидности шизофрении и АЗ является агрессия. Риск проявления агрессии имеет статистически достоверное увеличение у

лиц, страдающих шизофренией при сопутствующей АЗ с отношением шансов 8,9, в то время как без коморбидности — с отношением шансов 2,1 [3]. Проявление агрессии во многом связано с личностными особенностями, где наличие таких заболеваний, как шизофрения и АЗ могут усиливать данные проявления. Исследования показывают, что параноидный синдром и враждебный атрибутивный стиль участвуют в формировании воинственной позиции и способствуют проявлению агрессии. Известно, что данные психопатологические конструкты наблюдаются при обоих заболеваниях. Бредовый синдром встречается почти при всех формах шизофрении. АЗ ведет к увеличению настороженности и подозрительности. Оба заболевания ведут к изменениям нейрокогнитивных функций. При употреблении алкоголя выявляется нарушение способности планирования, принятия решений, обучения, концентрации внимания и памяти [4].

При шизофрении наблюдается нарушение функционирования социальных когниций во всех доменах, в том числе атрибутивном стиле [5]. Атрибутивный стиль — это способность устанавливать взаимосвязи между событиями, наделяя их характеристиками и формируя отношение к этим событиям, другими словами, приписывая им некоторый смысл. Можно выделить несколько ведущих способов формирования причинно-следственных объяснений: пессимистический, оптимистический и враждебный атрибутивный стиль. Выбор стиля атрибуции зависит как от связывания своих успехов с внешними обстоятельствами, внутренним восприятием себя, так и от стабильности существования этих констант [6]. Смещение в сторону преобладания враждебного атрибутивного стиля (ВАС) связывают с возможным проявлением агрессии [6, 7]. Под понятием ВАС понимают чрезмерное приписывание враждебных намерений другим [6]. Наблюдения показывают, что пациенты с шизофренией плохо усваивают тонкости поведения других людей, не улавливают намеки, подтекст ситуации, не могут предсказать, как отреагируют окружающие на развивающиеся события. В стрессовых для себя ситуациях лица с шизофренией делают выбор в пользу негативных предположений, что может способствовать формированию враждебной позиции и как результат — проявлению агрессии [7].

Употребление алкоголя лицами, страдающими шизофренией, не всегда доходит до степени зависимости и часто остается на уровне проблемного употребления, то есть сопровождается вредными последствиями для физического и психического здоровья. Исследование В. Kerner (2015) показало, что в группе паци-

ентов с двойным диагнозом в 65 % случаев уже наблюдалось проблемное употребление алкоголя до начала шизофрении [8]. Согласно исследованию R. E. Drake et al., даже минимальное употребление алкоголя предсказывало повторную госпитализацию в течение 1-летнего проспективного наблюдения [9]. Учитывая высокую частоту коморбидности этих двух патологий, изучение формирования враждебной позиции к другим позволит выявить группы риска по проявлению агрессии и уточнить терапевтические и реабилитационные стратегии.

Цель работы

Изучить влияние количественных параметров потребления алкоголя на формирование враждебной позиции, исследуя клинико-психологические характеристики (параноидный синдром, атрибутивный стиль) пациентов, страдающих шизофренией.

Материалы и методы

На базе Гомельской областной клинической психиатрической больницы в период с 2015 по 2017 гг. было проведено сравнительное, поперечное, одномоментное исследование. В него включались лица с шизофренией до 5 лет болезни, находящиеся на стационарном лечении. Диагностика шизофрении и острых психотических расстройств проводилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Общее количество выборки составило 80 человек. Возраст участников от 18 до 60 лет. Дополнительным критерием включения было употребление алкоголя. Анамнез употребления собирался путем опроса родственников, медицинского персонала и самого пациента. Из исследования исключались лица моложе 18 и старше 60 лет и с другими психическими расстройствами. В исследовании были использованы следующие психометрические инструменты:

— скрининг для выявления употребления алкоголя с помощью шкалы ASSIST (R. Humeniuk et al., 2008). Данная шкала-скрининг была разработана международной группой экспертов под эгидой ВОЗ для технической оценки раннего выявления употребления алкоголя и других ПАВ с точки зрения определения их влияния на здоровье и выявление различных расстройств. Эта шкала является нейтральной с точки зрения культурального контекста, позволяет определить «уровень риска» проблемного употребления алкоголя как: невысокий (1–10 баллов (б.), умеренный (11–26 б.) и высокий (свыше 27 б.);

— исследование ВАС проводилось с помощью шкалы АИHQ (D. R. Combs et al., 2007). Инструмент позволяет рассчитать индексы враждебности, агрессивности и обвинения. Положительным моментом данного диагностического инструмента является необходи-

мость оценки как исследователем, так и самим пациентом, что позволяет снизить субъективность, косвенно оценить враждебность и риск агрессивных действий со стороны пациента;

— шкала формализованной оценки, степени выраженности психопатологических симптомов — шкала PANSS (S. Kay, L. Opler, 1986).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS-22. Применен критерий Краскела-Уоллиса для 3 независимых выборок. Статистический уровень значимости различий — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от уровня «проблемного риска» алкоголя набранная выборка была разделена на 2 группы: «Основная» и «Контрольная». В «Основную» вошли лица, страдающие шизофренией с «уровнем риска» от 1 б. до 34 б. «Контрольную» группу составили лица, страдающие шизофренией, с «уровнем риска» проблемного употребления алкоголя — 0 б. Количество человек в исследуемых группах: 49 — «Основная» и 31 — «Контрольная». Группы были нормированы по возрасту. Углубленный анализ полученных данных «Основной» группы по шкале ASSIST показал неоднородность по «уровню риска» проблемного употребления алкоголя. Была выдвинута гипотеза, что характер проблемного паттерна употребления алко-

голя может влиять на клиническую картину у лиц с шизофренией. Для проверки данного предположения «Основная» группа была разделена еще на две: группу «Основная Н» — невысокий уровень риска проблемного употребления алкоголя, куда вошли 16 человек (по шкале ASSIST — до 10 б.), и группу «Основная УВ» — умеренный и высокий уровень риска проблемного употребления алкоголя, ее составили 33 человека (по шкале ASSIST — свыше 11 б.).

Изучение полученных данных по алкогольному анамнезу в «Основной» группе показало, что до заболевания алкоголь употребляли 76 % (37 человек), при этом 67 % (33 человека) составляли респонденты «Основной УВ» группы. Предпочитаемые напитки — пиво и водка, количество употребления за один раз колебалось от 1 до 3,5 л пива (3,6–12,6 стандартных доз алкоголя (СД) и от 200 до 750 мл водки (6,3–24 СД). Накануне госпитализации 30 % пациентов из «Основной УВ» группы употребляли алкоголь от 1 дня до нескольких недель, в алкогольном опьянении поступили 10 (30 %) человек. В «Основной Н» группе преобладали лица женского пола, 44 % имели свою семью, не было лиц с группой инвалидности и 69 % имели постоянную работу. Данные по группам представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Демографические показатели в трех группах

Демографические показатели	«Основная Н», ASSIST — до 10, (n = 16)		«Основная УВ», ASSIST — свыше 11, (n = 33)		«Контрольная», ASSIST — 0, (n = 31)	
	М — 6	Ж — 10	М — 25	Ж — 8	М — 15	Ж — 16
Возраст, лет	28 ± 6	29 ± 7	30 ± 7	31 ± 10	27 ± 7	33 ± 10
Образование, лет	14 ± 2	14 ± 2	12 ± 2	13 ± 2	12 ± 2	13 ± 2
Работает	4	7	6	7	5	4
Не работает (б/р)	2	3	17	0	8	11
Инвалид	0	0	2	1	2	1
С кем проживает	Один — 0; с родителями — 5; с семьей — 1	Один — 0; с родителями — 4 с семьей — 6	Один — 2; с родителями — 21; с семьей — 2	Один — 1; с родителями — 4; с семьей — 3	Один — 2; с родителями — 11; с семьей — 2	Один — 3; с родителями — 9; с семьей — 4

В нашем исследовании группа «Основная Н» продемонстрировала лучшие социально-экономические показатели. Это позволило выдвинуть гипотезу: в группе «Основная Н» будет иметь менее выраженный бредовый синдром и наименьшие изменения в домене ВАС. Для проверки данной гипотезы было проведено сравнение психометрических показателей ВАС по шкале АИHQ (индексов злости, враждебности и обвинения) среди исследуемых групп. Для определения степени выраженности бредового синдрома и враждебности использовались субшкалы шкалы PANSS: «Па-

раноидная воинственность», «PANSS-Hostility», «Позитивная субшкала», «Бред».

Сравнение в трех группах психометрических показателей по шкале АИHQ у лиц, страдающих шизофренией, выявило, что при увеличении количества и частоты потребления алкоголя наблюдается увеличение индексов злости и обвинения в преднамеренных ситуациях, это может указывать на модифицирующее влияние небольших доз алкоголя на атрибутивный стиль лиц с шизофренией в сторону преобладания ВАС (рисунок 1, таблица 2).

При сравнении психометрических показателей шкалы PANSS «Основная Н» группа показала статистически значимое снижение в сравнении с «Контрольной» и «Основной УВ»

группами в субшкалах «Параноидная воинственность» и «PANSS-Hostility», а «Позитивная субшкала» и «Бред» не имели таких различий (рисунок 2, таблица 2).

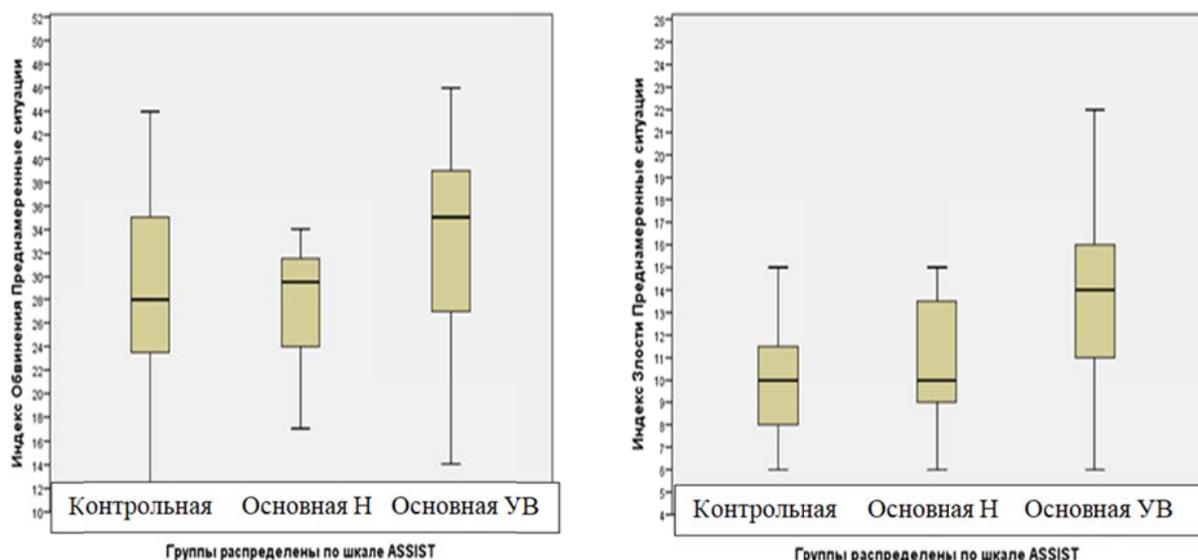


Рисунок 1 — Влияние алкоголя на атрибутивный стиль лиц, страдающих шизофренией

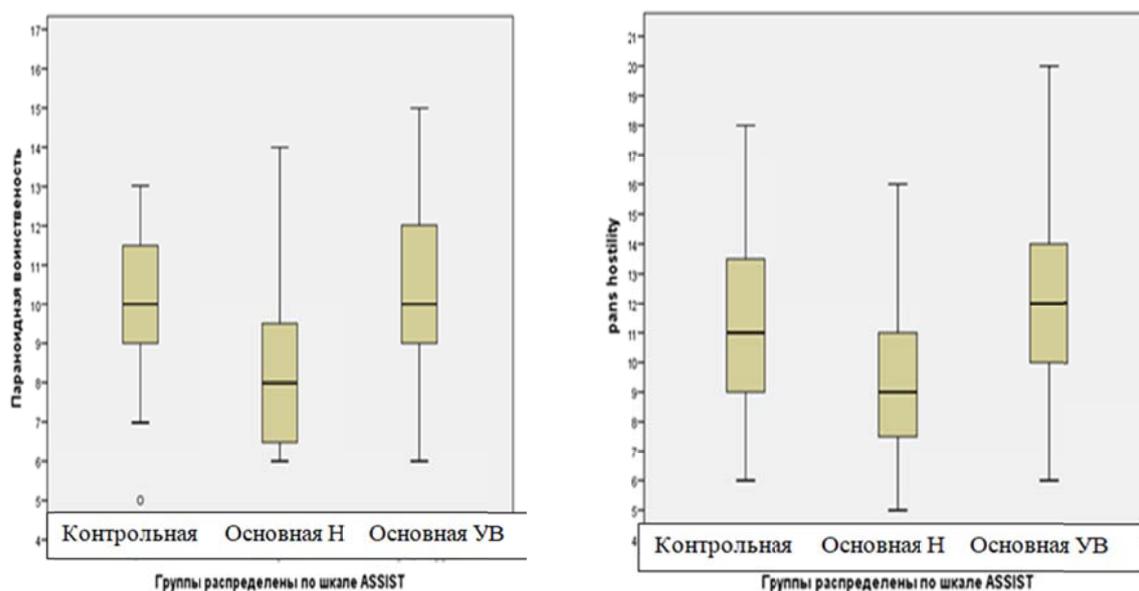


Рисунок 2 — Параноидный синдром и проявление враждебности (PANSS)

Таблица 2 — Статистические межгрупповые критерии сравнения для трех групп

Статистические критерии	Индекс обвинения, преднамеренные ситуации	Индекс злости, преднамеренные ситуации	Параноидная воинственность	PANSS-Hostility
Краскала-Уоллиса	6,646	12,689	8,083	8,260
Значимость p	0,036	0,02	0,018	0,016

Заключение

Группы с различным уровнем проблемного риска употребления алкоголя имеют статистически достоверные различия в психометрических показателях. Исследование клинико-психологических характеристик (параноидный

синдром, атрибутивный стиль) пациентов, страдающих шизофренией, показало увеличение индексов враждебности и злости в преднамеренных ситуациях при употреблении алкоголя, а также снижение статистических показателей в «Основной Н» группе по шкале PANSS в

субшкалах «Параноидная воинственность» и «PANSS-Hostility» в сравнении с группами «Контрольная» и «Основная УВ». Полученные данные позволяют предполагать наличие модифицирующего влияния количественных параметров употребления алкоголя на формирование враждебной позиции у лиц, страдающих шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry res.* 2013;210(1):16-20. doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.013.
2. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002;28(2):233-47. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006934.
3. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000120. doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120.
4. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One.* 2012;7(11):e50977. doi.org/10.1371/journal.pone.0050977.
5. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Hummer M. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618): 1085-97. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
6. De Castro BO, Veerman JW, Koops W, Bosch JD, & Monshouwer HJ. Hostile attribution of intent and aggressive behavior: A meta-analysis. *Child Dev.* 2002;73(3): 916-34. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00447.
7. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuro-psychiatry.* 2007;12(2):128-43. doi.org/10.1080/13546800600787854.

8. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):395-401. doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.006.

9. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis.* 1989. dx.doi.org/10.1097/00005053-198907000-00004.

REFERENCES

1. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: A latent class analysis. *Psychiatry res.* 2013;210(1):16-20. doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.013.
2. Spencer C, Castle D, Michie PT. Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002;28(2):233-47. doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006934.
3. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(8):e1000120. doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120.
4. Dry MJ, Burns NR, Nettelbeck T, Farquharson AL, White JM. Dose-related effects of alcohol on cognitive functioning. *PLoS One.* 2012;7(11):e50977. doi.org/10.1371/journal.pone.0050977.
5. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Hummer M. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618): 1085-97. doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
6. De Castro BO, Veerman JW, Koops W, Bosch JD, & Monshouwer HJ. Hostile attribution of intent and aggressive behavior: A meta-analysis. *Child Dev.* 2002;73(3): 916-34. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00447.
7. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuro-psychiatry.* 2007;12(2):128-43. doi.org/10.1080/13546800600787854.
8. Kerner B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 2015;225(3):395-401. doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.006.
9. Drake RE, Osher FC, Wallach MA. Alcohol use and abuse in schizophrenia: a prospective community study. *J Nerv Ment Dis.* 1989. dx.doi.org/10.1097/00005053-198907000-00004.

Поступила 07.11.2018

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 561.29+579.841

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА *HYPOGYMNA PHYSODES* И ЕГО КОМБИНАЦИЙ С АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОКОККОВ

Д. В. Топальский, К. М. Косенкова

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

Цель: изучить антибактериальные свойства экстракта *Hypogymnia physodes* и его комбинаций с антибиотиками в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков.

Материал и методы. Методом серийных разведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) ацетонового экстракта *H. physodes* для референсных и клинических изолятов *Enterococcus faecalis*. Оценку эффективности комбинированного воздействия экстракта *H. physodes* в сочетании с антибиотиками проводили с использованием модифицированного диско-диффузионного метода и метода «шахматной доски».

Результаты. Выявлена выраженная антибактериальная активность (МПК 32–64 мкг/мл) ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков. Обнаружен синергидный эффект (ΣФПК от 0,125 до 0,375) комбинации экстракта *H. physodes* и аминокликозидов в отношении *E. faecalis*, включая ванкомицинорезистентные штаммы.

Заключение. *H. physodes* является перспективным источником соединений с антибактериальной активностью, требуется проведение дальнейших исследований для идентификации и выделения из состава экстракта лишайника вторичного метаболита, обладающего синергидной активностью в сочетании с аминокликозидами.

Ключевые слова: энтерококки, *Hypogymnia physodes*, аминокликозиды, синергизм.

Objective: to study antibacterial properties of *Hypogymnia physodes* extract and its combinations with antibiotics against vancomycin-sensitive and vancomycin-resistant strains of enterococci.

Material and methods. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of the acetone extract of *H. physodes* for reference and clinical isolates of *Enterococcus faecalis* were determined by the serial broth dilution method. Evaluation of efficiency of the combined effect of the *H. physodes* extract in combination with antibiotics was carried out using the modified disc-diffusion method and «chessboard» method.

Results. We have revealed marked antibacterial activity (MIC 32–64 mcg/ml) of the acetone extract of *H. physodes* against vancomycin-sensitive and vancomycin-resistant strains of enterococci and found a synergistic effect (Σ FIC from 0.125 to 0.375) of the combination of the *H. physodes* extract and aminoglycosides against *E. faecalis*, including vancomycin-resistant strains.

Conclusion. *H. physodes* is a promising source of compounds with antibacterial activity, further research is required to identify and isolate a secondary metabolite having synergistic activity in combination with aminoglycosides from the lichen extract.

Key words: *enterococci, Hypogymnia physodes, aminoglycosides, synergism.*

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 52-56

Antibacterial Activity of *Hypogymnia Physodes* Extract and its Combinations with Antibiotics Against Enterococci

D.V. Tapalsky, K.M. Kosenkova

Введение

Энтерококки входят в состав нормальной микрофлоры кишечника, однако при попадании в раны и стерильные локусы организма они способны вызывать раневые инфекции, бактериемию, сепсис, эндокардит, а также перитонит и инфекции мочевыделительной системы. Важной особенностью энтерококков является высокий уровень природной устойчивости к бета-лактамам антибиотикам и аминогликозидам. В последнее десятилетие в условиях госпитальной среды распространяются штаммы ванкомицинорезистентных энтерококков (*vancomycin-resistant enterococci* — VRE) с множественной устойчивостью к антибиотикам, способные вызывать тяжелые внутрибольничные инфекции, с трудом поддающиеся антибиотикотерапии [0].

Стремительное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей бактериальных инфекций требует поиска соединений с новыми механизмами противомикробного действия. В качестве перспективных источников таких соединений рассматриваются лишайники [2]. Характерная для лишайников устойчивость к экстремальным физическим воздействиям связана с продукцией ими многочисленных вторичных метаболитов — алифатических, циклоалифатических, гетероциклических и терпеновых соединений, которые могут составлять до 30 % от сухой массы слоевищ. Вторичные метаболиты лишайников служат главным образом для поглощения света, защиты фотобионта от ультрафиолетового излучения и подавления роста микроорганизмов [3]. Лишайники широко использовались в традиционной медицине для лечения заболеваний дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. Интенсивное изучение ан-

тибактериальной активности экстрактов из различных лишайников, а также отдельных содержащихся в них вторичных метаболитов ведется с середины 1950-х годов [4]. Для многих видов лишайников активность выявлена главным образом в отношении грамположительных бактерий, включая микобактерии, и грибов. Антибактериальные свойства усниновой кислоты, содержащейся во многих лишайниках, позволили использовать ее в качестве препаратов для местной антисептики [3].

Работы по исследованию антибактериальной активности лишайников интенсивно проводятся в последнее десятилетие в ряде европейских стран [5–8]. Среди огромного видового разнообразия лишайников только относительно небольшое их количество (не более 70–100 видов) было скринировано на присутствие антимикробных свойств, при этом более чем у половины исследованных видов такие свойства удавалось выявить. Однако до настоящего времени антимикробные вещества, выделенные из лишайников, не использовались в качестве системных антибиотиков. Основной причиной этого является относительно низкий уровень их активности. Показано, что минимальные подавляющие концентрации (МПК) экстрактов из лишайников часто находятся в диапазоне от 100 до 1000 мкг/мл, что на порядок выше, чем у антибиотиков широкого спектра действия [9].

Hypogymnia physodes (гипогимния вздутая) — распространенный в Беларуси полиморфный вид листоватых лишайников семейства *Parmeliaceae*, поселяется преимущественно на стволах и сучьях лиственных и хвойных пород, иногда на почве. В составе вторичных метаболитов содержит атранорин, хлоратранорин, физодовую, физодоловую, 3-гидроксифизиодовую, 2'-О-метилфизиодовую и протоцеттаровую кислоты [8, 10]. Од-

ним из перспективных направлений является изучение фармакодинамических взаимодействий вторичных метаболитов лишайников и антибиотиков с целью выявления комбинаций с синергидной антибактериальной активностью.

Цель исследования

Изучить антибактериальные свойства экстракта *H. physodes* и его комбинаций с антибиотиками в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков.

Материалы и методы

Навески сухого ацетонового экстракта *H. physodes* растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Минимальные подавляющие концентрации экстракта *H. physodes* в отношении эталонных штаммов энтерококков из Американской коллекции типовых культур (*E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* ATCC 51299 — VRE), а также клинических изолятов, выделенных от госпитализированных пациентов (*E. faecalis* 1926 — VRE, *E. faecalis* 35736, *E. faecalis* 35758), определяли методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона в диапазоне концентраций 4–512 мкг/мл в стерильных 96-луночных планшетах. Исследование выполняли в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2006 [12]. Учет результатов (визуальная оценка видимого роста в ячейках планшета) проводили после 18-часовой инкубации при 35 °С.

Для оценки эффективности комбинированного воздействия экстракта из *H. physodes* в сочетании с антибиотиками использовали модифицированный диско-диффузионный метод. В расплавленный и остуженный до 45 °С агар Мюллера-Хинтона (МХА) вносили растворенный в ДМСО экстракт *H. physodes* для получения концентраций 1/2, 1/4 и 1/8 от МПК. После перемешивания среду в объеме 18–20 мл разливали в 90-мм чашки Петри, выдерживали до застывания среды, инокулировали суспензией (оптическая плотность 0,5 МакФарланд) из тестируемых штаммов и проводили аппликацию дисков с антибиотиками. Использовали диски с ампициллином, имипенемом, тигециклином, ципрофлоксацином, рифампицином, стрептомицином, гентамицином, амикацином. В качестве контроля использовали МХА без добавления экстракта. Учет результатов (измерение диаметров зон подавления роста) проводили после 18-часовой инкубации при 35 °С.

Количественная оценка микробиологической эффективности комбинаций антибиотиков и экстракта из *H. physodes* выполнялась методом «шахматной доски» [11] в диапазоне концентраций антибиотика и экстракта лишайника от 1/16*МПК до 4*МПК. В лунки стерильного 96-луночного планшета слева направо вносили разведения экстракта лишайника для создания двукратного серийного убываю-

щего градиента концентрации в диапазоне от 0 до 64 мкг/мл, в лунках по направлению сверху вниз создавался двукратный серийный убывающий градиент концентрации в диапазоне от 0 до 32 мкг/мл для аминогликозидного антибиотика (гентамицин, амикацин). Заданные концентрации готовились на бульоне Мюллера-Хинтона и в объеме 100 мкл вносились в 64 ячейки (8×8) стерильного полистиролового 96-луночного планшета (общий объем среды в каждой ячейке — 200 мкл), после чего планшет инокулировали суспензией исследуемой культуры (конечная концентрация микробных клеток $\approx 5 \times 10^5$ клеток/мл) и инкубировали в течении 18 часов при 35 °С в шейкере-инкубаторе с непрерывным низкоамплитудным встряхиванием. Учет результатов проводили, сравнивая с контролем (рост в ячейке со средой, не содержащей антибиотиков). Рассчитывали фракционные подавляющие концентрации (ФПК) для каждого из препаратов в комбинации:

$$\begin{aligned} \text{ФПК}_A &= \text{МПК}_{AB} / \text{МПК}_A \\ \text{ФПК}_B &= \text{МПК}_{BA} / \text{МПК}_B \end{aligned}$$

где МПК_{AB} — минимальная подавляющая концентрация препарата А в присутствии препарата В;

МПК_A — минимальная подавляющая концентрация препарата А без добавления второго препарата;

МПК_{BA} — минимальная подавляющая концентрация препарата В в присутствии препарата А;

МПК_B — минимальная подавляющая концентрация препарата В без добавления второго препарата.

Индекс ФПК рассчитывался как сумма ФПК каждого из препаратов в комбинации:

$$\Sigma \text{ФПК} = \text{ФПК}_A + \text{ФПК}_B$$

При $\Sigma \text{ФПК} \leq 0,5$ эффект комбинации антибиотиков оценивался как синергидный, при $0,5 < \Sigma \text{ФПК} \leq 1$ — как аддитивный, при $1 < \Sigma \text{ФПК} \leq 4$ — как нейтральный.

Результаты и обсуждение

Отмечена выраженная антибактериальная активность ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении всех включенных в исследование штаммов энтерококков (МПК 32–64 мкг/мл). Для ампициллина, имипенема, тигециклина, ципрофлоксацина, рифампицина диаметры зон подавления роста, определенные на МХА и МХА с добавлением экстракта лишайника, не отличались между собой или отличались не более чем на 1 мм, что говорит о нейтральном сочетанном действии антибиотиков и экстракта *H. physodes*. Для всех включенных в исследование аминогликозидных антибиотиков (стрептомицин, гентамицин, амикацин) выявлено отсутствие чувствительности к ним у энтерокок-

ков и восстановление чувствительности (синергидный эффект) в присутствии экстракта *H. physodes*. Выявленный синергидный эффект является универсальным (обнаружен для всех включенных в исследование аминогликозидов, в отношении как ванкомициночувствительных, так и множественно антибиотикорезистентных ванкомицинорезистентных штаммов) и дозозависимым по отношению к концентрации экстракта лишайника (таблица 1).

Так, для штамма *E. faecalis* ATCC 29212 диаметры зон подавления роста вокруг диска с 30 мкг амикацина составили 6 мм (контроль),

17 мм (1/8 МПК *H. physodes*), 23 мм (1/4 МПК), 23 мм (1/2 МПК); для ванкомицинорезистентного штамма *E. faecalis* ATCC 51299 — соответственно 6 мм, 6 мм, 20 мм и 24 мм.

Методом «шахматной доски» определен характер фармакологических взаимодействий между экстрактом *H. physodes* и гентамицином в отношении эталонных и клинических штаммов *E. faecalis* (таблица 2). Выявлен синергидный эффект комбинации для всех включенных в исследование штаммов энтерококков, в том числе и для штаммов с высоким уровнем устойчивости к гликопептидам.

Таблица 1 — Эффекты сочетанного действия аминогликозидов совместно с экстрактом *H. physodes*, диско-диффузионный метод

Микроорганизм, штамм	Стрептомицин (S25)				Гентамицин (GEN10)				Амикацин (AN30)			
	концентрация экстракта <i>H. physodes</i> в МХА, мкг/мл											
	60	30	15	0 (К)	60	30	15	0 (К)	60	30	15	0 (К)
	диаметр зоны подавления роста вокруг диска с антибиотиком, мм											
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	24	26	20	12	24	24	20	15	23	23	17	6
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	18	14	6	6	18	16	6	6	24	20	6	6
<i>E. faecalis</i> 1926	21	18	18	11	25	25	20	15	26	26	18	8
<i>E. faecalis</i> 35736	20	18	6	6	24	24	20	15	24	22	16	8
<i>E. faecalis</i> 35758	27	20	18	11	23	19	19	6	25	6	15	6

Таблица 2 — Эффекты сочетанного действия гентамицина совместно с экстрактом *H. physodes* на эталонные и клинические штаммы энтерококков (метод «шахматной доски»)

Микроорганизм, штамм		Фенотип	ΣФПК (комбинация экстракт <i>H. physodes</i> + гентамицин)	Эффект комбинации
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	Van-S	0,125	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	ATCC 51299	VRE	0,375	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	1926	VRE	0,125	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	35736	Van-S	0,31	Синергизм
<i>E. faecalis</i>	35758	Van-S	0,25	Синергизм

Выявленный синергидный эффект комбинации экстракта *H. physodes* и аминогликозидных антибиотиков в отношении *E. faecalis* может быть связан с воздействием вторичных метаболитов ли-

шайника на клеточную стенку бактерии, облегчающим пенетрацию аминогликозидов в цитоплазму микробной клетки и связывание с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы (рисунок 1).

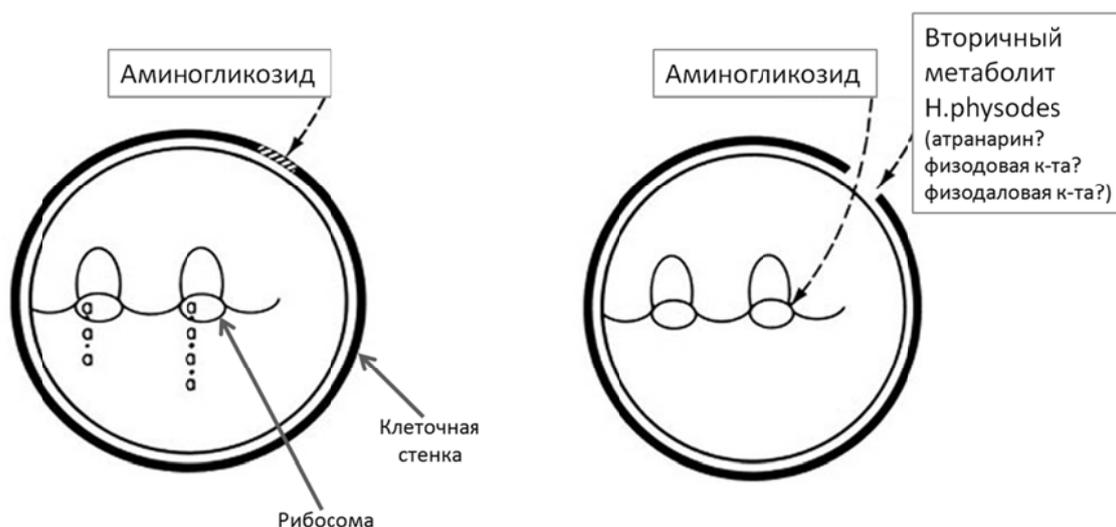


Рисунок 1 — Предполагаемый механизм синергидного действия экстракта *H. physodes* и аминогликозидов на штаммы энтерококков

Заключение

Выявлена выраженная антибактериальная активность ацетонового экстракта *H. physodes* в отношении ванкомициночувствительных и ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков. Обнаружен синергидный эффект (Σ ФПК от 0,125 до 0,375) комбинации экстракта *H. physodes* и аминокликозидов в отношении *E. faecalis*, включая ванкомицинорезистентные штаммы. Требуется проведение дальнейших исследований для идентификации и выделения вторичного метаболита *H. physodes* с описанной синергидной антибактериальной активностью в сочетании с аминокликозидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isenman H, Fisher D. Advances in prevention and treatment of vancomycin-resistant Enterococcus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):577-82. doi: 10.1097/QCO.0000000000000311.
2. Srivastava P, Upreti DK, Dhole TN, Srivastava AK, Nayak MT. Antimicrobial property of extracts of Indian lichen against human pathogenic bacteria. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:709348. doi: 10.1155/2013/709348.
3. Oksanen I. Ecological and biotechnological aspects of lichens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(4):723-34. doi: 10.1007/s00253-006-0611-3.
4. Boustie J, Grube M. Lichens—a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genet Resour.* 2005;3(2):273-8. doi:10.1079/PGR200572.
5. Kosanic M, Rankovic B, Stanojkovic T, Vasiljevic P, Manojlovic N. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia. *EXCLI J.* 2014;13:1226-38.
6. Grujicic D, Stosic I, Kosanic M, Stanojkovic T, Rankovic B, Milosevic-Djordjevic O. Evaluation of in vitro antioxidant, antimicrobial, genotoxic and anticancer activities of lichen *Cetraria islandica*. *Cytotechnology.* 2014;66(5):803-13. doi: 10.1007/s10616-013-9629-4
7. Studzinska-Sroka E, Holderna-Kedzia E, Galanty A, Bylka W, Kacprzak K, Cwiklinska K. In vitro antimicrobial activity of extracts and compounds isolated from *Cladonia uncialis*. *Nat Prod Res.* 2015;29(24):2302-07. doi: 10.1080/14786419.2015.1005616.
8. Rankovic B, Mistic M, Sukdolak S. Antimicrobial activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(4):143-48.
9. Тапальский ДВ, Петренев ДР, Храменкова ОМ, Дорошкевич АС. Антимикробная и противогрибковая активность лишайников, распространенных на территории Беларуси. *Журн Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии.* 2017;2:60-65.
10. Храменкова ОМ. Антибактериальные свойства экстрактов из четырех видов лишайников. *Вестн Витебского Дзярж Ун-та.* 2017;3:80-86.
11. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and Etest. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1914-18. doi: 10.1128/AAC.40.8.1914.
12. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.

REFERENCES

1. Isenman H, Fisher D. Advances in prevention and treatment of vancomycin-resistant Enterococcus infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(6):577-82. doi: 10.1097/QCO.0000000000000311.
2. Srivastava P, Upreti DK, Dhole TN, Srivastava AK, Nayak MT. Antimicrobial property of extracts of Indian lichen against human pathogenic bacteria. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013;2013:709348. doi: 10.1155/2013/709348.
3. Oksanen I. Ecological and biotechnological aspects of lichens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(4):723-34. doi: 10.1007/s00253-006-0611-3.
4. Boustie J, Grube M. Lichens – a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genet Resour.* 2005;3(2):273-8. doi:10.1079/PGR200572.
5. Kosanic M, Rankovic B, Stanojkovic T, Vasiljevic P, Manojlovic N. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia. *EXCLI J.* 2014;13:1226-38.
6. Grujicic D, Stosic I, Kosanic M, Stanojkovic T, Rankovic B, Milosevic-Djordjevic O. Evaluation of in vitro antioxidant, antimicrobial, genotoxic and anticancer activities of lichen *Cetraria islandica*. *Cytotechnology.* 2014;66(5):803-13. doi: 10.1007/s10616-013-9629-4
7. Studzinska-Sroka E, Holderna-Kedzia E, Galanty A, Bylka W, Kacprzak K, Cwiklinska K. In vitro antimicrobial activity of extracts and compounds isolated from *Cladonia uncialis*. *Nat Prod Res.* 2015;29(24):2302-07. doi: 10.1080/14786419.2015.1005616.
8. Rankovic B, Mistic M, Sukdolak S. Antimicrobial activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(4):143-48.
9. Tapalski DV, Petrenov DR, Hramchenkova OM, Doroshkevich AS. Antimicrobial and antifungal activity of the lichens which are widespread in Belarus. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2017;2:60-65 [in Rus].
10. Khramchankova OM. Antibacterial properties of four lichen extracts *Vestn of Vitebsk State Un-ty.* 2017;3:80-86 [in Rus].
11. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and Etest. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8):1914-18. doi: 10.1128/AAC.40.8.1914.
12. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices» - Part 1 : Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.

Поступила 03.10.2018

УДК 616.36-092.9:616-092.18/.19

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

А. Н. Литвиненко, Д. А. Зиновкин, Т. С. Угольник

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

Цель: изучить изменения морфологических и морфометрических параметров ткани печени у самцов крыс линии Вистар при хроническом стрессе по Ortiz.

Материалы и методы. Исследование проведено на 50 самцах крыс линии Вистар. Опытная группа животных подверглась 10-дневному хроническому стрессу по Ortiz. Исследовались морфологические и морфометрические показатели ткани печени животных, подвергшихся хроническому стрессу.

Результаты. У животных, перенесших хронический стресс, морфологические изменения в печени характеризовались нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями гепатоцитов. При этом определялось статистически значимое увеличение процента двуядерных гепатоцитов ($p = 0,046$) и функционального кардиоцелочного индекса ($p = 0,03$).

Заключение. Действие хронического стресса приводит к изменению морфологических и морфометрических параметров ткани печени с активацией репаративных процессов.

Ключевые слова: хронический стресс, печень, гепатоциты, морфометрия.

Objective: to study changes in the morphologic and morphometric parameters of the liver tissue in male Wistar rats under chronic Ortiz stress.

Material and methods. The study was conducted on 50 male Vistor rats. The experimental group of the animals was subjected to 10-day chronic stress by Ortiz. The morphologic and morphometric parameters of the liver tissue of the animals exposed to chronic stress were studied.

Results. The morphologic changes in the liver of the animals which had sustained chronic stress were characterized by impaired blood circulation and degenerative changes of hepatocytes. At the same time, a statistically significant increase in the percentage of binuclear hepatocytes ($p = 0.046$) and functional cariocellular index ($p = 0.03$) was found.

Conclusion. The effect of chronic stress leads to a change in the morphologic and morphometric parameters of the liver tissue with activation of reparative processes.

Key words: chronic stress, liver, hepatocytes, morphometry.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 56-60

Morphologic and Morphometric Parameters of the Liver Tissue of Laboratory Animals After Modeling of Chronic Stress

A.N. Litvinenko, D.A. Zinovkin, T.S. Ugolnik

Введение

Известно, что длительное стрессорное воздействие способно оказывать существенное влияние на весь организм, в том числе и на печень, принимающую активное участие в поддержании гомеостаза [1]. Действие хронического стресса приводит к структурным и функциональным нарушениям в ткани печени, выражающимся в дегенеративных и деструктивных изменениях, застойными явлениями, холестазом в печеночной ткани, изменением репаративных процессов [2, 3, 4]. При 12-дневной иммобилизации происходят значительные морфологические изменения ткани печени, проявляющиеся деструктивными и дегенеративными изменениями гепатоцитов: гидратации и вакуолизации цитоплазмы, нарушение структуры плазматической мембраны гепатоцитов, единичные некротизированные клетки, расширение внутридольковых синусоидных капилляров [3]. В условиях хронического стресса на протяжении 10 дней авторы отмечали некротические изменения гепатоцитов, увеличение кровенаполнения синусоидных капилляров, застойные явления, сладж-феномен, лимфогистиоцитарную инфильтрацию в области порталных трактов, в строме дольки и по ходу синусоидных капилляров [4]. Исследователи выявили, что в результате хронического эмоционально-болевого стресса у животных произошло снижение функциональной клеточной массы, показателя ядерной массы, увеличение масс-митотического индекса, показателя сред-

ней площади среза гепатоцитов [2]. Данные изменения авторы эксперимента связывают с развитием дегенеративных и деструктивных процессов, полнокровия, застойных явлений и холестаза в ткани печени. В то же время в хроническом эксперименте в течение 3 недель авторами не были получены достоверные данные о нарушении репаративной функции печени относительно контрольной группы животных [5]. Ввиду различий экспериментальных данных о состоянии печени в условиях хронического стресса представляет интерес изучение восстановительных процессов ткани печени лабораторных животных с использованием методов морфологического исследования.

Цель исследования

Изучить изменения морфологических и морфометрических параметров ткани печени у самцов крыс линии Вистар при хроническом стрессе по Ortiz.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 50 половозрелых самцах крыс линии Вистар в возрасте 5–6 месяцев. Животные находились в стандартных условиях вивария. Крысы были разделены на 2 группы: опытную ($n = 33$) и группу контроля (интактные животные, $n = 17$). Опытная группа животных была подвергнута хроническому стрессу по Ortiz [6]. В течение эксперимента (10 дней) животные опытной группы ежедневно подвергались воздействию двух стрессоров, чередующихся в случайном порядке: вращение в клетке в

течение 50 минут со скоростью 60 об/мин, принудительное плавание в холодной воде (4 минуты при температуре 11–12 °С), помещение в темную холодильную камеру при температуре 4–5 °С в течение 60 мин, яркое освещение в ночное время, отсутствие света в дневное, изоляция в индивидуальных клетках на ночь, иммобилизация в индивидуальных пластиковых контейнерах со свободным доступом воздуха в течение 60 мин, лишение воды и пищи на 12-часовой период. Случайность чередования стрессоров снижала степень привыкания экспериментальных животных к воздействиям и способствовала минимизации специфического компонента. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным [7]. Животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

После выведения животных из эксперимента для морфологического исследования атравматично забирали печень. Для фиксации кусочков печени использовали 10 % формалин в фосфатном буфере, затем проводили заливку тканей в парафин, готовили гистологические срезы толщиной 3–4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Optika XDS-3FL4 (Italy) со штатной цифровой цветной камерой. Морфометрические измерения полученных цифровых снимков проводилось с помощью программного обеспечения Gimp 2.10.6 (GNU GPL v3) и ImageJ 1.51j8 (USA). Подсчет клеточных элементов осуществляли с использованием наложения сетки на цифровое изображение, с количеством точек, равным 196, при общем увеличении $\times 400$. Измерения проводились в 5 последовательных

полях, определялись следующие показатели: общее число целых ядер гепатоцитов (ЧЯ), число митозов (ЧМ) и двухъядерных клеток (ЧДК), число свободных точек сетки (ЧСТ), не попадающих на срез ядер гепатоцитов. По результатам этих измерений рассчитывали: показатель паренхиматозной плотности (ПП), функциональной клеточной массы (ФКМ), ядерной массы (ЯМ); индекс массы двухъядерных клеток (ИМДК); масс-митотический индекс (ММИ); показатель функционального кариоклеточного индекса (ФККИ) и показатель средней площади среза гепатоцитов (СПСГ) [8]. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ «Statsoft (USA) Statistica», 12. Оценку нормальности распределения числовых признаков проводили с использованием критерия Колмагорова-Смирнова. Принимая во внимание, что распределение числовых параметров отличалось от нормального, данные были представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me — медиана, $Q_1; Q_3$ — верхний и нижний квартили. Анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U, Z). Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Анализ мощности исследования проводили с использованием двустороннего t -критерия [9].

Результаты и обсуждение

После моделирования хронического стресса в печени экспериментальных животных по периферии классических печеночных долек определялись морфологические признаки полнокровия в триадах (рисунок 1).

В гепатоцитах определялась гидропическая дистрофия. В синусоидных гемокапиллярах и центральных венах определялись морфологические признаки полнокровия (рисунок 2).

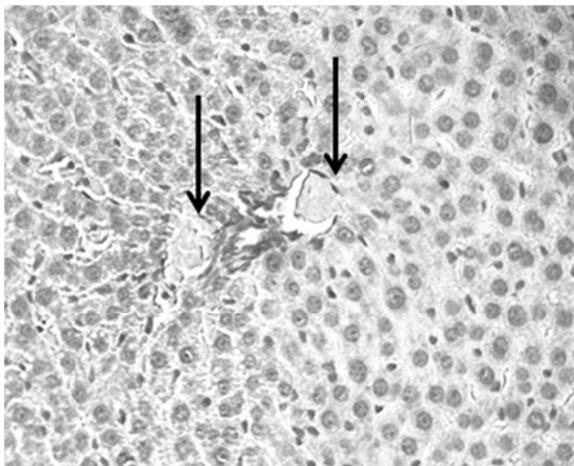


Рисунок 1 — Полнокровие триад (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

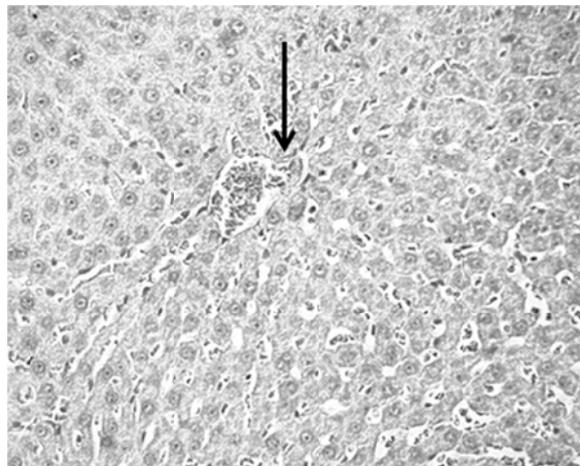


Рисунок 2 — Полнокровие в центральной вене печеночной дольки (указано стрелкой) и в синусоидных гемокапиллярах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

При анализе полученных данных морфометрии выявлено, что у крыс, перенесших хронический стресс, наблюдается статистически значимое увеличение на 25 % значения ЧДК ($p = 0,046$) по сравнению с животными

контрольной группы. По параметрам ЧЯ, ЧМ, а также ЧСТ между животными опытной и контрольной групп статистически значимых различий выявлено не было. Результаты морфометрического анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Данные морфометрического анализа гистологических срезов печени у животных опытной и контрольной групп (Me (Q_1 ; Q_3))

Показатели	Опытная группа	Контроль	p
Число ядер гепатоцитов	37,0 (33,0; 43,0)	37,0 (34,0; 39,0)	$p = 0,450$
Число двухъядерных клеток	5,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 4,0)	$p = 0,046$
Число свободных точек сетки	143,0 (134,0; 149,0)	139,0 (137,0; 146,0)	$p = 0,460$

Увеличение количества двухъядерных гепатоцитов в печени животных опытной группы согласуется с данными других авторов. Так, при ежедневном хроническом иммобилизационном стрессе, ограничении двигательной активности в течение 6 часов без доступа к пище и воде на протяжении 12 дней приводит к увеличению числа двухъядерных гепатоцитов и количества ядрышек в ядрах [3]. Другие авторы показали, что в условиях хронического эмоционально-болевого стресса у самцов крыс линии Вистар также отмечается увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и количества ядрышек в ядрах [2]. Таким образом, увеличение у животных двухъядерных гепатоцитов в паренхиме печени после длительного стрессорного воздействия указывает на развитие репаративных процессов. Двухъядерные гепатоциты представлены на рисунке 1.

Значимыми факторами, приводящими к повреждению гепатоцитов в условиях хронического стресса, являются увеличение прооксидантного статуса в ткани печени и снижение активности ферментной антиоксидантной системы [1, 3]. На увеличение прооксидантного

статуса в ткани печени указывают данные, полученные в результате ежедневной 2-часовой иммобилизации в течение 5 дней крыс линии Вистар. Авторы отмечают увеличение концентрации малонового диальдегида, снижение активности каталазы, увеличение активности супероксиддисмутазы в ткани печени [10].

Интенсификация прооксидантного статуса в ткани печени в условиях хронического стресса приводит к активации гепатоцитов. Общим признаком является восстановление ДНК за счет полиполоидизации [11]. Восстановлению структуры печени в определенной степени способствует образование двухъядерных гепатоцитов [11, 12].

Анализ морфометрических показателей выявил увеличение ФККИ на 2,1 % в опытной группе животных по сравнению с контролем ($p = 0,03$). Данный показатель характеризует среднее количество ядерного материала, которое приходится на одну клетку в единице объема ткани печени и указывает на активность репаративных процессов ткани печени и ее репаративный резерв. Сравнительные данные морфометрических индексов приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Морфометрические индексы ткани печени лабораторных животных (Me (Q_1 ; Q_3))

Показатель	Опытная группа	Контроль	p
Паренхиматозная плотность	0,27 (0,24; 0,316)	0,291 (0,255; 0,301)	$p = 0,46$
Функциональная клеточная масса	$7,3 \times 10^5$ ($5,9 \times 10^5$; $9,1 \times 10^5$)	$7,8 \times 10^5$ ($5,7 \times 10^5$; $8,7 \times 10^5$)	$p = 0,92$
Ядерная масса	$8,4 \times 10^6$ ($6,1 \times 10^6$; $10,6 \times 10^6$)	8,4 ($6,2 \times 10^6$; $9,3 \times 10^6$)	$p = 0,81$
Индекс массы двухъядерных клеток	2529,0 (1216,0; 3600,0)	1729,0 (1142,0; 2457,0)	$p = 0,12$
Функциональный кариоклеточный индекс	11,18 (10,68; 11,62)	10,95 (10,61; 11,11)	$p = 0,03$
Средняя площадь среза гепатоцитов	155,0 (138,0; 181,0)	167,0 (146,0; 173,0)	$p = 0,46$

При моделировании хронического стресса по Ortiz у крыс опытной группы не наблюдалось статистически значимых изменений таких показателей, как ФКМ, ЯМ, ММИ, СПСГ ($p > 0,05$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что у животных, перенесших хронический стресс, морфологические изменения в печени характе-

ризовались нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями гепатоцитов. При этом определялось статистически значимое увеличение процента числа двухъядерных гепатоцитов ($p = 0,046$) и функционального кариоклеточного индекса ($p = 0,03$). Полученные в нашем эксперименте изменения морфологических и морфометрических показателей ткани печени

можно охарактеризовать, как активацию репаративных процессов гепатоцитов печени в ответ на интенсификацию прооксидантного статуса на фоне мягкого хронического стресса [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Цейликман ОБ. Гепатотропные эффекты и монооксигеназная система печени при хроническом стрессе. *Образование Здравоохранение Физическая культура*. 2006;7(1):121-2.
2. Бельх АЕ, Бобынцев ИИ, Дудка ВТ, Крюков АА. Морфология печени крыс в условиях хронического эмоционально-болевого стресса на фоне введения дельта-сон индуцирующего пептида. *Соврем Пробл Науки и Образования*. 2017;1:49.
3. Солин АВ, Ляшев ЮД. Влияние опиоидных пептидов на морфологические изменения в печени крыс при длительном стрессе. *Прикл Информ Аспекты Медицины*. 2016;4(19):132-7.
4. Гусакова ЕА, Городецкая ИВ. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на гистоструктуру печени крыс при стрессе. *Вестн Смоленской Гос Мед Акад*. 2013;4(12):5-13.
5. Andersen KJ, Knudsen AR, Wiborg O, Mortensen FV. Chronic stress does not impair liver regeneration in rats. *Regen Med Res*. 2015;3:2 doi:10.1186/s40340-015-0011-8.
6. Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:443-52.
7. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Сеул, 2008). *Морфология*. 2010;2(4):69-72.
8. Антопольская ЕВ, Швейнов ИА, Конопля АИ, Ушкалов АВ. Способ оценки восстановительных процессов печени. Пат. Рос Федерации № 2308031 10.10.2007.
9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ: МедиаСфера; 2003. 312 с.
10. Шепелева ОМ, Бобынцев ЯИ. Влияние пептида АКГТГ4-7-ПГП (Семакса) на перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы печени при остром и хроническом иммобилизационном стрессе: материалы X юбилейной междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков, 2016; Курск, РФ. с. 445-8.
11. Романова ЛП, Малышев ИИ. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс. *Вестн Чувашского Ун-та*. 2011;3:398-402.
12. Скуратов АГ, Лычиков АН, Зиновкин ДА, Чешик ИА, Петренев ДР. Морфометрические параметры регенерации пече-

ни при частичной гепатэктомии и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте. *Вестн Нац Акад Наук Беларуси. Сер Мед Наук*. 2016;4:57-65.

REFERENCES

1. Cejlikman OB. Gepatotropnye ehffekty i monooksigenaznaya sistema pecheni pri hronicheskom strese. *Obrazovanie, zdra-voohranenie, fizicheskaya kul'tura*. 2006;7(1):121-2. (in Russ.).
2. Belyh AE, Bobyncey II, Dudka VT, Kryukov AA. Morfolo-giya pecheni krys v usloviyah hronicheskogo ehmocional'no-bolevogo stressa na fone vvedeniya del'ta-son induiruyushchego peptida. *Sovreme Probl Nauki i Obrazovaniya*. 2017;1:49. (in Russ.).
3. Solin AV, Lyashev YUD. Vliyanie opioidnyh peptidov na morfologicheskie izmeneniya v pecheni krys pri dlitel'nom strese. *Prkl Inform Aspekty Mediciny*. 2016;4(19):132-7. (in Russ.).
4. Gusakova EA, Gorodeckaya IV. Vliyanie jodsoderzhashchih tireoidnyh gormonov na gistostrukturu pecheni krys pri strese. *Vestn Smolenskoj Gos Med Akad*. 2013;4(12):5-13. (in Russ.).
5. Andersen KJ, Knudsen AR, Wiborg O, Mortensen FV. Chronic stress does not impair liver regeneration in rats. *Regen Med Res*. 2015;3:2 doi:10.1186/s40340-015-0011-8.
6. Ortiz J, Fitzgerald LW, Lane S, Terwilliger R, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to repeated. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:443-52.
7. Hel'sinskaya deklaraciya vseмирной medicinskoj associacii: ehlicheskie principy medicinskih issledovaniy s uchastiem cheloveka v kachestve ob'ekta issledovaniya (Seul, 2008). *Morfologiya*. 2010;2(4):69-72. (in Russ.).
8. Antopol'skaya EV, SHvejnov IA, Konoplya AI, Ushkalov AV. Sposob ocenki vosstanovitel'nyh processov pecheni. Pat. Ros Federacii № 2308031 10.10.2007. (in Russ.).
9. Rebrova OYU. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva, RF: Mediasfera; 2003. 312 p. (in Russ.).
10. Shepeleva OM, Bobyncey YAI. Vliyanie peptida AKTG4-7-PGP (Semaksa) na perekisnoe okislenie lipidov i sostoyanie antioksidantnoj sistemy pecheni pri ostrom i hronicheskom immobilizatsionnom strese: materialy X yubilejnoj mezhdunar. nauch.-prakt. konf. molodyh uchenykh-medikov, 2016; Kursk, RF. p. 445-8. (in Russ.).
11. Romanova LP, Malyshev II. Rol' dvuyadernykh hepatocitov v regeneracii pecheni posle mekhanicheskoy travmy v rannem ontogeneze u krys. *Vestn Chuvashskogo Un-ta*. 2011;3:398-402. (in Russ.).
12. Skuratov AG, Lyzikov AN, Zinovkin DA, Cheshik IA, Petrenov DR. Morfometricheskie parametry regeneracii pecheni pri chastichnoj gepatektomii i transplantacii mezenhimal'nykh stvolovykh kletok v ehksperimente. *Vesci Nac Akad Navuk Belarusi. Ser Med Navuk*. 2016;4:57-65. (in Russ.).

Поступила 25.10.2018

УДК 617.5-089.844

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СУХОЖИЛИЯ ДЛИННОЙ ГОЛОВКИ БИЦЕПСА

О. А. Даниленко¹, Е. Р. Макаревич²

¹Учреждение здравоохранения

«Минская городская клиническая больница № 6»

г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Цель: оценить эффективность разработанной авторами тактики и способов хирургического лечения нестабильности сухожилия длинной головки бицепса.

Материал и методы. Изучены результаты лечения 66 пациентов с нестабильностью сухожилия длинной головки бицепса, пролеченных за период с 2004 по 2017 г. В зависимости от диагностированного типа нестабильности сухожилия длинной головки бицепса обследуемые были разделены на 5 групп по классификации Bennet (2003). Пациентам с первым и вторым типом повреждения назначали курс консервативной терапии, с третьим-пятым типом рекомендовали оперативное лечение с использованием артроскопии и разра-ботанных авторами методик.

Результаты и обсуждение. У пролеченных 66 пациентов, согласно Оксфордскому опроснику, зарегистрировано 38 (57,6 %) отличных, 13 (19,7 %) хороших, 14 (21,2 %) удовлетворительных и 1 (1,5 %) неудовлетворительный результат лечения. Результат оценки представлен в виде Me (Q₂₅; Q₇₅) и составил до лечения 56 (46; 56) баллов, а после — 14 (12; 32). Разработанные авторами тактика и способы оперативного лечения, направленные на устранение повреждений ротаторно-бицепс-тального комплекса, подтвердили свою эффективность.

Заключение. Тактические подходы, направленные на коррекцию повреждений ротаторно-бицепс-тального комплекса, являются перспективным путем улучшения клинических результатов лечения.

Ключевые слова: нестабильность бицепса, повреждения бицепса, вывих бицепса, вращательная манжета плеча.

Objective: assess effectiveness of the tactics and methods developed by the authors for surgical treatment of instability of the long biceps head tendon.

Material and methods. The results of the treatment of 66 patients with instability of the long head of biceps tendon over 2004–2017 have been studied. Depending on the diagnosed type of instability of the long head of biceps tendon, the subjects were divided into 5 groups by Bennet classification (2003). Patients with type 1 and type 2 of damage were prescribed a course of conservative therapy, patients with type 3–5 were recommended surgical treatment using arthroscopy and the methods developed by the authors.

Results and discussion. According to the OSS, 66 patients, who had undergone treatment, revealed 38 (57.6 %) excellent, 13 (19.7 %) good, 14 (21.2 %) satisfactory and 1 (1.5 %) unsatisfactory treatment outcomes. The result of the assessment is presented in the form of Me [Q₂₅; Q₇₅] and made up 56 points before the treatment [46; 56], and 14 [12; 32] after it. The tactics and methods of surgical treatment developed by the authors aimed at eliminating damage to the rotator-bicipital complex have confirmed their effectiveness.

Conclusion. The tactical approaches aimed at correcting damage to the rotator-bicipital complex is a promising way to improve the clinical results of the treatment.

Key words: biceps instability, biceps damage, biceps dislocation, rotator cuff.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 60-66

Tactics of Surgical Treatment of Instability of the Long Head of Biceps Tendon

O.A. Danilenko, E.R. Makarevich

Введение

Посттравматические боли в плечевом суставе являются достаточно частым явлением и встречаются как у мужчин, так и у женщин трудоспособного возраста. Одной из причин, определяющих болезненные ощущения в переднем отделе плечевого сустава, является нестабильность сухожилия длинной головки бицепса (СДГБ) [1–4]. Основной контингент пациентов с повреждением сухожилия двуглавой мышцы плеча – люди трудоспособного возраста с высокими запросами к функции плечевого сустава, что подчеркивает социально-экономическую значимость рассматриваемой проблемы [3, 4].

По данным отдельных исследований, совместное поражение СДГБ и элементов ротаторного аппарата плеча составляет 31–56 % от всех повреждений сустава, при этом для нестабильности СДГБ характерно одновременное повреждение сухожилий подлопаточной и надостной мышц [3, 5–7].

На сегодняшний день для устранения проблемы нестабильности СДГБ в большинстве случаев используют два вида вмешательств: тенотомию и тенodes. Данные вмешательства применяют независимо от типа нестабильности СДГБ, не учитывая степень повреждения ротаторного аппарата плечевого сустава. К преимуществам тенотомии можно отнести ее мало-травматичность при выполнении в артроскопическом

формате и быстрый темп последующей реабилитации, к недостаткам – косметическую деформацию Popeye, снижение силы бицепса, но самым главным является то, что при вмешательстве игнорируются сопутствующие повреждения со стороны ротаторного аппарата. Преимущества же тенodesа заключаются в сохранении силы, отсутствии косметической деформации, однако чаще отмечают сохраняющиеся болевые ощущения в переднем отделе сустава, миграцию фиксаторов, остаются без внимания вопросы реконструкции ротаторной манжеты.

Таким образом, тактика лечения пациентов с нестабильностью СДГБ, основанная на дифференцированных подходах и новых способах оперативного лечения, в основу которых положен принцип выявления, учета и щадящего отношения к элементам ротаторно-бицепс-тального комплекса (РБК), является перспективным путем решения данной проблемы.

Цель работы

Оценить эффективность разработанной авторами тактики и способов хирургического лечения нестабильности сухожилия длинной головки бицепса.

Материалы и методы

В соответствии с целью исследования проведено проспективное и ретроспективное анализ диагностических методов и результатов

лечения 66 пациентов за период с 2004 по 2017 гг. Исследование носило открытый сплошной характер и осуществлялось с одобрения комиссий по этике лечебных учреждений, на базе которых оно проводилось.

Среди пациентов подавляющее большинство составляли мужчины — 51 (77,3 %). Возраст варьировался от 19 до 77 лет, средний возраст составлял $47,3 \pm 15,9$ года ($M \pm SD$) (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов с нестабильностью сухожилия длинной головки бицепса по полу в зависимости от возраста

Пол	Возрастные группы, лет						Всего, n = 66	
	16–24, n = 10		25–64, n = 48		65 и старше, n = 8			
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Мужской	15,2	10	59,1	39	3,0	2	77,3	51
Женский	0,0	0	13,6	9	9,1	6	22,7	15

В отделение поступили 25 (37,9 %) пациентов с диагнозом, кодируемым как М 24.4 по МКБ-10 (повторяющиеся вывихи и подвывихи сустава), 41 (62,1 %) — с кодом S 46 (травма мышцы и сухожилия на уровне плечевого пояса и плеча). В 24 (36,4 %) случаях длительность заболевания составляла до 3 мес., в 29 (43,9 %) — от 3 до 5 мес., в 13 (19,7 %) — более 5 мес.

Повреждения первого типа выявлены у 10 (15,2 %) пациентов, второго — у 6 (9,1 %), третьего — у 20 (30,3 %), четвертого — у 16 (24,2 %), пятого — у 14 (21,2 %). Все пациенты

в зависимости от выявленного типа повреждения по классификации Bennet были разделены на 5 групп, соответствующих указанным типам.

Клинический осмотр осуществляли в соответствии с разработанной нами и утвержденной МЗ РБ инструкцией по диагностике повреждений РБК. Диагностика поражений СДГБ основана на выявлении степени и локализации поражения как ротаторного аппарата, так и проблем со стороны бицепса.

Результаты примененных диагностических подходов к пациентам всех групп приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение выявленных повреждений РБК по секторам у пациентов с нестабильностью сухожилия длинной головки бицепса по данным клинического осмотра и МРТ, n = 66

Метод исследования	Локализация повреждения по классификации Habermeyer P., 2006													
	повреждения ротаторного аппарата, 1 сектор		повреждения ротаторного аппарата, 2 сектор		повреждения ротаторного аппарата, 3 сектор		повреждения бицепсального элемента, 1 сектор		повреждения бицепсального элемента, 2 сектор		повреждения pulley		повреждения межротаторного интервала	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Клинический осмотр	84,8	56	53,0	35	12,1	8	75,8	50	51,5	34	75,8	50	56,1	37
МРТ	72,7	48	47,0	31	12,1	8	60,6	40	18,2	12	65,2	43	24,2	16

Рентгенография выполнена всем пациентам (100 %), МРТ — 56 (84,8 %), УЗИ — 58 (87,9 %). При оказании помощи данной категории пациентов придерживались разработанной нами тактики лечения с использованием классификации повреждений Bennett (2003).

Группа 1. При лечении пациентов этой группы назначали курс консервативной терапии, включающей временную иммобилизацию конечности повязкой типа Дезо в положении приведения и внутренней ротации плечевого сустава, трехэтапное физиотерапевтическое лечение по разработанной схеме, комплекс ЛФК, введение по ходу бицепсальной борозды препаратов гиалуроновой кислоты (гилартен) и в

3 случаях — PRP (клеточность 1 млн/мкл) под контролем УЗИ.

Группа 2. Консервативное лечение пациентов данной группы также подразумевало временную иммобилизацию конечности повязкой типа Дезо в положении приведения и внутренней ротации плечевого сустава, трехэтапное физиотерапевтическое лечение по разработанной схеме, курс ЛФК, двукратное введение по ходу бицепсальной борозды PRP (клеточность 1 млн/мкл) под контролем УЗИ с интервалом 7 суток и последующим введением через 14 суток препаратов гиалуроновой кислоты (гилартена). При неэффективности курса пациентам предлагалось оперативное лечение.

Группа 3. При оперативном лечении пациентов выполняли артроскопическое или артроскопически-видеоассистированное малоинвазивное вмешательство с целью вправления СДГБ в сухожильную борозду с восстановлением удерживателя (патент Евразийского патентного ведомства № EA201600049A1 20170630). Применение данного способа предполагает ревизию СДГБ, ротаторов, бицепитальной борозды. По ходу борозды удаляли неровности, из сухожилия подлопаточной мышцы выкраивали лоскут, прошивали его рассасывающейся нитью и перебрасывали через СДГБ, предварительно уложенного в бицепитальную борозду, фиксируя чрескостным швом. Проверяли скольжение и стабильность СДГБ в борозде. Место забора лоскута ушивали с тонизацией подлопаточной мышцы. После наложения швов на раны накладывали асептические повязки и повязку Дезо.

Группа 4. Оперативное лечение пациентов этой группы подразумевало восстановление характерного повреждения со стороны подлопаточной мышцы, при необходимости — импакционное углубление борозды с восстановлением ее костной анатомии. При этом использовали следующие методики: костную аутопластику, вправление сухожилия длинной головки бицепса в сухожильную борозду с восстановлением удерживателя (медиальной головки клювоплечевой связки), рефиксацию сухожилия надостной мышцы, а также пластику латеральной порции клювоплечевой связки с использованием способа, предложенного для третьего типа. При выраженной дегенерации и/или деформации СДГБ выполняли тенодез последнего к головке плечевой кости (патент РФ № 21257).

Группа 5. При оперативном лечении осуществляли тенодез сухожилия бицепса и восстановление поврежденных сухожилий надостной и подлопаточной мышц по собственному способу (патент РФ № 21257). Выбор такой тактики обусловлен выраженными дегенеративными и посттравматическими изменениями сухожилия длинной головки бицепса. Применение этого способа предполагало поэтапное выполнение следующих задач: освежение сухожильной борозды бицепса, тупое и острое выделение СДГБ и его фиксация трансоссальным швом при помощи спицы с ушком в сухожильной борозде, сшивание поперечной связки. На заключительном этапе операции проверяли прочность достигнутой фиксации. Имобилизацию осуществляли косыночной повязкой на срок до 3 недель.

Оценку результатов проводили в сроки 3, 6 мес., а далее фиксировали результат последнего констатированного документально обращения пациента. В соответствии с методикой оценки по Оксфордскому опроснику (ООП) для плеча результат лечения оценивали в баллах. Для оценки

функции использовали также шкалу Rowe, с помощью которой определяли устойчивость плечевого сустава, объем движений, восстановление профессиональных и спортивных навыков.

Для статистической обработки результатов использовали программное обеспечение StatSoft «Statistica», 10 для Windows (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA), Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, США), а также общепринятые методы медико-биологической статистики. Для проверки соответствия распределения количественных параметров закону Гаусса проводили расчет критериев Колмогорова-Смирнова и оценивали параметры описательной статистики. При соответствии распределения значений параметра закону Гаусса данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значения параметра, SD — стандартное отклонение. При несоответствии распределения значений параметра закону нормального распределения данные представляли в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана, Q_{25} — значение 25-го перцентиля, Q_{75} — значение 75-го перцентиля. Для сравнительного анализа выборок использовали Tg-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают данные других исследователей о том, что нестабильность СДГБ чаще наблюдается у лиц трудоспособного возраста (58 (87,9 %) человек), в основном у мужчин (51 (77,3 %) пациент). При этом у обследуемых доминировали повреждения правой конечности. Наибольшее количество зарегистрированных обращений, по классификации Bennet, пришлось на третий и четвертый типы повреждения. Разработанный алгоритм клинической диагностики повреждений оказался эффективен в постановке диагноза. Рентгенография плечевого сустава позволяла выявить изменения в области большого и малого бугорка. В отношении внесуставной части бицепитального элемента и при повреждениях первого и второго типа более высокую информативность продемонстрировало УЗИ плечевого сустава с проведением проб на этапе углубленного обследования. МРТ имела преимущество в отношении диагностики повреждения мышц ротаторов и бицепитального элемента в секторе 2.

У пролеченных 66 пациентов, согласно ООП, зарегистрировано 38 (57,6 %) отличных, 13 (19,7 %) хороших, 14 (21,2 %) удовлетворительных и 1 (1,5 %) неудовлетворительный результат лечения. Результат оценки представлен в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$ и составил до лечения 56 (46; 56) баллов, а после — 14 (12; 32). Различия в оценке, полученные с помощью Tg-критерия Вилкоксона, были статистически значимы ($p < 0,00$).

При оценке по шкале Rowe, позволяющей зафиксировать достигнутый функциональный ре-

зультат и стабильность плечевого сустава, зарегистрировано 40 (60,6 %) отличных, 11 (16,7 %) хороших, 11 (16,7 %) удовлетворительных и 4 (6,1 %) неудовлетворительных результата лечения. Результат оценки представлен в виде Ме (Q25; Q75) и составил до лечения 55 (15; 75) баллов, а после — 90 (75; 100). Различия в балльной оценке результатов лечения пациентов группы до и после примененных методов, полученные с помощью Tg-критерия Вилкоксона, были статистически значимы ($p < 0,00$).

Наибольшие различия в результатах до и после лечения отмечались у пациентов с третьим типом повреждения по Bennett, при лечении которых использовался разработанный нами способ реконструкции удерживателя бицепса.

Клинический пример. Пациент М., 25 лет, поступил в отделение с диагнозом: «Нестабильность сухожилия длинной головки бицепса справа третьего типа по Bennett». При опросе пациент предъявляет жалобы на боли и щелчки в проекции сухожильной борозды. При осмотре с применением разработанного алгоритма диагностирована заинтересованность со стороны 1 и 2 сектора, положительный тест Abbot-Sanders. Проведено МРТ-исследование, выявлены признаки нестабильности сухожилия длинной головки бицепса с частичным отрывом подлопаточной мышцы (рисунок 1 а, б).

При дообследовании с применением УЗИ-проб на нестабильность диагноз верифицирован (рисунок 2).

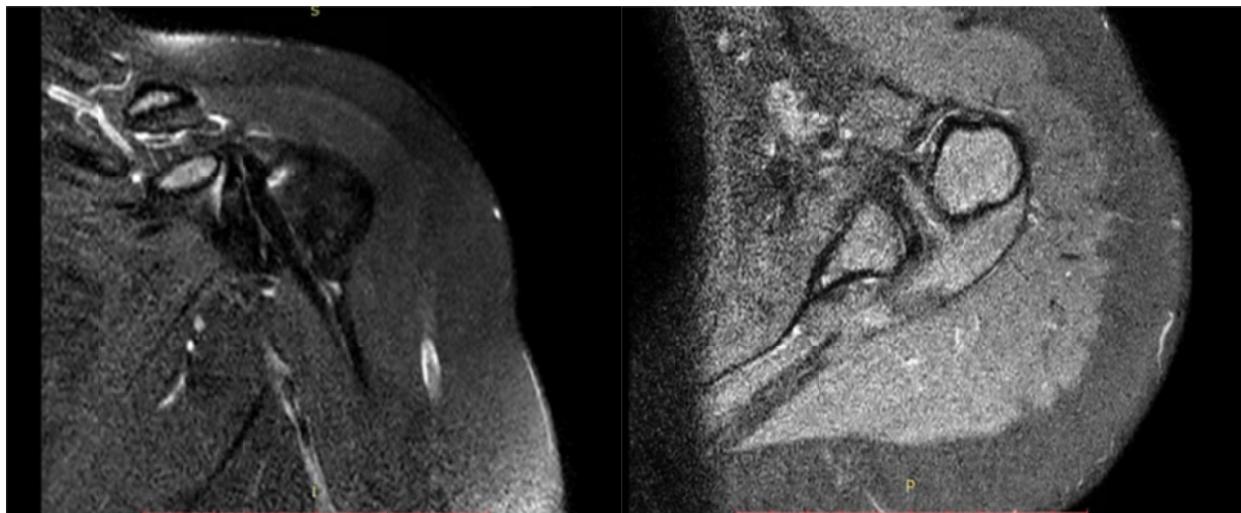


Рисунок 1 — МРТ плеча до операции, выявлен третий тип нестабильности сухожилия длинной головки бицепса

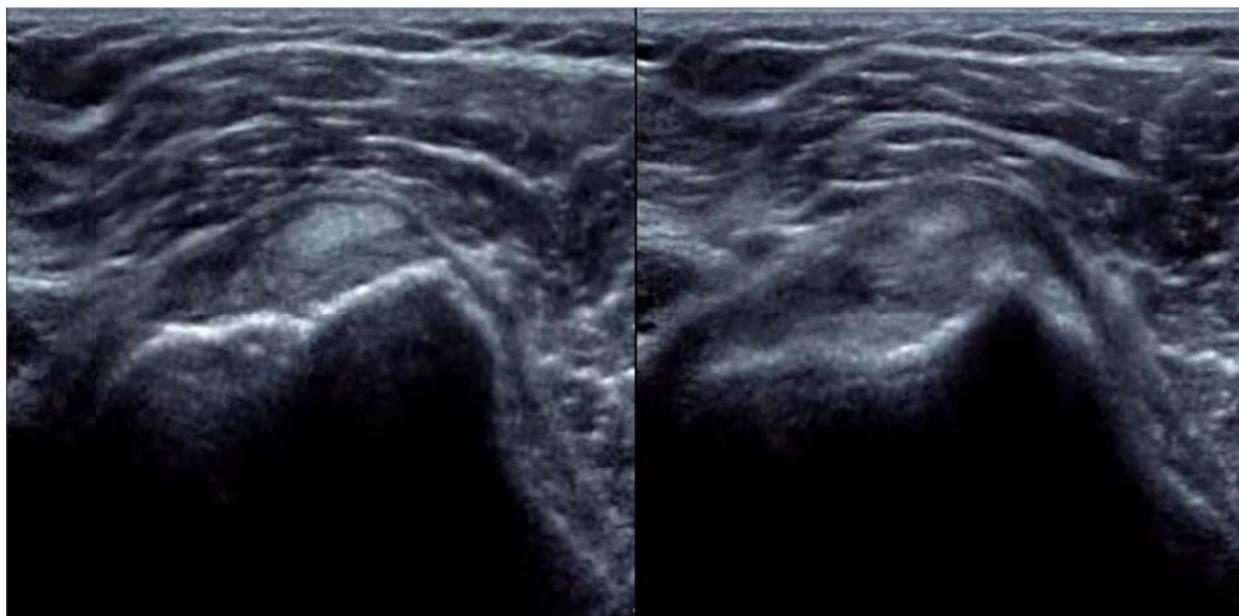


Рисунок 2 — УЗИ до операции, выявлено уплощение биципитальной борозды, дислокация сухожилия при провокационном тесте

Осуществлен доступ по переднелатеральной поверхности плеча до 3 см длиной после предварительной разметки под контролем УЗИ поврежденного сухожилия. Из данного доступа препарировано сухожилие бицепса (рисунок 3 а) и осмотрено на протяжении. Из сухожилия подлопаточной мышцы выкроен лоскут, прошит и перекинут через борозду сухожилия, после чего прошит и фиксирован трансоссально (рисунок 3 б). Ушит дефект сухожилия подлопаточной мышцы (рисунок 3 в).

На заключительном этапе операции прове-

дена проверка прочности достигнутой фиксации и шов раны. Имобилизация повязкой Дезо в течение 5 недель. Пациент выписан из стационара на 4-е сутки. Проведен курс восстановительного лечения после истечения срока иммобилизации. Выполнено контрольное МРТ-исследование в срок 8 недель (рисунок 4).

При контрольном осмотре через 8 недель объем движений в суставах и сила конечности приближаются к полным (рисунок 5). Пациент приступил к работе.

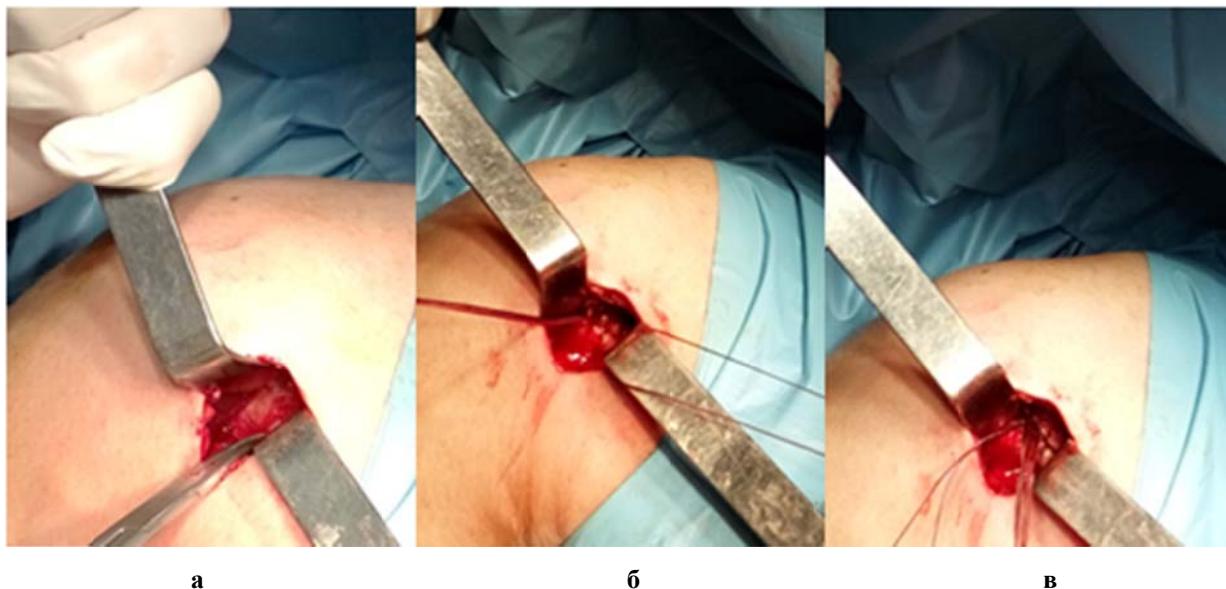


Рисунок 3 - Этапы оперативного лечения

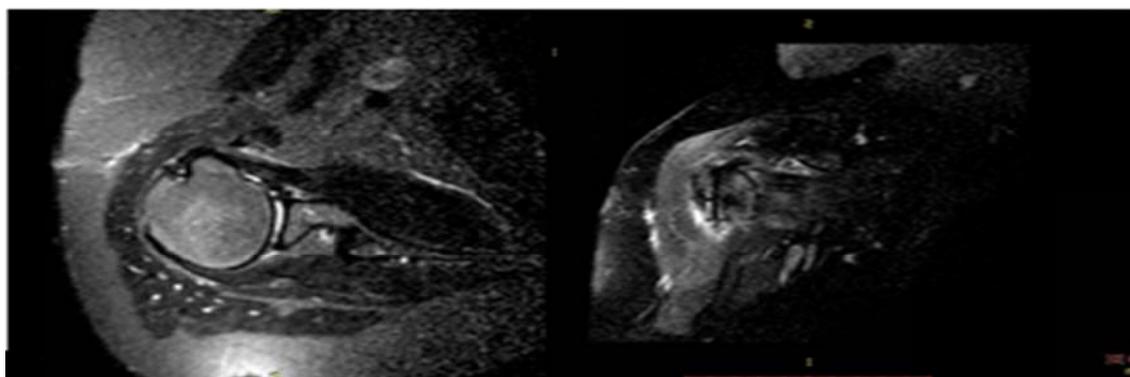


Рисунок 4 — МРТ-контроль плеча через 6 недель после операции: сухожилие бицепса находится в борозде, удерживается сформированным удерживателем



Рисунок 5 — Объем движений у пациента через 8 недель после операции

При наличии признаков выраженного повреждения сухожилия длинной головки бицепса применяли способ тенodesа последнего к проксимальному отделу плечевой кости.

Результаты нашего исследования подтверждают данные других исследователей о том, что нестабильность СДГБ чаще наблюдается у лиц трудоспособного возраста — 58 (87,9%) пациентов. Наибольшее количество зарегистрированных повреждений пришлось на третий и четвертый типы повреждения по классификации Bennet. При обследовании пациентов с применением разработанного диагностического алгоритма при повреждениях первого и второго типа более высокую информативность продемонстрировало УЗИ плечевого сустава с проведением проб на этапе углубленного обследования. МРТ имела преимущество в отношении диагностики повреждения мышц ротаторов и бицепсального элемента во 2 секторе.

У пролеченных 66 пациентов, согласно ООП, зарегистрировано 38 (57,6 %) отличных, 13 (19,7 %) хороших, 14 (21,2 %) удовлетворительных и 1 (1,5 %) — неудовлетворительный результат лечения. Результат оценки представлен в виде Ме (Q_{25} ; Q_{75}) и составил до лечения 56 (46; 56), а после — 14 (12; 32). Наблюдаемое изменение оценки, исследованное с использованием Тг-критерия Вилкоксона, было статистически значимым на уровне ($p < 0,00$).

Достигнутый функциональный результат и стабильность плечевого сустава оценивались с использованием шкалы Rowe. При этом зарегистрировано 40 (60,6 %) отличных, 11 (16,7 %) хороших, 11 (16,7 %) удовлетворительных и 4 (6,1 %) — неудовлетворительных результатов лечения. Результат оценки составил до лечения 55 (15; 75), а после — 90 (75; 100).

Различие в результатах балльной оценки пациентов группы до и после применённых методов лечения, оцененное с использованием Тг-критерия Вилкоксона, было статистически значимым ($p < 0,00$). Наибольшая разница в результатах до и после лечения отмечена у пациентов с третьим типом повреждения по Bennett. По нашему мнению, это обусловлено отсутствием выраженной дегенерации и грубых нарушений анатомии у пациентов с данным типом повреждений. Анализ результатов статистической оценки группы пациентов с нестабильностью сухожилия длинной головки бицепса как по критериям качественной (интерпретация исхода лечения по шкалам), так и количественной оценки с использованием сравнения балльного результата в группе и подгруппах подтвердил позитивный эффект от внедрения предлагаемых лечебных подходов с критерием статистической значимости на уровне $p < 0,05$.

Сроки пребывания в стационаре составили при малоинвазивном формате оперативного вме-

шательства $7,5 \pm 1,9$, при артроскопическом — $6,9 \pm 3,3$ дня. Нами не зарегистрировано статистически достоверной разницы данных параметров.

Выводы

1. Нестабильность сухожилия длинной головки бицепса наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста, что определяет социальную значимость данной проблемы.

2. Применение дифференцированных тактических подходов при лечении нестабильности сухожилия длинной головки бицепса статистически достоверно улучшает результаты лечения.

3. Разработанные способы оперативного лечения предоставляют возможность устранить нестабильность сухожилия длинной головки бицепса и осуществить реконструкцию элементов ротаторно-бицепсального комплекса плечевого сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khazzam M, George MS, Churchill RS, Kuhn JE. Disorders of the long head of biceps tendon. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(1):136-45.
2. Krupp RJ, Kevern MA, Gaines MD, Kotara S, Singleton SB. Long head of the biceps tendon pain: differential diagnosis and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(2):55-69.
3. Chen CH, Chang CH, Su CI, Wang KC, Wang IC, Liu HT, Yu CM, Hsu KY. Classification and analysis of pathology of the long head of the biceps tendon in complete rotator cuff tears. *Chang Gung Medical J.* 2012;35(3):263-70.
4. Warner JJ, McMahon PJ. The role of the long head of the biceps brachii in superior stability of the glenohumeral joint. *J Bone Joint Surgery (Am.)*. 1995;77(3):366-72.
5. Bennett WF. Arthroscopic repair of anterosuperior (supraspinatus/subscapularis) rotator cuff tears: a prospective cohort with 2- to 4-year followup: classification of biceps subluxation and instability. *Arthroscopy.* 2003;19:21-33.
6. Peltz CD, Perry SM, Getz CL, Soslowky LJ. Mechanical properties of the long-head of the biceps tendon are altered in the presence of rotator cuff tears in a rat model. *J Orthop Res.* 2009;27(3):416-20.
7. Edwards TB, Walch G, Sirveaux F, Molé D, Nové-Josserand L, Boulahia A, Neyton L, Szabo I, Lindgren B. Repair of tears of the subscapularis. *J Bone Joint Surg. (Am.)*. 2005;87(4):725-30.
8. Nho SJ, Reiff SN, Verma NN, Slabaugh MA, Mazzocca AD, Romeo AA. Complications associated with subpectoral biceps tenodesis: low rates of incidence following surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(5):764-68.

REFERENCES

1. Khazzam M, George MS, Churchill RS, Kuhn JE. Disorders of the long head of biceps tendon. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(1):136-45.
2. Krupp RJ, Kevern MA, Gaines MD, Kotara S, Singleton SB. Long head of the biceps tendon pain: differential diagnosis and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(2):55-69.
3. Chen CH, Chang CH, Su CI, Wang KC, Wang IC, Liu HT, Yu CM, Hsu KY. Classification and analysis of pathology of the long head of the biceps tendon in complete rotator cuff tears. *Chang Gung Medical J.* 2012;35(3):263-70.
4. Warner JJ, McMahon PJ. The role of the long head of the biceps brachii in superior stability of the glenohumeral joint. *J Bone Joint Surgery (Am.)*. 1995;77(3):366-72.
5. Bennett WF. Arthroscopic repair of anterosuperior (supraspinatus/subscapularis) rotator cuff tears: a prospective cohort with 2- to 4-year followup: classification of biceps subluxation and instability. *Arthroscopy.* 2003;19:21-33.
6. Peltz CD, Perry SM, Getz CL, Soslowky LJ. Mechanical properties of the long-head of the biceps tendon are altered in the presence of rotator cuff tears in a rat model. *J Orthop Res.* 2009;27(3):416-20.
7. Edwards TB, Walch G, Sirveaux F, Molé D, Nové-Josserand L, Boulahia A, Neyton L, Szabo I, Lindgren B. Repair of tears of the subscapularis. *J Bone Joint Surg. (Am.)*. 2005;87(4):725-30.
8. Nho SJ, Reiff SN, Verma NN, Slabaugh MA, Mazzocca AD, Romeo AA. Complications associated with subpectoral biceps tenodesis: low rates of incidence following surgery. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(5):764-68.

Поступила 02.11.2018

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 617.7-007.21-053.1-08

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С АНОФТАЛЬМОМ***А. Н. Бараш¹, Т. М. Шаршакова¹, Г. Ф. Малиновский²*¹Учреждение образования«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь²Государственное учреждение образования«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

На основании анализа существующих в Республике Беларусь подходов к организации медицинской помощи пациентам после глазного протезирования и исследования уровня информированности врачей-офтальмологов по проблеме анофтальма предложены организационные и клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи этой категории пациентов. Разработана модель организации такой помощи, которая включает мультидисциплинарный подход, алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов с анофтальмом для врача-офтальмолога в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: анофтальм, медицинская помощь, диспансеризация, глазное протезирование, мультидисциплинарный подход, качество жизни.

On the basis of the analysis of the approaches to the organization of medical care to patients after ocular prosthetics existing in the Republic of Belarus and the study of the level of awareness of ophthalmologists about the problem of anophthalmos, organizational and clinical recommendations about delivery of health care to this category of patients have been offered. The model of the organization of such care has been developed and comprises a multidisciplinary approach and an algorithm of examination and dispensary observation of patients with anophthalmos for the ophthalmologist in out-patient conditions.

Key words: anophthalmos, health care, dyspanserization, ocular prosthetics, multidisciplinary approach, quality of life.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 67-71**Organizational and Clinical Approaches to Delivering Health Care to Patients with Anophthalmos****A.N. Barash, T.M. Sharshakova, G.F. Malinovskiy****Введение**

Разработка и внедрение новых высокотехнологичных методов профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации социально значимых неинфекционных заболеваний является приоритетным направлением развития здравоохранения. Интеграция науки и клинической практики в практическое здравоохранение позволяет улучшить доступность и качество оказываемой медицинской помощи [1].

Современная офтальмология достигла значительных успехов в лечении глазных заболеваний, тем не менее тяжелая офтальмопатология и травмы органа зрения нередко приводят к состояниям, которые требуют радикального хирургического вмешательства: удаления глазного яблока. В случае потери зрения и глаза как органа пациенты нуждаются в медицинской, и социальной реабилитации [2, 3].

Быстрая потеря зрения у данной категории пациентов оказывает значительное негативное влияние на весь комплекс социального функционирования (личного, профессионального, семейно-бытового), затрудняя последующую реадaptацию к повседневной жизни, нередко приводя к необходимости смены своей профессии и даже к инвалидности [4–6].

В связи с этим изучение особенностей влияния анофтальма на социальный статус пациентов, положение в обществе и микросоциальной среде, создание оптимального метода операции удаления глаза, поиск имплантата, отвечающего современным требованиям, разработка клинических и организационных подходов к оказанию медицинской помощи и реабилитации приобретает особую социальную значимость и актуальность. Значительный социальный и экономический ущерб, обусловленный тяжелой офтальмо-

патологией, выдвигает проблему совершенствования организации медицинской помощи данной категории пациентов в число актуальных научно-практических задач здравоохранения.

Цель исследования

Разработка организационных и клинических подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с анофтальмом.

Материалы и методы

Проведен анализ существующих в Республике Беларусь подходов к организации медицинской помощи пациентам после глазного протезирования. Изучены законодательные и нормативные правовые документы, регламентирующие оказание медицинской помощи, объемы медицинской помощи в клинических протоколах диспансеризации пациентов с анофтальмом, уровень информированности врачей-офтальмологов по проблеме анофтальма.

В связи с отсутствием в Республике Беларусь статистической базы данных и единого учета пациентов после глазного протезирования и с целью учета данной категории лиц для дальнейшего исследования был разработан алгоритм формирования базы данных пациентов после глазного протезирования, который включал изучение и анализ форм первичной медицинской документации: медицинские карты стационарных пациентов (форма 003/у-07), статистические карты выбывших из стационара (форма 066/у-07 (n = 82)), журнал записи оперативных вмешательств в стационаре (форма 008/у-07 (n = 82)) и журнал расходов стандартных глазных протезов учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (n = 629 обращений); медицинские карты амбулаторных больных (учетная форма 025/у), направления на медико-социальную экспертизу (форма № 2 — мсэ/у-09), заключения ВКК, ИП медицинской реабилитации пациентов (форма № 7 — мсэ/у-09) государственных учреждений здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника», центральные районные больницы (n = 106); медицинские карты пациентов медико-реабилитационной экспертной комиссии (форма № 6 — мсэ/у-09) и акты освидетельствования пациентов в медико-реабилитационной экспертной комиссии (форма № 5 — мсэ/у-09) учреждения «Гомельская областная медико-реабилитационная экспертная комиссия» (n = 45), а также отчеты главных внештатных врачей-офтальмологов Республики Беларусь за 2005–2014 гг. по количеству эвисцераций/энуклеаций, данные государствен-

ной информационной системы социальной защиты комитета по труду, занятости, социальной защите Гомельского облисполкома и карты учета пациентов лабораторий глазного протезирования г. Минска (ЧТПУП «Контактные линзы плюс» и ИП Савич) за период с января 2015 г. по декабрь 2016 г. (n = 1996).

Была сформирована база данных пациентов после глазного протезирования по Гомельской области (479 человек). В исследование включены 106 пациентов после глазного протезирования, проживающие в Гомельской области, а также 22 пациента после глазного протезирования, оперированные по разработанному нами методу на базе офтальмологического отделения микрохирургии глаза УЗ «10-я городская клиническая больницы» г. Минска.

Проведено медико-социальное исследование пациентов после глазного протезирования, изучено качество их жизни, влияние анофтальма на социальный статус и интеграцию в общество, особенности психологического статуса.

Разработан и экспериментально обоснован новый метод формирования опорно-двигательной культуры для глазного протеза путем эвисцерации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки подошвы [7]. Доказана его экономическая, социальная и медицинская эффективность.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ существующих в Республике Беларусь подходов к организации медицинской помощи пациентам после глазного протезирования показал несовершенство диспансеризации пациентов, подвергшихся удалению глаза ввиду тяжелой офтальмопатологии, за исключением онкологических заболеваний глаза, для которых прописаны соответствующие рекомендации для диспансерного учета, отсутствие единой базы пациентов с анофтальмом, психологической помощи, в клинических протоколах не прописан объем медицинской помощи при анофтальме.

Анализ причин, приводящих к слепоте и в дальнейшем — к потере глаза, как органа, в исследуемых группах позволил выделить следующие патологии органа зрения: травмы глаза и их последствия (55,5 %), воспалительные заболевания глазного яблока (18 %), злокачественные заболевания глазного яблока (11,7 %), терминальная болящая глаукома с выраженным болевым синдромом (10,9 %), другие причины (последствия оперативных вмешательств, отслойка сетчатки) (3,9 %).

Анализ данных регистрационных карт 1996 пациентов, обратившихся в лаборатории глазного протезирования г. Минска за период с января 2015 по декабрь 2016 гг., показал, что пациентам были изготовлены стандартные (подборочные) протезы (3 %), индивидуальные тонкостенные протезы из пластмассы (30 %), индивидуальные толстостенные протезы из пластмассы (45 %), индивидуальные протезы из стекла (22 %). Таким образом, основную массу глазных протезов, изготавливаемых в лабораториях, составляют индивидуальные протезы из пластмассы. Глазные протезы подборочного типа в лабораториях г. Минска подбираются в меньшем количестве, пациенты получают сразу индивидуальный глазной протез, соответственно они не проходят этапы ступенчатого протезирования, что может привести к развитию анофтальмического синдрома.

Исследование уровня информированности врачей-офтальмологов свидетельствует о наличии разногласий по кодированию анофтальма в МКБ 10 и алгоритму офтальмологического обследования. Выявлена низкая информированность пациентов об особенностях и возможностях глазного протезирования.

По результатам медико-социального обследования пациентов определен социальный портрет пациента после глазного протезирования: это пациент мужского пола, трудоспособного возраста, со средним образованием; инвалид III группы с травмой глаза и ее последствиями; средний возраст на момент потери зрения — 20 лет, при удалении глаза — 30 лет. Глазное яблоко удалено традиционным методом (энуклеация/эвисцерация) без формирования ОДК и использования орбитального имплантата. Пациент трудоустроен, однако профессия изменилась вследствие невозможности адаптироваться к имеющемуся зрительному дефекту, при этом снизилась квалификация, ограничен в выборе профессии, работа «не нравится», желает пройти переобучение. Безработный пациент считает, что не может рационально трудоустроиться и выбрать работу по желанию из-за зрительного дефекта, связанного с монокулярностью зрения и с большими трудностями выполнения заданий, требующих бинокулярное зрение.

Полученные результаты исследования подтверждают, что потеря зрения и глаза является тяжелой психологической и физической травмой для пациентов с анофтальмом, осо-

бенно для женщин, и снижает уровень общего состояния здоровья по физическому и психическому компоненту по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$). У 46 % пациентов после глазного протезирования выявлен патологический сенситивно-тревожный профиль личности и снижение показателей качества жизни ($p < 0,05$). Почти у половины пациентов выявлены признаки социальной дезадаптации.

Разработанный нами метод формирования опорно-двигательной культуры для глазного протеза путем эвисцерации подтверждает социальную (удовлетворенность пациентов качеством оказанной медицинской помощи, высоким косметическим результатом; совершенствование медицинской и социальной реабилитации и улучшение качества жизни пациентов), медицинскую (достижение хорошей подвижности глазного протеза, стабильного состояния конъюнктивальной полости; повышение уровня качества оказания специализированной медицинской помощи), экономическую эффективность (сокращение затрат на лечение анофтальмического синдрома).

В результате проведенных исследований и на основе полученных данных разработана модель организации медицинской помощи пациентам с анофтальмом на примере Гомельской области с мультидисциплинарным подходом при участии врача общей практики, врача-офтальмолога, глазного протезиста и психолога/психотерапевта для осуществления реконструктивно-пластической хирургии с формированием опорно-двигательной культуры и использованием орбитального имплантата в сочетании с поэтапным глазным протезированием, соблюдением сроков замены протезов, психологическим консультированием, а также информированием пациента на всех этапах оказания медицинской помощи (рисунок 1).

С учетом установленной низкой информированности пациентов с анофтальмом о необходимости своевременной замены глазного протеза и соблюдении правил ухода за ним в сочетании с разногласиями по анофтальму у врачей-офтальмологов определены направления совершенствования организации медицинской помощи: разработан алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов с анофтальмом для врача-офтальмолога в амбулаторных условиях (рисунок 2).

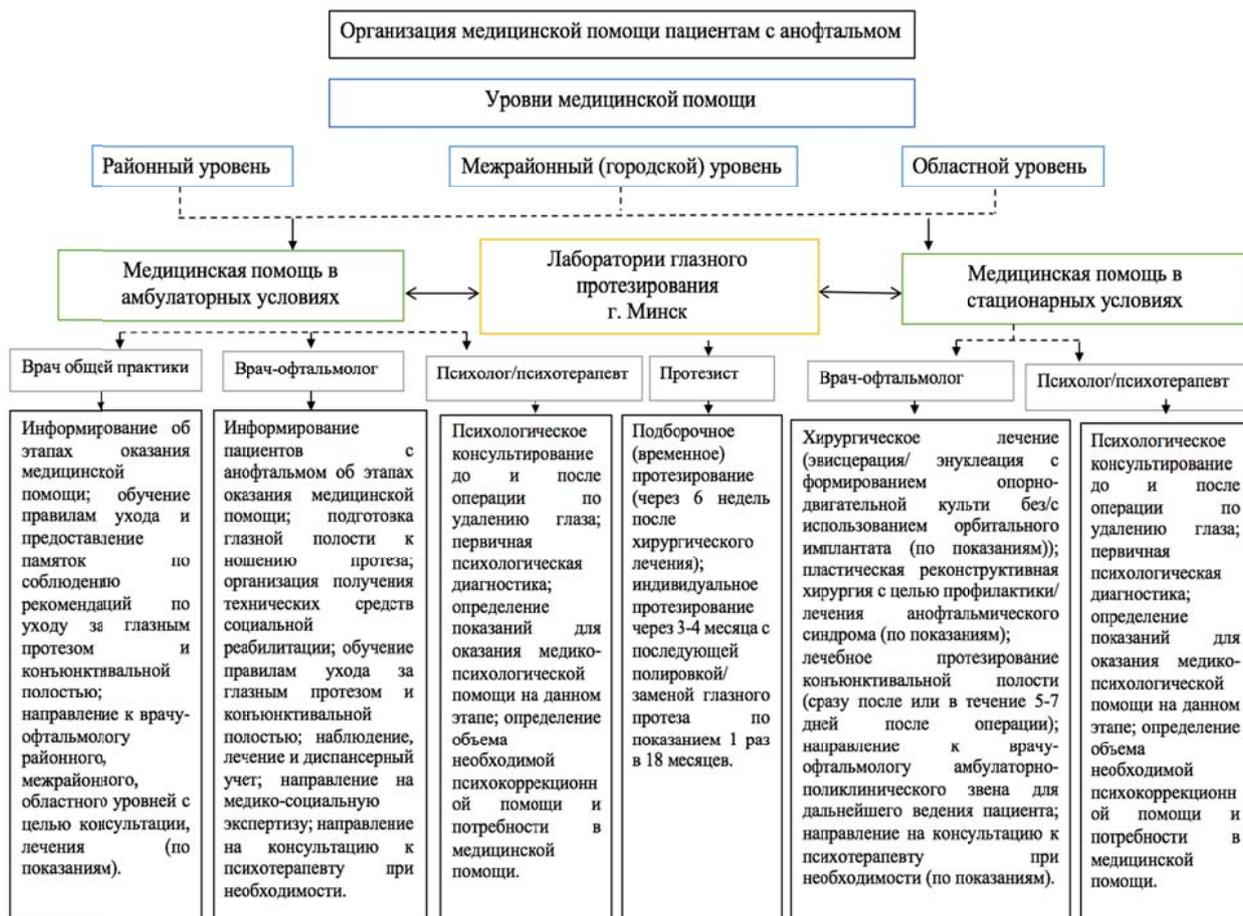


Рисунок 1 — Модель организации медицинской помощи пациентам с анофтальмом на примере Гомельской области

Алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов с анофтальмом для врача-офтальмолога в амбулаторных условиях

<p>I. Сбор анамнеза и выяснение жалоб пациента</p> <p>II. Осмотр и обследование видящего глаза по стандартной методике.</p> <p>III. Осмотр глазного протеза и конъюнктивальной полости –осмотр состояния века (правильное, заворот верхнего, нижнего века, выворот верхнего, нижнего века, птоз верхнего, нижнего века, рубцовая деформация верхнего, нижнего века);</p> <p>–положение ресниц (правильное, выворот, заворот, трихиаз);</p> <p>–положение слезных точек (правильное, выворот, заворот, диспозиция);</p> <p>–определение ширины глазной щели с помощью миллиметровой линейки;</p> <p>–определение глубины положения глазного протеза в орбите с помощью экзофтальмометра;</p> <p>–определение суммарного объема подвижности глазного протеза с помощью периметра Форстера или используя существующие методы;</p> <p>–оценка состояния глазного протеза под микроскопом: определение необходимости срочной замены или ремонта глазного протеза;</p> <p>–биомикроскопия с оценкой состояния культи после удаления глаза и при длительном использовании изношенного протеза (объемная, сферичная, подвижная, плоская, втянутая, отсутствие культи), определение инъекции конъюнктивальной полости (слабая, средняя, выраженная), сводов конъюнктивальной полости (глубокие, мелкие, пролапс нижнего свода), наличия рубцовых изменений, грануляций, патологического отделяемого (чистая слеза, скудное, слизистое, обильное, гнойное);</p> <p>–установка глазного протеза в конъюнктивальную полость пациента;</p> <p>–при необходимости назначение лечения и/или направление на дополнительное обследование;</p> <p>–рекомендации по уходу за конъюнктивальной и глазным протезом;</p> <p>–обучение пациента технике снятия и одевания протеза;</p> <p>–направление на медико-социальную экспертизу для освидетельствования граждан в целях проведения экспертизы нарушения жизнедеятельности в</p>	<p>порядке и сроки, установленные нормативными документами Республики Беларусь;</p> <p>–проведение медицинской реабилитации в сочетании с профессиональной ориентацией и подбором доступных условий труда для инвалидов;</p> <p>–объяснение прав и условий получения глазопротезной помощи за счет средств государственного бюджета;</p> <p>–направление в лаборатории глазного протезирования после проведения соответствующей комплексной диагностики, ступенчатого оформления пакета необходимых документов и последующей выдачей заключения врачебно-консультационной комиссии государственной организации здравоохранения, в котором должна быть указана нуждаемость инвалида в глазном протезировании (первичный подбор лечебного стандартного протеза, подбор постоянного стандартного глазного протеза или его замена, изготовление индивидуального протеза; вид/материал протеза) в соответствии с рекомендуемыми сроками получения глазных протезов (первичное лечебное протезирование (сразу после операции или в течение 5-7 дней после операции), стандартное (подборочное) протезирование (через 6 недель после операции); индивидуальное протезирование (через 3-4-6 месяцев после операции) с последующей полировкой/заменой глазного протеза по показаниям 1 раз в 18 месяцев);</p> <p>–направление на консультацию к психотерапевту (в соответствии с индивидуальной программой медицинской реабилитации);</p> <p>–направление на пластическую реконструктивную хирургию с целью профилактики / лечения анофтальмического синдрома (по показаниям);</p> <p>–ведение базы данных пациентов с регистрацией половых возрастных и адресных данных, социальных особенностей лиц с анофтальмом, причин потери глаза с целью диспансерного учета и для дальнейшего определения потребности в глазных протезах;</p> <p>–оформление необходимой медицинской документации.</p>
---	--

Рисунок 2 — Алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов с анофтальмом для врача-офтальмолога в амбулаторных условиях

Заключение

1. С целью достижения единства профилактики, диагностики, лечения, реабилитации и протезирования пациентов с анофтальмом необходим комплексный мультидисциплинарный подход при участии врача общей практики, врача-офтальмолога, глазного протезиста и психолога/психотерапевта, строгое соблюдение этапов глазного протезирования.

2. Разработанный и внедренный в клиническую практику метод формирования опорно-двигательной культуры для глазного протеза является высокоэффективным, экономически выгодным, не требует больших финансовых затрат на приобретение дорогостоящих небиологических имплантатов, что обосновывает его широкое применение в клинической практике.

3. Для повышения эффективности оказания медицинской помощи лицам, перенесшим глазное протезирование, и для решения широкого спектра проблем психологического и социального характера проведение лечебных мероприятий целесообразно сочетать с методами психологической коррекции и психотерапии

4. Разработанная модель организации медицинской помощи, алгоритм обследования и диспансерного наблюдения пациентов с анофтальмом для врача-офтальмолога в амбулаторных условиях позволит повысить доступность медицинской помощи пациентам с анофтальмом и уровень информированности врачей-офтальмологов, пациентов об особенностях и возможностях протезирования при анофтальме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пиневиц ДЛ, Филанюк ВА, Чумакова ЕД, Кравчук ЗИ, Врублевский СВ, Сачек ММ, Малахова ИВ, Дудина ТВ. Научный потенциал и результативность научно-технической и инновационной деятельности научных организаций системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2013 году.

Вопр Организации и Информатизации в Здравоохранении. 2014;(1):31-36.

2. Разумовский МИ, Кожушко ЛИ, Разумовская А.М., Гордиевская Е.О., Кузьмина ИЕ. Медико-социальные проблемы офтальмопротезирования. *Мед-Соц Экспертиза и Реабилитация.* 2014;2:50-53.

3. Запускалов ИВ, Горбунова ЕА, Кривошеина ОИ. Современные принципы профилактики анофтальмического синдрома: способы формирования опорно-двигательной культуры, виды орбитальных имплантатов. *Бюл Сиб Медицины.* 2017;16(1):119-131. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-119-131.

4. Peter J. Morgan-Warren, Purnima M, Harpreet S. Ahluwalia. Visual Function and Quality of Life in Patients Who Had Undergone Eye Removal Surgery: A Patient Survey. *Orbit.* 2013;32(5):285-293. doi: 10.3109/01676830.2013.814687.

5. Deacon BS. Orbital implants and ocular prostheses: A comprehensive review [Electronic resource] *J of Ophthalmic Med Technol.* 2014 [cited 2017 Sept 3].

6. Филатова ИА. Анофтальм. Патология и лечение. Москва, РФ; 2007. 213 с.

7. Бараш АН, Малиновский ГФ. Способ формирования опорно-двигательной культуры глазного протеза при эвисцерации. Евразийский патент № 201501116 от 23.10.2015, индекс А61F 9/007, А61F 2/14.

REFERENCES

1. Pinevich DL, Filanjuk VA, Chumakova ED, Kravchuk ZI, Vrublevskij SV, Sachek MM, Malahova IV, Dudina TV. Nauchnyj potencial i rezul'tativnost' nauchno-tehnicheskoi i innovacionnoj dejatel'nosti nauchnyh organizacij sistemy Ministerstva zdra-voohranenija Respubliki Belarus' v 2013 godu. *Vopr organizacii i Informatizacii v Zdravoohranenii.* 2014;1:31-36. (in Russ.)

2. Razumovskij MI, Kozhushko LI, Razumovskaja A.M., Gordievskaja E.O., Kuz'mina I.E. Mediko-social'nye problemy oftal'moprotezirovaniya. *Med-Soc Jekspertiza i Reabilitacija.* 2014;2:50-53. (in Russ.)

3. Zapuskalov IV, Gorbunova EA, Krivosheina O.I. Sovremennye principy profilaktiki anoftal'micheskogo sindroma: sposoby formirovaniya oporno-dvigatel'noj kul'ti, vidy orbital'nyh implantatov *Bjul Sib Mediciny.* 2017;16(1):119-131. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-119-131. (in Russ.)

4. Peter J. Morgan-Warren, Purnima M, Harpreet S. Ahluwalia. Visual Function and Quality of Life in Patients Who Had Undergone Eye Removal Surgery: A Patient Survey. *Orbit.* 2013;32(5):285-293. doi: 10.3109/01676830.2013.814687.

5. Deacon BS. Orbital implants and ocular prostheses: A comprehensive review [Electronic resource] *J of Ophthalmic Med Technol.* 2014 [cited 2017 Sept 3].

6. Filatova IA, Anoftal'm. Patologija i lechenie. Moskva, RF; 2007. 213 p. (in Russ.)

7. Barash AN, Malinovskij GF, inventors; Belarussian Academy of Postgraduate Study. The technique of evisceration for ocular prosthesis. Eurasian patent A61F 9007, A61F 214. 2015 Oct 23. (in Russ.)

Поступила 31.10.2018

УДК 316.356.22:614.2

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БЛАГОПОЛУЧИЕ И ЖИЗНЕННЫЕ ЦЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ СЕМЬИ (на примере семей Гомельской области)

Л. Г. Соболева¹, Т. М. Шаршакова¹, И. А. Атарик², Н. Г. Новак³, 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

³Учреждение образования

«Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить социально-психологические факторы, определяющие благополучие и жизненные ценности современной семьи (на примере семей Гомельской области).

Материалы и методы. Методической основой исследования являлось выборочное единовременное наблюдение. В социологическом опросе приняли участие 1100 респондентов в возрасте от 18 до 60 лет и

старше (мужчин — 342, женщин — 758). Для получения научно обоснованных результатов данные опроса подвергли статистическому анализу.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что каждая пятая семья — неполная. Практически половина семей проживает в отдельной квартире. Больше половины опрошенных семей имеет средний уровень дохода.

Несмотря на то, что практически во всех семьях (86,6 %) периодически возникают конфликтные ситуации, в целом в большинстве случаев (60,1 %) наблюдается доброжелательная атмосфера в семье, что наиболее характерно для супругов в возрастной категории 32–45 лет. Больше половины (52,4 %) супругов сталкиваются с разногласиями в семейной жизни, при этом наиболее остро данная проблема проявляется в возрастном интервале от 46 до 59 лет, который характеризуется ростом противоречий, разногласий и конфликтов между супругами. Основными причинами конфликтов являются выполнение бытовых обязанностей, ведение хозяйства, решение финансовых вопросов.

В большинстве семей (42,8 %) воспитанием детей занимаются оба родителя, в каждой третьей семье больше времени детям уделяет мать или другие родственники. С возрастом растет количество отцов, уделяющих внимание воспитанию детей (от 1,4 до 81,2 %).

Среди доминирующих семейных ценностей первое место в иерархии занимает здоровье членов семьи, второе — учебная успеваемость детей, третье — прилежание и дисциплина.

Заключение. В статье определены факторы, определяющие психологическое благополучие и здоровье современной семьи.

Ключевые слова: семья, атмосфера в семье, взаимоотношения в семье, семейные ценности.

Objective: to study social and psychological factors determining welfare and life values of a modern family (by the example of families in Gomel region).

Material and methods. The methodical basis of the study was selective single observation. 1100 respondents aged 18–60 and older (342 men, 758 women) took part in a sociological survey. To obtain scientifically proved results, the received data were subjected to the statistical analysis.

Results. The study has revealed that every fifth family is incomplete. Almost half of the families have their own accommodation. More than half of the interviewed families have a median income level.

In spite of the fact that almost all the families (86.6%) experience occasional conflict situations, most of them (60.1 %) observe a positive family atmosphere, which is most characteristic for spouses aged 32–45. More than half of the families (52.4 %) face marital discords and this problem is especially urgent for the age range of 46–59, which is characterized by growing contradictions, disagreements and conflicts. The main causes of the conflicts are household chores, running the house and solving financial problems.

In most families (42.8 %) both the parents take part in up-bringing of children, whereas in every third family the mother and other relatives take the key role in this process. With age there are more fathers giving more attention to up-bringing of their children (from 1.4 % to 81.2 %).

Among the dominant family values, health of family members takes the first place in the hierarchy, academic progress of children occupies the second place, diligence and discipline — the third place.

Conclusion. The article describes the factors determining psychological welfare and health of a modern family.

Key words: family, atmosphere in family, family relationships, family values.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 71-75

Social and Psychological Factors Determining Welfare and Life Values of a Modern Family (By the Example of Families in Gomel Region)

L.G. Soboleva, T.M. Sharshakova, I.A. Atarik, N.G. Novak, E.A. Shundikova

Введение

Во все времена семья являлась и является главным институтом социализации, важность которого обусловлена тем, что в семье ребенок проживает значительную часть своей жизни [2, 4, 6]. По длительности и интенсивности воздействия на личность также ни один из институтов социализации не может сравниться с семьей [1, 5].

Одним из основных условий создания семьи является потребность людей во взаимной поддержке, в теплых семейных взаимоотношениях. С течением и развитием жизненного цикла семьи, связанного с рядом нормативных и ненормативных семейных кризисов, перед супругами встает задача поддержания благоприятной внутрисемейной атмосферы, создание условий для сохранения

психологического благополучия семьи и ее членов. Однако, как показывает практика, зачастую случается так, что чем продолжительнее время совместного проживания партнеров, тем острее проявляются разногласия, конфликты, эмоциональные реакции друг на друга [3, 7, 8].

Изменения, происходящие в обществе, напрямую затрагивают семью, поскольку именно семья, как социальный институт, является транслятором и адаптером социальных норм, санкций и образцов поведения. В семье закладываются базовые ориентиры и ценности растущей личности [9, 10]. В связи с этим исследование социально-психологических факторов, определяющих благополучие и здоровье современной семьи, является актуальной проблемой, что и стало предметом нашего исследования.

Цель работы

Изучить социально-психологические факторы, определяющие благополучие и жизненные ценности современной семьи (на примере семей Гомельской области).

Материалы и методы

С целью изучения семейных ценностей и особенностей взаимоотношений в семье была использована анкета обследования семьи А. Н. Волкова. В исследовании приняли участие 1100 респондентов, проживающих в Гомельской области, в возрасте от 18 до 60 лет и старше (мужчин — 342, женщин — 758). 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. Различие признаков считалось значимым при вероятности безошибочного прогноза $> 95,5\%$, ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что удельный вес полных семей составляет 61,2 %, неполных — 22,5 %.

Многодетные семьи составляют 9,8 %. При этом респонденты Кормянского района составляют наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Жлобинского и Рогачевского районов (соответственно, 10,2 и 0,9 %, $\chi^2 = 177,50$, $p < 0,01$). 6,5 % составляют малообеспеченные семьи, причем в Добрушском районе установлен наибольший удельный вес по этому показателю (16,7 %, $\chi^2 = 177,50$, $p < 0,01$) по сравнению с Житковичским районом, где установлен наименьший удельный вес (1,4 %).

Жилищные условия семей имеют существенные различия ($\chi^2 = 338,32$, $p < 0,01$). Проживают в отдельной квартире 46 % семей, 24,7 % семей имеют собственный дом. При этом наибольший удельный вес установлен у респондентов Лельчицкого района (9,6 %), наименьший — в Жлобинском районе (1,8 %). 12,5 % семей проживают совместно с родителями мужа (жены), причем респонденты Гомельского и Октябрьского районов составляют наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Светлогорского районов (соответственно, 10,9 и 0,7 %). 6 % семей проживают в общежитии, 8,5 % семей снимают жилье, 2,3 % семей имеют комнату в коммунальной квартире.

Выявлены существенные различия по уровню дохода семей ($\chi^2 = 251,19$, $p < 0,01$). Так, низкий уровень дохода семьи установлен у 21,4 % опрошенных, при этом респонденты

Октябрьского района составляют наибольший удельный вес (9,8 %) по сравнению с респондентами Ельского района (0,9 %). Средний уровень дохода имеют 62,5 % опрошенных. Уровень дохода выше среднего имеют 11,5 % респондентов, высокий уровень дохода — 4,5 %.

Установлено, что атмосфера в семье в основном доброжелательная у 60,1 % респондентов, причем респонденты Ельского района составляют наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Октябрьского района (соответственно, 10,5 и 1,6 %, $\chi^2 = 388,61$, $p < 0,01$). Отметим, что у респондентов в возрасте 32–45 лет наиболее доброжелательные отношения в семье (73,7 %, $\chi^2 = 990,73$, $p < 0,01$). Бывают разногласия у 33,5 % семей, причем в возрастной категории 46–59 лет разногласия встречаются чаще (52,4 %, $\chi^2 = 990,73$, $p < 0,01$). Конфликтная атмосфера в семье установлена у 6,4 % опрошенных, при этом в Кормянском районе выявлен наибольший удельный вес по данному показателю по сравнению с Ветковским, Гомельским, Лоевским, Речицким районами и городом Гомелем (соответственно, 26,7 и 3,3 %, $\chi^2 = 388,61$, $p < 0,01$). Наибольший удельный вес по данному показателю также установлен в возрасте 46–59 лет (80,5 %, $\chi^2 = 388,61$, $p < 0,01$). Следует отметить, что с возрастом количество семей с конфликтной атмосферой увеличивается (с 6,4 до 80,5 %, $r = 0,7$, $p < 0,05$).

Установлены существенные различия по типу семейных отношений ($\chi^2 = 446,70$, $p < 0,01$). 51,7 % респондентов все проблемы решают совместно. 16 % респондентов отметили, что в семье нет главенства, все решается стихийно. В частности, респонденты Хойникского района по данному показателю составляют наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Лоевского, Мозырского, Петриковского районов (соответственно, 18,8 и 1,7 %), при этом в возрастной категории 46–59 лет установлен наибольший удельный вес (74,4 %, $\chi^2 = 886,44$, $p < 0,01$). 14,7 % семей отметили, что в их семье есть глава, который(ая) решает все вопросы, наибольший удельный вес по данному показателю приходится на возрастную интервал 46–59 лет (49,4 %, $\chi^2 = 886,44$, $p < 0,01$). Есть четкое распределение сфер влияния у 14,5 % семей. Выраженная борьба за власть установлена у 27 % семей Брагинского района, что составляет наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Житковичского, Лоевского, Мозырского, Наровлянского районов, где выявлен наименьший удельный вес (2,9 %), причем наибольший удельный вес составляют респонденты в возрасте 60 лет и старше (64,7 %, $\chi^2 = 886,44$, $p < 0,01$). Следует отметить, что с повышением возраста супругов

увеличивается удельный вес семей, где существует выраженная борьба за власть (с 5,9 до 64,7 %, $r = 0,6$, $p < 0,05$).

Проведенный нами анализ факторов семейного воспитания показал, что у 86,6 % семей часто возникают конфликтные ситуации ($\chi^2 = 305,80$, $p < 0,01$), причем в возрасте 32–45 лет они встречаются чаще (54,6 %, $\chi^2 = 309,93$, $p < 0,01$). У 13,4 % семей конфликты редки.

Выполнение бытовых обязанностей, ведение хозяйства вызывают конфликты у 35,9 % семей, что составляет наибольший удельный вес ($\chi^2 = 128,52$, $p < 0,01$) по сравнению с остальными причинами конфликтов.

Решение финансовых вопросов способствует возникновению конфликтов у 34,3 % семей, причем у респондентов Октябрьского района выявлен наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Буда-Кошелевского района (соответственно, 10,3 и 1,3 %, $\chi^2 = 121,15$, $p < 0,01$). Возникновение конфликтов по причине финансовых вопросов чаще встречается в возрасте 46–59 лет (39,8 %, $\chi^2 = 85,24$, $p < 0,01$).

14,3 % респондентов Октябрьского района не находят взаимопонимания друг с другом, что составляет наибольший удельный вес по сравнению с респондентами Хойникского района (соответственно, 14,3 и 1,1 %, $\chi^2 = 103,13$, $p < 0,01$). Возникновение конфликтов по причине отсутствия взаимопонимания друг с другом чаще встречается в возрасте 46–59 лет (37,4 %, $\chi^2 = 49,66$, $p < 0,01$).

Вредные привычки и воспитание детей являются причиной конфликтов у 19,2 % респондентов. Выяснение отношений с родителями, родственниками являются причиной конфликтов у 13,4 % семей. Из-за разногласий относительно организации досуга возникают конфликтные ситуации у 8,4 % семей. Неприемлемое грубое поведение является причиной конфликтов у 5,3 % семей.

На вопрос: «Кто присматривает за детьми, занимается ими?» — родители ответили следующим образом: в 42,8 % случаев за детьми присматривают оба родителя, что составило наибольший удельный вес ($\chi^2 = 545,63$, $p < 0,01$), в 32,5 % — в основном мать и в 23,7 % случаев — другие родственники. У 1,0 % детей контроль отсутствует. Следует отметить, что с возрастом увеличивается удельный вес отцов, занимающихся воспитанием своих детей (с 1,4 до 81,2 %, $r = 0,7$, $p < 0,05$).

Были изучены жизненные ценности, транслируемые родителями своим детям. Установлено, что 1-е ранговое место занимает здоровье (63,1 %, $\chi^2 = 304,51$, $p < 0,01$). На 2-м месте — хорошая учеба (35 %), причем респонденты Лельчицкого района составляют наибольший

удельный вес (13 %, $\chi^2 = 190,90$, $p < 0,01$) по сравнению с респондентами Петриковского района (1 %). Родители в возрасте 32–45 лет чаще ставят перед детьми такую цель, как хорошая учеба (38,7 %, $\chi^2 = 188,40$, $p < 0,01$). На 3-е место родители ставят прилежание и дисциплину (33,9 %), причем родители в возрастной категории 26–31 год составляют наибольший удельный вес (31,1 %, $\chi^2 = 270,96$, $p < 0,01$). 4-е место занимает приспособленность к жизни (31,8 %). На 5-м месте — хороший характер (27,8 %). На 6-м месте — будущий успех (25,1 %). 22 % родителей воспитывают у детей активность и пробивные способности. У 20,9 % опрошенных родителей воспитательная цель в семье — контакт, дружба с ровесниками. Воспитательная цель, развитие одаренности у детей, как свойства личности, было выявлено только у 10 % опрошенных семей, а 6 % родителей воспитательные цели в семье не ставят.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что каждая пятая семья — неполная. Практически половина семей проживают в отдельной квартире (46 %, $\chi^2 = 338,32$, $p < 0,01$). Больше половины опрошенных семей имеют средний уровень дохода (62,5 %, $\chi^2 = 251,19$, $p < 0,01$).

Несмотря на то, что практически во всех семьях (86,6 %, $\chi^2 = 305,80$, $p < 0,01$) периодически возникают конфликтные ситуации, в целом в большинстве случаев (60,1 %, $\chi^2 = 388,61$, $p < 0,01$) наблюдается доброжелательная атмосфера в семье, что наиболее характерно для супругов в возрастной категории 32–45 лет ($\chi^2 = 251,19$, $p < 0,01$). Больше половины (52,4 %) супругов сталкиваются с разногласиями в семейной жизни, при этом наиболее остро данная проблема проявляется в возрастном интервале от 46 до 59 лет ($\chi^2 = 990,73$, $p < 0,01$), который характеризуется ростом противоречий, разногласий и конфликтов между супругами.

В каждой второй семье (51,7 %, $\chi^2 = 446,70$, $p < 0,01$) супруги совместно решают семейные проблемы, в некоторых семьях (14,7 %) все полномочия по урегулированию семейных проблем делегируют главе семьи. В каждой четвертой семье (26,5 %) выражена борьба за власть, соперничество, причем с возрастом выявлен рост данного показателя (с 5,9 до 64,7 %, $r = 0,6$, $p < 0,05$) и наибольшее количество в этой категории составляют респонденты в возрасте от 60 лет и старше (64,7 %, $\chi^2 = 886,44$, $p < 0,01$).

Основными причинами конфликтов, напрямую влияющих на психологическое благополучие и здоровье семьи, являются выполнение бытовых обязанностей, ведение хозяйства (35,9 %, $\chi^2 = 128,52$, $p < 0,01$), решение финансовых вопросов (34,3 %).

В большинстве семей (42,8 %, $\chi^2 = 545,63$, $p < 0,01$) воспитанием детей занимаются оба родителя, в каждой третьей семье больше времени детям уделяет мать (32,5 %) или другие родственники (23,7 %). С возрастом растет количество отцов, уделяющих внимание воспитанию детей (от 1,4 до 81,2 %, $r = 0,7$, $p < 0,05$).

При оценке доминирующих семейных ценностей было выявлено, что 1-е место в иерархии занимает здоровье членов семьи (63,1 %, $\chi^2 = 304,51$, $p < 0,01$), 2-е — учебная успеваемость детей (35 %), 3-е — прилежание и дисциплина (33,9 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Апрелов ЕА. Причины межличностных конфликтов в семье и их связь с особенностями семьи как социального института. *Молодой Ученый*. 2014;11:319-320. <https://moluch.ru/archive/70/12133>.
2. Бамбетова БС. Влияние семьи на формирование личности ребенка. *Соврем Исследования*. 2018;5(9):142-143. http://www.nauka.org.ru/wp-content/uploads/2018/05/Современные_исследования_№_5_9_2018.pdf.
3. Дадаева ТМ. Конфликты в молодых городских семьях. *Регионология*. 2015;4(93):148-157. https://elibrary.ru/download/elibrary_25011890_34019906.pdf.
4. Данилина ОА. Последствия супружеских конфликтов для семьи, супругов, детей и общества в целом. *Наука и Образование Сегодня*. 2017;8(19):71-73. https://elibrary.ru/download/elibrary_29870027_52728249.pdf.
5. Конорева КВ. Современное понимание семьи и причины внутрисемейных конфликтов. *Соврем Научные Исследования и Инновации*. 2016;6(62):866-868. <http://web.snauka.ru/issues/2016/06/69347>.
6. Лебедева КВ. Влияние супружеских взаимоотношений на воспитание детей в семье. *Молодой Ученый*. 2015;4(84):670-72. <https://moluch.ru/archive/84/>.
7. Лимонова ОО, Апресова РР. Семейный конфликт – проблема современного общества. *Новое Слово в Науке и Практике: Гипотезы и Апробация Результатов Исследования*. 2016;27(1):96-99. https://elibrary.ru/download/elibrary_27428939_23817727.pdf.

8. Мазнева АГ. Анализ и причины возникновения супружеских конфликтов. *Форум Молодых Ученых*. 2017;4(8):383-386. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29772700>.

9. Магомедова ХЛ. Конфликты в семье. *Теория и Практика Современной Науки*. 2017;2(20):393-398. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28881969>.

10. Мясоедов АИ, Радостева МВ. Особенности конфликта поколений в семье на современном этапе. *Дискурс*. 2018;3(17):120-129. https://elibrary.ru/download/elibrary_32772810_35494820.pdf.

REFERENCES

1. Aprelov EA. Prichiny mezlichnostnykh konfliktov v sem'e i ih svyaz' s osobennostyami sem'i kak social'nogo instituta. *Molodoy Uchenyj*. 2014;11:319-320. <https://moluch.ru/archive/70/12133>. (in Russ.).
2. Bambetova BS. Vliyanie sem'i na formirovanie lichnosti rebenka. *Sovrem Issledovaniya*. 2018;5(9):142-143. http://www.nauka.org.ru/wp-content/uploads/2018/05/Sovremennyye_issledovaniya_No_5_9_2018.pdf. (in Russ.).
3. Dadaeva TM. Konflikty v molodykh gorodskikh sem'yah. *Regionologiya*. 2015;4(93):148-157. https://elibrary.ru/download/elibrary_25011890_34019906.pdf. (in Russ.).
4. Danilina OA. Posledstviya supruzheskikh konfliktov dlya sem'i, suprugov, detej i obshchestva v celom. *Nauka i Obrazovanie Segodnya*. 2017;8(19):71-73. https://elibrary.ru/download/elibrary_29870027_52728249.pdf. (in Russ.).
5. Konoreva KV. Sovremennoe ponimanie sem'i i prichiny vnutrisemeynykh konfliktov. *Sovremennye Nauchnye Issledovaniya i Innovacii*. 2016;6(62):866-868. <http://web.snauka.ru/issues/2016/06/69347>. (in Russ.).
6. Lebedeva KV. Vliyanie supruzheskikh vzaimootnoshenij na vospitanie detej v sem'e. *Molodoy Uchenyj*. 2015;4(84):670-72. <https://moluch.ru/archive/84/>. (in Russ.).
7. Limonova OO, Aprsova RR. Semejnij konflikt – problema sovremennogo obshchestva. *Novoe Slovo v Nauke i Praktike: Gipotezy i Aprobaciya Rezul'tatov Issledovaniya*. 2016;27(1):96-99. https://elibrary.ru/download/elibrary_27428939_23817727.pdf. (in Russ.).
8. Mazneva AG. Analiz i prichiny voznikoveniya supruzheskikh konfliktov. *Forum Molodyh Uchenyh*. 2017;4(8):383-386. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29772700>. (in Russ.).
9. Magomedova HL. Konflikty v sem'e. *Teoriya i Praktika Sovremennoj Nauki*. 2017;2(20):393-398. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28881969>. (in Russ.).
10. Myasoedov AI, Radosteva MV. Osobennosti konflikta pokolenij v sem'e na sovremennom etape. *Diskurs*. 2018;3(17):120-129. https://elibrary.ru/download/elibrary_32772810_35494820.pdf. (in Russ.).

Поступила 28.11.2018

УДК 616.98(470.23–24) ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ЛИЦАМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2012–2018 ГГ.)

А. Н. Волченко¹, В. М. Мицюра², Э. А. Мосунова², Т. В. Болдузева³

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

³ООО «Не зависимость» Клиника доктора Исаева

г. Москва, Российская Федерация

Цель: изучить динамику отношения студентов УО «Гомельский государственный медицинский университет» к ВИЧ-инфицированным лицам.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом социологического опроса, в котором приняли участие студенты 6 курсов лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»: 145 человек в 2012 году и 137 человек в 2018 году.

Результаты. Среди студентов медицинского университета наблюдается толерантное отношение к ВИЧ-инфицированным, 73,8 % (95 % ДИ 61,9–85,8 %) респондентов в 2012 году и 82,4 % (95 % ДИ 75,4–89,4 %) в 2018 году готовы к общению и социальным контактам с ВИЧ-положительными людьми. При достаточно высоком уровне терпимости при ответах на вопросы и ситуации общего характера, затрагивающие социальные взаимодействия, отмечается напряженность, если это касается респондента лично, что может быть предпосылкой для проявления дискриминации в ситуациях личного характера.

Заключение. Необходимо уделять внимание вопросам ВИЧ-дискриминации при работе со студентами и молодыми врачами для предотвращения стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов со стороны медицинских работников.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, стигма, толерантность, студенты медицинского вуза.

Objective: to study dynamics of the attitude of students of Gomel State Medical University to HIV-positive people.

Material and methods. The study was conducted by the method of a sociological survey in which six year students of the Faculty of General Medicine of Gomel State Medical University took part: 145 in 2012 and 137 in 2018.

Results. A tolerant attitude towards HIV-positive people is noted among the students of the medical university, 73.8 % (95 % CI 61.9–85.8 %) of the respondents in 2012 and 82.4 % (95 % CI 75.4–89.4 %) in 2018 are ready to communicate and have social contacts with HIV-positive people. While there is a relatively high level of tolerance in the answers to questions related to general situations and social interactions, some tension was revealed if situations affect the respondent personally, which can be a prerequisite for discrimination in personal situations.

Conclusion. It is necessary to pay attention to matters of HIV discrimination during work with students and young doctors in order to prevent stigmatization of HIV-positive patients by health care workers.

Key words: HIV infection, stigma, tolerance, medical students.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 75-81

Dynamics of Changing Attitude of Medical Students to People Living with HIV (Results of Prospective Study for 2012-2018)

A.N. Volchenko, V.M. Mitsura, E.A. Mosunova, T.V. Bolduzeva

Введение

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 35 миллионов человеческих жизней. В 2016 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире умерло около 1 миллиона человек. На конец 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 году [1].

Международное сообщество приняло обязательство к 2030 г. положить конец эпидемии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) как одной из угроз для здоровья населения. Помимо целей, касающихся профилактики, тестирования, лечения и смертности, в глобальные целевые показатели входят и показатель дискриминации: отсутствие дискриминационных законов, норм и мер политики, связанных с ВИЧ, и нулевой уровень дискриминации в связи с ВИЧ. Около 90 % людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и представителей ключевых групп населения сообщают об отсутствии дискриминации в здравоохранении [2].

В 2015 г. в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) было зарегистрировано более 153 000 новых случаев ВИЧ-инфекции, что является максимальным показателем за весь период с начала регистрации ВИЧ-инфекции. Из них 79 % были диагностированы в восточной части региона. На новые случаи ВИЧ-инфекции, зарегистрированные в России, приходится 64 % всех таких случаев в Европейском регионе ВОЗ и 81 % — в восточной части региона [3]. Эпидемия ВИЧ-инфекции вышла за пределы уязвимых групп.

Показатель пораженности населения Российской Федерации ВИЧ-инфекцией в 2017 году составил 795,3 зараженных ВИЧ на 100 тысяч населения [4, 5]. По состоянию на 1 июня 2018 в Республике Беларусь зарегистрировано 25 649 случаев ВИЧ-инфекции и 19 972 человек, живущих с ВИЧ, что соответствует показателю распространенности 210,4 на 100 тысяч населения [6]. Широкая пораженность ВИЧ-инфекцией — проблема не только медицинская, но и социальная. Согласно оценкам, в настоящее время лишь 70 % людей с ВИЧ знают о своем статусе [1].

Согласно популяционным исследованиям, проведенным в Украине (1500 ВИЧ-инфицированных респондентов) и в Российской Федерации (660 ВИЧ-инфицированных респондентов) по изучению явлений стигмы и дискриминации, в течение года, который предшествовал опросу, 51 % респондентов в Украине и 35 % — в России сталкивались с проявлениями стигматизации и дискриминации со стороны окружающих по причинам, включающим ВИЧ-статус, чаще всего речь шла о сплетнях, устных оскорблениях, психологическом давлении со стороны супруга/партнера. 32 % опрошенных в Украине и 21 % — в России в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию, столкнулись хотя бы с одним проявлением стигмы и дискриминации со стороны организаций и учреждений, чаще всего речь шла о медицинских учреждениях, на что указали 22 % респондентов в Украине и 16 % — в России. В частности, в медицинском обслуживании было отказано 18 % опрошенных в Украине и 10 % — в России, в услугах по планированию семьи — 3 и 5 % респондентов соответ-

ственно, а в услугах по охране сексуального и репродуктивного здоровья — по 5 % опрошенных в обеих странах [7]. Опрошенные также подвергались стигматизации и дискриминации при рождении детей: 18 % респондентов в Украине и 23 % — в России хотя бы раз получали от медицинских работников совет отказаться от рождения детей; 11 % опрошенных женщин в Украине, которые были ВИЧ-положительными во время беременности, и 21 % — в России испытывали давление со стороны медработников относительно прерывания беременности [7].

ВИЧ-стигма базируется на многочисленных факторах, включая непонимание заболевания, неверные представления о путях передачи ВИЧ, предрассудки и страхи в отношении целого ряда деликатных вопросов, таких как сексуальные отношения, заболевание и смерть, незаконное потребление наркотиков. Сложность открытого обсуждения данных вопросов вызывает недостаток информации, что способствует распространению различных слухов, возникновению ложных стереотипов, которые нередко носят пугающий характер. Это приводит к появлению страха перед ЛЖВ [8].

Социальная стигматизация может подорвать все усилия по профилактике ВИЧ. Нетерпимое отношение к ЛЖВ приводит к желанию скрывать свой статус настолько долго, насколько это возможно, подвергая риску членов семей, половых партнеров, что в целом способствует распространению ВИЧ-инфекции и затрудняет профилактику. Так, в исследовании, включившем в общей сложности 427 респондентов, проведенном в Волгоградской области Российской Федерации, показано, что около половины ВИЧ-положительных респондентов сообщают о своем статусе только близким родственникам: родителям, супругам, а 7 % скрывают свой ВИЧ-статус даже от самых близких. Многие из них не сообщают медработникам при обращении за медицинской помощью о наличии ВИЧ (19,3 % пациентов считают, что не должны этого делать, 19,3 % ответили, что решение о раскрытии ВИЧ-статуса зависит от взаимоотношений между ними и медработниками). Пятая часть респондентов (20,2 %) полагает, что отношение медперсонала к ним ухудшится, если те будут знать о наличии у них ВИЧ-инфекции. Данные результаты отражают наличие внутренней стигмы у многих ВИЧ-инфицированных. Ее поддержанию у них могут способствовать случаи негативного отношения со стороны медицинского персонала: 71 % опрошенных указали, что им приходилось сталкиваться с недоброжелательным отношением со стороны медработников, которое проявлялось в том, что медработник

старался «быстрее отделаться», был пренебрежителен, сокращал время приема, был раздражителен, груб. При этом большинство медработников на вопрос: «Каковы Ваши чувства по отношению к ВИЧ-инфицированным?» — отвечали, что относятся к ВИЧ-положительным пациентам как к обычным пациентам (84,8 %), лишь 5,4 % признались, что испытывают страх, брезгливость, еще 2,2 % отметили полное неприятие данной категории пациентов [9].

На основании литературных данных можно сделать вывод, что в настоящее время стигматизация и дискриминация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, довольно распространены в обществе.

Учитывая широкую распространенность ВИЧ-инфекции в Гомельской области, представляется актуальным изучение отношения к ВИЧ-инфицированным среди будущих врачей.

Цель работы

Изучить динамику отношения студентов УО «Гомельский государственный медицинский университет» к ВИЧ-инфицированным.

Материалы и методы

Исследование отношения к людям, живущим с ВИЧ, проводилось методом социологического опроса с использованием дополненной нами адаптированной анкеты из CDC (2004) Handbook for Evaluating HIV Education [10]. В исследовании приняли участие студенты 6 курсов лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»: 145 человек в 2012 году [11] и 137 человек в 2018 году. Более 80 % респондентов — женщины (74,5 % в 2012 году и 82,1 % в 2018 году).

Анкета состоит из паспортной части и 20 закрытых вопросов с вариантами ответов («согласен», «не согласен», «не знаю»). Вопросы в анкете касаются различных сторон жизни человека, таких как семья, дети, личные отношения, работа, ежедневные социальные контакты и отражают отношение респондентов к ВИЧ-инфицированным. Вопросы разделены на прямые, положительный ответ на которые отражает толерантное отношение к лицам, живущим с ВИЧ, и обратные вопросы, положительный ответ на которые отражает негативное и нетерпимое отношение к ВИЧ-инфицированным. За каждый ответ «согласен» на прямые вопросы и «не согласен» на обратные присуждался 1 балл. За каждый ответ «не согласен» на прямые вопросы и «согласен» на обратные вычитался 1 балл. За ответ «не знаю» баллов не присуждалось. Отношение расценивалось как толерантное, если респондент набирал от 10 до 18 баллов включительно, как умеренно-толерантное — 4–9 баллов, нейтральное — от –3 до 3 баллов включительно, умеренно-негативное — от –4 до –9 баллов включительно, негативное — от –10

до –18 баллов включительно. Данные представлены в виде долей (%) и их 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ).

Результаты и обсуждение

В целом среди студентов медицинского университета наблюдается толерантное отношение к ВИЧ-инфицированным, 73,8 % (95% ДИ 61,9–85,8 %) респондентов в 2012 году и 82,4 % (95 % ДИ 75,4–89,4 %) в 2018 году готовы к общению и социальным контактам с ВИЧ-положительными людьми. Отмечается тенденция к изменению структуры отношения: увеличение числа лиц, демонстрирующих уме-

ренно-толерантное и толерантное отношение, и уменьшается число лиц с нейтральным отношением к ВИЧ-инфицированным. Динамика отношения будущих врачей к ВИЧ-инфицированным представлена в таблице 1. В проведенном аналогичном исследовании среди студентов гуманитарного вуза показано несколько менее толерантное отношение к ВИЧ-инфицированным, 58,9 % (95% ДИ 65,5–82,1 %) респондентов в 2012 году и 61,6 % (95 % ДИ 47,4–75,8 %) в 2017 году готовы к общению и социальным контактам с ВИЧ-положительными людьми [12].

Таблица 1 — Динамика отношения к ВИЧ-инфицированным студентов медицинского вуза

Отношение к ВИЧ-инфицированным	% респондентов в 2012 году (95 % ДИ)	% респондентов в 2018 году (95 % ДИ)
Толерантное	40,0 % (27,4–52,6 %)	42,3 % (29,6–55,1 %)
Умеренно-толерантное	33,8 % (20,6–47,0 %)	40,1 % (27,2–53,1 %)
Нейтральное	22,1 % (1,4–40,0 %)	13,1 % (0,0–29,1 %)
Умеренно-негативное	3,4 % (0,0–21,4 %)	4,4 % (0,0–22,4 %)
Негативное	0,7 % (0,0–17,0 %)	—

Большинство будущих врачей не поддерживают прямую дискриминацию людей, живущих с ВИЧ. Однако к 2018 году статистически значимо уменьшилось число студентов, согласных учиться вместе с ВИЧ-инфицированными (с 76,6 % в 2012 году до 40,9 % в 2018 году, $p < 0,05$) и выступающих против узаконенной изоляции ЛЖВ (с 80,0 % в 2012 году до 48,2 % в 2018 году, $p < 0,05$). Отмечается тенденция к уменьшению числа будущих врачей, не поддерживающих обнародование списков ВИЧ-инфицированных за счет тех, кто затруднялся ответить на этот вопрос в 2012 году. При этом количество респондентов, которые считают, что ВИЧ-инфицированные виноваты в своем статусе, увеличилось в 2 раза к 2018 году (13,8 % в 2012 году и 27,0 % в 2018 году). Одновременно в 1,7 раз увеличилось количество респондентов, которые считают, что не станут сами ВИЧ-инфицированными (24,8 и 42,3 % соответственно). Возможно, результаты отражают понимание, что инфицирование ВИЧ не является «случайным» событием и что заражения вполне можно избежать. Результаты анкетирования представлены в таблицах 2 и 3.

Более 90 % респондентов в обеих частях исследования согласились бы присутствовать в одном помещении с ЛЖВ (общая, обезличенная ситуация), при этом увеличивается количество респондентов (с 37,2 % в 2012 году до 48,2 % в 2018), которые демонстрируют в ответах напряжение при необходимости тесно работать с ЛЖВ (личная ситуация), одновременно сообщая, что могут запросто обнять

ВИЧ-инфицированного (70,3 % в 2012 году и 73,7 % в 2018 году).

К 2018 году практически не изменилось число респондентов, которые бы опасались позволить своему ребенку посещать уроки ВИЧ-инфицированного школьного учителя (меньше половины опрошенных), при этом на 16,9 % уменьшилось количество респондентов, которые не согласились бы отдать своего ребенка в группу детского сада, которую посещает ВИЧ-инфицированный ребенок (с 60,0 до 43,1 %). Половой состав респондентов (большинство женщин, для которых является инстинктивно естественным обеспечивать максимальную защиту для своих детей даже в гипотетической ситуации) обуславливает характер ответов, а различия в интенсивности тенденции можно объяснить тем, что преподаватели гораздо больше дистанцированы от учеников, в то время как учащиеся между собой имеют более тесные контакты, в том числе и риск травм, ссадин, сопряженных с повреждением кожных покровов.

Подавляющее большинство (94,5 % в 2012 году и 94,2 % в 2018 году) респондентов не против того, чтобы ВИЧ-положительные люди посещали рестораны и кафе совместно с остальными (общая, обезличенная ситуация), но только менее трети из них согласились бы есть еду, приготовленную человеком, живущим с ВИЧ (30,3 % в 2012 году и 24,1 % в 2018 году, (личная ситуация). Статистически значимо снизилось количество опрошенных, которые против того, что ЛЖВ не должны заниматься спортом со здоровыми людьми (с 76,6 % в

2012 году до 53,3 % в 2018 году, $p < 0,05$, общая, обезличенная ситуация), при этом посещать сауну с ЛЖВ согласны не более пятой части респондентов (24,8 % в 2012 году и 17,5 % в 2018 году, личная ситуация).

Статистически значимо уменьшается число студентов, которые сообщают, что прервали бы дружбу с ВИЧ-положительным человеком (с 93,8 % в 2012 году до 42,3 % в 2018 году, $p < 0,05$) и избегали бы человека, если бы знали, что один из членов его семьи ВИЧ-инфицирован (с 69,7 % в 2012 году до 39,4 % в 2018 году, $p < 0,05$). Однако в вопросах личного общения треть студентов (31,2 и 30,7 % соответственно) заявила о желании прекратить отношения с партнером, если бы они узнали, что у любимого человека ВИЧ-инфекция, на 10,7 % увеличилось количество респондентов, готовых сохранить отношения с партнером (с 20,0 % в 2012 году до 30,7 % в 2018 году) и чуть больше трети респондентов в обеих частях исследования не знают, как бы они поступили в описанной ситуации (48,3 % в 2012 году и 38,7 % в 2018 году), что может быть связано с боязнью

инфицироваться при постоянных половых контактах с ВИЧ-инфицированным партнером, несмотря на возможности медицинской профилактики ВИЧ-инфекции в дискордантных парах [13]. К 2018 году статистически значимо увеличилось количество студентов-медиков, которые считают, что ВИЧ-инфицированным беременным женщинам не стоит рожать (с 11,7 % в 2012 году до 42,3 % в 2018 году, $p < 0,05$), хотя студенты 6 курса должны быть хорошо информированы о возможностях антиретровирусной профилактики вертикального заражения [14].

Результаты исследования показали, что не все будущие врачи готовы оказывать медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Несмотря на высокую осведомленность о медицинских аспектах инфекции и своем профессиональном риске, только 82,8 % в 2012 году и 76,6 % в 2018 году студентов медицинского университета согласились бы лечить ВИЧ-положительного пациента. Также только две трети согласились бы посещать ВИЧ-положительного терапевта (65,5 % в 2012 и 66,4 % в 2018 году).

Таблица 2 — Ответы респондентов на прямые вопросы анкеты

Вопрос	Год	«Согласен», % (95 % ДИ)	«Не согласен», % (95 % ДИ)	«Не знаю», % (95% ДИ)
ЛЖВ должно быть разрешено посещение ресторанов, кафе	2012	94,5 (90,7–98,3)	1,4 (0,0–24,3)	4,1 (0,0–20,0)
	2018	94,2 (90,2–98,2)	4,4 (0,0–22,4)	1,5 (0,0–25,3)
Я бы согласился присутствовать на совещании в помещении с ЛЖВ	2012	95,2 (91,6–98,8)	3,4 (0,0–21,2)	1,4 (0,0–24,4)
	2018	92,7 (88,2–97,2)	4,4 (0,0–22,5)	2,9 (0,0–26,2)
Я бы не возражал, если бы в кафе мне приготовил еду ЛЖВ	2012	30,3 (16,7–43,9)	51,7 (40,4–63,0)	17,9 (3,2–32,6)
	2018	24,1 (9,5–38,7)	45,3 (32,9–57,7)	30,7 (16,8–44,7)
Я бы мог запросто обнять ЛЖВ	2012	70,3 (61,4–79,2)	13,1 (0,0–28,7)	16,9 (1,6–32,2)
	2018	73,7 (65,1–82,3)	9,5 (0,0–26,1)	16,8 (1,2–32,4)
Я бы согласился отдать своего ребенка в группу детского сада, которую посещает ребенок с ВИЧ	2012	11,0 (0,0–26,8)	60,0 (49,7–70,3)	29,0 (15,3–42,7)
	2018	13,9 (0,0–29,9)	43,1 (27,4–60,8)	43,1 (27,4–60,8)
Я бы согласился посещать баню/сауну совместно с ЛЖВ	2012	24,8 (10,7–38,9)	54,5 (43,5–65,5)	20,7 (6,0–35,5)
	2018	17,5 (2,0–33,0)	51,8 (40,2–63,4)	30,7 (16,8–44,7)
Если бы я был врачом, я бы согласился лечить ЛЖВ	2012	82,8 (76,1–89,6)	5,5 (0,0–22,4)	11,7 (0,0–27,5)
	2018	76,6 (68,5–84,7)	10,2 (0,0–26,7)	13,1 (0,0–29,1)
Если бы я узнал, что мой врач-терапевт ВИЧ-положителен, я бы согласился его посещать	2012	65,5 (55,9–75,1)	13,8 (0,0–29,3)	20,7 (6,0–35,5)
	2018	66,4 (56,7–76,1)	16,1 (0,4–31,8)	17,5 (20,0–33,0)

Таблица 3 — Ответы респондентов на обратные вопросы анкеты

Вопрос	Год	«Согласен», % (95 % ДИ)	«Не согласен», % (95 % ДИ)	«Не знаю», % (95 % ДИ)
Я бы избегал человека, один из членов семьи которого ВИЧ-инфицирован	2012	8,3 (0,0–24,6)	69,7 (60,7–78,7)	22,1 (7,7–36,5)
	2018	35,8 (22,4–49,2)	39,4 (26,4–52,4)	24,8 (10,3–39,3)
Студенты, живущие с ВИЧ, должны быть изолированы от других студентов	2012	15,2 (0,0–30,6)	71,7 (63,0–80,4)	13,1 (0,0–28,7)
	2018	35,8 (22,4–49,2)	40,9 (28,0–53,8)	23,3 (8,7–38,0)
ЛЖВ не должны заниматься спортом вместе со здоровыми людьми	2012	13,1 (0,0–28,7)	76,6 (68,7–84,5)	10,3 (0,0–26,2)
	2018	38,7 (25,6–51,8)	53,3 (42,1–64,9)	8,0 (0,0–24,8)

Окончание таблицы 3

Вопрос	Год	«Согласен», % (95 % ДИ)	«Не согласен», % (95 % ДИ)	«Не знаю», % (95 % ДИ)
Я бы чувствовал себя неудобно, если бы мне пришлось тесно работать с ЛЖВ	2012	37,2 (24,3–50,1)	31,0 (17,5–44,5)	31,2 (17,8–44,6)
	2018	48,2 (36,1–60,3)	24,8 (10,9–38,7)	24,8 (10,3–39,3)
Если бы учитель моего ребенка был ВИЧ-инфицирован, я бы опасался позволять своему ребенку посещать его уроки	2012	34,5 (21,3–47,7)	46,9 (35,0–58,8)	18,6 (3,6–33,6)
	2018	36,5 (23,2–49,8)	43,8 (31,3–56,4)	19,7 (4,4–35,0)
Имена ЛЖВ должны быть обнародованы, чтобы их можно было избегать	2012	37,2 (24,3–50,1)	31,0 (17,5–44,5)	31,2 (17,8–44,6)
	2018	39,4 (26,4–52,4)	46,7 (34,5–58,9)	13,9 (0,0–29,9)
ЛЖВ должны быть законом изолированы от здоровых в целях сбережения здоровья нации	2012	6,9 (0,0–23,5)	80,0 (72,7–82,3)	13,1 (0,0–28,7)
	2018	39,4 (26,4–52,4)	48,2 (36,1–60,3)	12,4 (0,0–28,6)
Если бы я узнал, что мой любимый человек ВИЧ-положителен, я бы прервал отношения	2012	31,2 (17,8–44,6)	20,0 (5,2–34,8)	48,3 (36,6–60,0)
	2018	30,7 (16,8–44,7)	30,7 (16,8–44,7)	38,7 (25,6–51,8)
Если ВИЧ-положительная женщина узнала, что она беременна, ей не стоит рожать	2012	11,7 (0,0–27,5)	68,3 (59,3–77,5)	20,0 (5,2–34,8)
	2018	42,3 (29,6–55,1)	42,3 (29,6–55,1)	15,5 (0,0–31,1)
Если бы я узнал, что мой лучший друг ВИЧ-инфицирован, я бы прекратил с ним дружить	2012	93,8 (89,8–97,9)	5,5 (0,0–22,4)	0,7 (0,0–17,1)
	2018	42,3 (29,6–55,1)	51,8 (40,2–63,4)	5,8 (0,0–23,1)

Аспекты личной ответственности за собственное здоровье не включались в оценку уровня толерантности, однако помогают более

полно оценить возможности поведенческого контроля состояния собственного здоровья относительно ВИЧ-инфекции (таблица 4).

Таблица 4 — Отношение к личной ответственности за собственное здоровье

Вопрос	Год	«Согласен», % (95 % ДИ)	«Не согласен», % (95 % ДИ)	«Не знаю», % (95 % ДИ)
ЛЖВ сами в этом виноваты	2012	13,8 (0,0–29,3)	69,0 (59,9–78,1)	17,2 (2,1–32,3)
	2018	27,0 (12,7–41,3)	54,7 (43,4–66,0)	18,2 (2,8–33,6)
Я считаю, что не стану ВИЧ-инфицированным	2012	24,8 (10,7–38,9)	10,3 (0,0–26,2)	64,8 (55,2–74,5)
	2018	42,3 (29,6–55,1)	10,9 (0,0–27,2)	46,7 (34,5–58,9)

В абстрактной ситуации в целом будущие врачи не склонны обвинять ВИЧ-инфицированных в том, что они заразились. Намечающаяся тенденция увеличения количества ответов «согласен» скорее отражает знание о возможности защиты от ВИЧ-инфекции и по характеру интенсивности сходна с тенденцией отношения студентов к состоянию собственного здоровья. 42,3 % респондентов уверены, что они не станут ВИЧ-инфицированными, увеличение количества таких ответов к 2018 году в два раза произошло за счет группы респондентов, сомневавшихся в собственных возможностях контроля над состоянием своего здоровья.

Таким образом, в ответах на общие теоретические вопросы студенты медицинского университета проявляют высокую толерантность, но когда вопрос касается конкретной ситуации, которая затрагивает испытуемого лично, толерантность в ответах заметно снижается. Ответы на различные вопросы анкеты порой содержат противоречивые мнения, что говорит о том, что некоторые респонденты не

имеют устойчивой позиции по отношению к проблеме ВИЧ-инфекции.

Выводы

В целом среди студентов медицинского университета наблюдается толерантное отношение к ВИЧ-инфицированным, 73,8 % (95 % ДИ 61,9–85,8 %) респондентов в 2012 году и 82,4 % (95 % ДИ 75,4–89,4 %) в 2018 году готовы к общению и социальным контактам с ВИЧ-положительными людьми. Отмечается тенденция к изменению структуры отношения: увеличение числа лиц, демонстрирующих умеренно-толерантное и толерантное отношение, и уменьшается число лиц с нейтральным отношением к ВИЧ-инфицированным. Также отмечается тенденция к уменьшению доли неопределенных ответов («не знаю»), что свидетельствует о том, что молодые люди задумываются над ситуацией и формируют свое определенное отношение к ВИЧ-инфицированным. При достаточно высоком уровне терпимости при ответах на вопросы и ситуации общего характера, затрагивающие социальные взаимо-

действия, отмечается напряженность, если это касается респондента лично, что сохраняет предпосылки для проявлений дискриминации в ситуациях личного характера. Отмечается тенденция к увеличению осознания своих возможностей в контроле состояния собственного здоровья относительно ВИЧ-инфекции.

Полученные данные необходимо учитывать при работе со студентами и молодыми врачами для предотвращения стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов со стороны медицинских работников.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс]. *Информ. бюл. ВОЗ*. 2018;(19.07.2018). [дата обращения: 2018 Окт. 18]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ликвидации ВИЧ 2016-2021 на пути к ликвидации СПИДА [Electronic resource]. Всемирная организация здравоохранения; 59 с. [дата обращения: 2018 Окт. 15]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255763/1/WHO-HIV-2016.05-rus.pdf?ua=1>.
3. Обзор эпидемиологической ситуации по ВИЧ/СПИДу в Европе [Electronic resource]. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения; 132 с. [дата обращения: 2018 Окт. 15]. Available from: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/324370/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf.
4. Ладная НН, Покровский ВВ, Дементьева ЛА, Липина ЕС. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2016 г. В кн: *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ* : материалы междунар. научно-практ. конф., СПб., 5-6 июня 2017г. / Изд-во «Человек и его здоровье», 2017. – С. 3-9.
5. Официальная статистика ВИЧ, СПИДа в России [Электронный ресурс]. Федеральный центр СПИД. 2018. [дата обращения: 2018 Окт. 15]. Available from: <http://www.hivrussia.ru>.
6. Эпидситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 1 июня 2018 года [Электронный ресурс]. Ассоциация некоммерческих организаций по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа «БелСеть антиСПИД». 2018. [дата обращения: 2018 Окт. 10]. Available from: <https://www.belaid.net/epidsituaciya-po-vichspid-v-belarusi>.
7. Белоносова НА Сравнительный анализ индекса стигмы людей, живущих с ВИЧ, в Украине и России [Электронный ресурс]. Современные исследования социальных проблем. 2013. [дата обращения: 2018 Окт. 10]. Available from: http://www.stigmindex.org/sites/default/files/reports/KYRGYZSTAN%20Stigma%20Index%202015%20Report%20RUS%20%2017_05_2017.pdf.
8. Дышлевова ИА. Трагизм социальной стигматизации ВИЧ-положительных людей. *Актуальні проблеми філософії та соціології*. 2015; 8(16): 52-6. [дата обращения: 2018 Окт. 10]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aprfc_2015_8_16.
9. Чернявская ОА, Иоанниди ЕА. Некоторые аспекты проблемы стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ/СПИДОМ *Социология Медицины*. 2014;13(2):46-8.
10. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A., Musgrove Ph. editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington (DC): IBRD/The World Bank and Oxford University Press; 2006; 27p. [дата обращения: 2018 Окт. 10]. Available from: <https://www.who.int/management/referralhospitals.pdf>.
11. Болдузева ТВ, Волченко АН Отношение студентов медицинского вуза к лицам, живущим с ВИЧ. *Науч Стремления*. 2013;1:5-9.
12. Волченко АН, Татевосян СА, Романова АС, Болдузева ТВ. Отношение студентов гуманитарного вуза к лицам, живущим с ВИЧ (результаты пятилетнего проспективного исследования 2012-2017гг.). *Науч Стремления*. 2017;22:62-5.

шим с ВИЧ (результаты пятилетнего проспективного исследования 2012-2017гг.). *Науч Стремления*. 2017;22:62-5.

13. Гудима ГО, Сидорович ИГ, Карамов ЭВ, Хаитов РМ. Современные стратегии биомедицинской профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа. Часть I. Анти-ВИЧ/СПИД-вакцины и антиретровирусная терапия. *Иммунология*. 2013;1:4-9.

14. Завалко АФ, Котельников ВВ. Пути профилактики вертикальной передачи ВИЧ инфекции от матери к плоду (обзор литературы) *Вестн Новых Мед Технологий*. 2016;23(4):287-293.

REFERENSES

1. VICH/SPID [Elektronnyy resurs]. *Inform. byul. VOZ*. 2018;(19.07.2018). [data obrascheniya: 2018 Okt. 18]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Globalnaya strategiya sektora zdravoohraneniya po likvidatsii VICH 2016-2021 na puti k likvidatsii SPIDA [Electronic resource]. *Vsemirnaya organizatsiya zdravoohraneniya*; 59 p. [data obrascheniya: 2018 Okt. 15]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255763/1/WHO-HIV-2016.05-rus.pdf?ua=1>.
3. *Obzor epidemiologicheskoy situatsii po VICH/SPIDu v Evrope* [Electronic resource]. *Evropeyskoe regionalnoe byuro Vsemirnogo organizatsii zdravoohraneniya*; 132 p. [data obrascheniya: 2018 Okt. 15]. Available from: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0019/324370/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf.
4. Ladnaya NN, Pokrovskiy VV, Dementeva LA, Lipina ES. *Razvitie epidemii VICH-infektsii v Rossiyskoy Federatsii v 2016 g. Aktualnyye voprosy VICH-infektsii. Zhenschiny i VICH* : materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, SPb., 5-6 iyunya 2017g. / Izd-vo «Chelovek i ego zdorove», 2017. – P. 3-9.
5. *Ofitsialnaya statistika VICH, SPIDa v Rossii* [Elektronnyy resurs]. *Federalnyy tsentr SPID*. 2018. [data obrascheniya: 2018 Okt. 15]. Available from: <http://www.hivrussia.ru>.
6. *Epidsituatsiya po VICH-infektsii v Respublike Belarus na 1 iyunya 2018 goda* [Elektronnyy resurs]. *Assotsiatsiya nekommercheskikh organizatsiy po protivodeystviyu epidemii VICH/SPIDa «Bel-Set antiSPID»*. 2018. [data obrascheniya: 2018 Okt. 10]. Available from: <https://www.belaid.net/epidsituaciya-po-vichspid-v-belarusi>.
7. *Belonosova NA Sravnitelnyy analiz indeksa stigmyi lyudey, zhivuschih s VICH, v Ukraine i Rossii* [Elektronnyy resurs]. *Sovremennyye issledovaniya sotsialnykh problem*. 2013. [data obrascheniya: 2018 Okt. 10]. Available from: http://www.stigmindex.org/sites/default/files/reports/KYRGYZSTAN%20Stigma%20Index%202015%20Report%20RUS%20%2017_05_2017.pdf.
8. *Dyishlevoy IA Tragizm sotsialnoy stigmatizatsii VICH-polozhitelnykh lyudey. Aktualni problemi filosofiyi ta sotsiologiyi*. 2015;8(16):52-6. http://nbuv.gov.ua/UJRN/aprfc_2015_8_16.
9. *Chernyavskaya OA, Ioannidi EA. Nekotorye aspektyi problemy stigmatizatsii i diskriminatsii lyudey, zhivuschih s VICH/SPIDOM. Sotsiologiya Meditsiny*. 2014;13(2):46-8.
10. *Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A., Musgrove Ph. editors. Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington (DC): IBRD/The World Bank and Oxford University Press; 2006; 27 p. <https://www.who.int/management/referralhospitals.pdf>.
11. *Bolduzeva TV, Volchenko AN Otnoshenie studentov meditsinskogo vuza k litsam, zhivuschim s VICH*. *Nauch Stremleniya*. 2013;1:5-9.
12. *Volchenko AN, Tatevosyan SA, Romanova AS, Bolduzeva TV. Otnoshenie studentov gumanitarnogo vuza k litsam, zhivuschim s VICH (rezultatyi pyatiletnego prospektivnogo isledovaniya 2012-2017gg.)*. *Nauch Stremleniya*. 2017;22:62-5.
13. *Gudima GO, Sidorovich IG, Karamov EV, Haitov RM. Sovremennyye strategii biomeditsinskoy profilaktiki VICH-infektsii/SPIDa. Chast I. Anti-VICH/SPID-vaktsiny i antiretrovirusnaya terapiya*. *Immunologiya*. 2013;1:4-9.
14. *Zavalko AF, Kotelnikov VV. Puti profilaktiki vertikalnoy peredachi VICH infektsii ot materi k plodu (obzor literaturyi)* *Vestn Novih Med tehnologii*. 2016;23(4):287-293.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.94-022.7-053.2

ПОЗДНИЙ ДЕБЮТ СЕПСИСА, ВЫЗВАННОГО *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* У РЕБЕНКА

Л. В. Кривицкая, Е. Л. Красавцев

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

В статье описан случай позднего дебюта сепсиса, вызванного *Streptococcus agalactiae* у ребенка 7 недель жизни. Приведен пример ранней диагностики, своевременной госпитализации и успешного лечения.

Ключевые слова: сепсис, *Streptococcus agalactiae*, инвазивные формы.

This article describes a case of late debut of sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* in an infant at the age 7 weeks and gives an example of early diagnosis, timely hospitalization and successful treatment.

Key words: sepsis, *Streptococcus agalactiae*, invasive forms.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 82-85

Late Debut of Sepsis Caused By *Streptococcus Agalactiae* in an Infant

L.V. Krivitskaya, E.L. Krasavtsev

Введение

Инфекция, вызванная *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), является одним из частых бактериальных заболеваний перинатального периода. *Streptococcus agalactiae* — единственный представитель стрептококков группы В, относится к группе грамположительных микроорганизмов. Название бактерии — агалактия (что значит «отсутствие молока») связано с тем, что первоначально ее обнаружили у коров, больных маститом.

У новорожденных детей она проявляется локализованными и инвазивными поражениями [1–9]. Неонатальная заболеваемость *S. agalactiae*-инфекцией составляет 1–4 на 1000 живорожденных детей, среди которых в 75 % случаев заболевание развивалось в 1–7-е сутки жизни. Есть данные, что на 100 инфицированных беременных женщин рождался 1 ребенок с тяжелой *S. agalactiae*-инфекцией [3, 4]. В зависимости от времени развития заболевания выделяют заболевание с ранним (до 7 дня жизни) и поздним (после 7 суток жизни) дебютом. *S. agalactiae*-инфекция у новорожденных наиболее часто протекает в виде инвазивных форм с бактериемией, поражением легких, мозговых оболочек, имеет септический характер, особенно у недоношенных и маловесных детей, у которых сепсис отмечен в 77–88 %. Именно в этой группе пациентов *S. agalactiae*-инфекция протекает наиболее тяжело и нередко заканчивается летально [2, 6].

Особо следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев дети при этом рож-

даются в нормальном состоянии. Однако уже через несколько часов развивается клиническая картина. Ранние формы, как правило, начинаются с цианоза и респираторных нарушений (апноэ, тахипноэ). Описана молниеносная форма заболевания, при которой очень быстро появляются все признаки септического шока [227], при этом в общем анализе крови наблюдается лейкопения. При позднем дебюте (после 7-го дня жизни) *S. agalactiae*-инфекция также может протекать в виде сепсиса или менингита [6]. 58 % неонатальных менингитов вызывается *S. agalactiae*. При этом клиническая картина характеризуется преобладанием неспецифических проявлениями над специфическими для нейроинфекции симптомами (выбухание и напряжение родничков, лихорадка, угнетение сознания вплоть до комы и тонико-клонические судороги), что затрудняет диагностику и приводит к поздней госпитализации и отсроченному началу антибактериальной терапии [10]. Реже диагностируются другие очаги инфекции: омфалит, отит, синусит, конъюнктивит, артрит, остеомиелит, поражения кожи, мочевой системы, эндокардит, миокардит.

Известно, что 15–40 % женщин являются носителями *S. agalactiae*, который колонизирует слизистые влагалища или прямой кишки [1, 4, 6]. У женщин в период беременности эта инфекция может протекать как бессимптомно, так и клинически значимо с развитием бактериемии, эндометрита, хориоамнионита, воспаления мочевых и родовых путей. Рождение детей этими женщинами в 50 % сопровождается

вертикальной трансмиссией возбудителя, которая происходит, как правило, незадолго до родов или непосредственно во время родов. В ближайшие часы и сутки после рождения ребенок также может инфицироваться, однако это случается значительно реже по сравнению с пре- и интранатальной контаминацией. Инфицирование новорожденных не всегда приводит к развитию инфекционного процесса. Факторами риска реализации инфекции у ребенка, рожденного от *S. agalactiae*-инфицированной женщины, являются: возраст беременной (< 20 лет), выкидыши или медицинские аборт в анамнезе, амнионит, преждевременные роды (< 37 недель), лихорадка в родах (более 37,5 °С), длительный безводный период (> 12 часов), задержка внутриутробного развития и наличие *S. agalactiae*-инфекции у ранее рожденных детей [4, 6].

Особое значение в диагностике заболевания у новорожденных детей приобретают лабораторные методы диагностики (классические бактериологические, серологические, молекулярно-биологические) из-за неспецифичности клинических проявлений [1, 8]. При бактериоскопии обнаруживают типичные грамположительные кокки, образующие короткие цепочки. В биологических жидкостях организма (в крови, ликворе, моче, трахео-бронхиальном аспирате) для бактериологических посевов необходимо использовать среды, обогащенные кровью или сывороткой, так как выделение *S. agalactiae* на обычных средах, как правило, не превышает 10–12 %. Серологические методы диагностики имеют значение лишь в плане ретроспективного подтверждения диагноза, а также для выявления напряженности пассивного иммунитета, трансплацентарно полученного от матери. При этом к факторам высокого риска реализации *S. agalactiae*-инфекции в неонатальный период относят указание на серонегативность или низкие титры специфических антител у инфицированных беременных женщин.

В некоторых странах благодаря активному использованию в акушерской практике рекомендаций по профилактике *S. agalactiae*-инфекции удалось существенно снизить уровень инфицированности новорожденных, а также частоту инвазивных форм заболевания у детей первого месяца жизни (заболеваемость в ранний неонатальный период удалось снизить более чем на 80 %, а показатели неонатальной заболеваемости в целом не превышают 0,3 случая на 1000 живорожденных детей, снизилась и частота развития инвазивных форм, что определило значительное улучшение прогноза заболевания) [6].

Разработанные в 2002 г. рекомендации CDC предусматривают обязательное обследование на *S. agalactiae*-носительство всех беременных женщин на сроке 35–37 недель [4]. При выде-

лении возбудителя из влагалища и/или заднепроходного канала женщине в период родов назначают антибиотики в тех случаях, когда имеются следующие состояния: предыдущий ребенок перенес инвазивную *S. agalactiae*-инфекцию, во время настоящей беременности имели место *S. agalactiae*-бактериурия, угроза преждевременных родов (до 37 недель), безводный промежуток больше 12 часов, лихорадка в родах. Для антибиотикопрофилактики рекомендовано использовать бензилпенициллин, который вводят внутривенно в дозе 5 млн. ЕД с момента начала родовой деятельности, переходя в дальнейшем на дозу 2,5 млн. ЕД каждые 4 часа до окончания родов. Альтернативой бензилпенициллину является ампициллин, который вводят также внутривенно, первоначально в дозе 2 г на введение, а затем — по 1 г каждые 4 часа. При аллергии к пенициллинам их заменяют клиндамицином или эритромицином, но чаще в этих случаях рекомендуют цефазолин (вначале — 2 г на введение внутривенно, затем по 1 г каждые 8 часов до окончания родов). При высоком риске развития анафилаксии на бета-лактамы антибиотики может быть использован ванкомицин, который рекомендуют вводить внутривенно по 1 г каждые 12 часов до окончания родов [4, 6].

Строгое выполнение указанных рекомендаций позволяет достоверно снизить риск вертикального инфицирования и значительно уменьшает заболеваемость и летальность.

Случай из клинической практики

Ребенок Т., мальчик, возраст 7 недель, поступил в учреждение «Гомельская областная детская клиническая больница» в состоянии средней тяжести за счет лихорадки, умеренных симптомов интоксикации. Заболел остро, когда повысилась температура тела до 39 °С. Ребенок стал беспокойным. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в стационар с диагнозом: «Острая респираторная вирусная инфекция», введен анальгин, дротаверин.

Ребенок от 3-й беременности, 3 оперативных родов. Скрининг на *S. agalactiae*-носительство во время беременности матери не проводился. Родился с массой тела 3410 г, длиной 51 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. К груди приложен на 2-е сутки. В роддоме привит по возрасту. Неонатальный период протекал без особенностей. Вскармливание искусственное смесью «Беллакт комфорт».

При поступлении состояние ребенка средней тяжести за счет симптомов интоксикации, гипертермии, температура 38,2 °С. Сознание ясное. Крик громкий. Большой родничок (БР) — 3×3 см, на уровне костных краев, не выбухает, не пульсирует. Мышечный тонус с тенденцией к гипертонусу. Кожные покровы и видимые

слизистые обычной окраски, чистые. Умеренная гиперемия слизистой зева. Дыхание свободное, пуэрильное, хрипы не выслушиваются, ЧД — 46 в мин. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 168 в мин. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Ребенок был госпитализирован в отделение 07.10.2017 г. в 23:15. На следующие сутки состояние ребенка ухудшилось, появились судороги, беспокойство, ригидность мышц затылка, сохранялась лихорадка, отмечался мозговой крик. Судороги купировались введением диазепама. В 10:20 ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОА и Р).

При поступлении в ОА и Р состояние ребенка очень тяжелое за счет проявлений гипоперфузии, дыхательной недостаточности, проявлений инфекционно-токсического шока. Сознание угнетено. Крик слабый, стонущий. Распластан. Двигательная активность и мышечный тонус снижены. БР — 3×3 см, выбухает, пульсирует, напряжен. Зрачки равновеликие, реакция на свет положительная. Кожные покровы серо-цианотичные, «мраморные», выраженный акроцианоз, периоральный и периорбитальный цианоз. Симптом «белого пятна» более 4 с, сатурация — 77–83 %. В 10:30 проведена интубация трахеи и перевод ребенка на ИВЛ в режиме SIMV. Спонтанное дыхание на фоне аппаратного редкое и малопродуктивное. ЧСС — 160 в мин. Тоны ритмичные, глухие. АД — 60/30 мм рт. ст. Живот умеренно вздут, печень — 3,5 см. В анализе кислотно-щелочного состояния — декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатемия (1,7 ммоль/л). Оценка по шкале NTISS — III класс (прогнозируемая летальность 18–20 %). Масса тела при поступлении 5390 г.

В последующие дни пребывания в ОА и Р состояние ребенка оставалось тяжелым за счет синдрома полиорганной недостаточности (ДН III, НК 2а, отек головного мозга, мозговая кома III, острая почечная недостаточность в стадии олигурии).

Общий анализ крови от 08.10: Э — $2,42 \times 10^{12}/л$, Нв — 72 г/л, гематокрит — 0,22, ц.п. — 0,89, тромбоциты — $183 \times 10^9/л$, Л — $3,4 \times 10^9/л$, э — 1 %, п — 3 %, с — 14 %, л — 78 %, м — 4 %, СОЭ — 11 мм/час.

В дальнейшем в анализах крови сохранялись явления анемии, тенденция к тромбоцитопении, нарастал лейкоцитоз — до $30,4 \times 10^9/л$.

В препарате «толстой капли» крови: кокковая флора.

В биохимическом анализе крови отмечалась гипопропротеинемия до 37,6 г/л, повышение уровня мочевины до 10,7 ммоль/л, СРБ — 25,9–209,1 мг/л. Прокальцитонин — 48 нг/мл.

В гемостазиограмме — тенденция к гипокоагуляции, АЧТВ — 55,6 с.

В анализе цереброспинальной жидкости цитоз подсчету не подлежит. Нейтрофилы — 97 %, лимфоциты — 2 %, макрофаги — 1 %, флора кокковая, обильная. Диплококки обнаружены внутриклеточно.

В посевах крови на стерильность, в посевах из интубационной трубки, в посевах мочи роста микрофлоры не получено.

В посевах цереброспинальной жидкости выделен *S. agalactiae*.

ИФА ВИЧ-отрицательный.

Имунофенотипирование: снижение Т-лимфоцитов (41,4 %), снижение цитотоксических Т-лимфоцитов (8,3 %), повышение В-лимфоцитов (55,3 %), снижение естественных киллеров (3,0 %), снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов ($0,68 \times 10^9/л$).

Фагоцитарная активность нейтрофилов: фагоцитарный индекс — 85 %, фагоцитарное число — 8.

На УЗИ головного мозга признаки менингоэнцефалита с явлениями отека мозга и возможным формированием очага деструкции в лобно-височной области слева. Минимальная смешанная гидроцефалия.

На УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, печени, почек, увеличение печени.

На КТ головного мозга имело место снижение плотности мозгового вещества, нарушение дифференцировки серого и белого вещества. Борозды сглажены. Диффузно, преимущественно в лобных долях, и по ходу борозд гиперинтенсивные участки плотности вещества головного мозга.

На рентгенограмме органов грудной клетки: картина двусторонней очагово-сливной бронхопневмонии.

Ребенок неоднократно осматривался неврологом. Проводилась консультация ангиохирурга в связи с нарушением микроциркуляции кожи стоп и кистей, развитием сухих некрозов дистальных фаланг 3-го и 4-го пальцев правой руки. Консультировался детским хирургом, нейрохирургом, офтальмологом, педиатром-иммунологом. Проведена врачебная консультация (консилиум) в режиме телемедицинской конференции с участием доцента кафедры неонатологии и медицинской генетики ГУО «БелМАПО» Ю. А. Устиновича.

На основании анамнестических данных, клинической картины заболевания, лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен диагноз: «Сепсис, обусловленный *Streptococcus agalactiae*: гнойный менингоэнцефалит, двусторонняя очагово-сливная бронхопневмония, септический шок. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательная

недостаточность III, отек головного мозга, мозговая кома III, НК 2а, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острое почечное повреждение, в стадии олигурии). Анемия полифакторная тяжелой степени. Иммунодефицитное состояние (клинически). Сухие некрозы дистальных фаланг 3–4-го пальца правой кисти. Паратрофия I ст. (избыток массы тела — 14 %). Апаллический синдром».

Лечение: при поступлении в ОА и Р были проведены противошоковые мероприятия (катетеризация периферической вены, болюсное введение кристаллоидных и коллоидных растворов, интубация трахеи, перевод на ИВЛ, оксигенотерапия, катетеризация центральной вены, кардиотоническая поддержка (дофамин, адреналин), внутривенное введение гормонов (преднизолон, дексаметазон). Антибактериальная терапия проводилась комбинациями антибиотиков, назначался амклав, амикацин, меропенем, ванкомицин, линезолид, метронидазол. Проводилась противовирусная терапия ацикловиром; дотация факторов свертывания крови введением свежезамороженной плазмы. С целью повышения кислородной емкости крови — трансфузия трижды отмытых эритроцитов. Иммунокоррекция включала 3-кратное введение октагама, свечи «Генферон». Назначалась метаболическая (L-лизина эсцинат), ноотропная (парацетам) терапия.

На фоне проведенной терапии была отмечена стабилизация состояния по основным витальным функциям, однако сохранялись выраженные неврологические нарушения: отсутствовала адекватная реакция на осмотр, отмечалась адинамия, арефлексия, гипотония, отсутствие реакции зрачков на свет; дыхание поверхностное, эпизоды диспноэ с «замиранием».

Для проведения восстановительной и реабилитационной терапии ребенок был переведен в неврологическое отделение. Проводилась ноотропная терапия, физиолечение (вибрационный массаж грудной клетки, массаж общий), стимуляция сосательного рефлекса.

В процессе лечения отмечена положительная динамика в течении заболевания: ребенок самостоятельно сосет из рожка, удерживает сатурацию от 85 до 100 %, однако периодически отмечается нарушение терморегуляции. Работа сердца и органов дыхания не нарушены. Физиологические отправления без особенностей.

Выписан под наблюдение участкового педиатра. Рекомендовано продолжить восстановительную терапию под контролем невролога.

Данный случай демонстрирует успешное лечение сепсиса, вызванного *Streptococcus agalactiae* при своевременном обращении за медицинской помощью, ранней постановке диагноза, адекватной терапии в ОА и Р областного стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский ВИ, Поздеев ОК. Семейство Streptococcaceae. В кн: Покровский ВИ, Поздеев ОК. Медицинская микробиология. Москва, РФ: ГЭОТАР Медицина; 1999. с. 193-206.
2. Шабалов НП. Внутритробные инфекции. В кн: Шабалов Н.П. Неонатология: в 2 т. – С–Пб., РФ: Специальная литература; 1996; 2. с. 43-76.
3. Baltimore RS. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001;108:1094-8.
4. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2002;51:10-22.
5. Kenyon SL, Taylor PJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes, ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:979-88.
6. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. 992 p.
7. Nandyal RR. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J. Perinat.Neonatal Nurs*. 2008;22(3):230-7.
8. Шуляк БФ. Инфекция стрептококка группы В, методы ее лабораторной диагностики и профилактики. *Мед Алфавит*. 2010;2:47-53.
9. Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A. Invasive group B Streptococcal disease in non-pregnant adults: a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection*. 2008;36(2):100-11.
10. Ластовка АА. Клинико-лабораторные особенности нейтроинфекций, вызванных стрептококком группы В у детей до 1 года. *Мед Журн*. 2017;4:73-5.

REFERENCES

1. Pokrovskij VI, Pozdeev OK. Semejstvo Streptococcaceae. V kn: Pokrovskij VI, Pozdeev OK. Medicinskaya mikrobiologiya. Moskva, RF: GEHOTAR Medicina; 1999. p. 193-206. (in Russ.)
2. SHabalov NP. Vnutritrobnye infekcii. V kn: SHabalov N.P. Neonatologiya: v 2 t. – S–Pb., RF: Special'naya literatura; 1996; 2. p. 43-76. (in Russ.)
3. Baltimore RS. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001;108:1094-8.
4. Centers for Disease Control and prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2002;51:10-22.
5. Kenyon SL, Taylor PJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes, ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001;357:979-88.
6. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. 992 p.
7. Nandyal RR. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J. Perinat.Neonatal Nurs*. 2008;22(3):230-7.
8. Shulyak BF. Infekciya streptokokka gruppy B, metody ee laboratornoj diagnostiki i profilaktiki. *Med Alfavit*. 2010;2:47-53. (in Russ.)
9. Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A. Invasive group B Streptococcal disease in non-pregnant adults: a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection*. 2008; 36(2):100-11.
10. Lastovka AA. Kliniko-laboratornye osobennosti nejtroinfekcij, vyzvannyh streptokokkom gruppy B u detej do 1 goda. *Med Zhurn*. 2017;4:73-5. (in Russ.)

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.98:616.33-006.6]:579.835

АНАЛИЗ КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА *HELICOBACTER PYLORI* НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ CagA-БЕЛКА БАКТЕРИИ

*Е. В. Воропаев¹, О. В. Осипкина¹, О. Ю. Баранов¹, А. А. Зятков¹,
Н. А. Бонда², Э. Н. Платошкин¹, А. В. Воропаева¹, В. Н. Беляковский¹,
С. Л. Ачинович³, А. С. Шафорост¹, В. И. Зайцева⁴*

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное учреждение

«Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

г. Гомель, Республика Беларусь

³Учреждение здравоохранения

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

⁴Учреждение здравоохранения

«Гомельская городская клиническая больница № 2»

г. Гомель, Республика Беларусь

Представлен разработанный молекулярно-генетический метод анализа канцерогенного потенциала *Helicobacter pylori*, основанный на определении степени фосфорилирования цитотоксин-ассоциированного белка бактерии (CagA). Степень фосфорилирования CagA-белка *Helicobacter pylori* оценивается по определению количества и вида так называемых EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala)-мотивов в карбоксильном конце участка CagA-белка, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования локуса CagA-гена. Предложенный метод может применяться для формирования групп пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании и диспансерном наблюдении с целью раннего прогнозирования патологических состояний, связанных с инфекционным процессом, вызванным доминирующими в Республике Беларусь штаммами *Helicobacter pylori*. Определение количества и типа EPIYA-мотивов может использоваться в качестве дополнительного критерия для определения групп риска по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, ДНК, ПЦР, секвенирование, фосфорилирование белка, канцерогенный потенциал, EPIYA-мотивы, лабораторная диагностика.

The developed molecular and genetic method for analysis of the carcinogenic potential of *Helicobacter pylori* based on determining the degree of phosphorylation of the cytotoxin-associated protein of the bacterium (CagA) has been presented. The degree of phosphorylation of CagA protein of *Helicobacter pylori* is estimated by determining the number and type of so-called EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) motifs at the carboxyl end of the CagA protein region using PCR (polymerase chain reaction) and sequencing of the CagA gene locus. The proposed method can be used to form groups of patients who need additional examination and follow-up observation for the purpose of early prediction of pathological conditions associated with the infectious process caused by *Helicobacter pylori* strains dominating in the Republic of Belarus. The determination of the number and type of EPIYA motifs can be used as an additional criterion for detection of risk groups for gastrointestinal diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*, DNA, PCR, sequencing, protein phosphorylation, carcinogenic potential, EPIYA-motifs, laboratory diagnostics.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 86-93**Analysis of the Carcinogenic Potential of Helicobacter Pylori Based on Determination of the Degree of Phosphorylation of the Caga Protein Bacteria****E.V. Voropaev, O.V. Osipkina, O.Yu. Baranov, A.A. Zyatkov, N.A. Bonda, E.N. Platoshkin, A.V. Voropaeva, V.N. Belyakovsky, S.L. Achinovich, A.S. Shaforost, V.I. Zaitseva****Введение**

К инфекционным агентам, обладающим канцерогенным потенциалом, относится патогенная грамотрицательная бактерия *Helicobacter pylori* — единственная бактерия, классифици-

рованная ВОЗ как канцероген I типа [1]. *Helicobacter pylori* — мелкая грамотрицательная бактерия изогнутой или слегка спиралевидной формы, колонизирующая слизистую оболочку желудка человека и вызывающая

хронический воспалительный процесс. Она избирательно колонизирует эпителий желудка и является этиологическим агентом MALT-лимфомы, язвы желудка, двенадцатиперстной кишки и рака желудка [2]. Распространенность *Helicobacter pylori* — инфекции в различных регионах мира существенно отличается и зависит от социально-экономических условий. Средний уровень распространенности *Helicobacter pylori* в мире составляет около 60 %. Наибольшая распространённость *Helicobacter pylori* отмечена в развивающихся странах, где может быть инфицировано до 80 % взрослого населения [3]. В настоящее время данный микроорганизм считается наиболее распространенным этиологическим инфекционным канцерогенным агентом и является по сути ответственным за 5,5 % глобального бремени рака, что делает изучение его канцерогенных аспектов весьма актуальной задачей [4]. Значительная часть инфицированных пожизненно является бессимптомными носителями, но при этом у большинства может развиваться хроническое воспаление [5]. Среди инфицированных приблизительно в 10 % случаев возникает язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки, у 1–3 % процесс может прогрессировать до рака желудка (в основном представленного аденокарциномой), а у очень небольшого количества пациентов — примерно у 0,1 % инфекционный процесс может закончиться развитием MALT-лимфомы [6]. Из различных заболеваний, этиологической причиной которых является *Helicobacter pylori*, злокачественные новообразования ЖКТ являются самыми важными объектами для изучения, требующие широкомасштабных популяционных исследований. Понимание молекулярно-генетического механизма канцерогенеза, индуцированного *Helicobacter pylori*, имеет очень важное значение для разработки новых стратегий борьбы с возникновением рака желудка. Частота рака желудка, причиной которого непосредственно является *Helicobacter pylori*, различается в различных популяциях, наибольшее количество (75 %) таких раков отмечают в Японии, а наименьшее (около 10 %) — в Европейских популяциях [7]. Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 80 % случаев происходит на IV стадии, когда вероятность успешного лечения крайне мала, что делает разработку системы ранней диагностики рака желудка хеликобактерной этиологии очень важной.

В соседних с Беларусью странах инфицированность среди взрослых находится на уровне 70,3 % и составляет от 5,4 до 65,4 % среди детей до 18 лет в Польше. В России (Нижний Новгород, Владивосток) уровень инфицированности взрослых составляет 82,9 % и

58,9 % — детей, в то время как уровень инфицированности детей в Санкт-Петербурге — 75,7 % [8]. Инфицированность *Helicobacter pylori* составляет 74,6 % у взрослых и 66,7 % у детей, по данным других белорусских исследователей при наличии гастроэнтерологической симптоматики инфицированность составляет от 60 до 94 % [9], а при дуоденальной язве близка к абсолютной, тогда как у детей до 18 лет находится в пределах 52 % [10].

Патогенетические механизмы *Helicobacter pylori* реализуются посредством факторов вирулентности и патогенности, одним из которых является белок CagA. CagA-белок *Helicobacter pylori* и систему секреции IV типа Cag (T4SS) кодируют несколько генов, расположенных на островке патогенности (cagPAI) [11], одним из которых является CagA. CagA-ген (цитотоксин-ассоциированный ген A) — иммунодоминантный антиген *Helicobacter pylori*, имеющий наибольшее значение в патогенезе заболеваний, связанных с данной бактерией [11]. Патогенетический потенциал CagA-гена реализуется системой T4SS, вводящей его в клетки хозяина и тем самым стимулируя канцерогенный ангиогенез [12]. После переноса в цитоплазму клетки-хозяина, CagA может связываться с внутренней поверхностью клеточной мембраны и подвергаться фосфорилированию тирозинкиназами семейства Src на EPIYA-мотивах (глутамат-пролин-изолейцин-тирозин-аланин). Эти мотивы определяются как EPIYA-A, -B, -C и -D в соответствии с аминокислотной последовательностью, окружающей последовательность EPIYA [13]. Фосфорилированный таким образом CagA-белок индуцирует изменения сигнальной клетки-хозяина, повышающие пролиферативную способность клеток желудочного эпителия, что приводит к резкому удлинению клеток, называемому «фенотипом колибри», и напрямую зависит от количества мотивов EPIYA в вариабельной области [13]. Исходя из вышеизложенного, увеличение количества EPIYA-мотивов может служить оценкой степени канцерогенного потенциала *Helicobacter pylori* и прогностическим фактором развития рака желудка [14]. Ранее проведенные исследования показали, что западные типы CagA-белка почти всегда содержат EPIYA -A, -B и -C-мотивы (может присутствовать до 5 EPIYA-C-мотивов), а восточно-азиатские типы — EPIYA -A, -B, и -D. Увеличение числа EPIYA-C-мотивов повышает риск развития рака желудка в западных штаммах *Helicobacter pylori* [15], а EPIYA-D — в восточных [16].

В основе апробированного метода лежит молекулярно-генетическая оценка степени фосфорилирования CagA-белка *Helicobacter pylori*, ответственного за патогенный потенциал бак-

терии с помощью определения EPIYA-мотивов, различающихся по количеству и виду A, B, C или D-повторов в карбоксильном конце.

Штаммы, имеющие одновременно EPIYA-A и B-мотивы или содержащие один EPIYA-C-мотив, обуславливают более чем семикратное увеличение риска развития рака желудка по сравнению с CagA-негативными штаммами [15]. Штаммы, содержащие два или более EPIYA-C-мотивов, обуславливают более чем 30-кратное повышение риска [17]. Большое число EPIYA-C или D-мотивов ассоциируется с увеличением риска кишечной метаплазии, предзлокачественных изменений [18].

Цель работы

Оценить канцерогенный потенциал *Helicobacter pylori* по степени фосфорилирования CagA-белка бактерии, используя анализ полиморфных белковых мотивов EPIYA.

Материалы и методы

В исследовании был использован биологический банк образцов, хранящихся в научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», обследованы пациенты учреждений здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» и «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Всем пациентам была выполнена гастроскопия с забором биопсийного материала желудка. Общая выборка включала 135 образцов биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов с патологией ЖКТ.

Методами исследования являлись: полимеразная цепная реакция (ПЦР) с электрофоретической детекцией, секвенирование ДНК по Сэнжеру с использованием автоматического секвенатора ABI PRISM 310 (Thermo Fisher Scientific, США), которые выполнялись на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Геномное секвенирование проводилось с использованием генетического анализатора нового поколения ION TORRENT (Thermo Fisher Scientific, США) на базе лаборатории института леса НАН Беларуси. Для проведения исследований использованы ком-

мерческие реагенты и расходные материалы согласно инструкциям производителей. Для оценки полученных результатов использованы программное обеспечение: Sequencing Analysis software version 5.1.1. (Thermo Fisher Scientific, США), CLC Sequence Viewer version 8.0.0 (QIAGEN Bioinformatics, США), UGENE 1.31.1 (УНИПРО, Новосибирский центр информационных технологий, Россия) и возможности международного генного банка NCBI. Проведен анализ образцов нуклеотидных последовательностей, зарегистрированных в международном генном банке NCBI и находящихся в свободном доступе в сети Интернет <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

В качестве биологического материала использованы биоптаты слизистой оболочки желудка пациентов, взятые во время проведения фиброгастроуденоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Полученный материал (кусочки ткани объемом не более 5 мм³) вносили в стерильные полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл типа «Eppendorf», содержащие 200 мкл стерильного физиологического раствора. Пробирки с пробами плотно закрывали, маркировали и транспортировали в лабораторию. Культивирование *Helicobacter pylori*, проводили используя коммерческие реагенты фирмы Биомерье (bioMérieux, Франция) на базе государственного учреждения «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Выделение ДНК проводили адсорбционным методом в центрифужных колонках, полностью удаляя ингибиторы ПЦР. Концентрацию и чистоту препаратов ДНК определяли с помощью безкюветного спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Выявление ДНК *Helicobacter pylori* в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка (антральный отдел и тело) проводили методом ПЦР, используя праймеры для амплификации фрагмента гена 16S рНК *Helicobacter pylori*. Праймеры синтезированы ОДО «Праймтех» (Беларусь). Структура праймеров для проведения ПЦР приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура праймеров для проведения ПЦР с целью выявления ДНК *Helicobacter pylori*

Название праймера	Нуклеотидная последовательность 5'-3'
16S-HP-прямой	GGCTATGACGGGTATCCGGC
16S-HP-обратный	GCCGTGCAGCACCTGTTTC

Программа амплификации: денатурация 1 цикл — 95 °С, 3 мин; 35 циклов (95 °С — 30 с, 63 °С — 60 с, 72 °С — 60 с); финальная элонгация 1 цикл — 72 °С, 2 мин.

В результате ПЦР в образцах был амплифицирован специфический фрагмент размером 763 п.н. гена 16S рНК *Helicobacter pylori*. В качестве положительного контроля (к+) ис-

пользовали имеющиеся в лаборатории стандарты ДНК *Helicobacter pylori*. Соответствие амплифицированных зон фрагменту гена 16S рРНК *Helicobacter pylori* проводили методом секвенирования ДНК по Сэнжеру.

Структура праймеров для проведения ПЦР с целью выявления фрагмента гена *CagA Helicobacter pylori* приведена в таблице 2.

Программа амплификации: денатурация 1 цикл — 95 °С, 3 мин; 42 цикла (95 °С — 20 с, 55 °С — 20 с, 72 °С — 20 с); финальная элонгация 1 цикл — 72 °С, 2 мин.

В результате ПЦР в образцах амплифицируется специфический фрагмент размером 349 п.н. гена *CagA Helicobacter pylori*. Соответствие амплифицированных зон фрагменту гена *CagA Helicobacter pylori* проводили методом секвенирования.

При выявлении *CagA*-гена *Helicobacter pylori* определяли EPIYA-содержащие зоны методом ПЦР, структура праймеров для проведения ПЦР приведена в таблице 3.

Учитывая важность выявления количества EPIYA-С-повторов на основании генетических последовательностей *CagA*-положительных

образцов, последовательность обратного EPIYA-праймера AGC(A/G)TAAATGGGTTTC была разработана нами специально и затем проведено тестирование.

Программа амплификации: денатурация 1 цикл — 95 °С, 3 мин; 42 цикла (95 °С — 30 с, 38 °С — 45 с, 72 °С — 45 с); финальная элонгация 1 цикл — 72 °С, 2 мин.

Классификация EPIYA-мотивов приведена в таблице 4.

Результаты и обсуждение

При проведении исследований с помощью ПЦР, у 79 пациентов из 135 (58,5 % случаев) была выявлена ДНК *Helicobacter pylori*. Положительный *CagA*-статус, также определенный методом ПЦР, отмечен в 66 образцах (83,5 %). Затем для выявления количества и видов EPIYA-мотивов *CagA* в этих образцах проводили ПЦР с дальнейшим анализом фореграмм и верификацией методом секвенирования ДНК по Сэнжеру.

Результат электрофоретической детекции амплифицированных EPIYA-содержащих фрагментов *CagA*-белка *Helicobacter pylori* в качестве примера представлен на рисунке 1.

Таблица 2 — Структура праймеров для проведения ПЦР с целью выявления фрагмента гена *CagA Helicobacter pylori*

Название праймера	Нуклеотидная последовательность, 5'-3'	Размер амплифицируемого фрагмента
<i>CagA</i> -прямой	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGGGA	349 пар нуклеотидов (п.н.)
<i>CagA</i> -обратный	CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA	

Таблица 3 — Структура праймеров для проведения ПЦР с целью выявления EPIYA-мотивов гена *CagA Helicobacter pylori*

Название праймера	Нуклеотидная последовательность, 5'-3'	Размер амплифицируемого фрагмента
EPIYA-прямой	GGAACCCTAGTCGGTAATG	147 – 567 п.н.
EPIYA-обратный	AGC(A/G)TAAATGGGTTTC	

Таблица 4 — Классификация EPIYA-мотивов [18]

Аминокислотная последовательность	Вид EPIYA-мотивов
EPIYA KVNKKK(A/T/V/S)GQ;	EPIYA-A
E(S/P)IY(A/T) (Q/K)VAKKVNAKI;	EPIYA-B
EPIYA TIDDLG	EPIYA-C
EPIYA TIDFDEANQAG.	EPIYA-D

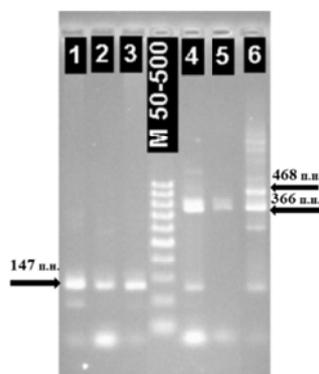


Рисунок 1 — Электрофоретическая детекция с целью выявления количества и видов EPIYA-мотивов *CagA*-белка *Helicobacter pylori*

Как видно на рисунке 1, образцы № 1, 2, 3 визуализируются как зона размером 147 п.н., соответственно содержат EPIYA-мотивы АВ. Образец № 4 визуализируется в виде двух зон 147 п.н. и 366 п.н., образец № 5 — в виде зоны 366 п.н., что соответствует наличию 3 EPIYA-мотивов АВС. Образец № 6 представлен тремя зонами 147 п.н., 366 п.н., 468 п.н, что соответствует 4 EPIYA-мотивам АВСС.

Полученная нуклеотидная последовательность затем была транслирована в аминокислотную с помощью программы CLC Sequence Viewer version 8.0. (рисунок 2).

Как видно на рисунке 2, при амплификации зоны длиной 468 п.н. в аминокислотной по-

следовательности обнаружены 4 EPIYA-мотива: EPIYAKVN, EPIYAQVAK, EPIYATIDDL, EPIYA, которые согласно общепринятой классификации оцениваются как виды А, В, С, а также четвертый неизвестный вид EPIYA.

Для уточнения вида EPIYA и, соответственно, для увеличения зоны фрагмента гена CagA были использованы возможности геномного секвенирования, фрагмент данных которого представлен на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, четвертый EPIYA-мотив является видом С. Таким образом, в исследуемом образце выявлено 4 EPIYA-мотива: EPIYAKVN, EPIYAQVAK, EPIYATIDDL, EPIYATIDDL — АВСС.

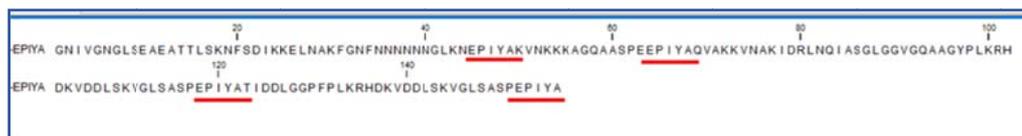


Рисунок 2 — Аминокислотная последовательность фрагмента белка CagA *Helicobacter pylori* одного из исследуемых образцов

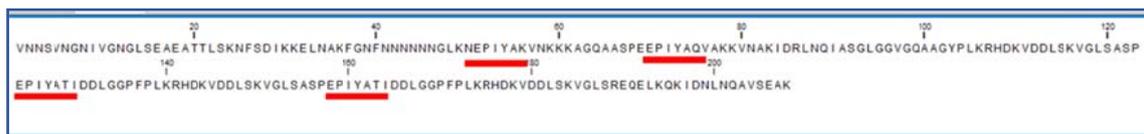


Рисунок 3 — Фрагмент аминокислотной последовательности белка CagA *Helicobacter pylori* одного из исследуемых образцов (получен с использованием геномного секвенирования)

Виртуальный анализ степени комплементарности праймеров к ДНК-мишени представлен на рисунке 4. В качестве ДНК-мишени использован фрагмент нуклеотидной последова-

тельности, полученной при секвенировании ДНК культуры *Helicobacter pylori*, культивируемой из образца пациента с диагнозом: «Хронический атрофический гастрит».

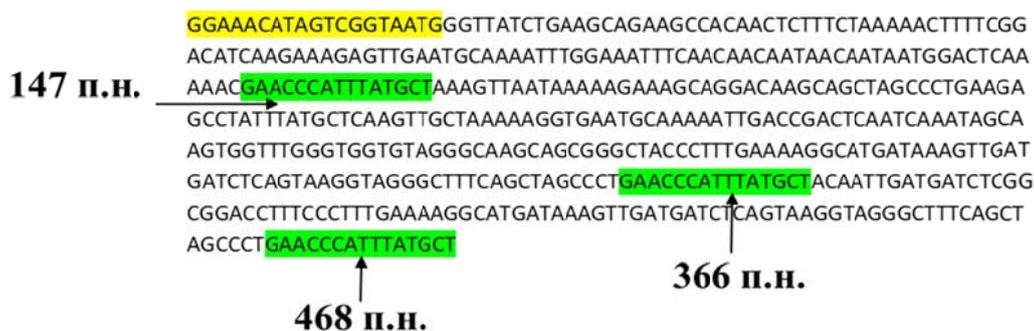


Рисунок 4 — Виртуальный анализ степени комплементарности праймеров к ДНК-мишени (фрагмент нуклеотидной последовательности, полученной при секвенировании ДНК культуры *Helicobacter pylori*)

Как видно на рисунке 4, в результате виртуальной ПЦР образуются ампликоны размером 147-366-468 п.н., что соответствует данным реальной ПЦР, представленным на электрофореграмме (рисунок 1, образец № 6).

Кроме реальных образцов, полученных от белорусских пациентов, нами был проведен анализ эталонных виртуальных образцов из

международного генного банка NCBI. С использованием электронного ресурса NCBI осуществлен сравнительный анализ нуклеотидных и аминокислотных последовательностей эталонных образцов *Helicobacter pylori*, зарегистрированных в международном генном банке. Результаты анализа эталонных образцов из генного банка представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Количество и виды EPIYA-мотивов CagA-белка *Helicobacter pylori* эталонных образцов из генного банка

№ образца NCBI	Количество EPIYA	Аминокислотная последовательность	Виды EPIYA	Зоны на фореграмме
AB015416.1	2	EPIYAKVNKKKAGQ EPIYAQVAKKVNKI	AB	147-204
KU516680.1	3	EPIYAEVNKKKTGQ EPIYTQVAKKVKAKI EPIYATIDDLG	ABC	147-204-363
KR154746.1	3	EPIYAKVNKKKTGQ EPIYAQVAKKVSASI EPIYATIDFDEANQAG	ABD	209-374
AF222807.1	4	EPIYAKVNKKKTQGQ EPIYAQVAKKVNKI EPIYASIDDLGGPFPLK EPIYATIDDLGGPFPLK	ABCC	153-213-375-477
AB017921.1	4	EPIYAQVNKKKTGQ EPIYAQVARKVSAKI EPIYAQVARKVSAKI EPIYATIDFDEANQ	ABBC	153-209-375-537
AB003397.1	5	EPIYAKVNKKKTGQ EPIYAQVAKKVNKI EPIYATIDDLG EPIYATIDDLG EPIYATIDDLG	ABCCC	147-363-465-567
AB090102.1	6	EPIYAQVNKKKTGQ EPIYAQVAKKVSASI EPIYATIDFDEANQAG EPIYAQVNKKKTGQ EPIYAQVAKKVSASI EPIYATIDFDEANQAGFP	ABDABD	372-867

В таблице 5 показаны возможные варианты размеров фрагментов, амплифицированных и визуализируемых на фореграмме, и соответствующие им количество и тип EPIYA-мотивов.

На рисунке 5 показан виртуальный анализ степени комплементарности праймеров к ДНК-мишени, в качестве которой использован фрагмент нуклеотидной последовательности CagA-

гена *Helicobacter pylori* образца из международного генного банка NCBI (AB003397.1).

Как видно на рисунке 5, виртуальная ПЦР приводит к образованию 4 ампликонов размером 147-363-465-567 п.н., анализ соответствующей аминокислотной последовательности показал наличие 5 EPIYA-мотивов — ABCCC (таблица 5).

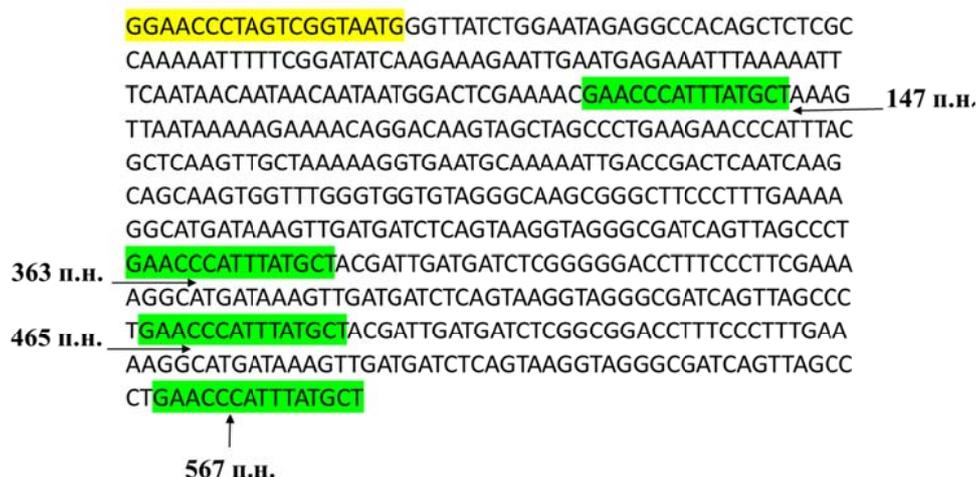


Рисунок 5 — Виртуальный анализ степени комплементарности праймеров к ДНК-мишени (фрагмент нуклеотидной последовательности эталонного образца AB003397.1 из генного банка NCBI)

С помощью секвенирования показано, что увеличение количества EPIYA-мотивов сопровождается увеличением размера амплифицированного фрагмента. Клинический анализ изученных штаммов показал, что имеются образцы, отличающиеся по количеству EPIYA-мотивов, характеризующиеся различными диагнозами. При исследовании биологических образцов, полученных от белорусских пациентов, определено от 2 до 4 EPIYA-мотивов.

С помощью данного метода обследования 2 EPIYA-мотива выявлено в 12 образцах (18 %), из которых 8 образцов получено от пациентов с диагнозом: «Хронический поверхностный гастрит» и 4 образца — с диагнозом: «Язва желудка»; 3 EPIYA-мотива — в 44 образцах (67 %), из которых 24 образца получено от пациентов с диагнозом: «Хронический поверхностный гастрит», 8 образцов — с диагнозом: «Язва желудка» и 12 образцов — с диагнозом «Рак желудка»; 4 EPIYA-мотива — в 10 образцах (15 %), из которых 2 образца от пациентов с диагнозом: «Хронический атрофический гастрит» и 8 образцов — с диагнозом: «Рак желудка».

Выводы

ДНК *Helicobacter pylori* выявлена у 58,5 % пациентов (79 из 135), из которых у 83,5 % выявлен CagA-ген (66 из 79). 2 EPIYA-мотива CagA-белка (AB) выявлялись при хроническом поверхностном гастрите в 25 % случаев (8 из 32), при язве желудка — в 33,3 % случаев (4 из 12); 3 EPIYA-мотива (ABC) выявлялись при хроническом поверхностном гастрите в 75 % случаев (24 пациента из 32), при язве желудка — в 66,7 % случаев (8 пациентов из 12) и при раке желудка — в 60 % случаев (12 из 20); 4 EPIYA-мотива (ABCC) выявлялись только при хроническом атрофическом гастрите у 2 пациентов и при раке желудка — в 40 % случаев (8 из 20). Как видно из представленных данных, в популяции белорусских пациентов встречались только A-, B- и C-мотивы и количество EPIYA-мотивов связано с усилением тяжести течения заболеваний ЖКТ, что в целом согласуется с литературными данными [15].

Таким образом, предложенный диагностический алгоритм позволяет оценить канцерогенный потенциал *Helicobacter pylori* при помощи выявления количества и видов полиморфных EPIYA-мотивов, отражающих степень фосфорилирования CagA-белка, и может использоваться как дополнительный метод для формирования групп пациентов, имеющих повышенный риск развития рака желудка, связанного с *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05.

2. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):713-39. doi: 10.1128/CMR.00011-10.

3. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(4):613-35. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.011.

4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.

5. Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(3):705-51.

6. Noto JM, Peek RM. *Helicobacter pylori*: an overview. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2012;921:7-10. doi: 10.1007/978-1-62703-005-2_2.

7. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69. doi: 10.4251/wjgo.v4.i7.156.

8. Климанская ЕВ, Возжаева ФС, Новикова АВ. Клинико-эпидемиологическое наблюдение при хроническом гастродуодените у детей, проживающих в условиях мегаполиса. *Рос Журн Гастроэнтерологии Гепатологии и Колопроктологии.* 1997; VII(5, приложение 4):30.

9. Мараховский КЮ, Мараховский ЮХ. Гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, в детском возрасте. *Рос Журн Гастроэнтерологии Гепатологии и Колопроктологии.* 1997;VII(3):62-3.

10. Жебрун АБ. Инфекция *Helicobacter pylori*-глобальная проблема здравоохранения. *Биосфера.* 2015;7(2):227-37.

11. Müller A. Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1192-5. doi: 10.1172/JCI61578.

12. Boyanova L. Role of *Helicobacter pylori* virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011;6(8):843-6. doi: 10.2217/fmb.11.75.

13. Chang C-C, Kuo W-S, Chen Y-C, Perng C-L, Lin H-J, Ou Y-H. Fragmentation of CagA Reduces Hummingbird Phenotype Induction by *Helicobacter pylori*. *PLoS ONE.* 2016;21(3). [cited 15 Nov 2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775065/>.

14. Fischer W, Prassl S, Haas R. Virulence mechanisms and persistence strategies of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;337:129-71. doi: 10.1007/978-3-642-01846-6_5.

15. Batista SA, Rocha GA, Rocha AM, Saraiva IE, Cabral MM, Oliveira RC, et al. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol.* 2011 Mar 24;11:61. doi: 10.1186/1471-2180-11-61.

16. Vilar e Silva A, Junior MR da S, Vinagre RMD, Santos KN, da Costa RAA, Fecury AA, et al. Evaluation of the Pattern of EPIYA Motifs in the *Helicobacter pylori* cagA Gene of Patients with Gastritis and Gastric Adenocarcinoma from the Brazilian Amazon Region. *Int J Bacteriol.* 2014;2014:1-6. doi: 10.1155/2014/418063.

17. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007;133(2):659-72. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.026.

18. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(4):196-219. doi: 10.2183/pjab.93.013.

REFERENCES

1. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. doi: 10.1128/CMR.00054-05.

2. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):713-39. doi: 10.1128/CMR.00011-10.

3. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(4):613-35. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.011.

4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.

5. Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(3):705-51.

6. Noto JM, Peek RM. *Helicobacter pylori*: an overview. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2012;921:7-10. doi: 10.1007/978-1-62703-005-2_2.

7. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69. doi: 10.4251/wjgo.v4.i7.156.
8. Klimanskaya EV, Vozzhaeva FS, Novikova AV. Kliniko-ehpidemiologicheskoe nablyudenie pri hronicheskom gastroduodenite u detej, prozhivayushchih v usloviyah megapolisa. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii i Koloproktologii.* 1997;VII(5, prilozhenie 4):30. (in Russ.).
9. Marahovskij KYU, Marahovskij YUH. Gastroduodenal'naya patologiya, associirovannaya s Helicobacter pylori, v detskom vozraste. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii i Koloproktologii.* 1997;VII(3):62-3. (in Russ.).
10. ZHebrun AB. Infekciya Helicobacter pylori – global'naya problema zdравоохранeniya. *Biosfera.* 2015;7(2):227-37. (in Russ.).
11. Müller A. Multistep activation of the Helicobacter pylori effector CagA. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1192-5. doi: 10.1172/JCI61578.
12. Boyanova L. Role of Helicobacter pylori virulence factors for iron acquisition from gastric epithelial cells of the host and impact on bacterial colonization. *Future Microbiol.* 2011;6(8):843-6. doi: 10.2217/fmb.11.75.
13. Chang C-C, Kuo W-S, Chen Y-C, Perng C-L, Lin H-J, Ou Y-H. Fragmentation of CagA Reduces Hummingbird Phenotype Induction by Helicobacter pylori. *PLoS ONE.* 2016;21(3). [cited 15 Nov 2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4775065>.
14. Fischer W, Prassl S, Haas R. Virulence mechanisms and persistence strategies of the human gastric pathogen Helicobacter pylori. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;337:129-71. doi: 10.1007/978-3-642-01846-6_5.
15. Batista SA, Rocha GA, Rocha AM, Saraiva IE, Cabral MM, Oliveira RC, et al. Higher number of Helicobacter pylori CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol.* 2011 Mar 24;11:61. doi: 10.1186/1471-2180-11-61.
16. Vilar e Silva A, Junior MR da S, Vinagre RMD, Santos KN, da Costa RAA, Fecury AA, et al. Evaluation of the Pattern of EPIYA Motifs in the Helicobacter pylori cagA Gene of Patients with Gastritis and Gastric Adenocarcinoma from the Brazilian Amazon Region. *Int J Bacteriol.* 2014;2014:1-6. doi: 10.1155/2014/418063.
17. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology.* 2007;133(2):659-72. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.026.
18. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(4):196-219. doi: 10.2183/pjab.93.013.

Поступила 16.11.2018

УДК 616.66:616.13-089

СПОСОБ МОБИЛИЗАЦИИ НИЖНЕЙ НАДЧРЕВНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ BYPASS ОПЕРАЦИЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Э. А. Повелица¹, А. М. Шестерня¹, Е. Е. Анашкина², О. В. Пархоменко¹

¹Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Эффективность микрохирургических реваскуляризирующих операций, выполненных по показаниям, составляет от 85,3 % на протяжении первых трех лет наблюдения и до 65,5 % - при пятилетнем наблюдении. Эти данные являются важным подтверждением необходимости совершенствования как показаний к подобного рода операциям, так и техники самих операций. Выполнено пять реваскуляризирующих операций по методике Virag II и Michal II в модификации Sharlip с удовлетворительным результатом. У одного пациента была выполнена комбинированная двухэтапная реваскуляризация, включавшая первым этапом ангиопластику и установку стента в общую подвздошную артерию и вторым этапом – открытую реваскуляризацию полового члена. Во всех случаях в качестве донорской артерии для bypass эпигастрико-пенильного анастомоза использовалась нижняя надчревная артерия (a. epigastrica inferior).

В статье обсуждаются вопросы мобилизации указанной артерии для использования в качестве донорского шунта, а также способы профилактики и диагностики артериального тромбоза в ней в послеоперационном периоде с использованием дуплексного и ангиографического исследования.

Ключевые слова: эпигастрико-пенильный анастомоз, эректильная дисфункция.

The effectiveness of microsurgical revascularization performed according to indications ranges from 85.3% within the first three years of observation and up to 65.5 % during a five-year follow-up. These data are significant evidence of the necessity to rationalize both the indications for this kind of surgery and the surgical techniques. Five revascularization operations were performed using the Virag II and Michal II technique in the Sharlip modification with a satisfactory result. Two-stage combined revascularization, including angioplasty and stent placement in the common iliac artery as the first stage and open penile revascularization surgery as the second stage was performed in one patient. In all the cases, the lower epigastric artery (epigastrica inferior) was used as a donor artery for bypass epigastric-penile anastomosis. The article discusses issues of the mobilization of the above artery for its use as a donor shunt, as well as methods of prevention and diagnosis of arterial thrombosis in it in the postoperative period with the use of duplex ultrasound and angiography.

Key words: epigastric-penile anastomosis, erectile dysfunction.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 93-98

A Method of Mobilization of the Lower Epigastric Artery for Bypass Penile Revascularization Surgery

E.A. Povelitsa, A.M. Shesternya, E.E. Anashkina, O.V. Parhomenko

Введение

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU) по лечению артериогенной эректильной дисфункции (ЭД), остаются актуальными реконструктивные операции на сосудах полового члена (ПЧ) и внутренней половой артерии (ВПА). Однако для этого необходимо проведение ряда сложных диагностических исследований, которые смогли бы предоставить полную и объективную информацию о сосудах бассейна ВПА [1].

По данным Moncada I., приведенных на 17-м Конгрессе Российского общества урологов в 2017 году, эффективность микрохирургических реваскуляризирующих операций, выполненных по показаниям, составляет от 85,3 % на протяжении первых трех лет наблюдения и до 65,5 % — при пятилетнем наблюдении, что является важным подтверждением необходимости совершенствования как показаний к подобному рода операциям, так и техники самих операций [2].

Неудачи реваскуляризирующих операций на сосудах ПЧ в период 1970–1990 гг. были обусловлены множественными причинами, в том числе недостаточным представлением и ограниченной информацией о тазовом и экстратазовом кровотоке в сосудах бассейна ВПА, донорской артерии, используемой для шунтирования, стороне реваскуляризации ПЧ, неадекватным выбором типа операции, что в конечном итоге приводило к неудовлетворительным результатам операций: тромбозам сосудистых анастомозов в раннем послеоперационном периоде, их стенозам и окклюзии в отдаленном периоде.

В настоящее время основной артерией, используемой для выполнения реваскуляризирующих операций на артериях и глубокой вене ПЧ, является нижняя надчревная артерия. (*a. epigastrica inferior*) [3–5].

Основной причиной её широкого использования при подобном рода операциях являются топографо-анатомические особенности ее расположения. Артерия отходит от наружной подвздошной артерии, располагается в предбрюшинной клетчатке, на задней стенке пахового канала в непосредственной близости от внутреннего пахового отверстия и направлена параллельно прямой мышце живота вверх, где на уровне пупочного кольца в мезогастральной области анастомозирует с верхней надчревной артерией (*a. epigastrica superior*). Основная функция нижней надчревной артерии — кровоснабжение прямой мышцы живота. Указанная артерия сопровождается двумя одноименными венами. Ее диаметр в области устья в среднем составляет 2,5–3 мм, а затем артерия постепенно веретеновидно истончается и в области дисталь-

ного ее конца внутренний диаметр составляет 1,5 мм. Максимальная скорость кровотока в артерии в состоянии покоя составляет 20–25 см/с. Указанные особенности нижней надчревной артерии позволили использовать ее в качестве донорской при *bypass* операциях на ПЧ.

Основным способом мобилизации нижней надчревной артерии является открытый способ. Наиболее часто используется широкий линейный (или Z-образный) паховый доступ с вскрытием пахового канала или же широкий параректальный доступ с последующей транспозицией артерии на корень ПЧ [3].

В литературных источниках приводятся единичные данные о менее травматичных способах мобилизации нижней надчревной артерии путем лапароскопии [5].

Малоинвазивные методики мобилизации нижней надчревной артерии позволяют менее травматично выделить ее из мягких тканей передней брюшной стенки и, что особенно важно, мобилизовать ее на максимальном протяжении, обеспечив тем самым достаточной длины артериальный шунт.

В этой связи авторским коллективом был предложен оригинальный способ мобилизации нижней надчревной артерии из пахового доступа с последующей эндовидеоассистированной ее мобилизацией в предбрюшинной клетчатке и максимальной мобилизацией путем выполнения контрапертуры в мезогастральной области под контролем лапароскопа.

Цель работы

Раскрыть особенности разработанного авторами инновационного эндовидеоассистированного способа мобилизации нижней надчревной артерии для последующего ее использования при выполнении эпигастрико-пенильного анастомоза у пациентов с артериогенной ЭД.

Материалы и методы

Выполнено пять реваскуляризирующих операций по методике Virag II и Michal II в модификации Sharlip с удовлетворительным результатом. У одного пациента была выполнена комбинированная двухэтапная реваскуляризация, включавшая первым этапом ангиопластику и установку стента в общую подвздошную артерию и вторым этапом — открытую реваскуляризацию полового члена. Во всех случаях в качестве донорской артерии для *bypass* эпигастрико-пенильного анастомоза использовалась нижняя надчревная артерия (*a. epigastrica inferior*).

В пяти случаях была выполнена эндовидеоассистированная мобилизация нижней надчревной артерии из пахового доступа.

Предоперационно всем пациентам — кандидатам на открытую реваскуляризацию ПЧ выполнялось доплерографическое (дуپлекс-

ное и триплексное) сканирование указанной артерии передней брюшной стенки с последую-

щей топометрической маркировкой ее проекции на переднюю брюшную стенку (рисунок 1).



Рисунок 1 — Топометрическая предоперационная маркировка проекции нижней надчревной артерии на переднюю брюшную стенку под контролем УЗИ для последующей ее малоинвазивной мобилизации

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗИ) аорто-подвздошных сегментов с двух сторон, нижней надчревной артерии, исследование сосудов бассейна внутренней половой артерии, сосудов ПЧ выполнялось трансабдоминальным и трансперинеальным доступом на аппарате VOLUSON 730 фирмы «GE», AC-CUVIX-V10 фирмы «Samsung Medison» линейным датчиком 8–12 МГц. Для оценки артериального кровообращения в артериях бассейна внутренней половой артерии и сосудах ПЧ выполнялась мультиспиральная компьютерная контрастная ангиография (МСКТ-ангиография) на 64-срезовом двухэнергетическом компьютерном томографе производства фирмы «GE» (General Electric) (США) «Discovery750» в программе pelvis. Указанные исследования позволили, с одной стороны, установить показания к открытой реваскуляризации ПЧ, а с другой — оце-

нить морфометрические и функциональные показатели нижней надчревной артерии. Визуализация нижней надчревной артерии является важным этапом предоперационного обследования у пациентов с артериогенной ЭД, поскольку дает возможность оценить важные параметры артерии: ее длину, проходимость внутреннего просвета. Это обусловлено тем, что нижняя надчревная артерия подвержена в равной степени, как и артерии ПЧ, атеросклеротическому поражению. Недиагностированные атеросклеротические изменения в артерии в последующем могут быть причиной недостаточной артериальной перфузии в эпигастрико-пенильном анастомозе либо привести к его тромбозу. Нами представлено собственное наблюдение, когда в нижней надчревной артерии, используемой для bypass анастомоза были выявлены явления атеросклероза при гистологическом исследовании (рисунки 2 и 3).

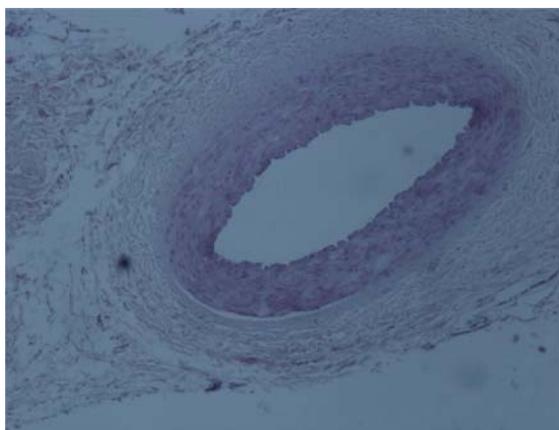


Рисунок 2 — Микрофотография гистологического препарата нижней надчревной артерии (увеличение: ×40)

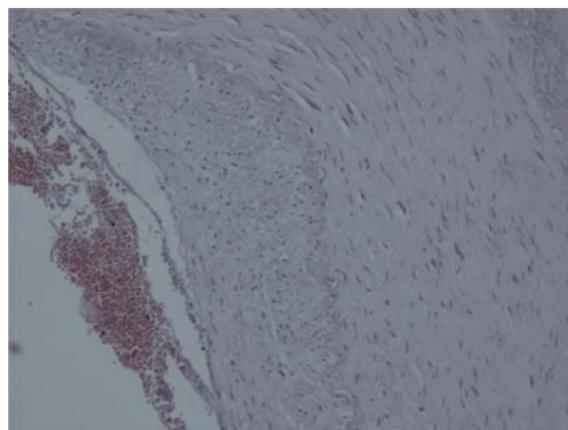


Рисунок 3 — Микрофотография гистологического препарата нижней надчревной артерии (увеличение: ×100) с атеросклеротической бляшкой в стадии атероматоза

Методика предложенного способа мобилизации нижней надчревной артерии предполагала ее выделение под спинномозговой анестезией из минимального по длине разреза передней брюшной стенки в проекции пахового канала. Проводилось вскрытие пахового канала, мобилизация семенного канатика, рассечение поперечной фасции и выделение нижней надчревной артерии в области устья. После этого путем инсуффляции углекислого газа — CO₂ в предбрюшинную клетчатку для создания препневмоперитонеума при давлении 20–24 мм рт. ст. через паховый канал вводился эндовидеоскоп (лапароскоп) фирмы Wolf (ФРГ). Через отдельный прокол мягких тканей передней брюшной

стенки с учетом предоперационной топометрической маркировки под контролем ультразвукового исследования нижней надчревной артерии вводился дополнительный 5-миллиметровый порт в предбрюшинное пространство для ультразвукового диссектора, с помощью которого осуществлялась ее мобилизация. После максимальной мобилизации нижней надчревной артерии в мезогастральной области через точку введения 5-миллиметрового порта осуществлялось лигирование ее дистального конца и перемещение ее из предбрюшинной клетчатки в рану паховой области. В последующем мобилизованная нижняя надчревная артерия перемещалась в область корня ПЧ (рисунки 4–7).



Рисунок 4 — Этап мобилизации нижней надчревной артерии из пахового доступа справа (взят на держалку семенной канатик)

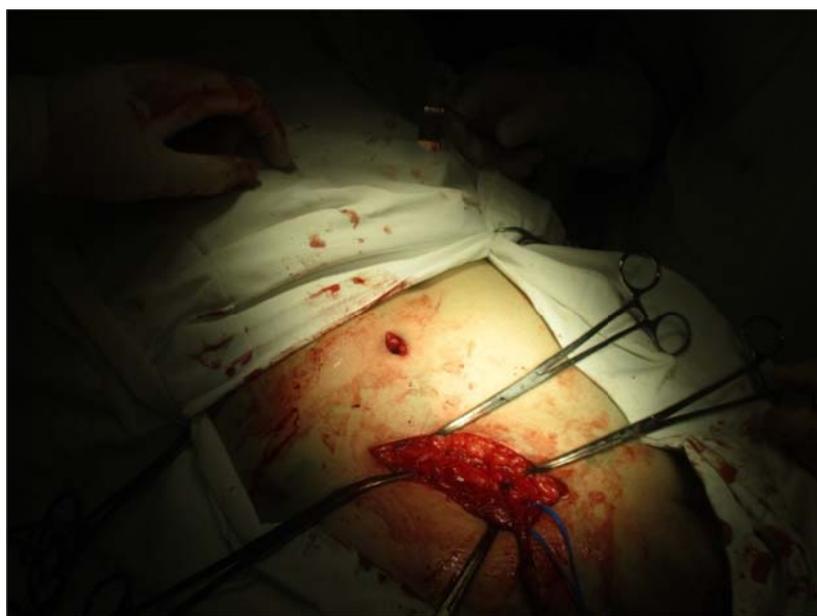


Рисунок 5 — Этап мобилизации нижней надчревной артерии из пахового доступа справа (контрапертура на передней брюшной стенке в мезогастральной области по среднеключичной линии)



Рисунок 6 — Этап мобилизации нижней надчревной артерии из пахового доступа справа (максимальная длина мобилизованной артерии 13 см)



Рисунок 7 — Этап транспозиции мобилизованной нижней надчревной артерии в генитально-промежностную область для микрохирургической реваскуляризации полового члена

Предбрюшинное пространство в области мобилизации нижней надчревной артерии дренировалось поливинилхлоридной трубкой с последующей вакуум-аспирацией из раневого канала с целью предупреждения формирования гематом и сером.

Интраоперационно осуществлялась «гепаринизация» просвета нижней надчревной артерии раствором 5000 МЕ гепарина с целью предупреждения тромбообразования в ней. В ходе операции осуществлялся краевой забор дистального участка нижней надчревной артерии для гистологического исследования с целью оценки ее атеросклеротического поражения для последующего прогнозирования эффективности функционирования артериального bypass шунта и эпигастрико-пенильного анастомоза.

Результаты и обсуждение

В ряде случаев было установлено при гистологическом исследовании, что нижняя надчревная артерия подвержена атеросклеротическому поражению. Это необходимо учитывать при прогнозировании артериального тромбоза в послеоперационном периоде в указанной артерии и эффективности выполненной операции в целом.

Было установлено, что при гистологическом исследовании нижней надчревной артерии в гистологическом материале была представлена артерия мышечно-эластического типа с преобладанием (до 80 %) мышечной ткани. Внутренняя оболочка артерии состояла из уплотненного эндотелия, расположенного на базальной мембране, слабовыраженного субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны, с наличием атеросклеротической бляшки на стадии атероматоза, суживающей просвет сосуда до 1/3. Средняя оболочка представлена гипертрофированными гладкомышечными клетками с наличием спирально расположенных эластических волокон. Толщина внутренней и средней оболочки составляла 383 мкм, в области бляшки — 599,25 мкм. Наружная оболочка нижней надчревной артерии была представлена циркулярно расположенными волокнами соединительной ткани с единичными сосудами капиллярного типа и нервными волокнами. Периметр просвета сосуда артерии составлял 4807,5 мкм, а ее диаметр $\approx 1,5$ мм.

В настоящее время нижняя надчревная артерия является «идеальной» артерией для выполнения bypass операций при реваскуляризации ПЧ в случае артериогенной ЭД [3, 5].

Заключение

Разработанный способ мобилизации нижней надчревной артерии для последующего ее использования в качестве донорской артерии при операциях реваскуляризации ПЧ в случае

артериогенной ЭД позволяет максимально осуществить выделение артерии по длине из мягких тканей передней брюшной стенки. При этом достигается не только косметический эффект за счет минимального операционного доступа на передней брюшной стенке, но и снижается риск тромбоза артерии и анастомоза за счет достаточной ее мобилизации. Предложенный способ мобилизации артерии позволяет использовать ее при реваскуляризации тыльной артерии ПЧ, артериализации глубокой вены ПЧ, а также рассматривать как вариант ее применения для анастомоза с внутренней полой артерией на промежности.

Для оценки проходимости и функциональной «пригодности» нижней надчревной артерии в качестве донорской артерии при планировании реваскуляризирующих операций необходимо в предоперационном периоде провести ангиографическое и ультразвуковое исследование с топометрической маркировкой ее проекции на переднюю брюшную стенку с целью визуальной ее локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Male Sexual Dysfunction Available from: [Electronic resource]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3> 15.01.2018.
2. Moncada I. Complications of Surgery for Erectile Dysfunction ESU organized Course Management of surgical complications in urology 10 November 2017, Moscow, RF; 2017. p. 34-41.
3. Кызласов ПС, Абдулхамидов АН, Сергеев ВП, Боклов АИ, Володин ДИ, Забелин МВ. Реваскуляризация полового члена с использованием лапароскопической методики забора нижней эпигастральной артерии. *Урология*. 2017;3:84-85.
4. Ramezani MA, Ahmadi K, Ghaemmaghami A. et al. Epidemiology of Sexual Dysfunction in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2015;20(6):43-50.
5. Ali Reza Babaei, Mohammad Reza Safarinejad, Ali Asghar Kolani. Penile Revascularization for Erectile Dysfunction. A Systematic review and meta-Analysis of Effectiveness and Complications. *Urology Journal*. 2009:1-7.
6. Edward D Kim, Ryan C Owen, Gregory S White, Osama D Elkelang, Cyrus D Rahnama. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2015;17:40-43.

REFERENCES

1. Male Sexual Dysfunction Available from: [Electronic resource]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3> 15.01.2018.
2. Moncada I. Complications of Surgery for Erectile Dysfunction ESU organized Course Management of surgical complications in urology 10 November 2017, Moscow, RF; 2017. p. 34-41. (in Russ.).
3. Kyzlasov PS, Abdulhamidov AN, Sergeev VP, Bokov AI, Volodin DI, Zabelin MV. Revaskuljarizacija polovogo chlena s ispol'zovaniem laparoskopicheskoj metodiki zabora nizhnej jepigastral'noj arterii. *Urologija*. 2017;3:84-85.
4. Ramezani MA, Ahmadi K, Ghaemmaghami A. et al. Epidemiology of Sexual Dysfunction in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2015;20(6):43-50.
5. Ali Reza Babaei, Mohammad Reza Safarinejad, Ali Asghar Kolani. Penile Revascularization for Erectile Dysfunction. A Systematic review and meta-Analysis of Effectiveness and Complications. *Urology Journal*. 2009:1-7.
6. Edward D Kim, Ryan C Owen, Gregory S White, Osama D Elkelang, Cyrus D Rahnama. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction *Asian J Androl*. 2015;17:40-43.

УДК 616.89–008.441.13–036.66

**НОВЫЙ СПОСОБ КВАНТИФИЦИРОВАННОЙ
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РЕМИССИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ***И. М. Сквиря***Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Цель: разработать новый способ квантифицированной оценки качества ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование репрезентативной выборки пациентов с алкоголизмом (F 10.202) в ремиссии высокого (I группа, n = 88) и низкого (II группа, n = 44) качества.

Результаты. Установлено, что комплексное обследование пациентов с использованием стандартизованного клинического опросника с высокой степенью значимости (чувствительность — 80 %, специфичность — 77,17 %) позволяет диагностировать угрозу рецидива алкогольной зависимости.

Заключение. Предложенный новый способ измерения качества ремиссии у алкогользависимых лиц может быть использован для оценки эффективности лечения и профилактики рецидива.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, рецидив, измерение качества ремиссии, эффективность лечения алкоголизма.*

Objective: to develop a new method of quantified evaluation of the quality of remission in patients with alcohol dependence.

Material and methods. A comparative study of a representative sample of patients with alcoholism (F 10.202) in remission of high (I group, n = 88) and low (II group, n = 44) quality has been performed.

Results. It has been found that comprehensive examination of patients using the standardized clinical questionnaire with a high degree of significance (sensitivity 80 %, specificity 77.17 %) allows to diagnose a threat of relapse in alcohol dependence.

Conclusion. The proposed new method for measuring the quality of remission in alcohol-dependent persons with can be used to assess the effectiveness of treatment and to prevent relapses.

Key words: *alcohol dependence, relapse, measurement of remission quality, effectiveness of alcoholism treatment.*

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 99-103**A New Method of Quantified Evaluation of the Quality of Remission from Alcohol Dependence****I.M. Skvira****Введение**

Среди психоактивных веществ алкоголь был и остается основным объектом злоупотребления, формируя зависимость, и представляет по масштабам распространения, величине экономических, экологических, демографических и нравственных потерь серьезную угрозу здоровью, благополучию, стабильности и развитию общества [1]. Поэтому проблема лечения этого хронического заболевания является чрезвычайно важной. Однако конечная эффективность терапии пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ), оцениваемая длительностью ремиссии, за последние сорок лет не изменилась и продолжает оставаться недостаточной [2, 3, 4].

Медицинские результаты эффективности терапии хронических заболеваний в мире принято оценивать инструментально в аспекте ослабления симптоматики болезни и достижения ремиссии. При этом используется метрический подход, в основе которого лежат ясные и четкие критерии ремиссии при различных психических расстройствах [5].

С этих позиций использование для оценки эффективности лечения такого хронического, часто рецидивирующего заболевания, как алкоголизм только критерия длительности ремиссии недостаточно [6]. Ведь срыв ремиссии и рецидив АЗ, как нами установлено ранее, происходит не случайно, а является закономерным результатом плохого качества ремиссии [7].

Следовательно, чтобы повысить эффективность лечения АЗ по параметру длительности ремиссии, необходимо сначала статистически и клинически значимо повысить качество ремиссии. Но для этого необходимы объективные критерии определения качества ремиссии, которых в арсенале наркологии фактически нет. Имеющихся отечественных и зарубежных шкал измерения патологического влечения к алкоголю (ПВА) явно недостаточно, так как в ремиссии, как отмечает ряд авторов, ПВА является редким и слабо выраженным феноменом [7, 8].

Имеющаяся модель конечных результатов, являющаяся базовой для подведения итогов

работы наркологической службы, не соответствует современным требованиям развития медицины. По накопленному в мире опыту считается, что на уровне учреждений здравоохранения улучшение показателей эффективности лечения хронических заболеваний происходит там, где внедряются новые методы диагностики и лечения. Необходима разработка новых способов оценки деятельности наркологической службы на основе методологически серьезно обоснованных критериев эффективности лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий [5].

Цель исследования

Разработать новый способ квантифицированной оценки качества ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы

На базе учреждения «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница» были обследованы 132 пациента в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст пациентов — $41,8 \pm 7,2$ года) с АЗ в полной ремиссии (шифр F 10.202 по МКБ-10). Из исследования исключались лица, злоупотребляющие алкоголем без признаков зависимости (F 10.1), с эндогенными психическими заболеваниями (F 20–39), а также лица в период острых и (или) обострения хронических соматических заболеваний.

Разделение на группы сравнения было произведено по признаку качества ремиссии: пациенты I группы ($n = 88$) находились в ремиссии высокого качества» (РВК) [9], II группы ($n = 44$) — в ремиссии низкого качества (РНК) [9], обратившиеся для противорецидивного лечения.

В ходе выполнения работы применены анамнестический, клинко-динамический, клинко-психопатологический, лабораторный и экспериментально-психологический методы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel», 2010 и «Statistica», 6.0. Вычисляли среднее значение — М, медиану — Ме, доверительный интервал — ДИ. Прогностическую значимость различных показателей оценивали с помощью ROC-анализа (MedCalc v.9.6). Статистически значимой считалась 95 % вероятность различий ($\alpha = 0,05$).

Результаты и обсуждения

Для решения поставленных задач исследования вначале нами на основе многолетнего клинического опыта и научных исследований были идентифицированы и рубрифицированы наиболее часто встречающиеся клинические ситуации, определяющие качество ремиссии и лежащие в генезе срывов и рецидивов алкоголизации, названные нами рецидивоопасными клиническими ситуациями (состояниями) (РОКС).

Затем в результате комплексного, лонгитудинального исследования пациентов с АЗ нами были выделены наиболее часто встречаемые, актуальные для пациентов 15 биологических (клинических) рецидивоопасных ситуаций ремиссионного периода и был создан опросник «Шкала экспресс-диагностики рецидивоопасных клинических ситуаций (РОКС)» [10].

В опросник были включены 5 РОКС, непосредственно ассоциированных с патологическим влечением к алкоголю (ПВА): синдром индуцированного опьянения; алкогольные навязчивости; алкогольные сновидения; псевдоабстинентный синдром и тяга к алкоголю. В клинические РОКС входили еще 10 ситуаций ремиссионного периода, которые косвенно были связаны с ПВА: алгии; плохое самочувствие; раздражительность; астения; бессонница; плохое настроение; гипоманиакальное состояние; учащение курения; увеличение потребления кофе и/или чая; тревога. Частоту встречаемости этих жалоб отмечали («всегда», «часто», «иногда» и «никогда») в специальных графах, что оценивалось, соответственно, как 3, 2, 1 и 0 баллов [10].

Перед исследованием пациенту давалась инструкция следующего содержания: «Внимательно прочитайте каждое предложение и в соответствующей графе отметьте, как часто в период воздержания от употребления алкоголя ____ месяцев после лечения Вы испытывали состояния (ситуации), касающиеся Вашего самочувствия, здоровья». В процессе тестирования пациенту разрешается задавать уточняющие вопросы.

Результаты сравнения I (РВК) и II (РНК) групп по основным демографическим и клиническим параметрам представлено в таблице 1.

Далее с помощью теста Манна-Уитни было проведено межгрупповое сравнение показателей клинической шкалы (таблица 2).

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов в I и II группах

Показатели (М, 95 % ДИ)	I группа (n = 88)	II группа (n = 44)	p
Пол (м/ж)	70/18	36/8	0,64
Возраст, лет, М	42,7 (37,6–47,76)	40,2 (36,1–44,3)	0,62
Стаж алкоголизма, лет	8,2 (6,1–10,3)	8,35 (6,2–10,5)	0,84
Кратность лечения, М	2,2 (1,4–2,8)	2,19 (1,5–2,88)	0,95
Длительность ремиссии, месяцев	9,45 (5,2–13,65)	8,94 (6,3–10,54)	0,28

Таблица 2 — Значения клинических показателей у пациентов в I и II группах

Показатели (М, 95% ДИ)	I группа (n = 88)	II группа (n = 44)	p
1. Алгии	0,52 (0,40–0,65)	0,91 (0,65–1,17)	0,023
2. Плохое самочувствие	0,32 (0,21–0,42)	0,78 (0,53–1,02)	0,002
3. Раздражительность	0,48 (0,35–0,61)	1,20 (0,93–1,46)	< 0,001
4. Астения	0,40 (0,27–0,51)	0,91 (0,66–1,16)	< 0,001
5. Бессонница	0,22 (0,12–0,32)	0,76 (0,47–1,04)	0,005
6. Плохое настроение	0,51 (0,39–0,63)	0,98 (0,72–1,24)	0,005
7. Гипоманиакальный синдром	0,20 (0,08–0,31)	0,29 (0,12–0,45)	0,352
8. Индуцированное опьянение	0,07 (0,01–0,12)	0,33 (0,14–0,53)	0,053
9. Алкогольные навязчивости	0,16 (0,09–0,24)	0,60 (0,39–0,81)	0,001
10. Алкогольные сновидения	0,35 (0,23–0,47)	0,71 (0,47–0,95)	0,014
11. Псевдоабстинентный синдром	0,07 (0,0–0,12)	0,38 (0,18–0,57)	0,018
12. Учащение курения	0,55 (0,40–0,65)	0,49 (0,24–0,73)	0,998
13. Увеличение потребления кофе	0,66 (0,45–0,87)	0,84 (0,51–1,18)	0,472
14. Тревога	0,17 (0,09–0,25)	0,71 (0,50–0,92)	< 0,001
15. Тяга к алкоголю	0,16 (0,07–0,25)	0,58 (0,37–0,79)	0,002
Сумма баллов	4,84 (4,14–5,54)	7,36 (6,52–8,20)	< 0,001

* статистически значимые отличия выделены жирным шрифтом

Как следует из данных таблицы 2, во II группе пациентов большинство РОКС были выражены больше, чем в I группе, что подтверждает возможность их использования для диагностики качества ремиссии у лиц с АЗ ($p < 0,05$).

Анализ прогностической значимости показателей, для которых получены наибольшие межгрупповые различия, оценивали на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения [11]. Полученные показатели представлены в таблице 3.

Сумма 10 показателей «Клинической шкалы» нашего стандартизованного опросника (индуцированное опьянение, алкогольные навяз-

чивости, алкогольные сновидения, тяга к алкоголю, псевдоабстинентный синдром, раздражительность, бессонница, астения, плохое настроение, тревога) прогностически значима при 3 и более баллах (чувствительность — 80 % и специфичность — 77,17 %), что хорошо иллюстрируется рисунком 1.

Таким образом, впервые использование комплексного исследования пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя позволило объективизировать качество ремиссии, выявить прогностически значимые показатели для стандартизованной идентификации рецидивоопасных клинических ситуаций (угрозы рецидива алкогольной зависимости). В практике для их выявления можно использовать данные анамнеза, клинические признаки (выявляемые при осмотре пациентов, а также с использованием стандартизованных опросников).

Таблица 3 — Прогностическое значение основных показателей «Клинической шкалы» для определения качества ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью

Показатель	ППК	95 % ДИ	Точка разделения	Чв, %	Сп, %
Раздражительность	0,73	0,65–0,80	>0	81,82	56,99
Астения	0,67	0,58–0,74	>0	65,91	64,52
Бессонница	0,64	0,56–0,73	>0	66,28	52,24
Плохое настроение	0,65	0,56–0,73	>0	68,89	53,26
Алкогольные навязчивости	0,67	0,59–0,75	>0	48,89	83,70
Алкогольные сновидения	0,63	0,54–0,71	>0	53,33	70,65
ПАС	0,62	0,54–0,71	>0	31,11	93,48
Тревога	0,71	0,63–0,79	>0	57,78	82,61
Тяга к алкоголю	0,665	0,58–0,74	>0	46,67	85,87
Сумма всех 15 признаков	0,78	0,70–0,85	>5	84,44	61,96
10 показателей шкалы*	0,84	0,76–0,89	>3	80,00	77,17

* перечень 10 показателей представлен в комментарии к рисунку 1.

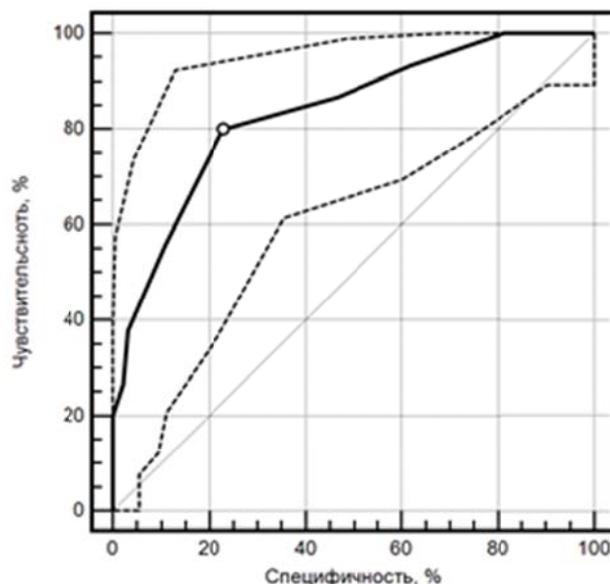


Рисунок 1 — ROC-кривая по сумме 10 показателей «Клинической шкалы»
 Примечание. Сплошной линией показана характеристическая кривая, пунктиром — 95 % ДИ оценки площади под кривой

Пациентам с алкогольной зависимостью, у которых в период воздержания от употребления алкоголя были выявлены рецидивоопасные клинические ситуации, проводилась комплексная (социотерапевтическая, психологическая, таргетная терапевтическая, в зависимости от структуры выявленного расстройства) помощь и укреплялась установка на абсолютную трезвость с продолжением участия в долгосрочных программах психотерапии и реабилитации.

Заключение

Для диагностики угрозы рецидива алкогольной зависимости в период воздержания от употребления алкоголя можно использовать разработанный нами опросник [10]. Он имеет высокую прогностическую значимость при 5 и более баллах по всем 15 вопросам (чувствительность — 84,44 %, специфичность — 61,96 %) и наибольшую прогностическую значимость при наборе более 3 баллов по 10 вопросам (индуцированное опьянение, алкогольные навязчивости, алкогольные сновидения, ПВА, псевдоабстинентный синдром, раздражительность, бессонница, астения, плохое настроение, тревога) (чувствительность — 80 %, специфичность — 77,17 %).

Вследствие того, что предлагаемый опросник позволяет количественно измерять качество ремиссии алкогольной зависимости, он может быть использован специалистами в области психиатрии и в целом наркологическими учреждениями в модели конечного результата оценки их работы для сравнительной оценки эффективности лечения пациентов с алкогольной зависимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сосін ІК, Чуєв ЮФ, Артемчук АП, Бурмака НП, Гончарова ОЮ, Дворяк СВ, Друзь ОВ, Лінський ІВ, Мисько ГМ, Мінко ОІ, Мішиєв ВД, Овчаренко МО, Сквіра ІМ, Слабунов ОС, Чайка СВ, Шаповалова ВО, Шаповалов ВВ, Шаповалов В.В. (мол). Наркологія: Національний підручник. Харків, Україна: Колегіум; 2014. 1428 с.
2. Кирпиченко АА. Ремиссии у женщин с алкогольной зависимостью. *Медицина*. 2003;43(4):37-39.
3. Иванов ВВ. Ремиссия при зависимости. *Психиатрия Психотерапия и Клин Психология*. 2012;10(4):149-152.
4. Fahlke C, Berggren U, Berglund KJ. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp. Res*. 2012;36(1):97-103.
5. Обьедков ВГ, Скугаревский ОА. Об эффективности работы в психиатрии и наркологии, итогах работы психиатрической и наркологической служб РБ за 2010 год и задачах на 2011 год. *Психиатрия Психотерапия и Клин Психология*. 2011;4(2):142-150.
6. Дубинина ЛА, Бакман ИЮ. Особенности реадaptации больных алкогольной зависимостью на этапе становления ремиссии. Материалы науч.-практ. конф. К 110-ю кафедры психиатрии и наркологии СПб-го ГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб., 10 дек. 2010 г. Санкт Петербург, РФ: НИПНИ им ВМ Бехтерева; 2010. 110 с.
7. Сквіра ІМ. Комплексний підхід к определению качества ремиссии у лиц с алкогольной зависимостью. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2016;3:35-39.
8. Крупицкий ЕМ. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания. *Вопр Наркологии*. 2003;6:15-20.
9. Алкоголизм: Руководство для врачей. Москва, РФ: Мед. информационное агентство; 2011. 856 с.
10. Сквіра ІМ. Количественная оценка структуры рецидивоопасных клинических ситуаций ремиссионного периода при алкоголизме. *Актуальные проблемы медицины*. ГомГМУ; 2008;3:190-193.
11. Пэтри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с.

REFERENCES

1. Sosin IK, Chuev YuF, Artemchuk AP, Burmaka NP, Goncharova OYu, Dvoryak SV, Druz' OV, Linskij IV, Mis'ko GM, Minko OI, Mishiev VD, Ovcharenko MO, Skvira IM, Slabunov OS, Chajka SV, Shapovalova VO, Shapovalov VV, Shapovalov VV.

(mol). Narkologiya: Nacional'nij pidruchnik. Harkiv, Ukraïna: Kolegium; 2014. 1428 p.

2. Kirpichenko AnA. Remissii u zhenshchin s alkogol'noj zavisimost'yu. *Medicina*. 2003;43(4):37-39. (in Russ.)

3. Ivanov VV. Remissiya pri zavisimostyah. *Psihiatriya Psihoterapiya i Klin Psihologiya*. 2012;10(4):149-152. (in Russ.)

4. Fahlke C, Berggren U, Berglund KJ. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(1):97-103.

5. Ob"edkov VG, Skugarevskij OA. Ob effektivnosti raboty v psihiatrii i narkologii, itogah raboty psihiatricheskoj i narkologicheskoy sluzhb RB za 2010 god i zadachah na 2011 god. *Psihiatriya Psihoterapiya i Klin Psihologiya*. 2011;4(2):142-150. (in Russ.)

6. Dubinina LA, Bakman IJu. Osobennosti readaptacii bol'nyh alkogol'noj zavisimost'ju na jetape stanovlenija remissii. Materialy nauch.-prakt. konf. K 110-ju kafedry psihiatrii i narkologii SPb-go

GMU im. Akademika I.P. Pavlova, SPb., 10 dek. 2010 g. Sankt Peterburg, RF: NIPNI im VM Behtereva; 2010. 110 p. (in Russ.)

7. Skvira IM. Kompleksnyj podhod k opredeleniyu kachestva remissii u lic s alkogol'noj zavisimost'yu. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2016(3):35-39. (in Russ.)

8. Krupickij EM. Fenomenologiya patologicheskogo vlecheniya k alkogolyu u bol'nyh alkogolizmom v remissii: svyaz' s recidivom zabolevaniya. *Vopr Narkologii*. 2003;6:15-20. (in Russ.)

9. Alkogolizm: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. N.N. Ivanca, M.A. Vinnikovej. Moskva, RF: Med informacionnoe agentstvo; 2011. 856 p. (in Russ.)

10. Skvira IM. Kolichestvennaya ocenka struktury recidivooopasnyh klinicheskikh situacij remissionnogo perioda pri alkogolizme. Aktual'nye problemy mediciny. Gomel', Belarus': GomGMU; 2008;3:190-193. (in Russ.)

11. Petri A, Sebin K. Naglyadnaya medicinskaya statistika. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2009. 168 p. (in Russ.)

Поступила 26.04.2018

УДК 618.19-006:616.65-006-071:575.174.2

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА НА ЕГО ОСНОВЕ

В. Н. Мартинков

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

Цель: сопоставить частоты метилирования девяти генов при раке предстательной железы (РПЖ) и раке молочной железы (РМЖ) и выделить единую панель генов, перспективную для использования в качестве дополнительного маркера при диагностике данных форм рака.

Материалы и методы. Анализ метилирования промоторных областей девяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *DAPK*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *CCND2*, *p16*, *APC* и *hMLH1*) выполнен посредством метилспецифической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией.

Результаты. Определены и сопоставлены частоты метилирования девяти генов в биопсийном материале 68 пациентов с РПЖ, 39 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы/простатической интраэпителиальной неоплазией (ДГПЖ/ПИН), операционном материале 104 пациенток с РМЖ и 38 пациенток с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы (ДУОМЖ) (фиброаденома, узловатая мастопатия).

Заключение. Установлено, что в образцах злокачественной опухолевой ткани по сравнению с таковой в образцах с доброкачественной патологией как среди пациентов с заболеваниями предстательной железы, так и среди пациенток с патологией молочной железы статистически значимо чаще выявляется метилирование пяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1*) из девяти проанализированных. В опухолевой ткани пациентов с РПЖ частота метилирования каждого из указанных пяти генов значительно больше в сравнении с пациентками с РМЖ. Метилирование двух или более генов из пяти при РПЖ определялось в 89,7 % случаев, при ДГПЖ/ПИН — в 23,1 %, что в 3,9 раза меньше, ОШ — 29,1 (95 % ДИ [9,9–85,6]), $p < 0,001$. Диагностическая чувствительность метода составила 89,7 % при специфичности 76,9 % и точности 85 %. Метилирование одного или более генов из пяти в группе пациенток с РМЖ определялось в 80,8 % случаев, при ДУОМЖ — в 13,2 %, что в 6,1 раза меньше, ОШ — 27,7 (95 % ДИ [9,6–80,0]), $p < 0,001$. Соответственно, чувствительность метода была равна 80,8 %, специфичность — 86,8 % и точность — 82,4 %.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак предстательной железы, метилирование ДНК.

Objective: to compare the methylation rates of nine genes in prostate cancer and breast cancer and to identify a single panel of genes that is promising for its use as an additional marker in the diagnosis of these types of cancer.

Material and methods. The methylation analysis of promoter areas of 9 genes (*RARβ*, *HIN1*, *DAPK*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *CCND2*, *p16*, *APC* and *hMLH1*) was performed by means of methylspecific polymerase chain reaction with electrophoretic detection.

Results. We have identified and compared the methylation rates of the 9 genes in the biopsy material of 68 patients with prostate cancer, 39 patients with benign prostatic hyperplasia / prostatic intraepithelial neoplasia (BPH/PIN), surgical material from 104 female patients with breast cancer and 38 patients with benign tumors of the mammary gland (fibroadenoma, nodal mastopathy).

Conclusion. It has been found that methylation of five genes (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* and *GSTP1*) out of the nine analyzed genes is statistically significantly more common in samples of malignant tumor tissue compared to that in samples with benign pathology both among patients with prostate diseases and among patients with breast pathology. The methylation rate of each of these five genes is significantly higher in the tumor tissue of patients

with prostate cancer compared to those with breast cancer. Methylation of two or more genes out of five in prostate cancer was detected in 89.7 % of cases, in BPH / PIN — in 23.1 %, which is 3.9 times as little, OR — 29.1 (95 % CI [9.9–85, 6]), $p < 0.001$. The diagnostic sensitivity of the method was 89.7 % with specificity of 76.9 % and accuracy of 85.0 %. Methylation of one or more genes out of five in the group of patients with breast cancer was detected in 80.8 % cases, with benign tumors of the mammary gland in 13.2 % cases, which is 6.1 times as little, OR — 27.7 (95 % CI [9.6–80.0]), $p < 0.001$. Accordingly, the sensitivity of the method was equal to 80.8 %, specificity — 86.8 %, and accuracy — 82.4 %.

Key words: breast cancer, prostate cancer, DNA methylation.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 103-109

Comparative Analysis of Methylation of Genes Associated with Breast Cancer and Prostate Cancer, and the Diagnostic Potential of the Method on its Basis

V.N. Martinkov

Введение

К настоящему времени вопросы ранней диагностики онкологических заболеваний продолжают сохранять свою актуальность, так как выявление рака на поздних стадиях остается одной из основных причин смертности при онкопатологии. Интерес к изучению аномалий метилирования генома обоснован применением результатов в целях диагностики и прогнозирования исходов при многих формах злокачественных новообразований.

В результате многочисленных исследований показано, что aberrантное метилирование промоторных областей ряда генов обнаруживается со значительными частотами при онкопатологии различной локализации, в том числе при раке молочной железы (РМЖ) и раке предстательной железы (РПЖ) [1]. В то же время особый интерес для диагностики представляют гены, метилирование которых редко выявляется у пациентов с доброкачественными изменениями и лиц без патологии.

Из генов, метилирование которых характерно для РПЖ, наиболее часто рассматриваются *GSTP1*, *APC*, *RASSF1A*, *RARβ* [2, 3, 4]. Метилирование генов *RASSF1A*, *RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *p16*, *APC* считается свойственным для РМЖ [5, 6, 7].

Показано, что определение метилирования небольшой группы генов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать РПЖ (*GSTP1*, *RASSF1A*, *RARβ2* и *APC*) и дифференцировать доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ) и рак (*GSTP1*, *APC* и *PTGS1*) [3, 8].

Также описана возможность применения анализа метилирования генов *GSTP1*, *RASSF1* и *APC* в качестве критерия для принятия решения о необходимости выполнения повторной биопсии у пациентов с подозрением на наличие злокачественного процесса в предстательной железе и отрицательными результатами гистологического исследования при первой биопсии [9].

Определение молекулярных маркеров на основе анализа метилирования четырех генов

(*APC*, *CRIP3*, *GSTP1*, *HOXD8*) описано как метод, который позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания и является независимым и более качественным предиктором в сравнении с такими факторами, как уровень ПСА при постановке диагноза или процент положительных проб при первичной биопсии, что полезно при активном наблюдении за пациентами с РПЖ [10].

Анализ метилирования группы генов (*APC*, *RASSF1*, *GSTP1* и *RARβ*) в плазме крови оценен как перспективный метод для диагностики РМЖ с чувствительностью 87 % и специфичностью 62 % [11]. В обзорной публикации Jovanovic et al. приведены данные нескольких исследований, в которых показана возможность использования для диагностики РМЖ анализа метилирования в материале протокового лаважа [5].

Показана взаимосвязь метилирования генов *HIN1*, *RASSF1A*, *RIL* и *CDH13* с такими факторами прогноза, как рецепторный статус и размер опухоли, метилирование гена *RASSF1A* было связано с общей и безрецидивной выживаемостью пациенток [6]. Обнаружена взаимосвязь между метилированием отдельных генов и определенными клинико-патологическими характеристиками злокачественных опухолей молочной железы, что важно для понимания этиологии данного заболевания [12].

Однако результаты определения уровней метилирования указанных генов и взаимосвязи метилирования с исходами в разных исследованиях существенно различаются, что может быть связано с небольшим количеством пациентов в группах, отличающимися в исследуемом материале, методах анализа и обработки результатов [13]. Кроме того, большинство из исследований сфокусировано на изучении метилирования при раке какой-либо одной определенной локализации. В то же время обращает на себя внимание то, что факты метилирования некоторых из генов (*RASSF1A*, *RARβ*, *APC*) рассматриваются в качестве потенциальных диагностических маркеров при изучении как РПЖ, так и РМЖ. Поэтому целесообразным является проведение анализа частоты метили-

рования одних и тех же генов при РМЖ и РПЖ и сопоставление результатов для оценки возможности выделения группы генов, применимой для улучшения диагностики обеих патологий.

Цель работы

Сопоставить частоты метилирования девяти генов при РМЖ и РПЖ и выделить единую панель генов, перспективную для использования в качестве дополнительного маркера при диагностике данных форм рака.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 пациентов с РПЖ с медианой возраста 71 года (25 % и 75 % — 65 и 76 года) и 39 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы/простатической интраэпителиальной неоплазией (ДГПЖ/ПИН) с медианой возраста 65 года (25 % и 75 % — 59 и 74 года). Материалом для анализа являлись образцы ткани предстательной железы, полученные при проведении биопсии под ультразвуковым контролем. Во всех случаях РПЖ был представлен мелкоацинарными аденокарциномами с распределением по клиническим стадиям: I — 1,5 %, II — 22 %, III — 64,7 % IV — 11,8 %. Диагноз ДГПЖ был указан для 10,3 % пациентов, ДГПЖ/ПИН1 — для 12,8 %, ДГПЖ/ПИН2 — в 76,9 % случаев.

Также в исследование были включены 104 пациентки с РМЖ, медиана возраста — 58 года (25 % и 75 % — 48 и 67,5 года), и 38 пациенток с доброкачественными узловыми образованиями молочной железы (ДУОМЖ) (фиброаденома, узловатая мастопатия), медиана возраста — 39,5 года (25 % и 75 % — 32 и 49 года). В данном случае для анализа забирались образцы операционного материала ткани молочной железы. Распределение РМЖ по клиническим стадиям было следующим: I — 20,2 %, II — 60,6 %, III — 19,2 %.

Все участники исследования постоянно проживали на территории Гомельской области. От всех пациентов было получено письменное

информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ метилирования промоторных областей девяти генов: *RARβ*, *HIN1*, *DAPK*, *RASSF1A*, *GSTP1*, *CCND2* (*Cyclin D2*), *p16* (*CDKN2*), *APC* и *hMLH1* выполняли посредством метилспецифической полимеразной цепной реакции, после бисульфитной модификации ДНК в соответствии с описанными ранее условиями [14, 15].

При проведении статистической обработки данных для определения различий между группами по частоте качественных признаков использовали точный критерий Фишера. Критическим значением уровня значимости считали $p = 0,05$. Также рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом [95 % ДИ] по стандартной формуле. Для оценки характеристик диагностических тестов использовали ROC-анализ с расчетом площади под характеристической кривой. Определяли чувствительность, специфичность и точность диагностического теста.

Результаты исследования

В группе из 68 пациентов с РПЖ с наибольшей частотой определено метилирование гена *RARβ*: промоторная область этого гена была метилирована в 88,2 % случаев. Частота метилирования генов *HIN1*, *GSTP1*, *RASSF1A*, *APC*, *CCND2* была несколько меньше, в данном ряду она варьировала от 83,8 до 72,1 % соответственно.

Метилирование генов *hMLH1* и *p16* определено в обоих случаях с низкой частотой — 1,4 %. Метилирование промоторной области гена *DAPK* не было выявлено ни у одного из пациентов.

Чаще всего в образцах ткани предстательной железы в группе из 39 пациентов с ДГПЖ/ПИН обнаруживалось метилирование промоторной области гена *RASSF1A* — в 48,7 % случаев. Частота метилирования генов *RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *GSTP1*, *APC* составляла от 23,1 до 12,8 %. В данной группе не выявлено метилирование промоторной области генов *DAPK*, *hMLH1* и *p16* ни в одном из случаев (таблица 1).

Таблица 1 — Частота метилирования промоторной области девяти генов при патологии предстательной и молочной железы

Гены	РПЖ, n = 68	ДГПЖ, n = 39	Fisher p	ОШ	РМЖ, n = 104	ДУОМЖ, n = 38	Fisher p	ОШ
<i>RARβ</i>	88,2 % (60)	23,1 % (9)	< 0,001	25,0	28,8 % (30)	2,6 % (1)	< 0,001	15,0
<i>HIN1</i>	83,8 % (57)	23,1 % (9)	< 0,001	17,3	49,0 % (51)	5,3 % (2)	< 0,001	17,3
<i>GSTP1</i>	83,8 % (57)	12,8 % (5)	< 0,001	35,2	17,3 % (18)	0	0,003	16,5
<i>APC</i>	75,0 % (51)	12,8 % (5)	< 0,001	20,4	40,4 % (42)	5,3 % (2)	< 0,001	12,2
<i>CCND2</i>	72,1 % (49)	15,4 % (6)	< 0,001	14,2	48,1 % (50)	5,3 % (2)	< 0,001	16,7
<i>RASSF1A</i>	79,4 % (54)	48,7 % (19)	0,002	4,1	79,3 % (83)	65,8 % (25)	0,119	2,1
<i>p16</i>	1,4 % (1)	0	1,000	1,8	2,9 % (3)	0	0,564	2,7
<i>hMLH1</i>	1,4 % (1)	0	1,000	1,8	5,8 % (6)	0	0,192	5,1
<i>DAPK</i>	0	0	—	—	22,1 % (23)	15,8 % (6)	0,487	1,5

Между группами РПЖ и ДГПЖ/ПИН были определены статистически значимые различия в частоте метилирования для генов *GSTP1*, *RARβ*, *APC*, *HIN1*, *CCND2* и *RASSF1A*. Частота метилирования гена *GSTP1* в группе РПЖ была больше, чем в группе ДГПЖ/ПИН в 6,5 раза, а гена *RASSF1A* — лишь в 1,6 раза, ОШ соответственно варьировало от 35,2 до 4,1.

Среди 104 проанализированных образцов опухолевой ткани пациенток с РМЖ наиболее часто метилирование определялось в промоторной области гена *RASSF1A* — 79,3 % случаев. Кроме того, со значительными частотами выявлялись факты гиперметилирования таких генов, как *HIN1*, *APC* и *CCND2* — от 49,0 до 40,4 %. Несколько реже метилирование было определено в области промоторов генов *RARβ*, *DAPK* и *GSTP1* — от 28,8 до 17,3 % случаев соответственно. С относительно небольшими частотами метилирование обнаружено в генах *hMLH1* и *p16* — 5,8 и 2,9 %.

В результате анализа метилирования в группе ДУОМЖ было установлено, что наибольшая частота его была характерна для гена *RASSF1A* — 65,8 %, также как и в группе РМЖ. Частота метилирования гена *DAPK* была меньше — 15,8 %. С одинаковой невысокой частотой метилирование было определено в образцах пациентов из этой группы в промоторной области генов *HIN1*, *APC* и *CCND2* — 5,3 %. Метилирование генов *GSTP1*, *hMLH1* и *p16* не было выявлено ни в одном из образцов — 0 %.

Частоты метилирования в группе РМЖ значимо превышали таковые в группе ДУОМЖ для генов *RARβ*, *HIN1*, *GSTP1*, *APC*, *CCND2*. Метилирование гена *HIN1* в группе РМЖ встречалось в 9,2 раза чаще, чем в группе ДУОМЖ, а наименьшее соотношение частот метилирования между группами соответствовало гену *APC* — 7,6 раза, отношение шансов ОШ варьировало от 17,3 до 12,2 соответственно.

Были сопоставлены результаты анализа метилирования изучаемых генов при заболеваниях предстательной и молочной железы. При этом было установлено, что наиболее существенные различия в частоте метилирования между злокачественной и доброкачественной патологией при обеих локализациях выявлены для одних и тех же пяти генов: *RARβ*, *HIN1*, *GSTP1*, *APC*, *CCND2*. Однако при сравнении групп РПЖ и РМЖ между собой частота метилирования этих пяти генов была статистически значимо больше в образцах ткани предстательной железы в сравнении с образцами ткани молочной железы (*GSTP1* — в 4,8 раза, $p < 0,001$; *RARβ* — в 3,1 раза больше, $p < 0,001$; *APC* — в 1,9 раза, $p < 0,001$; *HIN1* — в 1,7 раза, $p < 0,001$; *CCND2* — в 1,5 раза, $p = 0,003$). При сравнении групп ДГПЖ и ДУОМЖ наблюда-

лась сходная тенденция, но различия лишь для двух из пяти генов были значимыми (*RARβ* — в 8,8 раза больше, $p < 0,014$; *HIN1* — в 4,4 раза, $p = 0,047$; *CCND2* — в 2,9 раза, $p = 0,263$; *APC* — в 2,4 раза, $p = 0,431$; *GSTP1* — 12,8 и 0 %, $p = 0,055$).

Не выявлено значимых различий в частоте метилирования генов *RASSF1A*, *hMLH1* и *p16* между группами пациентов с новообразованиями предстательной и молочной железы.

Метилирование гена *DAPK* не обнаружено в ткани предстательной железы, но определялось в образцах ткани молочной железы как при злокачественной патологии (0 и 22,1 %, $p < 0,001$), так и при доброкачественных изменениях (0 и 15,8 %, $p = 0,012$).

Для оценки возможности использования анализа метилирования в качестве дополнительного способа дифференциальной диагностики злокачественных новообразований были проанализированы диагностические характеристики методов на основе определения метилирования групп генов.

В нашей работе метилирование одного или более из девяти изучаемых генов при РПЖ было определено в 91,2 % случаев, что всего лишь в 1,3 раза больше, чем при ДГПЖ/ПИН — 71,8 %, ОШ — 4,1 (95 % ДИ [1,4–12,1]), $p = 0,263$. Наличие в образце метилирования двух или более генов из девяти было определено в 89,7 % образцов РПЖ, что в 3,2 раза больше, чем при ДГПЖ/ПИН — 28,2 %, ОШ — 22,2 (95 % ДИ [7,8–63,3]), $p < 0,001$.

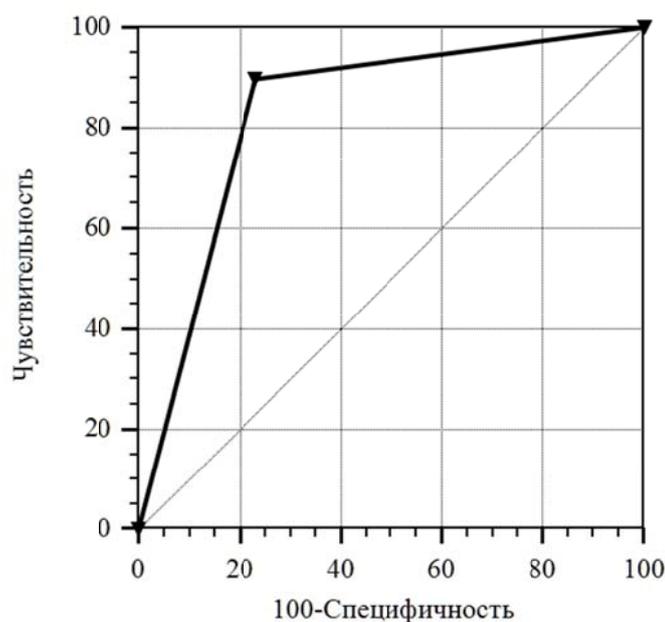
Была проанализирована распространенность метилирования при выделении группы из пяти генов, частота которых значимо различалась при злокачественной и доброкачественной патологии предстательной железы (*GSTP1*, *RARβ*, *APC*, *HIN1*, *CCND2*). Частота метилирования одного или более генов из пяти при РПЖ была 89,7 %, при ДГПЖ/ПИН — 35,9 %, что в 2,5 раза меньше, ОШ — 15,6 (95 % ДИ [5,6–43,1]), $p < 0,001$. Метилирование двух или более генов из пяти при РПЖ определялось с такой же частотой — 89,7 % и реже при ДГПЖ/ПИН — в 23,1 % случаев, соотношение частот было равно 3,9, ОШ — 29,1 (95 % ДИ [9,9–85,6]), $p < 0,001$.

Диагностические характеристик панелей маркеров на основе анализа метилирования групп генов приведены в таблице 2.

На основании данных ROC-анализа можно сделать вывод, что для дифференциальной диагностики РПЖ наилучшими характеристиками обладает модель на основе анализа метилирования пяти генов и определения положительного результата теста при наличии метилирования двух или более генов из пяти. Чувствительность модели — 89,7 % при специфичности 76,9 % и точности 85 % (рисунок 1).

Таблица 2 — Диагностические характеристики панелей маркеров на основе анализа метилирования при патологии предстательной железы

Состав панели	Площадь под кривой [95 % ДИ]	Чувствительность, % [95 % ДИ]	Специфичность, % [95 % ДИ]	Точность, %
Метилирование одного или более генов из девяти	0,60 [0,59–0,68]	91,2 [81,8–96,7]	28,2 [15,0–44,9]	68,2
Метилирование двух или более генов из девяти	0,81 [0,78–0,89]	89,7 [79,9–95,8]	71,8 [55,1–85,0]	83,2
Метилирование одного или более генов из пяти	0,77 [0,69–0,85]	89,7 [79,9–95,8]	64,1 [47,2–78,8]	80,4
Метилирование двух или более генов из пяти	0,83 [0,76–0,91]	89,7 [79,9–95,8]	76,9 [60,7–88,9]	85,0

Рисунок 1 — Соотношение между чувствительностью и специфичностью (ROC-кривая) для метода диагностики РПЖ на основе определения метилирования двух или более генов из пяти (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1*)

В образцах опухолевой ткани пациентов с РМЖ метилирование одного или более из девяти изучаемых генов обнаружено в 92,3 % случаев, а при ДУОМЖ метилирование присутствовало в 71,1 %, частота в первом случае была в 1,3 раза больше, ОШ — 4,9 (95 % ДИ [1,8–13,4]), $p = 0,004$. Метилирование двух или более генов из девяти было определено в 76 % образцов РМЖ и 21,1 % ДУОМЖ, соотношение частот — 3,6, ОШ — 11,9 (95 % ДИ [4,8–29,2]), $p < 0,001$.

На следующем этапе проанализирована частота метилирования в группе из пяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *GSTP1*, *APC*, *CCND2*) среди пациентов с РМЖ и ДУОМЖ. Ген *RASSF1A* не был включен в анализ, так как была определена довольно высокая частота его метилирования при ДУОМЖ (48,7 %), что негативно влияло на специфичность модели.

Частота метилирования одного или более из пяти генов в группе пациенток с РМЖ со-

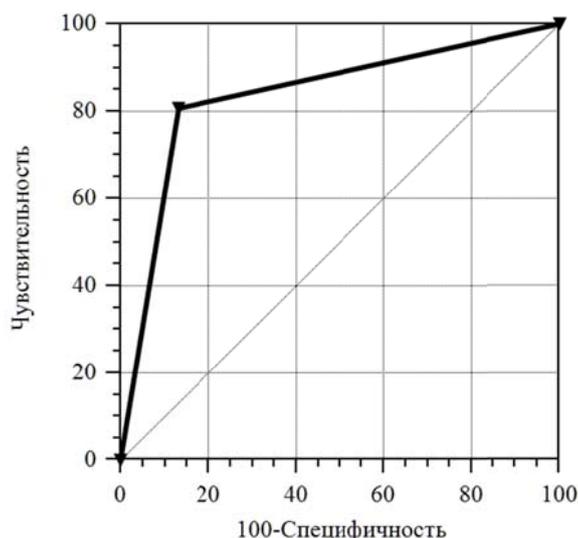
ставила 80,8 %, что больше в 6,1 раза, чем при ДУОМЖ — 13,2 %, ОШ — 27,7 (95 % ДИ [9,6–80,0]), $p < 0,001$. Метилирование двух и более генов при РМЖ встречалось в 57,7 % случаев, тогда как при ДУОМЖ — лишь в 5,3 % образцов, то есть частота при РМЖ была в 10,9 раза больше, ОШ — 24,6 (95 % ДИ [5,6–107,4]), $p < 0,001$.

Была проведена оценка диагностических характеристик панелей маркеров на основе анализа метилирования групп генов (таблица 3).

Панель на основе анализа метилирования одного или более генов из пяти по результатам ROC-анализа обладала наилучшими характеристиками. Площадь под характеристической кривой была равна 0,84. Чувствительность метода дифференциальной диагностики РМЖ на основе анализа метилирования одного или более генов из пяти составила 80,8 % при специфичности 86,8 % и точности 82,4 % (рисунок 2).

Таблица 3 — Диагностические характеристики панелей маркеров на основе анализа метилирования при патологии молочной железы

Состав панели	Площадь под кривой [95 % ДИ]	Чувствительность, % [95 % ДИ]	Специфичность [95 % ДИ]	Точность, %
Метилирование одного или более генов из девяти	0,61 [0,53–0,68]	92,3 [85,4–96,6]	29,0 [15,4–45,9]	75,4
Метилирование двух или более генов из девяти	0,77 [0,70–0,85]	76,0 [66,6–83,8]	79,0 [62,7–90,4]	76,8
Метилирование одного или более генов из пяти	0,84 [0,77–0,90]	80,8 [71,9–87,8]	86,8 [71,9–95,6]	82,4
Метилирование двух или более генов из пяти	0,76 [0,70–0,82]	57,7 [47,6–67,3]	94,7 [82,3–99,4]	67,6

Рисунок 2 — Соотношение между чувствительностью и специфичностью (ROC-кривая) для метода диагностики РМЖ на основе определения метилирования одного или более генов из пяти (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1*)

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что частота метилирования промоторных областей каждого из генов — *RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1* статистически значимо больше в образцах злокачественной опухолевой ткани по сравнению с таковой в образцах с доброкачественной патологией как среди пациентов с патологией предстательной железы, так и у пациенток с заболеваниями молочной железы. При этом в опухолевой ткани пациентов с РПЖ частота метилирования указанных генов значимо больше в сравнении с пациентками с РМЖ (*RARβ* — в 3,1 раза больше, *HIN1* — в 1,7 раза, *GSTP1* — в 4,8 раза, *APC* — в 1,9 раза, *CCND2* — в 1,5 раза). Между пациентами с ДГПЖ и пациентками с ДУОМЖ различия в частотах были значимыми лишь для двух из пяти генов (*RARβ* — в 8,8 раза больше и *HIN1* — в 4,4 раза больше).

Показано, что тестирование метилирования одних и тех же пяти генов (*RARβ*, *HIN1*, *CCND2*, *APC* и *GSTP1*) может быть использо-

вано в качестве дополнительной процедуры для дифференциальной диагностики как РПЖ, так и РМЖ. Однако критерии определения положительного результата теста при данных патологиях различны. При диагностике РПЖ в качестве положительного результата теста следует рассматривать наличие у пациента метилирования двух или более генов из пяти, чувствительность метода — 89,7 % при специфичности 76,9 % и точности 85 %. Для дифференциальной диагностики РМЖ наиболее эффективным является метод на основе определения в качестве положительного результата теста метилирования одного или более генов из пяти при чувствительности 80,8 %, специфичности 86,8 % и точности 82,4 %.

ЛИТЕРАТУРА

- Delpu Y, Cordelier P, Cho WC, Torrisani J. DNA methylation and cancer diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):15029-58. doi: 10.3390/ijms140715029.
- Perry AS, Foley R, Woodson K, Lawler M. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):357-77. doi: 10.1677/erc.1.01184.

3. Bastian PJ, Ellinger J, Wellmann A, Wernert N, Heukamp LC, Müller SC, et al. Diagnostic and prognostic information in prostate cancer with the help of a small set of hypermethylated gene loci. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4097-106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1832.
4. Long MD, Smiraglia DJ, Campbell MJ. The genomic impact of DNA CpG methylation on gene expression; relationships in prostate cancer. *Biomolecules.* 2017 Feb 14;7(1):1-20. doi: 10.3390/biom7010015.
5. Jovanovic J, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Mol Oncol.* 2010;4(3):242-54. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.002.
6. Xu J, Shetty PB, Feng W, Chenault C, Bast RC, Issa J-PJ, et al. Methylation of HIN-1, RASSF1A, RIL and CDH13 in breast cancer is associated with clinical characteristics, but only RASSF1A methylation is associated with outcome. *BMC Cancer.* 2012;12:243. doi: 10.1186/1471-2407-12-243.
7. Hoque MO, Feng Q, Toure P, Dem A, Critchlow CW, Hawes SE, et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4262-69. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3516.
8. Roupêt M, Hupertan V, Yates DR, Catto JWF, Rehman I, Meuth M, et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1720-25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2467.
9. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate.* 2016;76(12):1078-87. doi: 10.1002/pros.23191.
10. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, van der Kwast T, Sykes J, Zdravic D, Venkateswaran V, et al. Urinary DNA methylation biomarkers for non-invasive prediction of aggressive disease in patients with prostate cancer on Active Surveillance. *J Urol.* 2017;197(2):335-41. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.081.
11. Hoque MO, Feng Q, Toure P, Dem A, Critchlow CW, Hawes SE, et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4262-69. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3516.
12. Tao MH, Shields PG, Nie J, Millen A, Ambrosone CB, Edge SB, et al. DNA hypermethylation and clinicopathological features in breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):559-68. doi: 10.1007/s10549-008-0028-z.
13. Strand SH, Orntoft TF, Sorensen KD. Prognostic DNA methylation markers for prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):16544-76. doi: 10.3390/ijms150916544.
14. Силин АЕ, Мартинков ВН, Надыров ЭА, Пестриков ЕВ, Либуркин ОМ, Задорожнюк АА, и др. Сравнительный анализ статуса метилирования 11 генов-супрессоров в ткани предстательной железы пациентов с доброкачественной патологией, раком предстательной железы и лиц без патологии. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2012;4:92-8.
15. Силин АЕ, Мартинков ВН, Надыров ЭА, Мартыненко СМ, Родько ДБ. Частоты гиперметилирования промоторных областей генов-супрессоров при раке молочной железы. *Мед-Биол Проблемы Жизнедеятельности.* 2010;1:56-63.
2. Perry AS, Foley R, Woodson K, Lawler M. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):357-77. doi: 10.1677/erc.1.01184.
3. Bastian PJ, Ellinger J, Wellmann A, Wernert N, Heukamp LC, Müller SC, et al. Diagnostic and prognostic information in prostate cancer with the help of a small set of hypermethylated gene loci. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4097-106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1832.
4. Long MD, Smiraglia DJ, Campbell MJ. The genomic impact of DNA CpG methylation on gene expression; relationships in prostate cancer. *Biomolecules.* 2017 Feb 14;7(1):1-20. doi: 10.3390/biom7010015.
5. Jovanovic J, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Mol Oncol.* 2010;4(3):242-54. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.002.
6. Xu J, Shetty PB, Feng W, Chenault C, Bast RC, Issa J-PJ, et al. Methylation of HIN-1, RASSF1A, RIL and CDH13 in breast cancer is associated with clinical characteristics, but only RASSF1A methylation is associated with outcome. *BMC Cancer.* 2012;12:243. doi: 10.1186/1471-2407-12-243.
7. Hoque MO, Feng Q, Toure P, Dem A, Critchlow CW, Hawes SE, et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4262-69. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3516.
8. Roupêt M, Hupertan V, Yates DR, Catto JWF, Rehman I, Meuth M, et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1720-25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2467.
9. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate.* 2016;76(12):1078-87. doi: 10.1002/pros.23191.
10. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, van der Kwast T, Sykes J, Zdravic D, Venkateswaran V, et al. Urinary DNA methylation biomarkers for non-invasive prediction of aggressive disease in patients with prostate cancer on Active Surveillance. *J Urol.* 2017;197(2):335-41. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.081.
11. Hoque MO, Feng Q, Toure P, Dem A, Critchlow CW, Hawes SE, et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4262-69. doi: 10.1200/JCO.2005.01.3516.
12. Tao MH, Shields PG, Nie J, Millen A, Ambrosone CB, Edge SB, et al. DNA hypermethylation and clinicopathological features in breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):559-68. doi: 10.1007/s10549-008-0028-z.
13. Strand SH, Orntoft TF, Sorensen KD. Prognostic DNA methylation markers for prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):16544-76. doi: 10.3390/ijms150916544.
14. Silin A, Martinkov V, Nadyrov E, Pestrikov E, Liburkin O, Zadorozhnyuk A, et al. Comparative analysis of methylation status of suppressor genes in the prostate gland tissue in patients with benign pathology, prostate cancer and in patients without pathology. *Problemy Zdorov'ya i EHkologii.* 2012;4:92-8.
15. Silin A, Martinkov V, Nadyrov E, Martynenko S, Rodjko D. Frequencies of hypermethylation of promoter areas of genes-suppressors in patients with breast cancer. *Med-Biol Problemy Zhiznedeyatel'nosti.* 2010;1:56-63.

REFERENCES

1. Delpu Y, Cordelier P, Cho WC, Torrisani J. DNA methylation and cancer diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):15029-58. doi: 10.3390/ijms140715029.

Поступила 09.11.2018

УДК 616.728.13-007.17:617.546
АЛГОРИТМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СВЯЗОК ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ СИНДРОМЕ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ: ВОЗМОЖНОСТИ СОНОГРАФИИ

А. Н. Михайлов¹, А. М. Юрковский², И. В. Назаренко²

**¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: сформировать основные положения алгоритма лучевого исследования при синдроме боли в нижней части спины (синдроме БНЧС), вызванного патологией подвздошно-поясничной (ППС), задней длинной

крестцово-подвздошной (ЗДКПС) и крестцово-бугорной (КБС) связок, исходя из пределов и возможностей методов визуализации.

Материал. Проведен анализ данных рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и сонографии от 184 пациентов в возрастном диапазоне 19–79 лет с клиническими проявлениями синдрома БНЧС, вызванного патологией ППС, ЗДКПС и КБС.

Результаты. Определены возможности методов визуализации в оценке структурных изменений ППС, ЗДКПС и КБС. Сформированы основные положения алгоритма, позволяющего диагностировать синдром БНЧС, обусловленный патологией ППС, ЗДКПС и КБС.

Заключение. Выбор метода визуализации при синдроме БНЧС, обусловленном лигаментозом ППС, ЗДКПС и КБС, должен осуществляться с учетом пределов и возможностей МСКТ, МРТ и сонографии, что позволит сократить время диагностического поиска и снизить риск диагностических ошибок.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, подвздошно-поясничная связка, задняя длинная крестцово-подвздошная связка, крестцово-бугорная связка, сонография, МСКТ, МРТ.

Objective: to formulate the main points of the diagnostic algorithm in the lower back pain syndrome caused by pathology of the ilio-lumbar, posterior long sacroiliac, and sacrotuberal ligaments based on the limits and potential of visualization methods.

Material. Data of X-ray, multispiral computer tomography (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI) and sonography of 184 patients aged 19–79 with clinical manifestations of the lower back pain syndrome caused by pathology of the ilio-lumbar, posterior long sacroiliac, and sacrotuberal ligaments were analyzed.

Results. The potential of the visualization methods in the assessment of structural changes of the ilio-lumbar, posterior long sacroiliac, and sacrotuberal ligaments has been identified. The main points of the algorithm which makes it possible to diagnose the lower back pain syndrome, caused by pathology of ilio-lumbar, posterior long sacroiliac and sacrotuberal ligaments have been formulated.

Conclusion. The choice of the visualization method in the lower back pain syndrome, caused by ligamentosis of the ilio-lumbar, posterior long sacroiliac, and sacrotuberal ligaments must be made taking into account the limits and potential of MSCT, MRI and sonography, which will shorten the time of diagnostic search and reduce the risk of diagnostic errors.

Key words: lower back pain, iliolumbar ligament, long dorsal sacroiliac ligament, sacrotuberal ligament, sonography, MSCT, MRI.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2018 Oct-Dec; Vol 58 (4): 109-114

Algorithm of Radiological Diagnostics of Dystrophic Damage to Ligaments of the Lumbosacral Spine in the Lower Back Pain Syndrome: the Potential of Sonography

A.N. Mihailov, A.M. Yurkovskiy, I.V. Nazarenko

Введение

По одним данным в 70 % случаев [1], по другим — в 47 % [2] причиной возникновения синдрома боли в нижней части спины (синдрома БНЧС) является лигаментоз связок пояснично-крестцового отдела позвоночника, в частности, подвздошно-поясничной связки (ППС), задней длинной крестцово-подвздошной связки (ЗДКПС), крестцово-бугорной связки (КБС) [3]. Какого-либо системного подхода, учитывающего возможности различных методов визуализации применительно к лигаментозиндуцированному синдрому БНЧС, до сих пор не предложено, в связи с чем возникает необходимость в разработке соответствующего диагностического алгоритма.

Цель исследования

Сформировать алгоритм лучевой диагностики при синдроме БНЧС, обусловленном лигаментозом ППС, ЗДКПС и КБС, учитывающий пределы и возможности рентгенографии, МСКТ, МРТ и сонографии.

Материал и методы

Проведен анализ данных лучевых исследований 135 пациентов, в том числе 33 мужчин и

102 женщин в возрастном диапазоне 17–74 лет с синдромом БНЧС. Пациенты в зависимости от клинических проявлений были разделены на три группы: пациенты с вероятной патологией ППС, пациенты с вероятной патологией ЗДКПС и пациенты с вероятной патологией КБС.

Критерии включения в группу с вероятной патологией ППС: наличие жалоб на умеренные боли в области крыла подвздошной кости, усиливающиеся в асимметричных позах; наличие локальной боли у верхней задней ости крыла подвздошной кости при пальпации; отсутствие снижения/повышения глубоких рефлексов и отсутствие дизестезии либо гипестезии в корешковых дерматомах; положительные провокационные тесты (приведение согнутого под прямым углом бедра с давлением по оси бедра, ротационный тест).

Критерии включения в группу с вероятной патологией ЗДКПС: наличие жалоб на умеренные боли каудальнее задней верхней ости подвздошной кости, усиливающиеся в асимметричных позах; локальная боль по ходу связки при пальпации; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии или гипестезии в корешковых дерматомах.

Критерии включения в группу с вероятной патологией КБС: наличие жалоб на умеренные боли в области седалищного бугра, усиливающиеся в асимметричных позах; локальная боль при пальпации по ходу связки; отсутствие снижения глубоких рефлексов, отсутствие дизестезии/гипестезии в корешковых дерматомах; положительный провокационный тест (нарастание интенсивности боли по ходу связки при максимальном сгибании конечности).

Пациентам, включенным в исследование, были проведены рентгеноспондилография, МСКТ (компьютерный томограф BRightSpeed Elite), МРТ (магнитно-резонансный томограф Siemens MAGNETOM Avanto 1,5T) пояснично-крестцового перехода и сонография ППС, ЗДКПС и КБС (ультразвуковые сканеры Toshiba Aplio XG и Mindray DC 7).

Оценивались контуры связок (четкие/нечеткие), текстура связок (наличие/отсутствие фибриллярной текстуры), наличие/отсутствие гипозоногенных участков в связках, состояние костной ткани (остеопороз, остеосклероз, периостальная реакция) в области энтезов. Толщина связок ППС измерялась в области средней и латеральной трети, ЗДКПС — в области средней трети, КБС — в области дистальной трети. Далее определялась разница (в процентах) морфометрических параметров (толщина/объем) сопоставимых сегментов контралатеральных связок (симптоматическая/бессимптомная сторона) [3–9]. Диагноз верифицировался путем адресного (под сонографическим контролем) введения 2 % раствора лидокаина в область ППС, ЗДКПС и КБС.

Методы статистического анализа: ROC-анализ (чувствительность, специфичность, тест Юдена, качество прогностической модели).

Результаты и обсуждение

Инцидентность диспластических изменений элементов позвоночного столба, создающих предпосылки к перегрузке ППС, ЗДКПС и КБС у пациентов исследованной группы, была следующей: аномалия тропизма (L_{IV-LV}/L_V-S_1) — 30 %/36 %, асимметрия суставных отростков (L_V-S_1) — 3,3 %, спондилолиз (L_{IV-LV}/L_V-S_1) — 10 %/6 %, спондилолистез (L_{IV-LV}/L_V-S_1) — 3,3 %/6,6 %, переходный позвонок (люмбализация) — 11,1 %.

Характер структурных изменений, выявленных различными методами визуализации у пациентов с синдромом БНЧС, обусловленным лигаментозом ППС

Изменения, выявленные при рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника: дистрофические изменения, создающие предпосылки к антеролистезу L_V и функциональной перегрузке ППС (хондроз межпозвоночного диска, остеохондроз); дисплазии, созда-

ющие предпосылки к антеролистезу L_V и функциональной перегрузке ППС (дисплазии суставных фасеток на уровне L_V-S_1 , спондилолиз L_V).

Выявленные ограничения метода: невозможность визуализации ППС (последнее оказалось возможным только у двух пациентов с оссифицированной ППС).

Изменения, выявленные при сонографии: нечеткость контуров связки (индекс Юдена — 0,5, чувствительность — 83 %, специфичность — 67 %); исчезновение фибриллярной текстуры (индекс Юдена — 0,89, чувствительность — 76 %, специфичность — 67 %); гипозоногенные участки (индекс Юдена — 0,61, чувствительность — 96 %, специфичность — 64 %); кальцинаты в области латерального энтеза; утолщение (≥ 30 %) связки в области средней и/или латеральной трети на симптоматической стороне (индекс Юдена — 0,71, чувствительность — 77 %, специфичность — 96 %).

Выявленные ограничения метода: для большинства пациентов — невозможность использования высокочастотного датчика для оценки структуры (отсюда недооценка выраженности дистрофических изменений); невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза.

Изменения, выявленные при МСКТ: дистрофические изменения, создающие предпосылки к антеролистезу L_V и функциональной перегрузке ППС (хондроз межпозвоночного диска, остеохондроз); увеличение толщины/объема на симптоматической стороне относительно бессимптомной (показатели чувствительности и специфичности оказались малоотличимыми от показателей сонографии); кальцинаты в области, сопредельной с латеральными энтезами; изменения костной ткани вблизи энтезов (остеопороз, остеосклероз, периостальная реакция).

Выявленные ограничения метода: невозможность оценки структуры ППС (предел возможностей — визуализация кальцинатов в области энтезов).

Изменения, выявленные при МРТ: дистрофические изменения, создающие предпосылки к антеролистезу L_V и функциональной перегрузке ППС (хондроз межпозвоночного диска, остеохондроз); увеличение толщины связки на симптоматической стороне (показатели индекса Юдена, чувствительности и специфичности оказались аналогичными показателям сонографии).

Выявленные ограничения метода: невозможность использования для большинства пациентов высокочастотного датчика в целях оценки структуры (отсюда недооценка выраженности дистрофических изменений); невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза.

С учетом вышеизложенного предлагаемая последовательность действий при подозрении на ППС-индуцированный синдром БНЧС будет следующей:

— при превышении толщины/объема связки на симптоматической стороне более чем на 30 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз ППС;

— при превышении толщины/объема связки на симптоматической стороне менее чем на 30 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз ППС только при выявлении следующих трех признаков: нечеткости контуров связки, исчезновения фибриллярной текстуры, гипозоногенных участков на отрезке, сопредельном с энтезом; при наличии изменений, предполагающих функциональную перегрузку ППС и отсутствии данных о структуре связки (например, при невозможности оценить эхоструктуру из-за избыточного веса/ожирения) — диагностируют лигаментоз на симптоматической стороне только при более чем 30-процентном превышении ее параметров над параметрами контрлатеральной связки и обязательном отсутствии утолщения гомолатеральных ЗДКПС и КБС;

— при отсутствии диагностически значимого утолщения ППС на симптоматической стороне — диагностируют лигаментоз ППС только при положительном эффекте диагностической блокады (критерий: интенсивность боли должна уменьшиться сразу же после введения 2 мл 2 % раствора лидокаина в область латеральной трети ППС под сонографическим контролем) [3, 6, 9].

Характер структурных изменений, выявленных различными методами визуализации у пациентов с синдромом БНЧС, обусловленным лигаментозом ЗДКПС

Изменения, выявленные при рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника: изменения, создающие предпосылки к ретролистезу и, соответственно, к функциональной перегрузке ЗДКПС (хондроз межпозвоночных дисков, остеохондроз, дисплазии суставных отростков).

Выявленные ограничения метода: невозможность визуализации ЗДКПС.

Изменения, выявленные при сонографии: нечеткость контуров связки (индекс Юдена — 0,83, чувствительность — 94 %, специфичность — 89 %), исчезновение фибриллярной текстуры (индекс Юдена — 0,7, чувствительность — 81 %, специфичность — 88 %), гипозоногенные участки (индекс Юдена — 0,61, чувствительность — 79 %, специфичность — 82 %); утолщение связки (≥ 20 %) в области

средней или проксимальной трети на симптоматической стороне (индекс Юдена — 0,82, чувствительность — 82 %, специфичность — 96 %); кальцинаты в области проксимальной трети и/или в области проксимального энтеза; зоны повышенной звукопроводимости в месте прикрепления связки к кости (сонографический эквивалент остеопороза).

Выявленные ограничения метода: невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза.

Изменения, выявленные при МСКТ: дистрофические изменения (хондроз межпозвоночного диска, остеохондроз), создающие предпосылки к ретролистезу, контрнугации крестца и, соответственно, к функциональной перегрузке ЗДКПС; кальцинаты (в области проксимального энтеза); изменения костной ткани в области, сопредельной с проксимальным энтезом (остеопороз, остеосклероз, периостальная реакция).

Выявленные ограничения метода: невозможность оценки структуры (предел возможностей — визуализация кальцинов в области проксимального энтеза).

Изменения, выявленные при МРТ: дистрофические изменения, создающие предпосылки к ретролистезу и контрнугации крестца и, как следствие, к функциональной перегрузке ЗДКПС (хондроз, остеохондроз).

Выявленные ограничения метода: невозможность оценки структуры ЗДКПС; невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза.

С учетом вышеизложенного предлагаемая последовательность действий при подозрении на ЗДКПС-индуцированный синдром БНЧС будет следующей:

— при превышении толщины связки в области средней трети на симптоматической стороне более чем на 20 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз ЗДКПС;

— при превышении толщины связки на симптоматической стороне менее чем на 20 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз ЗДКПС только при наличии следующих трех признаков: нечеткости контуров связки, исчезновения фибриллярной текстуры и множественных гипозоногенных участков в пределах связки;

— при отсутствии диагностически значимого утолщения ЗДКПС на симптоматической стороне, нечеткости контуров и «смазанности» текстуры связки — диагностируют лигаментоз ЗДКПС только при положительном эффекте диагностической блокады (критерий: интенсивность боли должна уменьшиться сразу же после введения под сонографическим контро-

лем 2 мл 2% раствора лидокаина в область средней трети ЗДКПС);

— при отсутствии эффекта от диагностической блокады, отсутствии диагностически значимого утолщения ЗДКПС и наличии «смазанности» текстуры — МРТ (для исключения сакроилеита) [4, 7, 9].

Характер структурных изменений, выявленных различными методами визуализации у пациентов с синдромом БНЧС, обусловленным лигаментозом КБС

Изменения, выявленные при рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника: дистрофические и диспластические изменения (хондроз межпозвонковых дисков, остеохондроз, спондилолистез, гиперлордоз), создающие предпосылки к нутации крестца и функциональной перегрузке КБС.

Выявленные ограничения метода: невозможность визуализации КБС (последнее оказалось возможным только у пяти пациентов с частично оссифицированной КБС).

Изменения, выявленные при сонографии: нечеткость контуров связки (индекс Юдена — 0,73, чувствительность — 95 %, специфичность — 78 %), исчезновение фибриллярной текстуры (индекс Юдена — 0,69, чувствительность — 71 %, специфичность — 97 %), гипохогенные участки (индекс Юдена — 0,66, чувствительность — 90 %, специфичность — 76 %); утолщение связки в области средней или проксимальной трети; кальцинаты в области дистальной трети и/или в области дистального энтеза; зоны повышенной звукопроводимости в месте прикрепления связки к седалищному бугру.

Выявленные ограничения метода: невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза (суждения о наличии остеопороза, периостальной реакции и остеосклероза были только предположительными).

Изменения, выявленные при МСКТ: дистрофические изменения (хондроз межпозвонковых дисков, остеохондроз), создающие предпосылки к антеролистезу, нутации крестца и, соответственно, к функциональной перегрузке КБС; кальцинаты (в области дистальной трети и в области дистального энтеза); изменения костной ткани в зоне, сопредельной с проксимальным энтезом (остеопороз, остеосклероз, периостальная реакция).

Выявленные ограничения метода: невозможность оценки структуры (предел возможностей — визуализация кальцинов в области, сопредельной с проксимальным энтезом).

Изменения, выявленные при МРТ: дистрофические изменения, создающие предпосылки к контрнутации крестца L_v и функциональной перегрузке ЗДКПС (хондроз межпозвонковых дисков, остеохондроз); утолщение КБС.

Выявленные ограничения метода: невозможность оценки структуры; невозможность точной оценки структурных изменений костной ткани в зоне энтеза.

С учетом вышеизложенного предлагаемая последовательность действий при подозрении на КБС-индуцированный синдром БНЧС будет следующей:

— при превышении толщины связки в области средней трети на симптоматической стороне более чем на 20 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз КБС;

— при превышении толщины связки на симптоматической стороне менее чем на 20 % относительно сопоставимого сегмента контрлатеральной связки — диагностируют лигаментоз КБС только при наличии следующих трех признаков: нечеткости контуров связки, исчезновения фибриллярной текстуры и гипохогенной зоны на участке, сопредельном с дистальным энтезом;

— при отсутствии диагностически значимого утолщения КБС на симптоматической стороне — диагностируют лигаментоз КБС только при положительном эффекте диагностической блокады (критерий: интенсивность боли должна уменьшиться сразу же после введения под сонографическим контролем 1–2 мл 2 % раствора лидокаина в область, сопредельную с дистальным энтезом) [5, 8, 9].

Заключение

Выбор метода визуализации при синдроме БНЧС, обусловленном лигаментозом ППС, ЗДКПС и КБС, должен осуществляться с учетом пределов и возможностей МСКТ, МРТ и сонографии:

— для оценки морфометрических параметров ППС методами первого ряда являются МСКТ (морфометрия, оценка зон энтезов) и МРТ (морфометрия), методом второго ряда — сонография (оценка структуры и морфометрия);

— для оценки морфометрических параметров ЗДКПС методом первого ряда является сонография (оценка структуры и морфометрия);

— для оценки морфометрических параметров КБС методом первого ряда является сонография (оценка структуры и морфометрия), методом второго ряда — МРТ (морфометрия).

Соблюдение предложенного алгоритма позволит сократить время диагностического поиска и снизить риск диагностических ошибок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maus T. Imaging the back pain patient. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21(4):725-66. doi: 10.1016/j.pmr.2010.07.004.
2. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys Ther* 2013;93(1):32-40. doi: 10.2522/ptj.20120216.

3. Юрковский АМ, Коропо АВ. Диагностическое значение морфометрических параметров подвздошно-поясничных связок и изменений костной ткани в зонах энтезов, по данным КТ у пациентов с синдромом боли в нижней части спины. *Журн ГрГМУ*. 2012;4:54-57.

4. Назаренко ИВ, Юрковский АМ. Толщина задней длинной крестцово-подвздошной связки у пациентов без клинических проявлений синдрома боли в нижней части спины. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2017;3(53):24-28.

5. Юрковский АМ, Бобович НВ. Толщина крестцово-бугорной связки у пациентов без клинических проявлений синдрома боли в нижней части спины. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2017;3(53):28-31.

6. 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.

7. 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.

8. Юрковский АМ, Аникеев ОИ, Ачинович СЛ. Дистрофические изменения крестцово-бугорной связки: сонографические и гистологические параллели (in vitro). *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2015;3(45):33-37.

9. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Кушнеров АИ. Подвздошно-поясничные, задние длинные крестцово-подвздошные и крестцово-бугорные, связки в различные возрастные периоды: сонографические и гистологические сопоставления. *Мед Журн*. 2015;3:137-40.

REFERENCES

1. Maus T. Imaging the back pain patient. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;21(4):725-66. doi: 10.1016/j.pmr.2010.07.004.

2. Cook CE, Learman KE, O'Halloran BJ, Showalter CR, Kabaz VJ, Goode AP, Wright AA. Which prognostic factors for low back pain are generic predictors of outcome across a range of recovery domains? *Phys Ther*. 2013;93(1):32-40. doi: 10.2522/ptj.20120216.

3. Yurkovsky AM, Koropo AV. Diagnosticheskoye znacheniy morfometricheskikh parametrov podvzdoshno-poyasnichnykh svyazok i izmeneny kostnoy tkani v zonakh entezov, po dannym KT u patsiyentov s sindromom boli v nizhney chaste spiny. *Zhurn GrG-MU*. 2012;4:54-57. (in Russ.)

4. Nazarenko IV, Yurkovskiy AM. Tolshhina zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svyazki u pacientov bez klinicheskikh proyavleniy sindroma boli v nizhney chaste spiny. *Problemy zdorovia i ehkologii*. 2017;3(53):24-28. (in Russ.)

5. Yurkovskij AM, Bobovich NV. Tolshhina krestcovo-bugornoj svyazki u pacientov bez klinicheskikh proyavleniy sindroma boli v nizhney chaste spiny. *Problemy zdorovia i ehkologii*. 2017;3(53):28-31. (in Russ.)

6. Yurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmeneniy podvzdoshno-poyasnichnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavleniya (in vitro). *Voennaya medicina*. 2014;66-69. (in Russ.)

7. Mihajlov AN, Yurkovskij AM, Achinovich SL. Vozmozhnosti sonografii v ocenke vyrazhennosti distroficheskikh izmeneniy zadnej dlinnoj krestcovo-podvzdoshnoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavleniya (in vitro). *Izvestiya NAN Belarusi Ser Med Nauk*. 2014;4:9-13. (in Russ.)

8. Yurkovskij AM, Anikeev OI, Achinovich SL. Distroficheskie izmeneniya krestcovo-bugornoj svyazki: sonograficheskie i gistologicheskie paralleli (in vitro). *Problemy Zdorovia i Ehkologii*. 2015;3(45):33-37. (in Russ.)

9. Yurkovskij AM, Achinovich SL, Kushnerov AI. Podvzdoshno-pojasnichnye, zadnie dlinnye krestcovo-podvzdoshnye i krestcovo-bugornye, svyazki v razlichnye vozrastnye periody: sonograficheskie i gistologicheskie sopostavleniya. *Med Zhurn*. 2015;3:137-40.

Поступила 20.09.2018

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 3 см, сверху и снизу 2,0 см, справа 1 см. Текстовый редактор Microsoft Word 97 и выше. Шрифт Times New Roman, 14.

4. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы **8–10 страниц** (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций **до 15 страниц**.

5. Вначале пишутся УДК, название статьи, инициалы и фамилия авторов, учреждение, которое представило статью. Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом.

6. Перед текстом статьи печатается **структурированный реферат**, включающий разделы: «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение» на русском и английском языке и ключевые слова (не более 6) на русском языке. Затем название статьи, фамилии авторов, официальное название учреждений, в которых выполнялась работа, название статьи, реферат и ключевые слова на английском языке (100–150 слов).

7. Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

Структура основной части обзорных статей определяется авторами.

8. После информации на английском языке перед текстом самой статьи дается описание статьи для цитирования на английском языке. Перед описанием указывается Forcitation, и дается полное описание данной статьи для цитирования на англ. языке. В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] начиная с 7 автора.

9. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

10. Текст статьи печатается с **обязательным выделением следующих разделов**: «Введение» (краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулирована и обоснована цель работы), основная часть: «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение», завершаемое четко сформулированными выводами, список использованной литературы. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими данными.

11. В разделе «**Заключение**» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

12. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

13. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

14. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

15. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) **рисунками высокого качества**. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

16. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Представляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особен-

ности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

17. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouverstyle (стиль Ванкувера), пример оформления библиографии на сайте. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Только при наличии более 6 авторов разрешается указать [и др.] с 7 автора. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т. к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

18. Авторы статей должны подавать список литературы в двух вариантах: в разделе ЛИТЕРАТУРА на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), и отдельным блоком в разделе REFERENCES тот же список литературы в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Цитирование русскоязычного источника приводят в транслитерации.

19. Обязательными в статье являются ссылки на работы последних лет, включая ссылки на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, WebofScience и др.).

20. К статье прилагаются на русском и иностранном языке:

- сведения об авторах: Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение;
- контактная информация для корреспонденции: почтовый и электронный адрес и номера телефонов организации.

21. Статья должна быть изложена на русском или английском языке для иностранных авторов.

22. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

23. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

24. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил. Надпись на диске должна содержать Ф.И.О. автора и название статьи.

25. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть **визирована всеми авторами**. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

26. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

27. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

28. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

29. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

30. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи.

31. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

32. **Обязательное наличие отчета** (выписки) о проверке публикации на **заимствование** (антиплагиат).

Уважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что правила для авторов соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к научным изданиям, в которых должны быть опубликованы результаты научных исследований.

Рукописи, не соответствующие требованиям, редакцией не принимаются.